

ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

M. v. PFAUNDLER
MÜNCHEN

A. SCHITTENHELM
MÜNCHEN

VIERUNDSECHZIGSTER BAND

ERSTER TEIL

MIT 101 ABBILDUNGEN



BERLIN
SPRINGER-VERLAG
1944

ISBN-13: 978-3-642-88825-0 e-ISBN-13: 978-3-642-90680-0
DOI: 10.1007/978-3-642-90680-0

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

COPYRIGHT 1944 BY SPRINGER-VERLAG OHG. IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1944

Inhaltsverzeichnis zum Ersten Teil.

	Seite
I. <i>Mumme</i> , Dr. <i>C.</i> , Die sogenannte Pleuritis exsudativa idiopathica. Mit 5 Abbildungen	1
II. <i>Gukelberger</i> , Privatdozent Dr. <i>M.</i> Die atemphysiologischen Wirkungen der verschiedenen Körperlagen und ihre Bedeutung für die Therapie. Mit 3 Abbildungen	47
III. <i>Keilhack</i> , Dr. <i>H.</i> Über die pathologischen Eiweißreaktionen im Blut- serum und ihre Beziehungen zum Serumeiweißbild. Mit 14 Abbildungen	98
IV. <i>Hotz</i> , Privatdozent Dr. <i>H. W.</i> Lebercirrhose und Hämatopoese. Mit 17 Abbildungen	198
V. <i>Stodtmeister</i> , Professor Dr. <i>R.</i> und Dr. <i>M. Weber</i> . Leukämie und Schwan- gerschaft	285
VI. <i>Simon</i> , Dr. med. habil. <i>H. A.</i> Anwendung und Bedeutung der Blutüber- tragung im Kindesalter. Mit 14 Abbildungen	312
VII. <i>Gsell</i> , Dr. <i>O.</i> Klinische Ergebnisse der Chemotherapie durch Sulfon- amide. Mit 29 Abbildungen	406
VIII. <i>Büchmann</i> , Dozent Dr. <i>P.</i> Eisenresorption und Klinik. Mit 19 Abbildungen	505
IX. <i>Piechl</i> , Dr. <i>N.</i> Der Monocyt	625

Das Namen- und Sachverzeichnis wird dem Zweiten Teil beigegeben.

Inhalt des Zweiten Teils.

Apitz, Professor Dr. *K.*, Die intravitale Blutgerinnung. Teil IV. Die Thrombose.

Brackhage, Dr. *G.*, Untersuchungen zur Harnfarbe im Kindesalter.

zu Jeddeloh, Dozent Dr. med. habil. *B.*, Pathogenese der Nierenschädigungen bei Hämoglobinurien und Myoglobinurien.

Oettel, Dozent Dr. *H.*, Degenerative Nierenerkrankungen.

Schmidt-Voigt, Dr. *J.*, Das Körperbild im Reifungsalter.

Schulten, Professor Dr. *H.*, Tularämie.

Zaribnicky, Professor Dr. *F.*, Die Frauenmilch, ihre Eigenschaften und Zusammensetzung.

Inhalt der Bände 51—64.

Namenverzeichnis.

Sachverzeichnis.

I. Die sogenannte Pleuritis exsudativa idiopathica^{1, 2}.

Von

Carl Mumme-Hamburg³.

Mit 5 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	1
I. Ätiologie	7
II. Entstehung und Stellung der Pleuritis im Ablauf der Tuberkulose	23
III. Klinik	27
IV. Behandlung	31
V. Prognose	41
VI. Zusammenfassung	44

Literatur.

- Allard, H.*: Über die tuberkulösen Folgezustände der Pleuritis idiopathica. Beitr. Klin. Tbk. **16**, 205 (1910).
- Allbut, Cl.*: Relations to pleuresy to tubercle. Lancet **1912 II**, 1485.
- Alexander, H.*: Die Pleuritis (Monographie). Leipzig: G. Thieme 1938.
- Grenzen und Fehlerquellen der Röntgendiagnostik der Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **81**, 76 (1932).
- Ameuille, P.*: Tuberkulöse Pleuritis und Lungentuberkulose. Arch. Méd. mil. **87**, 476 (1927).
- Anders, H. E.*: Die Pathogenese der Altersphthise. Verh. dtsh. Ges. Path., Wiesbaden **1928**, 406.
- Arborelius, M.*, u. *Y. Akerrén*: Beitrag zur Kenntnis der Pathogenese der exsudativen Pleuritis. Acta med. scand. (Stockh.) **66**, 61 (1927).
- Arloing*: zit. nach *Wallgren*.
- Armauer-Hansen*: Pleurit og Lungetuberkulose. Med. Rev. (Bergen) **1908**.
- Arnold*: Über das Vorkommen lymphatischen Gewebes in den Lungen. Virchows Arch. **80** (1880).
- Aschoff, A.*: Zur Ätiologie der serösen Pleuritis. Z. klin. Med. **29**, 440 (1896).
- Über den phthisischen Reinfekt der Lungen. Klin. Wschr. **1929 I**, 1.
- Über den Begriff der allergischen Krankheiten. Med. Klin. **1935 I**, 1.
- Bacmeister, A.*: Die Behandlung der Pleuritis und des Pleuryempyems. Münch. med. Wschr. **1922 II**, 1248.
- Baginsky, A.*: Über die Beziehungen der serösen Pleuritis der Kinder zur Tuberkulose Internat. Beiträge z. inneren Medizin, Festschrift für E. v. Leyden. Berlin 1902.

¹ Eingereicht als Habilitationsschrift bei der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität Hamburg.

² Meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. *E. Reye*, in dankbarer Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

³ Leitender Oberarzt der Medizinischen Poliklinik des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg.

- Bandelier u. Röpke*: Die Klinik der Tuberkulose. 5./6. Aufl. 1924.
- Bentivoglio, G. C.*: Beitrag zur Behandlung der serösen Pleuritis im Kindesalter. *Clin. pediatr.* **10**, 583 (1928).
- Berg, Gunnar*: Sind früher durchgemachte Pleuritis und Erythema nodosum von Einfluß auf die Prognose der Lungentuberkulose? Ein Beitrag zur Frage über das Vorkommen von erworbener Immunität und über die Bedeutung der Tuberkulinreaktion in prognostischer Hinsicht. *Das Gotenburger Material 1910—1934. Beitr. Klin. Tbk.* **98**, 1 (1942).
- Berger, W., u. K. Hansen*: Allergie. Ein Lehrbuch in Vorlesungen. Leipzig 1940.
- Borelius, R.*: Über die Frage der Pleuritis und Lungentuberkulose. *Acta med. scand.* (Stockh.) **79**, 391 (1933).
- Braeuning, H., u. Fr. Redeker*: Die hämatogene Lungentuberkulose des Erwachsenen. *Tbk.bibl. Nr 38. Leipzig: J. A. Barth* 1931.
- Bratt, J. F., et G. Ingebrigtzen*: Une étude statistique sur la pleurésie. *Acta med. scand.* (Stockh.) **77**, 339 (1932).
- Brauer, L.*: Pers. Rücksprache.
- Bruns, O., u. W. Ewig*: Erkrankungen der Pleura. In *Kraus-Brugsch*: *Spez. Pathol. u. Therapie* **3**, 431 (1924).
- Burgmann*: Pers. Rücksprache.
- Carellas, T.*: Die postpleuritische Tuberkulose. Die Pleuritis exsudativa im Formenkreis der Lungentuberkulose. *Z. Tbk.* **85**, 245 (1940).
- Carstensen, B.*: Tuberculosis exsudativa acuta. *Nord. Med.* (Stockh.) **1940**, 1810. Engl. Zusammenfassung.
- Chauvet*: De la pleurésie précédant le debut de la tuberculose pulmonaire. *Lyon méd.* **1885**.
- Cobet, R.*: Die Behandlung der Pleuritis. *Z. Tbk.* **50**, 198 (1928).
- Die Pleuritis exsudativa und ihre Therapie. (Bemerkungen zur gleichnamigen Arbeit von *Waitz* in Heft 12, 1941 ds. Zschr.) *Dtsch. Tbk.bl.* **1942**, 89.
- Conradi*: zit. nach *Carellas*.
- Corper, H. J., u. O. B. Rensch*: Die Absorption von Gummi arabicum von der Pleurahöhle aus bei gesunden und kranken Kaninchen. *Amer. Rev. Tbc.* **4** (1920).
- Dissmann, E.*: Untersuchungen über die regionale Verteilung von Leukozyten und Tuberkelbacillen in Pleuraexsudaten. *Klin. Wschr.* **1942**, Nr. 16.
- Doerfler, H.*: Die Pleuritis. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1534.
- Eckerström, Sten*: Über Erythema nodosum und Pleuritis exsudativa in der Krankengeschichte der Lungentuberkulose. *Acta tbc. scand.* (Kopenh.) **6**, 78 (1932).
- Eichhorst, H.*: *Handb. d. spez. Pathologie u. Therapie* **1**. 6. Aufl. Berlin 1904.
- Engel, St.*: Zur Klinik der Kindertuberkulose. *Mschr. Kinderheilk.* **29**, 393 (1925).
- Eppinger*: zit. nach *Weber*.
- Ernst*: Jahreszeiten und Tuberkulose. *Med. Klin.* **1929**, 1820.
- Fraenkel, A.*: Zur Klinik der Lungen- und Pleurageschwülste (Endothelioma pleurae). *Dtsch. med. Wschr.* **1911**, 531.
- Frederiksen, J. A.*: Studien über Pleuritis exsudativa. *Erg. ges. Tbk.forsch.* **6**, 610 (1934).
- Furlan, T.*: Pleuritis exsudativa im Rahmen des allergischen Geschehens. *Beitr. Klin. Tbk.* **84**, 215 (1934).
- Goldstein, M.*: Über den günstigen Einfluß der Pleuritis auf den Verlauf der Lungentuberkulose. *Wien. klin. Wschr.* **1934 II**, 1262.
- Grau, H.*: Zur Entstehung der Pleuritis exsudativa initialis bei Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1918**, 1272.
- Greuel, W.*: Über die Beurteilung des Zustandsbildes der Pleuritis exsudativa. *Med. Klin.* **1925 II**, 1080.
- Grober, J. A.*: Die Resorptionskraft der Pleura. *Beitr. path. Anat.* **30**, 267 (1901).
- Gsell, O.*: Zur Klinik der Pleuritis exsudativa mit besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zur Tuberkulose und zum Lebensalter. *Beitr. Klin. Tbk.* **75**, 701 (1930).
- Guggenheimer, H.*: Zur Erklärung der günstigen Einwirkung von Pleuraexsudaten auf die Lungentuberkulose im speziellen bei künstlichem Pneumothorax. *Beitr. Klin. Tbk.* **40**, 115 (1919).

- Häutemann, M.*: Die sogenannte idiopathische Pleuritis exsudativa tuberculosa. Z. Tbk. **52**, 483 (1929).
- Hamburger, Fr.*: [1] Jahreszeitliche Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit. Münch. med. Wschr. **1920 I**, 398.
- [2] Die Tuberkulose des Kindesalters. Leipzig-Wien 1912.
- Hampeln, P.*: Über die ersten Anzeichen mediastinaler Neubildungen. Dtsch. med. Wschr. **1921 II**, 1052.
- Hedinger, E.*: Z. angew. Anat. **4** (1920); zit. nach *Schottmüller*.
- Hegler, C.*: Disk.-Bermerk. zum Vortrag von *Mumme*: Zur Diagnose, Therapie und Prognose der Pleuraergüsse im Ärztl. Verein Hamburg 3. V. 1938. Klin. Wschr. **1938**, 1495 u. pers. Aussprache.
- Heller, A.*: Über subpleurale Lymphdrüsen. Zugleich ein Beitrag zur Lehre von den Staubinhalationskrankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. **55**, 141 (1895).
- Hartwich, A.*: Statistische Mitteilungen über Miliartuberkulose. Virchows Arch. **237**, 196 (1922).
- Hochstetter, F.*: [1] Über Pleuritis exsudativa. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1865.
- [2] Pleuritis und Lungentuberkulose. Die Bedeutung ihres ursächlichen Zusammenhangs für den behandelnden und begutachtenden Arzt. Z. Tbk. **74**, 86 (1935).
- Hofbauer, L.*: Atmungspathologie und -therapie. Berlin: Springer 1940.
- Hohn, J.*: Vierjährige Erfahrung mit der Kultur des Tuberkelbacillus zur Diagnose der Tuberkulose. Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1120.
- Holmgren*: zit. nach *Karlson Kallner*.
- Huber, H. G.*: Zur Klinik der paratuberkulösen serösen Pleuritis. Z. Kinderheilk. **47**, 169 (1929).
- Hübschmann, P.*: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Beiheft 5 zu Beitr. Klin. Tbk. **1928**, 284.
- Jacobäus*: zit. nach *Karlson Kallner*.
- Jakob-Pannwitz*: Entstehung und Bekämpfung der Lungentuberkulose **1** 333. Leipzig 1901.
- Karlson Kallner, Sixten*: Über die Prognose der exsudativen Pleuritis. Acta med. scand. (Stockh.) **92**, 549 (1937).
- Kleinschmidt, H.*: Die perifokalen Entzündungen. In *C. Pirquet* und *St. Engel*: Handb. der Kindertuberkulose **1**, 502 (1930).
- Klinge, F.*: Über Begriff des „Rheumatischen“ vom pathologisch-anatomischen und allgemein-pathologischen Standpunkt. Ber. Verh. sächs. Akad. Wiss. Leipzig, math.-physik. Kl. **83**, 201 (1931).
- Klotz, M.*: Über Kindertuberkulose. Neue deutsche Klinik **12**, 201. Berlin 1934.
- Knauer, H.*: Die tuberkulöse Pleuritis im Kindesalter. Z. Tbk. **50**, 403 (1928).
- Koch, H.*: Über Pleuritis exsudativa serosa tuberculosa. Med. Klin. **1936 II**, 959.
- Königer, H.*: [1] Neuere Forschungen über die Beziehungen zwischen Pleuritis und Tuberkulose. Tuberculosis (Berl.) **12**, 525 (1913).
- [2] Beiträge zur Klinik und Therapie der tuberkulösen Pleuritis. I. Über die Wirkung der Pleuritis auf die Grundkrankheit. Z. Tbk. **17**, H. 6 (1911).
- [3] Z. Tbk. **18**, H. 5 (1912). II. Mitt. nach *Schröder*.
- Koester, H.*: Pleuritis und Tuberkulose. Z. klin. Med. **73**, 460 (1911).
- Koester, Fr.*: Die Pleuritis im tuberkulösen Geschehen. Prakt. Tbk.bl. **1930**, H. 10, 148.
- Konzelmann, R.*: Über den Einfluß pleuritischer Exsudate auf den Verlauf der Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **10**, 373 (1908); zit. nach *Schröder*.
- Korach, S.*: Über seroalbuminöse Expektoration bei Punktion pleuritischer Exsudate. Berl. klin. Wschr. **1919 I**, 412.
- Kraemer*: Ätiologie und spezifische Therapie der Tuberkulose. Stuttgart 1914.
- Kreutzberg, W.*: Zur Behandlung von Pleuraergüssen. Beitr. Klin. Tbk. **98**, 160 (1942).
- Kuhlmann, Fr.*: Der röntgenologische Nachweis der Tuberkulose bei der Pleuritis exsudativa. Med. Klin. **1938 I**, 746.
- Laennec*: Traité d'auscultation médicale des maladies des poumons et du cœur.
- Landau, A., J. Class* u. *M. Markson*: Klinische Studie über die Pleuritis serofibrinosa und über ihre Ätiologie. Ann. Méd. **29**, 41 (1931).
- Landouzy*: Gaz. Hôp **1884** — Rev. Méd. **1886**.

- Lassen, O.*, u. *K. Kjaergaard*: Pleuritis exsudativa. Verh. jütl. med. Ges. **1935/36**, 144.
- Lenk, R.*: Die Diagnostik der intrathorakalen Tumoren und ihre Differentialdiagnose (Monographie). Wien: Springer 1929.
- Lichtwitz, L.*: Klinische Chemie. 2. Aufl. Berlin 1930.
- Liebermeister, G.* [1] Pleuritis, Meningitis und Peritonitis in den verschiedenen Stadien der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **64**, 301 (1926).
- [2] Die Prognose der Pleuritis exsudativa. Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 1072.
- Livierato, S.*, u. *E. Crossonini*: Untersuchungen über die tuberkulösen Exsudate beim Menschen und ihre Beziehungen zur Immunität. Zbl. Bakter. I Orig. **58**, 139 (1911).
- Lommel, F.*: Über Frühpunktion der exsudativen Pleuritis. Münch. med. Wschr. **1933 I**, 839.
- Lüders*: Über das Vorkommen von subpleuralen Lymphdrüsen. Inaug.-Diss. Kiel 1892.
- Matthes, M.*, u. *H. Curschmann*: Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 6. Aufl. Berlin 1929.
- Matthies, Th.*: [1] Praktische Ergebnisse mit der Tuberkelbacillenzüchtung nach *Hohn*. Klin. Wschr. **1928 I**, 351.
- [2] Weitere Erfahrungen bei Züchtung von Tuberkelbacillen. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 84 (1930).
- May, W.*: Die Stellung der Pleuritis im klinischen Bild der Tuberkulose. Z. Tbk. **50**, 131 (1928).
- Mayerhofer, E.*: Tuberkulöse Pleuritis und Bauchtuberkulose. In *St. Engel* und *C. Pirquet*: Handb. der Kindertuberkulose **1**, 696. Leipzig 1930.
- Mazzeo, A.* [1] Einige Betrachtungen über die seröse Pleuritis des Kindesalters. Pediatr. Riv. **34**, 1292 (1926).
- [2] Tbk. d. Säugl. Peditria Riv. **40**, 26 (1932).
- Morquino, L.*: Über tuberkulöse und pseudotuberkulöse serofibrinöse Pleuritiden. Conf. Inst. Clin. pediatr. Montevideo **3**, 161 (1932).
- Müller-Scheven*: Disk.-Bemerkg. zum Vortrag von *Mumme*: Zur Diagnose, Therapie und Prognose der Pleuraergüsse im Ärztl. Verein Hamburg 3. V. 1938. Klin. Wschr. **1938**, 1495.
- Müller, Fr. v.*: In v. Merings Lehrbuch der inneren Medizin **1**. 1921.
- Mumme, C.*: [1] Über Pleuritis exsudativa „idiopathica“. Beitr. Klin. Tbk. **79**, 619 (1932).
- [2] Zur Differentialdiagnose der raumbeengenden Krankheitsprozesse im Mediastinum. Zbl. inn. Med. **1933**, 785.
- [3] Über die seroalbuminöse Expektoration nach Pleurapunktion. Beitr. Klin. Tbk. **85**, 20 (1934).
- [4] Über die „idiopathische“ Brustfellentzündung. Med. Klin. **1939**, 846.
- [5] Zur Diagnose, Therapie und Prognose der Pleuraergüsse. Klin. Wschr. **1938**, 1495.
- Muralt, L. v.*: Erfahrungen über Exsudate bei künstlichem Pneumothorax Suppl.-Bd. **7** zu Beitr. Klin. Tbk. 1914.
- Naegeli, O.*: [1] Über Häufigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose. Virchows Arch. **160**, 426 (1900).
- [2] Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. Berlin 1923.
- Nagahara*: Pleuritisstatistik im Kindesalter aus der Kinderklinik Dairen Spital. J. of orient. Med. **3**, 81 (1925).
- Neuland, W.*: Ätiologie und Prognose der serösen Pleuritis beim Kinde. Klin. Wschr. **1922 I**, 470.
- Neumann, W.*: Beiträge zur spezifischen Behandlung der Tuberkulose auf Grund klinischer Beobachtungen. Beitr. Klin. Tbk. **39**, 163 (1918).
- Netter*: Semaine méd. **1889; 1890**, 185.
- Nobel* u. *Steinebach*: Beitrag zur Prognose der tuberkulösen Pleuritiden der Kinder. Z. Kinderheilk. **31**, 98 (1922).
- Nonnenbruch, W.*: Pleuritis und Wasserhaushalt. Z. Tbk. **50**, 193 (1928).
- Nyiri, W.*: Klinische Studien zur Pathologie und Therapie der Pleuritis. Wien. Arch. inn. Med. **13**, 35 (1927).
- Oeffner, H.*: Über die Bedeutung der Pleuritis für die Entwicklung der Lungentuberkulose. Z. Tbk. **50**, 17 (1928).
- Oestreich, C.*: Zur Frage der exsudativen tuberkulösen Pleuritis und ihrer Behandlung, insbesondere zur Behandlung der Pneumothoraxergüsse mit Subcutin (Ritter). Med. Klin. **1931 I**, 435.

- Offrem, A.*: Über die Entstehung und das Wesen der Pleuritis exsudativa initialis. Beitr. Klin. Tbk. **48**, 56 (1921).
- Orosz, D.*: [1] Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Pleuritis exsudativa. Beitr. Klin. Tbk. **78**, 585 (1931).
- [2] Zur Prognose der Pleuritis exsudativa. Arch. Kinderheilk. **95**, 1 (1931).
- Ország, O.*: Über den Einfluß der Jahreszeiten auf das Ergebnis der Sanatoriumsbehandlung. Beitr. Klin. Tbk. **38**, 145 (1918).
- Ortner, N.*: Zur Entstehung des akuten Lungenödems nach Thorakocentese. Wien. klin. Wschr. **1899**, 1090.
- Oshima, N., Rissyun Suzuki u. Kunio Suzuki*: Über Züchtung von Tuberkelbacillen aus Pleuritis- und Pneumothoraxexsudat. Beitr. Klin. Tbk. **83**, 441 (1933).
- Pagel, W.*: Lungentuberkulose. In *Henke-Lubarsch*: Handb. d. spez. pathol. Anatomie u. Histologie **3 II**. Berlin: Springer 1930.
- Paterson*: zit. nach *Wallgren*: Amer. Rev. Tbc. **1**, 353 (1917).
- Penzoldt*: zit. nach *Bandelier* und *Röpke*.
- Péron*: Diss. Paris 1896; zit. nach *Wallgren*.
- Petruschky*: Grundriß der spezifischen Diagnostik und Therapie. 1913.
- Petzold, G.*: Pleuritis und Tuberkulose. (Beitrag zur Frage der Ätiologie und Prognose der „idiopathischen“ Pleuritis.) Diss. Leipzig 1935.
- Pezzotti*: Giorn. Clin. med. **4**, 161 (Parma).
- Peyrer, R.*: Versuch der Zustandsdiagnostik bei seröser exsudativer Pleuritis. Med. Klin. **1924 I**, 637.
- Pick, L.*: Disk.-Bemerkg. zum Vortrag von *A. Fraenkel*: Zur Klinik der Lungen- und Pleura-geschwülste im Verein f. inn. Med. u. Kinderheilk. Berlin. Dtsch. med. Wschr. **1911 I**, 570, 572.
- Pometta, D.*: Ist die Methode von Gilbert für die Behandlung der Pleuritis exsudativa empfehlenswert? Schweiz. med. Wschr. **1925**, 1005.
- Poulsen, U.*: Zur Frage der Cytodiagnostik der Ergüsse seröser Höhlen. Acta med. scand. (Stockh.) **68**, 427 (1928).
- Ranke, K. E.*: Primäraffekt, sekundäre und tertiäre Stadien der Lungentuberkulose. I. Teil Dtsch. Arch. klin. Med. **119**, 201 (1916) — II. Teil. Ebenda **119**, 297 (1916) — III. Teil Ebenda **129**, 224 (1919).
- Redeker, Fr.*: [1] Klinische Gesichtspunkte zur Prognosestellung bei der Lungentuberkulose. Klin. Wschr. **1929 I**, 193.
- [2] Die Lungentuberkulose im Pubertätsalter vom klinischen Gesichtspunkt aus. Erg. Tbk.forschg **3**, 82 (1931).
- Reye, E.*: Über Pleuritis exsudativa „idiopathica“. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 774.
- Ribbert*: zit. nach *Schmöe* und *Schottmüller*.
- Rosenbach, O.*: Die Erkrankungen des Brustfells. In *Nothnagel*: Spez. Pathol. u. Ther. **14 I** (1894).
- Rosenberg, W.*: Miliartuberkulose nach primärer Pleuritis exsudativa. Beitr. Klin. Tbk. **72**, 589 (1929).
- Sahli, H.*: Lehrbuch der klin. Untersuchungsmethoden **3**. 7. Aufl. Leipzig-Wien 1932.
- Schaer, H.*: Zur Tumordiagnose aus Pleurapunktaten. Zbl. Chir. **1932**, 2635.
- Scheel, O.*, u. *Th. Föien*: Pleuritiden und Tuberkulosen, die den Pleuritiden folgten. Acta med. scand. (Stockh.) **68**, 5 (1928).
- Schiefer, W.*: Bericht über 50 Fälle tuberkulöser Pleuritis aus den letzten 10 Jahren. Diss. Hamburg 1939.
- Schmidt, Ad.*: Offene Pleurapunktion. Münch. med. Wschr. **1915 I**, 873.
- Schmidt, H.*: Die Behandlung der exsudativen Pleuritis mit Pneumothorax? Entgegnung auf die Arbeit „Die Pleuritis exsud. und ihre Behandlung“ von *C. Waitz*, diese Ztschr. **1941**, H. 12. Dtsch. Tbk.bl. **1942**, 58.
- Schmöe, F.*: [1] Über die Phthise der subpleuralen Lymphknoten. Beitr. Klin. Tbk. **71**, 449 (1929).
- [2] Disk.-Bemerkg. zum Vortrag von *Mumme*: Zur Diagnose, Therapie und Prognose der Pleuraergüsse im Ärztl. Verein Hamburg **3**. V. 1938. Klin. Wschr. **1938**, 1495.
- Schmorl, G.*: Zur Frage der Genese der Lungentuberkulose. Münch. med. Wschr. **1902**, 1379.

- Schottmüller, H.:* [1] Beitrag zur Indikation des künstlichen Pneumothorax bei Lungentuberkulose. Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1646.
- [2] Zur Therapie der Pleuritis exsudativa „idiopathica“. Münch. med. Wschr. **1933 I**, 798.
- Schröder, G.:* [1] Pleuritis. In *Brauer, Schröder, Blumenfeld*: Handb. der Tuberkulose **2**. 3. Aufl. Leipzig 1923.
- [2] Aus meiner Gutachtermappe. Dtsch. Tbk.bl. **1941**, 305.
- Schürmann, P.:* [1] Ablauf und anatomische Erscheinungsformen der Tuberkulose d. Menschen. Beitr. Klin. Tbk. **57**, 185 (1924).
- [2] Pers. Aussprache.
- [3] Der Primärkomplex Rankes unter den anatomischen Erscheinungsformen der Tuberkulose. Virchows Arch. **260**, 664 (1926).
- [4] Zur Frage der Gesetzmäßigkeit im Ablauf der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung der Entwicklungslehre Rankes. Beitr. path. Anat. **81**, 568 (1928/29).
- Schulten, H.:* Disk.-Bemerkg. zum Vortrag von *Mumme*: Zur Diagnose, Therapie und Prognose der Pleuraergüsse im Ärztl. Verein Hamburg 3. V. 1938. Klin. Wschr. **1938**, 1495.
- Scriba, E.:* Über seröse Expektoration nach Thorakocentese. Dtsch. Arch. klin. Med. **36**, 328 (1885).
- Silberschmidt, P.:* Zur Prognose und tuberkulösen Ätiologie der serösen Pleuritis. Beitr. Klin. Tbk. **60**, 128 (1925).
- Simon, G., u. Fr. Redeker:* Praktisches Lehrbuch der Kindertuberkulose. 2. Aufl. Leipzig: Kabitzsch 1930.
- Spengler, L.:* Zur Behandlung der tuberkulösen Pleuraexsudate. Beitr. Klin. Tbk. **50**, 345 (1922).
- Stadelmann:* Disk.-Bemerkg. zum Vortrag von A. Fraenkel: Zur Klinik der Lungen- und Pleurageschwülste im Verein f. inn. Med. u. Kinderheilk. Berlin. Dtsch. med. Wschr. **1911 I**, 570, 572.
- Stachelin, R.:* Die Pleuritis. In *Bergmann-Stachelin*: Handb. der inneren Medizin **2 II**, 1726. 2. Aufl. Berlin: Springer 1930.
- Stahl:* zit. nach *Lenk*.
- Steinert R.:* Die Pleuritis in den verschiedenen Stadien der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **64**, 303 (1926).
- Steinmeyer, O.:* [1] Erfahrungen und Beobachtungen auf dem Gebiet der Diagnose und Therapie der Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 935.
- [2] Der idiopathische Spontanpneumothorax. Dtsch. Tbk.bl. **1941**, 302.
- Stiasnie, J.:* Die Prognose der tuberkulösen serofibrinösen Pleuritis. Revue de la Tbc., III. s. **40**, 407 (1920).
- Stintzing, R., u. R. Cobet:* Behandlung der Erkrankungen des Brustfell- und Mittelfellraumes. In *Guleke, Penzoldt u. Stintzing*: Handb. d. ges. Therapie **3**, 350. 6. Aufl. Jena 1927.
- Strümpell, A.:* Lehrb. d. spez. Pathologie u. Therapie d. inn. Krankheiten **1**. 20. Aufl. 1917.
- Stuhl, C.:* [1] Tuberkulinbehandlung der tuberkulösen Pleuritis exsudativa. Dtsch. med. Wschr. **1919 II**, 1360.
- [2] Weiterer Beitrag zur Tuberkulinbehandlung der Pleuritis exsudativa tuberculosa. Münch. med. Wschr. **1921 I**, 514.
- Sylla, A.:* Die exsudative Pleuritis und ihre Behandlung. Erg. ges. Med. **20**, 291 (1935).
- Tendeloo, N. Ph.:* Pathologische Anatomie der Tuberkulose. In *Brauer, Schröder, Blumenfeld*: Handb. d. Tuberkulose **1**, 41. 2. Aufl. Leipzig 1914.
- Thue:* zit. nach *Köster*.
- Tomita, Y.:* [1] Über die Kulturmethoden von Tuberkelbacillen aus Pleuraexsudat. Beitr. Klin. Tbk. **92**, 422 (1938).
- [2] Über die Tuberkelbacillen in pleuritischen Exsudaten. Beitr. Klin. Tbk. **92**, 538 (1938).
- Utrici, H.:* Diagnostik und Therapie der Lungen- und Kehlkopftuberkulose, S. 173. 2. Aufl. Berlin 1933.
- Vogt, H.:* Die Brustfellentzündung im Kindesalter. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1079.
- Walder, A.:* Über die Pleuritis tuberculosa. Med. Klin. **1926 I**, 757.
- Waitz, C.:* Die Pleuritis exsudativa und ihre Therapie. Dtsch. Tbk.bl. **1941**, 293.

- Wallgren, A.*: Die Sanocrysinbehandlung der Pleuritis. Acta tbc. scand. (Kobenh.) **4**, 96 (1928).
- Wangenheim, D. v.*: Zur Pathogenese der Meningitis tuberculosa im Kindesalter. Beitr. Klin. Tbk. **70**, 670 (1928).
- Wassmuth, A.*: Zur Frage der serösen Expektoration nach Pleurapunktion. Ther. Gegenw. **1909**, 376.
- Weber, H.*: Zur Behandlung der exsudativen Pleuritis. Eine Entgegnung auf die Arbeiten von *C. Waitz* und *H. Schmidt* in dieser Ztschr. Dtsch. Tbk.bl. **1942**, 138.
- Weil*: zit. nach *Bruns* und *Ewig*.
- Wiborg, A.*: Über Erythema nodosum. Norsk Mag. Laegevidensk. **89**, 983, 1038 (1928)
- Zadek, J.*, u. *H. Karp*: Cytodiagnostik des Carcinoms aus Punktaten und Sekreten. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1043.
- Zekert, H.*: Über die Pleuritis exsudativa „idiopathica“. Beitr. Klin. Tbk. **82**, 409 (1933).
- Zimmer, H.*: Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der Pleuritis. Dtsch. med. Wschr. **1924 I**, 756.

I. Ätiologie.

Gegenstand der Betrachtung in dieser Abhandlung soll lediglich diejenige Pleuritis sein, die als Krankheit sui generis — als primäre oder initiale Pleuritis — imponiert. Alle Pleuraergüsse, die als Begleitpleuritiden einer bekannten Grundkrankheit, wie manifeste destruktive aktive Lungentuberkulose, Lues, Pneumonie, Lungenabceß, Grippe, Typhus, Nephritis, paranephritischer oder subphrenischer Absceß, Appendicitis, Cholecystitis, Polyarthrit, Tumor, Infarkt, Aktinomykose, Masern, Scharlach, Sepsis, Herzleiden, Trauma usw. in Erscheinung treten, sollen aus der Besprechung ausgeschlossen werden.

Seit etwa 150 Jahren beschäftigt sich die Wissenschaft mit der Ätiologie der Pleuritis exsudativa „idiopathica“. Diese wurde früher ganz allgemein und wird heute noch vielfach als „Pleuritis rheumatica“, „Erkältungspleuritis“ oder „Pleuritis a frigore“ aufgefaßt. Der Zusammenhang zwischen dieser Pleuritis und der Tuberkulose wird seit langem erörtert. Als erster hat *Conradi* die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges zwischen Pleuritis exsudativa „idiopathica“ und Tuberkulose ausgesprochen. *Laennec* behauptete, daß die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ die erste Manifestation einer Tuberkulose sein kann. Nach dem Einführen der Probepunktionsspritze in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts in die allgemeine Praxis und nach Aufblühen der bakteriologischen Ära erregte die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ lebhaftes Interesse. Durch mikroskopische Untersuchungen, Kulturbefunde, Tierimpfungen und Tuberkulinreaktionen hat man zu entscheiden versucht, ob ein Exsudat von Tuberkelbacillen abhängig ist oder nicht. Damals herrschten unter den Klinikern in diesem Punkte sehr verschiedene Ansichten. Die einen teilten mehr den Standpunkt von *Landouzy*, *Netter*, *Kelsch* und *Vaillard*, daß nämlich jede Pleuritis exsudativa „idiopathica“ tuberkulöser Natur bzw. ein Frühsymptom der Tuberkulose sei. Die anderen neigten mehr dazu, der Pleuritis exsudativa a frigore oder von anderen unbekanntem Ursachen herrührend einen größeren Platz neben der Tuberkulose einzuräumen. Nach ihnen träte die Tuberkulose sekundär zur Pleuritis hinzu. Die Pleuritis selbst jedoch sei eine Erkältungskrankheit. Nach *Wintrich* werden die sich bildenden pleuralen Pseudomembranen sekundär tuberkulös infiziert. *Unvericht*, *Rosenbach* u. a. waren der Ansicht, daß durch eine vorausgegangene Pleuritis einer Infektion der Lungen Vorschub geleistet wird, da sie durch das Exsudat zusammengedrückt wird, die

Adhäsionen der Pleuralblätter eine schlechte Ventilation bewirken und so der Boden für die Ansiedlung und Entwicklung der Tuberkelbacillen geschaffen wird.

Heute sind fast sämtliche Kliniker und Tuberkuloseforscher auf Grund mannigfacher Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse der Ansicht, daß die sog. idiopathische oder primäre exsudative Pleuritis tuberkulöser Natur ist. Ich nenne nur *Akerrén, Alexander, Arborelius, Assmann, Bruns* und *Ewig, Chittka, Cobet, Gsell, Häutemann, Hegler, Koester, Liebermeister, Loben, May, Mumme, Nyiri, Oeffner, Oestreich, Orosz, Petzold, Reye, Schottmüller, Steinert, Straßnie, Ulrici, Walter, Zekert* u. a. *Nobel, Steinebach, Morquio, Kleinschmidt, Knauer, Schiefer* aus der *Degkwitz* schen Klinik u. a. halten fast alle Pleuritiden der Kinder, bei denen mit Sicherheit eine andere Entstehungsursache nicht angenommen werden kann, für tuberkulösen Ursprungs. Während *Neuland* und *Baginsky* der Auffassung sind, daß nicht bei jeder Pleuritis exsudativa „idiopathica“ der auslösende Faktor eine Tuberkulose sei. *Huber* und einige andere halten die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ für eine allergische Reaktion, bei der neben toxischen Einflüssen von spezifischen Herden auch unspezifische Reize eine Rolle spielen.

Auf *verschiedenen Wegen* sind wir zu der Erkenntnis gelangt, daß diese Pleuritis exsudativa „idiopathica“ eine *tuberkulöse Genese* hat:

1. Einmal dadurch, daß die *Vorgeschichte der Lungentuberkulösen* auf eine vorhergegangene Pleuritis exsudativa untersucht wurde. So fand *Landouzy* eine solche in 60%, *Chauvet* in 18%, *Coustan* in 66%, *Grober* unter 1000 Kranken der Jenenser Klinik in 8,8%, *Eckerström* in 11%, *Frederiksen* unter 2380 Kranken in 9%, *Jakob-Pannwitz* unter 3295 Kranken in 10%, *Schröder* in 28,5%, *Koester* in 8,1%, *Silberschmidt* in 8,3%, *Steinmeyer* unter 2300 Kranken in 27,4%, *Alexander* und *Petzold* unter 1746 Kranken in 9,3%, *Sylla* unter 1250 Kranken in 8,8%, *Carellas* im Tuberkulose-Krankenhaus von *Ulrici* unter 11115 Kranken in etwa 6%. *Gunnar Berg* unter 6000 Tuberkulosekranken der Stadt Gotenburg in 10,7% usw. Ich selber fand unter 1200 Kranken, die in der weiblichen Tuberkulosestation der *Reyeschen* Klinik behandelt wurden, in 12,5% eine Pleuritis exsudativa.

Der große Unterschied dieser Untersuchungsergebnisse, bei denen man nur auf die lückenhaften und ungenauen Angaben der Kranken angewiesen ist, beweist am besten die Unzulänglichkeit und Unzuverlässigkeit dieser Methode. Ein großer Teil der Kranken kann nicht angeben, ob er eine feuchte oder trockene Rippenfellentzündung durchgemacht hat. Viele werden nicht spontan in der Vorgeschichte eine Pleuritis erwähnen, und wenn beim Erheben der Anamnese es unterlassen wird, direkt nach einer durchgemachten Pleuritis zu fragen, wird dieselbe in der Vorgeschichte unnotiert bleiben. Es wird daher die Zahl der Pleuritiden bei Phthisikern sicherlich größer sein, als es aus den Krankengeschichten nachträglich ersichtlich ist. In anderen Fällen wird in der Anamnese von einer Pleuritis exsudativa „idiopathica“ die Rede sein, obgleich dieselbe in Wirklichkeit eine Begleitpleuritis bei einer bereits bestehenden offenen Lungentuberkulose darstellte. Aus derartigen anamnestischen Ergebnissen können also keine zuverlässigen Rückschlüsse gezogen werden. In Erkenntnis dieser Tatsache, daß sich viele Patienten nicht mehr an eine durchgemachte Pleuritis exsudativa „idiopathica“ erinnern und somit die Zahl der initialen Pleuritiden

größer sein dürfte, als aus den Krankengeschichten ersichtlich ist, hat *Carellas* versucht, nach dem Röntgenbild eine abgelaufene Pleuritis exsudativa festzustellen. Er hat aus 10500 Filmen 344 Filme gefunden, bei denen Merkmale eines durchgemachten Exsudates sichtbar waren, aber anamnestic keine Pleuritis exsudativa angegeben wurde.

2. wurde durch *Nachuntersuchungen* festgestellt, wieviel Kranke, die einmal eine Pleuritis exsudativa „idiopathica“ durchgemacht hatten, *später an einer extrapleurale Tuberkulose erkrankten*.

Königer fand dieses in 70%, *John-H. Korns* in 48%, *Allard* in 50%, *Köster* in 47,7% *Bratt* in 74%, *Borellius* in 39,8%. *Allard*, der seine Kranken 15 bis 20 Jahre verfolgt hat, kam zu der Erkenntnis, daß wir der Ansicht *Landouzy's*: beinahe jede Pleuritis exsudativa „idiopathica“ sei tuberkulöser Natur, vielleicht doch näherstehen, als man früher anzuerkennen neigte. *Köster* fand von 514 Kranken, die eine seröse Pleuritis unbekannter Ätiologie gehabt haben, daß 245 eine Tuberkulose irgendwelcher Art bekamen; dagegen bei 62 Kranken, bei denen die Pleuritis exsudativa in einem Zusammenhang mit einer anderen bestimmten Erkrankung wie Gelenkrheumatismus, Nephritis, Typhus u. dgl. aufgetreten war, trat Tuberkulose nur in 3 Fällen, also nur ausnahmsweise, auf. Nach den Untersuchungen von *Köster*, *Allard* u. a. tritt nach einer Pleuritis exsudativa unbestimmter Ätiologie die tuberkulöse Affektion in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle in den ersten 5 Jahren auf. Dieses relativ frühzeitige Auftreten der Tuberkulose nach einer Pleuritis schien *Köster* zur Auffassung berechtigt, daß der größte Teil der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ bereits Ausdruck einer tuberkulösen Infektion ist, auch wenn man noch keine sicheren Anzeichen solcher Art in den Lungen oder anderen Organen nachweisen kann und auch falls das Exsudat bei bakteriologischen Untersuchungen steril sein sollte. In letzterer Hinsicht erinnert *Köster* an die Untersuchungen von *Thue*, der bei 15 Kranken das Exsudat steril fand, aber dessenungeachtet bei späteren Untersuchungen bei 6 Kranken eine Tuberkulose feststellte. Nach den Forschungen von *Gsell*, *Otto Lassen*, *Kjaergaard*, *Scheel*, *Foien*, *Eckerström*, *Carellas* u. a. tritt die der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ nachfolgende extrapleurale Tuberkulose in den ersten 3 Jahren auf. Nach *Gsell* fallen zwei Drittel der Erkrankungen bereits in das 1. Jahr. Sie sind häufiger bei großem Exsudat und lang dauerndem Fieber. Die Erkrankungszahl steigt um ein Viertel um das 20. Jahr, auf zwei Drittel der Fälle um das 60. Jahr an, Nach *Allard*, *Köster* u. a. ist die Prozentzahl der später an Tuberkulose Erkrankten zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr besonders hoch. Kinder dagegen unter 15 Jahren sollen nur in etwa 30% innerhalb der ersten 5 Jahre tuberkulös werden. Nach *Alexander* und *Petzold* wird die Tuberkulose in ungefähr einem Drittel der Fälle im 1. Jahr, zu drei Viertel in den ersten 5 Jahren nach der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ manifest.

Ich selber habe derartige Nachuntersuchungen mit folgendem Ergebnis angestellt:

Von 216 Kranken, die an der *Reyeschen* Klinik des Eppendorfer Krankenhauses Hamburg in den 10 Jahren 1921—1931 wegen Pleuritis exsudativa „idiopathica“ behandelt wurden, konnte ich bei 194 das weitere Schicksal verfolgen. Dieses günstige Ergebnis von 90% ließ sich allerdings nur mit sehr viel Geduld,

Zeitaufwand und Mühe erreichen, wobei mich die Gesundheits- und Polizeibehörde der Hansestadt Hamburg in dankenswerter Weise unterstützte. Die meisten Kranken mußten mehrfach zum Erscheinen bzw. zur Berichterstattung aufgefordert werden, zumal wenn sie ihren Wohnort oder ihre Wohnung gewechselt hatten. Eine Reihe von Kranken habe ich persönlich aufgesucht.

Von 194 Kranken wurden von mir auf diese Weise 121 physikalisch und röntgenologisch nachuntersucht. 45 Kranke hatten folgenden Fragebogen gewissenhaft beantwortet:

1. Haben Sie heute noch Beschwerden, die Sie auf die Brustfellentzündung vom . . . 19 . . . zurückführen?

Wenn ja, welcher Art?

2. Haben Sie seit . . . 19 . . . eine Lungen-, Brustfell-, Gelenk- oder Knochenkrankung durchgemacht?

3. Wenn ja, sind Sie wegen derselben in einem Krankenhaus oder einer Heilstätte bzw. in einem Genesungsheim behandelt worden?

Wenn ja, wann und wo?

4. Wenn nicht, sind Sie sonst wegen einer Lungen-, Gelenk- oder Knochenkrankung ärztlich behandelt worden?

Wenn ja, wird um Angabe des Namens und der Anschrift des behandelnden Arztes gebeten.

5. Fühlen Sie sich jetzt ganz gesund?

Wenn nicht, was haben Sie für Beschwerden, die Sie unter 1 nicht genannt haben?

Über 28 Kranke erhielt ich durch Arztbriefe, Heilstättenberichte, Krankengeschichten und Sektionsprotokolle zuverlässigen Aufschluß.

Tabelle 1.

Schicksal von 194 Kranken mit Pleuritis exsudativa „idiopathica“.

Von 216 Pl. exs. „i“	Aufschl. über 194 (90%)
Von 194	gd. 134
Von 194	(i. 1. J. 69%; i. 1.—4. J. 92%) Tb. 60 (31%)
Tb. Caries a. Stern.	1
Geschl. Lg.-Tbc.	15
Offene Lg.-Tbc.	18
An Lg.-Tbc.	† 15
An Miliar-Tbc.	† 7
An Polyseros. tbc.	† 1
An Embolie mit Pl. exs. u. fr. verkäs. Reinfekt	† 1
An Sepsis mit Peritoneal.-Tbc.	† 1
An Senium Pl. tbc.	† 1

Wie Tabelle 1 zeigt, blieben von 194 Pleuritiskranken 134 völlig gesund und arbeitsfähig. 60 Kranke — das sind also 31% — erhielten eine extrapleurale behandlungsbedürftige Tuberkulose bzw. starben an einer solchen, und zwar 69% von diesen im ersten Jahr, 76% in den ersten beiden, 86% in den ersten 3 und 92% in den ersten 4 Jahren nach der überstandenen Pleuritis, was sich mit den Nachuntersuchungsergebnissen anderer Autoren (*Gsell, Silberschmidt, Häutemann, Alexander* u. a.) im wesentlichen deckt. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bei einem Teil der von mir Nachuntersuchten die Pleuritis noch keine 4 Jahre zurücklag; also der Hundertsatz der später tuberkulös Erkrankten sicherlich noch höher werden dürfte.

Von den 60 Kranken, die eine extrapleurale Tuberkulose erhielten, erkrankten:

- 1 an einer tuberkulösen Caries am Sternum,
- 15 an einer geschlossenen Lungentuberkulose,
- 18 an einer offenen Lungentuberkulose.

Es starben an offener Lungentuberkulose 15 Kranke, an Miliartuberkulose 7 Kranke, an Polyserositis tuberculosa 1 Kranker, an Embolie mit Pleuritis exsudativa und frischem verkästem Reinfekt 1 Kranker, an Sepsis mit Peritonealtuberkulose 1 Kranker, an Senium mit Pleuritis tuberculosa 1 Kranker.

Bei den Kranken, die nach der Pleuritis eine Lungentuberkulose erhielten, trat die Tuberkulose bei 56% nur bzw. vorwiegend auf der Pleuritisseite auf; auf der entgegengesetzten Seite dagegen nur in 16%. Bei 28% lag eine doppel-seitige Lungentuberkulose vor ohne Unterschied zwischen rechts und links.

Von den 194 nachuntersuchten Kranken war bei 49 Kranken eine Röntgenuntersuchung nicht ausgeführt worden, als sie ihre Pleuritis durchmachten. Von diesen blieben 33 gesund und 16, das sind 33%, erhielten eine postpleuritische Tuberkulose.

145 waren während ihrer Pleuritis geröntgt worden. 56 von diesen hatten neben dem Exsudat noch Lungenherde, davon blieben 31 gesund, und 25 erhielten

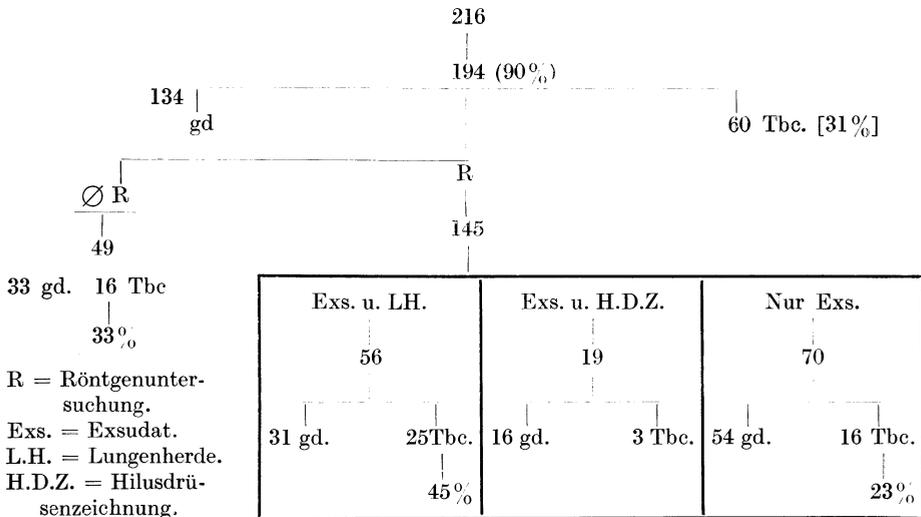


Abb. 1. Schicksal von 145 Kranken mit Pleuritis exsudativa „idiopathica“, die geröntgt waren.

eine postpleuritische Tuberkulose — das sind 45%. Bei 19 Kranken bestand neben dem Exsudat eine Hilusdrüsenaffektion, von diesen blieben 16 gesund, und 3 bekamen eine postpleuritische Tuberkulose. Bei 70 Kranken bestand während der Pleuritis röntgenologisch lediglich ein Exsudat; Lungeninfiltrate oder eine vermehrte Hilusdrüsenzeichnung ließen sich röntgenologisch nicht feststellen. Von diesen blieben 54 gesund, und 16 erhielten eine postpleuritische Tuberkulose, d. h. also noch 23% (s. Abb. 1).

Von 194 Kranken war bei 59, die auch alle röntgenkontrolliert waren, mit dem Exsudat ein Tierversuch und eine Eiernährbodenkultur angesetzt worden (s. Abb. 2). Hiervon hatten 23 neben dem Exsudat noch Lungeninfiltrate, von diesen fiel der Tierversuch bzw. die Eiernährbodenkultur 11 mal positiv und 12mal negativ aus. Von den 11 positiv ausgefallenen Fällen blieben 6 Kranke gesund, und 5 Kranke erlitten eine Tuberkulose. Von den 12 Kranken mit negativem Ausfall des Tierversuches und der Eiernährbodenkultur erkrankten

trotzdem noch 7 — d. h. 58% — an einer Tuberkulose, und nur 5 blieben gesund. Von 8 Kranken mit Exsudat und vermehrter Hilusdrüsenzeichnung fiel der Tierversuch bzw. die Eiernährbodenkultur 3mal positiv und 5mal negativ aus, alle 8 Kranken blieben gesund.

Bei 28 Kranken bestand röntgenologisch nur ein Exsudat, also keine Lungeninfiltrate und Drüsenaffektionen. Von diesen hatte der Tierversuch bzw. die Eiernährbodenkultur 10mal ein positives und 18mal ein negatives Ergebnis. Von den 10 mit positivem Resultat blieben 9 (!) gesund und nur 1 erkrankte an Tuberkulose. Dieses Ergebnis ist von praktischer Bedeutung, denn es zeigt uns erneut, daß *der positive Tierversuch im Exsudat bei negativem röntgenologischem Lungenbefund bezüglich der Vorhersage hinsichtlich einer nachfolgenden extrapleurales Tuberkulose keinen Anhalt bietet.*

Von den 18 mit negativem Ergebnis erkrankten trotzdem 5 — das sind 28% — an einer Tuberkulose. Dieses bestätigt in aller Deutlichkeit wiederum, daß ein *negatives Röntgenbild und ein negatives Ergebnis des Tierversuches bzw. der Eier-*

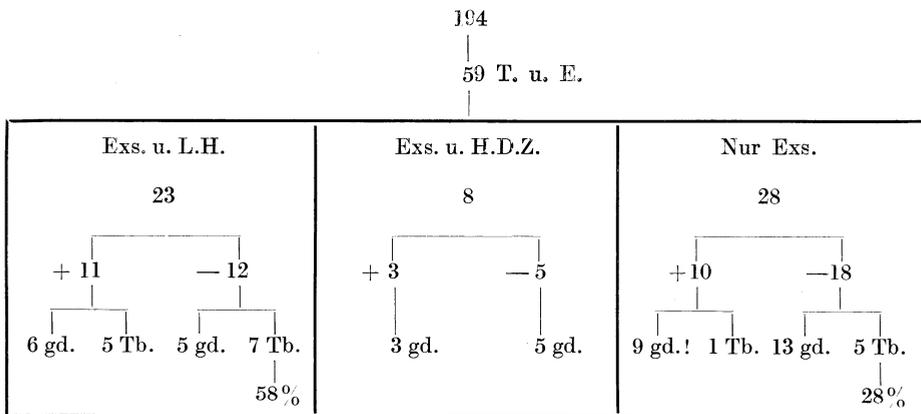


Abb. 2. Schicksal von 59 Kranken mit Pleuritis exsudativa „idiopathica“, bei denen mit dem Exsudat ein Tierversuch (T.) und eine Eiernährbodenkultur angesetzt waren (E.).

nährbodenkultur auf keinen Fall gegen die tuberkulöse Ätiologie eines Exsudates sprechen. Diese Tatsache kann nicht scharf und oft genug betont werden, denn sie ist leider noch nicht hinreichend bekannt. Doch ist sie für die Beurteilung einer exsudativen Pleuritis auch bei ärztlichen Begutachtungen bezüglich Dienstbeschädigungen usw. von ausschlaggebender Bedeutung. Zu leicht kann hier infolge Unkenntnis bei Beurteilung von berechtigten Dienstbeschädigungsansprüchen ein Fehlurteil gefällt werden.

Wenn es sich auch bei meinen nachuntersuchten Kranken nur um eine geringe Anzahl handelt, so ist hierbei zu berücksichtigen, daß lediglich die sorgfältig ausgewählte Gruppe der tatsächlich als „idiopathische“ oder „initiale“ Pleuritis imponierenden Fälle herangezogen wurde. Wenn trotzdem unter diesen noch mindestens 31% in den ersten 4 Jahren nach der überstandenen Pleuritis an einer extrapleurales Tuberkulose erkrankten bzw. an ihr zugrunde gingen, so beweist dieses doch wohl eindeutig ihre tuberkulöse Genese, zumal bei Berücksichtigung aller anderen hierfür sprechenden Anzeichen.

3. konnten durch *mikroskopische, kulturelle* und vor allem *tierversuchsmäßige* Untersuchungen des Exsudates die tuberkulöse Ursache der scheinbar idio-

pathischen Pleuritis in sehr vielen Fällen sichergestellt werden. Diese Tatsache haben besonders französische Autoren mit Nachdruck betont. *Landouzy* glaubte, daß 98% aller „idiopathischen“ Pleuritiden tuberkulöser Natur seien, und betrachtete sie als sicheres Frühsymptom einer Tuberkulose, gleichbedeutend mit einer initialen Hämoptoe. Von deutschen Autoren ist besonders *Aschoff* auf Grund seiner Impfversuche nachdrücklich für die tuberkulöse Genese der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ eingetreten. *Bruns* und *Ewig* erkennen auch die Tuberkulose als den weitaus wichtigsten ätiologischen Faktor bei der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ an, halten sich jedoch nicht für berechtigt, ihn in so schroffer Form zu betonen. Denn als weitere Ursache mancher scheinbar idiopathischen Pleuritiden kommen nach ihrer Ansicht auch kleine, klinisch nicht diagnostizierbare bronchopneumonische Herde in Betracht; ja schon ohne diese kann sich eine Pleuritis an eine einfache akute Bronchitis anschließen. *Bruns* und *Ewig* betonen, daß auch ein kleiner kryptogener primärer Infektionsherd in den oberen Luftwegen, besonders in den Tonsillen, in dem lymphatischen Rachenring oder sonst woher in die Blut- und Lymphbahnen geratene Erreger eine Pleuritis verursachen könne. Nach ihnen wird dann in allen diesen Fällen die primäre Pleuritis nur der alleinige Ausdruck einer nicht weiter aufgeklärten Infektion sein. Es ist verständlich, daß sich die Pathogenese der Pleuritis, besonders der leichten Form, sehr schwer aufklären läßt. Denn es gelingt keineswegs immer, in den serösen Ergüssen, kulturell oder durch Tierimpfung den pathogenen Erreger nachzuweisen. Dieses gilt ganz besonders für die tuberkulösen Exsudate. So fand *Ehrlich* von 9 sicher tuberkulösen Pleuritiden nur in 2 Fällen mikroskopisch Tuberkelbacillen. *Huber* fand in der Punktionsflüssigkeit in 27,6% Tuberkelbacillen, *Schiefer* konnte in der *Degkwitzschen* Klinik in Hamburg in 26,3% aus dem Punktat Tuberkelbacillen züchten.

Nicht selten kann man, wenn alle Kulturen steril bleiben, durch den Tierversuch die tuberkulöse Ätiologie beweisen. *Aschoff* konnte in 75% aller „idiopathischen“ Pleuritiden, deren klinische Diagnose unter strengem Ausschluß aller anderen ätiologischen Faktoren gestellt war, in einem einmaligen Tierversuch die tuberkulöse Grundlage nachweisen. *Eichhorst* gelang dieser Nachweis in 65%, *Gombault* und *Chauffard* in 50%, *Bacmeister* in 50%, *Goldmann* in 73,7%, *Netter* in 70–80%, *Froin* in 88%, *Ramond* in 88%. *Brown* und *Heise* in 90%, *Silberschmidt* von 1043 serösen Pleuritiden in 50%, *Gsell* in 50%, *Landau* in 54%, den japanischen Bakteriologen *Oshima*, *R. Suzuki* und *K. Suzuki* in 80%; *Vosio-Tomita* hatte unter 347 Kranken mit primärer Pleuritis 284mal, d. h. in 81,8%, positive Resultate.

Bei 61 Kranken der *Reyeschen* Klinik wurde versucht, durch Tierimpfung bzw. durch die Eiernährbodenkultur die tuberkulöse Ätiologie der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ sicherzustellen. Bei den Kulturen wurde sich der von *Hohn* angegebenen und von *Matthies* modifizierten Eiernährbodenkultur bedient. Im allgemeinen wurden gleichzeitig ein Tierversuch und mehrere Eiernährbodenkulturen angesetzt. Wenn auch zuzugeben ist, daß der Tierversuch von beiden das zuverlässigere Verfahren ist, so sind doch Fälle vorgekommen, bei denen die Tiere an irgendwelchen interkurrenten Erkrankungen zu früh zugrunde gingen oder aus anderen Gründen nicht zu verwerten waren und wo dann die Eiernährbodenkultur zur Sicherstellung der Diagnose verholfen hat. Auch konnten

in einigen Fällen trotz negativen Tierversuches aus demselben Material auf Eiernährbodenkulturen Tuberkelbacillen gezüchtet werden. Es kommt jedoch bei den Kulturverfahren alles darauf an, daß die Nährböden aus ganz frischem Material und mit peinlichster Sorgfalt hergestellt werden. Dieses ist jedoch nicht immer durchführbar, wobei dann gelegentliche Mißerfolge im kulturellen Nachweis der Tuberkelbacillen eine natürliche Erscheinung sind. Es empfiehlt sich daher stets, den Tierversuch und die Eiernährbodenkultur *gleichzeitig* anzustellen.

Tabelle 2. Ergebnisse der Tierversuche und Eiernährbodenkulturen aus dem Exsudat von 61 Kranken mit Pleuritis exsudativa „idiopathica“.

Exsudat mit Lungenherden		Exsudat mit vermehrter Hilusdrüsenzeichnung		Nur Exsudat		T = Tierversuch E = Eiernährbodenkultur
T + : 2	T - : 1	T + : 1	T - : 0	T + : 1	T - : 5	T: { + 4 - 6
E + : 1	E - : 1	E + : 0	E - : 0	E + : 2	E - : 2	E: { + 3 - 3
T u. E + : 3	T u. E - : 10	T u. E + : 2	T u. E - : 5	T u. E + : 2	T u. E - : 12	T u. E: { + 7 - 27
T + E - : 4	T - E + : 1	T + E - : 0	T - E + : 0	T + E - : 4	T - E + : 2	T + E - : 8 T - E + : 3
11 +	12 -	3 +	5 +	11 +	19 -	
+ 47,8%	- 52,2%	+ 37,5%	- 62,5%	+ 36,6%	- 63,4%	
+ 45,1%		- 54,9%				
		+ 41,7%		- 58,3%		

Wie Tabelle 2 zeigt, konnten von 61 Kranken bei 25 Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Von den 61 Kranken fanden sich röntgenologisch bei 23 Kranken Lungenherde neben dem Exsudatschatten, bei 8 Kranken eine Hilusdrüsenaffektion. Bei den Kranken mit Lungenherden fiel der Tierversuch in 47,8% positiv, in 52,2% negativ aus. Bei den Kranken mit vermehrter Hilusdrüsenzeichnung fiel der Tierversuch in 37,5% positiv, in 62,5% negativ aus. Bei den Kranken, bei denen sonst *klinisch und röntgenologisch gar kein Anhalt für Tuberkulose* bestand, war der Tierversuch und die Eiernährbodenkultur in 36,6% positiv und in 63,4% negativ. Es gelang also, bei 41,7% der Gesamtkranken durch den Tierversuch oder die Eiernährbodenkultur bzw. durch beides die tuberkulöse Ätiologie der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ sicherzustellen; und zwar war bei den Kranken, bei denen lediglich eine Kultur angesetzt war, dieselbe 3mal positiv und 3mal negativ. Bei den Kranken, bei denen lediglich ein Tier geimpft wurde, fiel der Versuch 4mal positiv und 6mal negativ aus. Die Eiernährbodenkultur und der *Tierversuch* wurden gleichzeitig 45mal vorgenommen, davon waren 7mal beides positiv, 27mal beides negativ. 8mal konnten auf der Eiernährbodenkultur trotz positiven Tierversuches keine Tuberkelbacillen aus dem Exsudat gezüchtet werden, dagegen war 3mal trotz negativen Tierversuches die Eiernährbodenkultur positiv. Bei den meisten Kranken wurde der Tierversuch und die Eiernährbodenkultur nur 1mal vorgenommen. Es hat sich jedoch gezeigt, daß bei Wiederholung der Verfahren ein mitunter erst nega-

tives Ergebnis später doch positiv ausfiel. Es sollen daher alle diese Untersuchungen, wenn irgend möglich, in kurzen Abständen 1—2mal wiederholt werden.

Der negative Ausfall des Tierversuches selbst nach mehrmaligen Impfungen berechtigt auf keinen Fall zur Ablehnung einer tuberkulösen Ätiologie der Pleuritis exsudativa „idiopathica“.

Hat doch u. a. *Aschoff* gezeigt, daß auch bei Impfungen mit sicher tuberkulösem Exsudat nur 68% der Fälle ein positives Impfresultat hatten, während er bei der Pleuritis exsudativa „idiopathica“, wie erwähnt, 75% positive Ergebnisse fand. Ob an solchen negativen Resultaten die geringe Zahl der Tuberkelbacillen schuld ist oder ob die im Exsudat noch vorhandenen Bacillen durch bactericide Eigenschaften des Ergusses und durch den Entzündungsprozeß so stark an Virulenz herabgesetzt sind, daß sie das Tier nicht mehr krank machen können oder gar die Bacillen im Exsudat aufgelöst bzw. zerstört werden oder, wie *Ehrlich* meint, mit dem Fibrin gefällt und in den Schwarten der Exsudatwand niedergeschlagen seien, bleibe dahingestellt. Vielleicht sind auch, wie *Eichhorst*, *Matthes*, *Silberschmidt*, *Grober*, *Gsell* u. a. annehmen, zu kleine Mengen von Exsudat injiziert worden. Diese schlagen daher vor, um günstigere Impfresultate zu erzielen, größere Quantitäten — etwa 10—15 ccm — Exsudat den Tieren einzupflegen. *Grober* meint, daß durch die Läsion des Peritoneums sowie durch den chemischen Reiz des artfremden Serums in der Bauchhöhle des Meerschweinchens für die Tuberkelbacillen die günstigsten Bedingungen zur Festsetzung und Ausbreitung geschaffen werden. Nach *Thönis* u. a. ist allerdings zur tuberkulösen Erkrankung der Impftiere nur eine minimale Zahl von Tuberkelbacillen erforderlich. *Gsell* und *Sylla* betonen, daß bei der Pleurapunktion auf die natürliche Sedimentierung der Bacillen im Ergußraum Rücksicht zu nehmen sei. Neben möglichst tiefem Eingehen zur Punktion werden Schüttelbewegungen bzw. langsames Beugen mit dem Kranken unmittelbar vor dem Einstich empfohlen. Im Gegensatz zu dieser Auffassung konnte *Dißmann* auf Grund von cytologischen und bakteriologischen Untersuchungen bei 23 Pleuraexsudaten zeigen, daß Leukocyten und Tuberkelbacillen die Neigung haben, sich in den apikalen Flüssigkeitsschichten anzusammeln, da sie im Exsudat nicht unter-sinken, sondern obenauf schwimmen, was er auf eine erhöhte Viscosität der Exsudatflüssigkeit und deren innere Reibung ursächlich zurückführt. *Dißmann* konnte durch Probepunktionen in verschiedenen Höhen beim gleichen Kranken eine Zunahme von Zellen und Tuberkelbacillen von basal nach apikal feststellen, was maßgebend für die Gewinnung positiver Resultate war. Er weist auf die diagnostische Bedeutung dieses Umstandes hin. Es herrscht also über die regionale Verteilung der Tuberkelbacillen in Pleuraexsudaten noch keine Einigkeit.

Nach *Tendeloo*, *Königer*, *Bruns-Ewig*, *v. Muralt*, *Wallgren*, *Orosz* u. a. braucht jedoch eine tuberkulöse Pleuritis nicht unbedingt bakterieller Natur zu sein, sondern stellt oft nur das Produkt einer *tuberkulotoxischen Reizung* dar. Heute wissen wir durch die grundlegenden Untersuchungen von *Rößle*, *Klinge*, *Berger*, *Hansen* und eine Reihe anderer Allergieforscher, daß die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ oft eine *allergische Reaktion* eines irgendwo im Körper sitzenden tuberkulösen Herdes darstellen kann, ebenso wie wir es von den Gelenkergüssen her kennen. Die negativen Tierversuche und Kulturbefunde können also hierin allein schon ihre Erklärung finden.

4. Ein vierter Weg zur Klärung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ ist die *Röntgenuntersuchung*.

Ich konnte an der *Reyeschen* Klinik bei 50,3% der Kranken durch den röntgenologischen Nachweis von Lungenherden oder vermehrter Hilusdrüsenzeichnung die tuberkulöse Genese einer scheinbar idiopathischen Pleuritis erhärten. *Sylla* konnte unter 90 Kranken 83,3% als sichere oder wahrscheinliche Tuberkulose röntgenologisch feststellen.

Von meinen 216 Kranken, die vor ihrer Einlieferung ins Krankenhaus nie lungenkrank waren und von einer Erkrankung ihrer Lungen oder Pleura nichts gewußt hatten, sondern lediglich akut von einer Pleuritis befallen waren, wurden bei 61 derselben, von denen 49 in den Jahren 1921—1924 im Krankenhaus lagen, eine Röntgenuntersuchung *nicht* vorgenommen. Dieses ist ein Zeichen dafür, daß man noch vor etwa 20 Jahren der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ nicht die Bedeutung beigemessen hat, die ihr in Wirklichkeit zukommt und von der heute jeder Kliniker überzeugt ist. Von den restlichen 155 Kranken konnten bei 59 röntgenologisch Lungenherde nachgewiesen werden. Bei 19 fanden sich röntgenologisch außer dem Erguß zwar keine Lungenherde, jedoch eine stark vermehrte Hilusdrüsenzeichnung bzw. Kalkschatten. Bei 77 Kranken sind im Röntgenbefunde weder Lungenherde noch Hilusdrüsen Schatten beschrieben worden.

Es muß also jeder Kranke mit einer Pleuritis exsudativa oder auch nur *sicca sofort* bei ihrer Entstehung, möglichst noch vor der Exsudatbildung bzw. bevor der Erguß angestiegen ist, geröntgt und vor allem auch im weiteren Verlaufe der Krankheit röntgenologisch kontrolliert werden. Denn man erlebt nicht selten, daß bei einer Röntgenuntersuchung, die vorgenommen wurde, solange das Exsudat nur eine geringe Ausdehnung hatte, sich Lungeninfiltrate fanden, die mit Ansteigen des Ergusses vom Schatten desselben verdeckt wurden und nach Verschwinden der Flüssigkeit ebenfalls nicht mehr röntgenologisch darstellbar waren, sei es, daß sie resorbiert, sei es, daß sie hinter Pleuraschwarten verborgen waren. Andererseits können auch Lungeninfiltrate nach Rückgang von Brustfellergüssen in Erscheinung treten, die vorher nicht erkennbar waren. Mitunter lassen sich pleuranahe Lungenherde, die sich im dorso-ventralen Strahlengang nicht erfassen lassen, bei der Röntgendurchleuchtung und -aufnahme in tangentialer Richtung zum Brustkorb doch noch nachweisen (*Kuhlmann, Cobet*).

Ein negativer Röntgenbefund spricht natürlich nie gegen die tuberkulöse Ätiologie des Ergusses.

Von den 78 Kranken mit röntgenologisch nachgewiesenen Lungenherden bzw. vermehrter Hilusdrüsenzeichnung hatten 71 eine einseitige und 7 eine doppel-seitige exsudative Pleuritis „idiopathica“. Bei den 71 Kranken mit einem einseitigen Erguß fanden sich 18 mal beiderseits Lungenherde, davon hatten 3 Kranke neben älteren Herden in beiden Lungen je einen frischen Herd auf der Exsudatseite mit einer gleichzeitigen vermehrten Hilusdrüsenzeichnung auf der gesunden Seite, 3 mal eine Hilusdrüsenzeichnung und 25 mal Lungenherde nur auf der Exsudatseite, 4 mal Hilusdrüsenzeichnung und 9 mal Lungenherde nur auf der gesunden Seite. Von den 7 Kranken mit doppelseitiger Pleuritis exsudativa hatten 3 beiderseits Hilusdrüsenzeichnung und 4 beiderseits Lungenherde. Es zeigte sich also, daß bei 41 Kranken mit nur einseitigen intrathorakalen Herden

in den Lungen bzw. in den Hilusdrüsen dieselben 28mal auf der Pleuritisseite und 13mal auf der entgegengesetzten gesunden Seite röntgenologisch nachweisbar waren. Es ist somit anzunehmen, daß die homolateralen intrathorakalen Herde sicherlich viel häufiger vorhanden sind, als sie feststellbar sind, nur daß dieselben aus den eben geschilderten Gründen sich nicht röntgenologisch darstellen lassen. Es erscheint daher berechtigt, denselben bei der Entstehung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ der Erwachsenen eine wesentliche Rolle zuzuschreiben. Allerdings möchte ich ihnen noch nicht die gleiche wichtige Bedeutung beimessen, wie es *Wallgren* für die Pleuritis exsudativa des Kindesalters tut, der unter 49 Pleuritiskranken von mit Tuberkulose infizierten Kindern, die er vor dem Pleuritisstadium untersuchen konnte, derartige homolaterale Veränderungen in 47 Fällen fand. *Orosz* fand unter 34 Kindern mit tuberkulösen Beschwerden, die er einige Monate vor Ausbruch der Pleuritis untersucht hatte, bei 19 homolaterale pulmonale Herde und betont daher ebenfalls ihre große pathogenetische Rolle bei der Entstehung der Pleuritis im Kindesalter. Leider war es nicht möglich, meine Kranken noch vor Auftreten des Exsudates röntgenologisch zu untersuchen, so daß ich dieselben nur bis zu einem gewissen Grade mit denen von *Wallgren* und *Orosz* vergleichen darf. Nach *Sylla* spricht man der Verbreiterung und Verdichtung der Lungenwurzel unter der röntgenologisch nachweisbaren Veränderung bei Pleuritis exsudativa „idiopathica“ die Hauptrolle zu, wobei die weichen, schlecht abgegrenzten Fleckschatten, namentlich wenn sie sich um einen dichten Kern herum ausbreiten, den Hilus verdächtig machen. Er warnt vor der Verwechslung mit der „arteriellen Stauung“, die infolge Druckes auf die Lungen und der dadurch behinderten Blutströmung zustande kommt sowie sehr dichte Schatten und in der Umgebung des Hilus strahlig verlaufende Streifen macht. Die Hilusdrüsenschatten pflegen gleichmäßiger und schärfer begrenzt zu sein.

Auf jeden Fall geht auch aus den geschilderten Ergebnissen die unbedingte Notwendigkeit einer mehrmaligen Röntgenuntersuchung bei jeder Pleuritis exsudativa „idiopathica“ eindeutig hervor.

5. Ferner wissen wir, daß *Beziehungen der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ zum Erythema nodosum* (*Wallgren, Wiborg, Hochstetter, G. Berg* u. a.) bestehen. Es sollte daher bei jedem Kranken mit Erythema nodosum eine Röntgenuntersuchung der Brustorgane vorgenommen werden. Einmal um eine gleichzeitige, klinisch noch nicht erkennbare Pleuritis und evtl. durch den Nachweis von Lungenherden bzw. einer Hilusdrüsenaffektion auch ihre Genese frühzeitig zu erfassen, andererseits um die tuberkulöse Ätiologie des Erythema nodosum zu sichern oder auszuschließen; denn es ist ja bekanntlich keineswegs jedes Erythema nodosum tuberkulöser Natur. Das Erythema nodosum bedeutet nur eine allergische Reaktion, wobei Tuberkulose, aber auch andere Infekte bzw. Noxen, auslösend in Frage kommen. *G. Berg* hat erst jüngst mit Recht betont, daß das Erythema nodosum keine ätiologische Einheit darstellt, wenn auch die Tuberkulose die häufigste Ursache dieser allergischen Manifestation ist. *Wiborg* hat bei einer Epidemie mit 26 Kranken mit Erythema nodosum bei einer hohen Zahl von exsudativer Pleuritis und akutem Rheumatismus 20 Kranke nach 6 Jahren ermittelt, davon waren 10 in der Zwischenzeit tuberkulös erkrankt.

6. Bei Kindern hat meist eine *positive Tuberkulinprobe* Aufschluß über die tuberkulöse Art der Pleuritis gegeben (*Hamburger, Huber, Neuland, Kleinschmidt, Schiefer* u. a.). So stellte *Huber* in 92,8% der untersuchten Fälle einen positiven Ausfall der Tuberkulinreaktion fest, während *Hamburger* nur 1, *Neuland* 3 und *Kleinschmidt* ebenfalls 3 negative Ausfälle der Reaktion fanden. *Schiefer* fand unter 47 Fällen nur 1 Fall negativ, was aber nach seiner Ansicht auch nicht unbedingt gegen die tuberkulöse Ätiologie sprach, da bei diesem Kinde nur 1 mal eine Cutanreaktion nach *Pirquet* ausgeführt wurde. Nach diesen Ergebnissen tritt auch die *Degkwitzsche Klinik* für die tuberkulöse Genese der kindlichen Pleuritis ein.

7. In einigen wenigen Fällen kann der Beweis für die tuberkulöse Pathogenese der akuten Pleuritis exsudativa „idiopathica“ durch die *Sektion* erbracht werden.

So fand sich bei einem meiner Kranken, der an einer Embolie starb, neben der Embolie ein frischer verkäsender subpleural gelegener Reinfekt in der rechten Spitze und eine Pleuritis tuberculosa rechts mit ausgedehntem Erguß und Atelektase der rechten Lunge. Die Pleurablätter waren überall verdickt und dicht übersät mit kleinen miliaren weißlichen, durch die histologische Untersuchung als tuberkulös sichergestellten Knötchen. *Gsell* hat in 17 Fällen von Pleuritis exsudativa pathologisch-anatomisch stets eine Pleuratuberkulose festgestellt, obgleich der Tierversuch 10mal negativ ausfiel. *Sylla* berichtet über eine Frau mit Pleuritis exsudativa, bei der nichts für Tuberkulose sprach. Gleichzeitig bestehende Gelenksbeschwerden, negativer Befund des Exsudates deuteten auf eine rheumatische Erkrankung hin. Der Kranke starb unerwartet an Lungenembolie. Zur Überraschung zeigte die Obduktion auf der erkrankten Pleuraseite eine ausgedehnte Lymphangitis tuberculosa. *Sylla* konnte ähnliche Erfahrungen an anderen Fällen machen. Da die Kranken mit Pleuritis exsudativa „idiopathica“ nur ausnahmsweise auf der Höhe der Erkrankung sterben, sind Sektionsbefunde sehr spärlich. Bemerkenswert für die Genese und pathologisch-anatomische Betrachtungsweise ist immerhin, daß sowohl *Gsell* in seinen 17 wie *Sylla* in seinen 4 Sektionsfällen stets eine wirkliche Pleuratuberkulose und ferner auch fast immer ältere oder frische Lungenherde fanden.

8. Mitunter wird die Ätiologie der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ durch eine gleichzeitig vorliegende bzw. im Verlaufe der Pleuritis in Erscheinung tretende *extrathorakale Tuberkulose* sichergestellt.

Zum Beispiel erkrankte ein Mädchen mit doppelseitiger Pleuritis exsudativa „idiopathica“, bei der sich auch röntgenologisch keine Lungenherde und keine Hilusdrüsenaffektion fanden, plötzlich an einem akuten Ileus. Bei der Laparotomie fand sich eine ausgedehnte Genitaltuberkulose mit verkästen Drüsenpaketen im kleinen Becken.

Ein 65-jähriger Mann erkrankte Oktober 1930 an einer Pleuritis exsudativa haemorrhagica. Tierversuch, Kulturbefund und Röntgenuntersuchung ergaben keinen Anhalt für Tuberkulose. Es wurde trotzdem an Tuberkulose gedacht, jedoch auch an einen Tumor. April 1931 Exitus an Miliartuberkulose mit Herden in sämtlichen Organen, auch in der Pleura und in den Lungen, ausgehend von einem verkästen linken Nebenhoden und verkäster linker Samenblase.

9. Weiterhin haben die Untersuchungen von *Gsell, Mumme, Schottmüller, Zekert, Sylla, Hochstetter* u. a. gezeigt, daß die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ weitaus *am häufigsten* zwischen dem 20. und 25. *Lebensjahr* vorkommt; also zu einer Zeit, in der sowohl die floride Tuberkulose besonders häufig beob-

achtet wird als auch der menschliche Organismus zu allergischer Reaktion neigt.

G. Berg fand unter 642 Kranken mit offener Lungentuberkulose, die früher eine Pleuritis überstanden hatten, die meisten zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr. In Übereinstimmung mit Scheel, Föien und Gsell fand auch ich das Maximum der Pleuritiden im 21. Lebensjahr. 65,3% der Pleuritiden fielen bei den von mir untersuchten Kranken in die Altersjahre 10–30 und 34,7% in die von 31–75, wobei berücksichtigt werden muß, daß Kinder zwischen dem 10. und 17. Lebensjahr nur ganz vereinzelt in der Reyeschen Klinik lagen. Wie Abb. 3 zeigt, findet in den Lebensjahren zwischen 21 und 25 ein steiler Anstieg statt, der mit dem 26. Lebensjahr wieder rasch abfällt, um zwischen dem 40. und

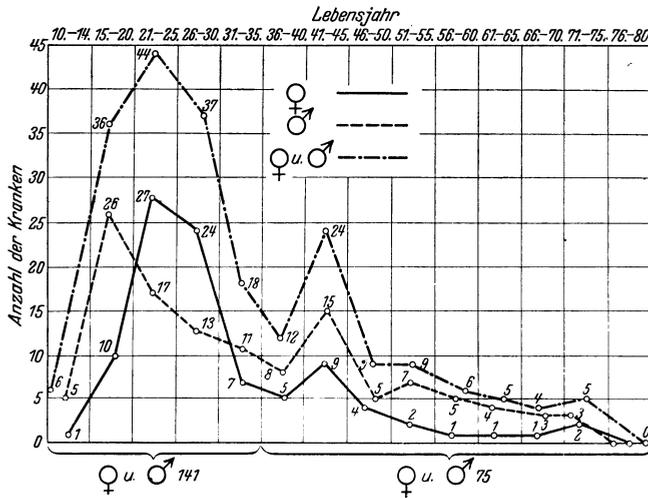


Abb. 3. Lebensalter bei 216 Kranken mit Pleuritis exsudativa „idiopathica“.

45. Lebensjahr wieder etwas anzusteigen. Die größte Disposition der Pleura zur tuberkulösen Erkrankung besteht somit zwischen dem 21. und 25. Lebensjahr.

Die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ ist bei Männern häufiger als bei Frauen. Ich fand jedoch hierin keinen so großen Unterschied, wie er von Wolfram (140/60), Eichhorst (75/25), Silberschmidt (752/291), Gsell (122/58), Carellas (549/360) u. a. angegeben wird. Es kamen bei meinen Kranken auf 121 Männer 95 Frauen, wobei zu erwähnen ist, daß in der Reyeschen Klinik mehr Männer als Frauen lagen. Bei einem Vergleich der Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Altersstufen fand ich im Gegensatz zu Gsell im Abschnitt von 21–25 Jahren, in dem letzterer ein Überwiegen der Männer fand, ein Überwiegen der Frauen. Es kamen bei mir auf 27 Frauen 17 Männer. Ebenso wie die von Gsell aufgestellte Statistik, so zeigte auch meine, daß nach dem 35. Lebensjahr sehr viel mehr Männer als Frauen an Pleuritis exsudativa „idiopathica“ erkrankten, und zwar kamen bei mir auf 25 Frauen 50 Männer. Die von Gsell hierfür angegebene Erklärung, daß jenseits des 35. Lebensjahres die Widerstandskraft des Organismus durch chronische Infekte oder Intoxikationen, wobei er in erster Linie den Alkoholmißbrauch verantwortlich macht, herabgesetzt ist und daher

Männer leichter von einer Pleuritis exsudativa „idiopathica“ erfaßt werden wie Frauen, erscheint einleuchtend. Hierbei ist allerdings wohl weniger dem Alkohol als der unzweckmäßigen Lebenshaltung überhaupt eine auslösende Rolle zuzuschreiben. Bemerkenswert ist allerdings, daß auch unter den Kindern mehr Knaben als Mädchen an Pleuritis exsudativa „idiopathica“ erkranken (*Mazzeo, Koch, Knauer, Schiefer* u. a.). Es scheint also, daß auch noch andere Faktoren dafür verantwortlich zu machen sind, daß das männliche Geschlecht stärker von der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ befallen wird als das weibliche.

Tabelle 3. Jahreszeitliches Auftreten bei 216 Kranken mit mit Pleuritis exsudativa „idiopathica“.

	III. März	IV. April	V. Mai	VI. Juni	VII. Juli	VIII. August	IX. Sept.	X. Okt.	XI. Nov.	XII. Dez.	I. Januar	II. Februar
Frauen	12	10	6	10	11	11	4	4	8	5	7	7
Männer	8	7	10	12	10	16	7	9	8	5	19	10
	20	17	16	22	21	27	11	13	16	10	26	17
	Frühling 53			Sommer 70			Herbst 40			Winter 53		

Bei Kindern läßt sich eine ausgesprochene Altersdisposition der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ nicht erkennen (*Schiefer*). Daß im Greisenalter von 70 Jahren an die Disposition zur Pleuritis wieder zunimmt, wie *Schlesinger*, der bei 14,1% aller Greisenautopsien entzündliche Ergüsse fand, gezeigt hat, und wie *Brunns* und *Ewig*, die in 7% bei gelegentlich aus anderen Gründen vorgenommenen Untersuchungen in Greisen- und Siechenheimen eine chronische

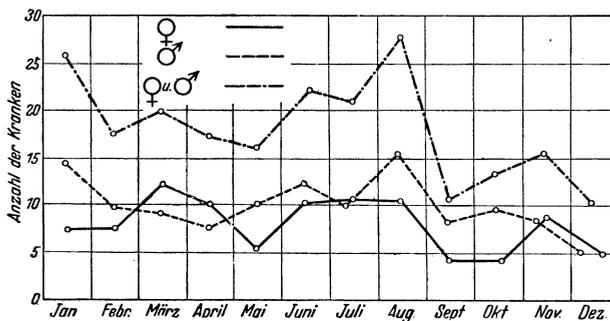


Abb. 4. Monatliches Auftreten bei 216 Kranken mit Pleuritis exsudativa „idiopathica“.

Pleuritis exsudativa „idiopathica“ nachgewiesen haben, und wie auch *Gsell* betont, konnte ich nicht finden. Ich hatte unter 216 Kranken nur 5 nach dem 70. Lebensjahr.

10. Ferner *beginnt* die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ nach den Beobachtungen von *Scheel, Föien, Gsell, Schottmüller, Zekert, Chittka* in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle im *Frühjahr* oder nach den Feststellungen von *Allard, Mumme* in den Sommermonaten (s. Tab. 3 und Abb. 4). *Redeker, Koch* und *Nagahara* fanden die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ im Mai am häufigsten und am seltensten im Winter. *Nishihori* stellte einen Gipfel im April

und im Sommer fest. Nach *Frederiksen* steigt die Pleuritiskurve im Frühjahr und Herbst zu je einem Maximum an. Die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ beginnt also vorwiegend in den Jahreszeiten, in denen auch die sonstige Tuberkulose am meisten anzufangen bzw. wieder aufzuflackern pflegt. Im Sommer spielen hierbei oft intensive Insolationen (Sonnenbäder) eine auslösende Rolle. Nach *Hübschmann* stimmt die jahreszeitliche Kurve des Pleuritisbeginnes mit derjenigen der Miliartuberkulose- und Tuberkulosesterblichkeit annähernd überein. Es sei auch an den Frühjahrsgipfel der Tuberkulosesterblichkeit erinnert (*Orsag, Campanini, Ernst*). *Ernst* fand auch für den Beginn von tuberkulösen Lungenprozessen einen Hochstand im Frühjahr. Nach *Bräuning* gibt es ein Maximum der Neuerkrankungen an Tuberkulosen in den Frühjahrsmonaten. *Hartwich* konnte einen Frühjahrsgipfel für Miliartuberkulose, *v. Wangenheim* u. a. einen solchen für die Meningitis tuberculosa und *Redeker* für das tuberkulöse Frühinfiltrat feststellen. Auch die Tuberkulinallergie des Menschen ist einer jahreszeitlichen Schwankung unterworfen (*Hamburger, Peyrer*). *Peyrer* hat einen Frühjahrsgipfel der cutanen und intracutanen Tuberkulinreaktion nachgewiesen. Auch bei den paratuberkulösen Erkrankungen wie Conjunctivitis phlyctenulosa, Erythema nodosum u. a. ist eine Häufung im Frühjahr zu beobachten (*Rohrschneider, Hinrichs, Wallgren* u. a.). Neben vielem anderen kann also auch die Übereinstimmung des jahreszeitlichen Auftretens der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ mit anderen tuberkulösen Manifestationen zum Beweis für die tuberkulöse Genese dieser Pleuritis herangezogen werden, was jüngst auch wieder *Chittka* aus der *Assmannschen* Klinik mit Recht betont hat.

Der Grund für das gehäufte Auftreten von tuberkulösen Erkrankungen im Frühjahr wird bekanntlich in einer Dispositionsänderung des menschlichen Organismus gesucht. Für die Umstimmung der Reaktionslage des Menschen gegenüber Erkrankungen im Frühjahr werden meteorologische Einflüsse (wechselnde Sonnenstrahlung, Ultraviolettfülle), Vitaminmangel, Ernährungsumstellung und hormonale Stoffwechselschwankungen verantwortlich gemacht. Es kann auf diese Frage an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden; ich verweise diesbezüglich auf die Arbeit von *Chittka*. *Sylla* meint freilich, daß die Jahreszeit eine geringe Rolle spielt. Er fand keinen wesentlichen Unterschied für die einzelnen Jahreszeiten. Er spricht, wenn überhaupt, so mehr der herrschenden Witterung eine gewisse Bedeutung zu.

11. Weiterhin hat *Carstensen* bei 108 Kranken mit akuter Pleuritis exsudativa zur Klärung der Ätiologie eine *Thorakoskopie* vorgenommen und fand bei einer großen Mehrzahl eine Tuberkulose der Pleura mit typischen Tuberkeln. Er sicherte die Diagnose durch excidierte und histologisch untersuchte endopleurale Gewebstücke und hält dieses diagnostische Verfahren der Kultur und dem Tierversuch für überlegen.

12. Gelegentlich konnte auch durch die *Meinicke-Tuberkulosereaktion* die tuberkulöse Genese eines Pleuraexsudates bewiesen werden. Nach *Burgmann* eignen sich hierfür frische hochentzündliche Exsudate weniger gut wie solche, die einige Tage alt sind. Die frischen Exsudate und diejenigen, welche mit Trübung und Zellvermehrung sich zu Empyemen entwickeln, ergeben Eigenhemmung und Flockung in der Reaktion. Im Pleuraexsudat fand *Burgmann* in etwa

60 Versuchen mit der *Meinicke*-Tuberkulosereaktion annähernd die gleichen Antikörpermengen wie bei gleichzeitiger Untersuchung im Serum. Der Ausfall der *Meinicke*-Tuberkulosereaktion im Exsudat war unabhängig davon, ob in diesen Tuberkelbacillen nachweisbar waren oder nicht. Die positive Reaktion tritt ebenso wie im Blut erst nach der 2. bis 4. Woche nach Beginn des Exsudates auf und steigt mit Beginn der Resorption auf höchste Werte an. Nach *Burgmann* liegt die praktische Bedeutung darin, daß Pleuraergüsse, die wegen Totalverschattung einer Thoraxseite den Nachweis eines tuberkulösen Herdes nicht gestatten, und solche Ergüsse, die ohne zur Zeit vorhandenen Herd lediglich bei einem tuberkulösen Schub auf die Pleura als Vorboten späterer Schübe auftreten, frühzeitig mit nahezu vollkommener Beweiskraft als tuberkulös erkannt werden. In 15 Fällen konnte *Burgmann* den späteren Nachweis von tuberkulösen Herden durch Röntgenbild und Sputum erbringen. Bei Stauungsstranssudaten und parapneumonischen Exsudaten erhielt *Burgmann* nie ein positives Ergebnis. Er nimmt an, daß der Entstehungsort der Antikörper nicht lokal im Pleuraexsudat, sondern im gesamten reticuloendothelialen System zu suchen ist.

Die geschilderten 12 Wege, die zur Erkenntnis der tuberkulösen Genese der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ beigetragen haben, erheben selbstverständlich keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es ließen sich sicherlich noch einige mehr anführen. Es sollte lediglich gezeigt werden, daß sich die medizinische Forschung mit der Ätiologie der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ in den letzten 150 Jahren eingehend befaßt hat und die verschiedensten klinischen Methoden zur Klärung dieser Frage herangezogen wurden. Die Kombination der verschiedenen Untersuchungsverfahren führt uns hierbei am sichersten zum Ziel. Es konnten auf diese Weise u. a. *Gsell* in 83%, *Sylla* in 87%, *Carellas* in mehr als 80% die tuberkulöse Ursache der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ beweisen. Heute dürfte es kaum einem Zweifel mehr unterliegen, daß die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ in der weitaus überwiegenden Anzahl tuberkulöser Natur ist. Damit soll nicht bestritten werden, daß auch unter der eingangs scharf umrissenen Gruppe von exsudativen Pleuritiden ganz vereinzelte eine nichttuberkulöse Entstehung besitzen oder das Produkt einer allergischen Reaktion der Pleura auf einen nichttuberkulösen, andersartigen, unspezifischen (vielleicht rheumatischen) Infekt im Organismus darstellen. Diese letzteren Pleuritiden spielen jedoch wegen ihrer großen Seltenheit wenigstens für den Praktiker nur eine untergeordnete Rolle. Denn wenn wir gesehen haben, daß kein geringerer als *Aschoff* in 75% der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ durch einen positiven Tierversuch mit dem Pleuraexsudat die tuberkulöse Genese gesichert hat, und ich ferner durch eigene Untersuchungen zeigen konnte, daß auch in den Fällen mit negativem Ausfall des Tierversuches die tuberkulöse Ätiologie durch andere Methoden noch erhärtet werden konnte, ja selbst bei *den* Pleuritiskranken, bei denen mit allen uns zu Gebote stehenden modernen Untersuchungsmitteln und nach allen ärztlichen Erfahrungen nicht der geringste Anhalt für Tuberkulose sich finden ließ, trotzdem noch *mindestens* 28% in den ersten 4 Jahren nach der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ an einer postpleuritischen Tuberkulose erkrankten oder starben, wodurch die tuberkulöse Ursache der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ eindeutig zutage trat, so kann für eine nichttuberkulöse Entstehung der Pleuritis

exsudativa „idiopathica“ tatsächlich nur ein ganz verschwindend kleiner Hundertsatz noch übrigbleiben.

Das Krankheitsbild der selbständigen „rheumatischen“ Pleuritis oder der „Erkältungspleuritis“ ist somit abzulehnen. Für die sehr seltenen Fälle (etwa 1—2%) der anscheinend primären Pleuritis schlägt *Gsell* die Bezeichnung „Infektpleuritis“ vor, da sie nur der Ausdruck einer nicht aufgeklärten Infektion sind (*Bruns* und *Ewig*).

Jeder Arzt handelt daher immer richtig, zunächst *jede* Pleuritis exsudativa „idiopathica“ als tuberkulös zu betrachten und danach seine Behandlung sowie seine prognostische Bewertung zu richten. Ob hierbei der Erguß das Produkt einer Pleuratuberkulose oder eines subpleural gelegenen Lungenherdes oder einer Tuberkulose des Mediastinums, der Hilusdrüsen bzw. der subpleuralen Lymphknoten darstellt oder tuberkulotoxisch bedingt ist und so der Ausdruck einer allergischen Reaktion der Pleura auf einen irgendwo im Körper sitzenden tuberkulösen Herd bedeutet, ist für den praktischen Arzt nur von sekundärer Bedeutung. Der Praktiker muß wissen, daß diese entzündlichen Ergüsse eine tuberkulöse Genese haben und der Kranke dementsprechend behandelt werden muß.

Selbstverständlich muß vorher mit allen Hilfsmitteln eine wirkliche idiopathische Pleuritis, d. h. also eine *Begleit*pleuritis, bei einer bekannten Grundkrankheit mit Sicherheit ausgeschlossen worden sein. Es darf nicht zu Irrtümern und Meinungsverschiedenheiten kommen, nur weil diese Begleitpleuritis mit der hier eben erörterten Pleuritis exsudativa „idiopathica“ verwechselt oder gar identifiziert wird. *Dann* wird nämlich aneinander vorbeigeredet. Diese beiden Pleuritisarten müssen scharf voneinander getrennt werden.

Obwohl die Bezeichnung „idiopathische“ Pleuritis heute zum Teil mit Recht verpönt ist, so habe ich die besprochene Pleuritis doch wieder als Pleuritis exsudativa „idiopathica“ benannt, um zum Ausdruck zu bringen, daß dieselbe zwar als idiopathische und selbständige Pleuritis in Erscheinung tritt, aber in Wirklichkeit doch nicht eine solche ist. Es werden im Schrifttum für diese Pleuritis die verschiedensten Bezeichnungen vorgeschlagen: „initiale“, „primäre“, „paratuberkulöse“, „idiopathische“, „circumfokale“, „kollaterale“ usw. Alle diese Namen sollen zu erkennen geben, daß diese Pleuritis wohl auf dem Boden einer Tuberkulose erwächst, daß sie aber nicht einfach eine Tuberkulose der Pleura im anatomischen Sinne darstellt. Wie gezeigt werden konnte, ist jedoch auch dieses nur bedingt richtig, da diese Pleuritis oft doch eine Pleuratuberkulose im engeren Sinne darstellt, nur daß sie klinisch nicht erfaßt werden konnte.

II. Entstehung und Stellung der Pleuritis im Ablauf der Tuberkulose.

Was die Entstehung der Pleuritis anbelangt, so erkrankt die Pleura entweder von der Nachbarschaft per continuitatem, so von pleuranahen Lungenherden, subpleuralen Lymphknoten, tuberkulösen Lymphknoten des Mediastinums, von Rippen-, Wirbel- oder Weichteilprozessen oder von den gleichen Veränderungen auf dem Lymphwege, dazu auch durch Fortleitung von tuberkulösen Prozessen des Abdomens durch die Lymphbahnen des Zwerchfells und vor allem auf dem Blutwege als tuberkulöse Streuung im Generalisationsstadium von all den Veränderungen, die zu einer hämatogenen Metastasierung führen können.

So vertreten u. a. *Arborelius, Mans, Iqve, Akerrén, Schröder, Gsell* die Ansicht, daß die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ von den Hilusdrüsen ausgeht, was sie durch bei der Sektion gefundene verkäste Drüsen beweisen zu können glauben. Nach *Ghon* führen kleine tuberkulöse Pleuralymphone zu dissiminierten tuberkulösen Herden in der Pleura. *Heller* spricht den subpleuralen Lymphknoten bei der Staubinhalationserkrankung eine besondere Rolle zu und betont am Schluß seiner Arbeit, daß diese Lymphdrüsen auch für andere pathologische Prozesse nicht ohne Bedeutung seien.

Die *subpleuralen Lymphknoten* sind nach *Arnold, Ribbert, Heller, Lüders* und *Schmøe* als Filter anzusehen, in welchem die aus dem Lungengewebe stammende Lymphe von den zugeführten Stoffen befreit wird. Sie sind die regionären Lymphdrüsen für die benachbarten Acini bzw. Lobulus. Zwischen einer subpleuralen Lymphdrüse und dem regionären Lobulus besteht demnach die gleiche Beziehung einer funktionellen Abhängigkeit wie zwischen den ganzen Lungen und den Hilus- und Bifurkationsdrüsen. Sie bilden das periphere Verbindungsglied zwischen dem oberflächlichen und tiefen Lymphgefäßsystem der Lungen. Ihr Gefäßreichtum ist auffallend groß. Es ist also selbstverständlich, daß sie entsprechend auf pathologische Zustände reagieren, die sich im zugehörigen respiratorischen Parenchym abspielen (*Schmøe*). Sie machen alle Schicksale durch wie die Bronchialdrüsen. Nach den Untersuchungen von *Anders* und *Schmøe* am Freiburger Material hat sich gezeigt, daß bei 35% aller über 45 Jahre alten Individuen eine akute Exacerbation der Lymphkomponente des meist verkalkten oder knochenhaltigen alten phthisischen Primäraffektes nachzuweisen war. Nach den Angaben von *Schürmann* halten diese Befunde allerdings einer strengen Kritik nicht stand. *Anders* und *Schmøe* nehmen an, daß die phthisische Infektion der subpleuralen Lymphknoten zum größtem Teil auf hämatogenem Wege erfolgt, denn das benachbarte Lungengewebe wurde frei von frischen phthisischen Prozessen gefunden. Nur die einem aeren entstanden subpleuralen Primäraffekt der Lunge benachbart liegenden subpleuralen Lymphdrüsen könnten von diesem Herde aus als erste Etappe des pleurapulmonalen Lymphdrüsensystems lymphogen tuberkulös infiziert werden. Die genannten Autoren fanden diese phthisischen Veränderungen bei Individuen unter 40 Jahren in viel geringerer Anzahl als jenseits des 50. Lebensjahres.

Sofern die Ansicht, die *Anders* von den subpleuralen Lymphknoten vertritt, zutrifft, könnte man daran denken, ihnen eine Bedeutung für die Entstehung der Pleuritis tuberculosa beizulegen. Die Beziehungen zum Lebensalter sind für die Tuberkulose der subpleuralen Lymphknoten nahezu die gleichen wie für die Pleuritis des höheren Alters.

Petruschky, Ribbert, Albut, Grau, Offrem, Liebermeister, Ulrici u. a. vertreten die Ansicht einer *hämatogenen Entstehung* der Pleuritis exsudativa „idiopathica“. *Braeuning* und *Redeker* haben an Serienröntgenbildern bestätigen können, daß die Pleuritis exsudativa häufig eine Begleiterscheinung des hämatogenen Lungenstreuungsschubes ist und meist in der Höhe der Exacerbation auftritt. *Offrem* führt als beweisend für die hämatogene Entstehung der Pleuritis exsudativa das gleichzeitige Bestehen von Lungenherden und allgemeinen Drüsenschwellungen, das häufiger zu beobachtende Auftreten von anderweitigen tuberkulösen Herden (Knochen-, Hoden-Tbc. usw.) kurze Zeit

nach der Pleuritis exsudativa, die Neigung zur Subfebrilität nach Abklingen der Pleuritis, das seltene Auftreten von Lungenbluten und den fehlenden Auswurf an. Nach *Grau* verursacht die hämatogene oder lymphogene Aussaat von Tuberkelbacillen aus retrobronchialen oder bronchialen Lymphdrüsen kleinste pleura-nahe Lungenherde, die die Pleura veranlassen, mit serösem Exsudat zu reagieren. Nach *Hübschmann* ist die Pleuritis die Folge einer bestehenden Lungentuberkulose, oder sie tritt als isolierte Organtuberkulose auf. Letztere soll die Regel sein. Ausnahmen bilden die Fälle, in denen infolge „dispositioneller Verhältnisse die allergischen Zustände durchbrochen werden“. Es soll sich bei der spezifischen tuberkulösen Pleuritis exsudativa um „richtige auf die Pleura fortgeleitete perifokale oder kollaterale Entzündungen“ handeln. Bei den Fällen von „idiopathischer“ Pleuritis sind nach *Hübschmann* immer Lungenherde vorhanden. Die Pleuritis sei das Ergebnis einer „Reizung mit bestimmten Stoffwechselprodukten der geweblichen Reaktion des tuberkulösen Herdes“, ohne daß typische Tuberkelbildung notwendig wäre.

Hamburger, Kleinschmidt, Engel, Famany, Sauer, May, Wallgren, Oroß u. a. betonen die äußerst wichtige Rolle des *subpleuralen Primärherdes* bzw. *Primärkomplexes*, im Gegensatz zu *Graham*, bei der Entstehung der Pleuritis exsudativa.

May, Wallgren, Mayerhofer, Mazzeo, Bentivoglio, Sylla, Furlan, Koch, Schiefer u. a. sprechen der *tuberkulösen Allergie* bei der Entstehung der Pleuritis, insbesondere der des Kindesalters, eine überragende Bedeutung zu. Zum Teil weisen sie auf die circumfokalen Vorgänge bei Lungeninfiltraten und der Tuberkulose der Hilusdrüsen hin. Diese Vorgänge werden bekanntlich mit verschiedenen Namen belegt. *Sylla* schreibt hierüber folgendes: „Im Falle einer exsudativen Pleuritis können wir uns den Vorgang so vorstellen, daß bei allgemeiner positiver Anergie, also Giftfestigkeit, durch bestimmte äußere Faktoren in bestimmten Teilen der Lunge aus der positiven Anergie eine Hyperergie entsteht, die nicht nur einen aktiven tuberkulösen Lungenherd möglich macht, sondern darüber hinaus zu stärkeren perifokal entzündlichen Reaktionen führt. Ursache solcher lokaler Umstimmungen wären in anderen, nichttuberkulösen Erkrankungen zu suchen: Bronchitiden, Grippe, vielleicht auch äußeren Schädigungen, wie Erkältungen, Traumen usw.“ Nach *Sylla* muß es sich lokal auch in der Pleura bei völliger Reaktionslosigkeit der Haut bei Tuberkulin um eine Überempfindlichkeit handeln, wobei er außer acht lassen möchte, ob die Entzündung tuberkulotoxisch oder tuberkulobacillär entstanden ist. Nach *Furlan* sind für das Zustandekommen eines Ergusses zwei Faktoren ausschlaggebend: der allergische Zustand des Organismus und die Bacillenmenge, die in die Pleurahöhle gelangt.

Wallgren ist der Ansicht, daß man bei der Entstehung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ neben einer individuellen *Disposition* auch mit einer durch das Tuberkulosevirus selbst hervorgerufenen Disposition rechnen muß.

Zur *Stellung der Pleuritis im Ablauf der Tuberkulose* kann gesagt werden, daß es eine primäre Tuberkulose der Pleura nicht gibt. Zu ihrer Entstehung wäre es notwendig, daß das Virus von außen direkt in die Pleura gelangt. Theoretisch wäre das bei einer Punktion mit einer tuberkulös infizierten Nadel bei einem bis dahin tuberkulosefreien Individuum denkbar. Derartige Beobachtungen

liegen aber bisher beim Menschen nicht vor. *Péron* und *Paterson* haben experimentell durch Impfung von Tuberkelbacillen in die Pleura eines früher gesunden Tieres wohl allmählich eine Pleuratuberkulose, aber keine akute seröse Pleuritis hervorrufen können. *Corper*, *Rensch* sowie *Arloing* und *Thevenet* haben vergebens versucht, eine Pleuritis durch intrapleurale Impfung bei schon tuberkulösen Tieren hervorzurufen. *Paterson* fand dagegen, daß eine Inoculation von lebendem Virus in die Pleura Anlaß zu einer akut entstehenden Pleuritis gibt, wenn es sich um Tiere handelt, welche bereits viele Wochen lang tuberkulös sind (*Wallgren*).

Die Pleuritis ist also stets eine *postprimäre* Erkrankung. Die verschiedensten Untersuchungen haben gezeigt, daß sie meist dem *Generalisationsstadium* angehört. Hier sind zunächst die Beobachtungen bei Kindern zu erwähnen, bei denen sich im Anschluß an den pleuranahen Primärfekt der Lunge eine Pleuritis entwickelt. *May* rechnet diese Fälle noch zur primären Tuberkulose. Nach der strengen Definition der Primärtuberkulose muß man sie jedoch schon dem Sekundärstadium nach *Ranke* einordnen. Es sind dies u. a. die von *May* beschriebenen Fälle bei Kindern, die vorher ganz gesund und kräftig entwickelt und tuberkulinnegativ waren und die dann im Anschluß an ein mehrtägiges Zusammensein mit einem Bacillenhuster und gleichzeitigem Positivwerden des *Pirquet* nach Wochen an einer serösen Pleuritis erkrankten. Die selbständige Pleuritis exsudativa oder Pleuratuberkulose möchte *Schürmann* sogar auch dann dem Generalisationsstadium zurechnen, wenn sonstige einwandfrei hämatogene Metastasen fehlen. Im übrigen kann man aber nicht selten bei der Pleuritis tuberculosa sichere Zeichen einer sonstigen Generalisation auffinden. Am meisten Beobachtung gefunden haben die Fälle, bei denen sich in mehr oder weniger baldigem Anschluß an die Pleuritis eine Miliartuberkulose oder Meningitis entwickelte (vgl. *Schürmann* u. a.). Diese Pleuritiden stellen einen neuen tuberkulösen Schub einer bereits länger bestehenden Tuberkulose dar. Die extrapleurale Herde wurden bei solchen Kranken, da sie keine nennenswerten klinischen Symptome geboten hatten, bis dahin oft nicht erkannt. Die Kranken hatten nie etwas von ihrer Tuberkulose gewußt. Die Pleuritis ist in diesen Fällen die erste klinisch erkennbare Manifestation der Tuberkulose. *Schürmann* hat nachgewiesen, daß bei Fällen des Generalisationsstadiums die Ausheilung der Primärkomplexdrüsenherde, insbesondere die Verkalkung, Jahre ausbleiben kann. Es können demnach von diesen nicht ausgeheilten Drüsenherden immer wieder neue Schübe ausgehen. Im Rahmen einer klinischen Abhandlung kann auf diese Fragen nur andeutungsweise eingegangen werden. Es wird diesbezüglich auf die entsprechenden pathologisch-anatomischen Arbeiten verwiesen. Nur so viel soll zusammenfassend an dieser Stelle gesagt werden: Bei der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ können wir drei Formen unterscheiden: 1. Die Pleuratuberkulose im anatomischen Sinne, bei der wir ein typisches Granulationsgewebe und Tuberkelknötchen in der Pleura finden. Wenn auch zuzugeben ist, daß diese Form oft mehr als Tuberkulose, weniger als Pleuritis klinisch imponiert, indem die Exsudation in den Hintergrund tritt, so finden wir sie doch keineswegs so selten, wie es heute noch vielfach angenommen wird. Dieses geht allein aus der Tatsache hervor, daß man bei der sog. Pleuritis exsudativa „idiopathica“ durch Sektionsbefunde oder die Thorakoskopie oft eine Pleuratuberkulose fest-

stellen und man ferner bei exakter Forschung im Exsudat durch bakteriologische Untersuchungen, durch die Kultur oder den Tierversuch in einem hohen Prozentsatz Tuberkelbacillen nachweisen kann. Diese spezifische Pleuraentzündung kann per continuitatem, lymphogen und hämatogen entstehen, wenn die Tuberkelbacillen und nicht nur ihre Toxine an Ort und Stelle zur Wirkung gelangen.

Bei der 2. Form handelt es sich um eine circumfokale Pleurareizung oder um eine kollaterale Entzündung (*Tendeloo*) der Pleura bei einem in ihrer Nachbarschaft gelegenen tuberkulösen Prozeß, wie subpleuralem Lungenherd, subpleuralem tuberkulösem Lymphknoten, tuberkulösen bronchialen Lymphdrüsen usw. In der Pleura selbst fehlen die typischen Merkmale tuberkulöser Veränderungen. Im Exsudat finden sich Tuberkelbacillen sehr viel seltener. *Tendeloo* machte für diese kollaterale Entzündung eine Diffusion von Giften auf dem Lymphwege nach der Peripherie verantwortlich. Man bezeichnet sie daher als tuberkulotoxische Form gegenüber der tuberkulobacillären.

Die 3. Form stellt eine allergische Reaktion der Pleura auf einen irgendwo im Körper sitzenden tuberkulösen Herd dar. Bei dieser letzten Form lassen sich Tuberkelbacillen im Exsudat meist nicht nachweisen. Sämtliche drei Formen können klinisch gleichartig auftreten und verlaufen, so daß es dem Kliniker nicht gelingt, dieselben auseinanderzuhalten. Ebenso wird klinisch vielfach die Entscheidung kaum möglich sein, ob eine Pleuritis exsudativa „idiopathica“ tuberkulobacillär oder tuberkulotoxisch bzw. ob sie per continuitatem, auf dem lymphogenen oder hämatogenen Wege sich entwickelt hat oder ob sie lediglich eine tuberkulös-allergische Reaktion darstellt. Dieses ist auch für die Behandlung und prognostische Bewertung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ nicht von ausschlaggebender Bedeutung.

III. Klinik.

Ein Teil der Patienten erkrankt *akut* mit heftigen Brust- und Rückenschmerzen, Husten, hohem Fieber, Kurzatmigkeit, bisweilen Schüttelfrost, Herpes labialis nach Art einer croupösen Pneumonie mit starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Einige unter diesen erkranken mit Bauchschmerzen und sonstigen *abdominellen Erscheinungen*, wie unter dem Bilde einer Appendicitis, eines perforierten Magens, einer Cholecystitis, Pyelitis u. ä. So mancher dieser Kranken, insbesondere Kinder, ist als Appendicitis auf den Operationstisch gekommen. Man fand an der Appendix nichts Pathologisches. Nach einigen Tagen bestand ein rechtsseitiges Pleuraexsudat. Zum Beispiel:

Frl. M., 29 Jahre alt, mit den Erscheinungen einer akuten Blinddarmentzündung in die Chirurgische Klinik eingewiesen. Appendektomie. Nur geringfügige chronische Veränderung an der Appendix, 4 Tage später Exsudat in der rechten Pleurahöhle, aus dem Tuberkelbacillen gezüchtet wurden.

Eine meiner Kranken bot die Symptome eines perforierten Magengeschwürs. Nach genauer Beobachtung durch einen sehr erfahrenen Chirurgen und Internisten wurde laparotomiert, ohne daß ein pathologischer Befund erhoben werden konnte. Nach 2 Tagen hatte die Patientin eine Pleuritis exsudativa „idiopathica“.

Bei einem anderen Teil, meist älteren, aber gelegentlich auch jugendlichen Kranken, entwickelt sich die Pleuritis *schleichend* ohne wesentliche Beschwerden mit vielfach nur subfebrilen Temperaturen, aber trotzdem hohem Exsudat. Letztere fühlen sich im allgemeinen äußerst wohl, sind beschwerdefrei, machen,

obgleich ein großes Exsudat und zuweilen sogar hohe Temperaturen bestehen, kaum einen kranken Eindruck. Es fehlen nennenswerte Dyspnoe und Cyanose. Sie sitzen vergnügt im Bett. Gerade diese Diskrepanz des subjektiven Wohlbefindens und des gesunden Aussehens bei ausgedehntem Erguß und unter Umständen auch hohem Fieber erinnert an die tuberkulösen Kranken und spricht dann neben allem anderen stark für die tuberkulöse Ursache der Pleuritis. Bei den Kindern der *Degkwitzschen* Klinik konnte *Schiefer* einen ähnlichen teils akuten hochfieberhaften teils schleichenden subfebrilen klinischen Verlauf der Pleuritis beobachten.

Auswurf haben die Pleuritiskranken selten und wenn, dann meist nur wenig, der von den Kranken in der Regel übersehen wird.

Die *Schweißsekretion* ist vielfach gesteigert, doch ist sie kein konstantes Symptom bei der Pleuritis exsudativa „idiopathica“.

Der *Puls* ist im allgemeinen beschleunigt, bei manchen Kranken bleibt eine gewisse Pulsbeschleunigung auch nach Rückgang des Exsudates und der Temperatur bestehen. Eine zurückbleibende Pulsbeschleunigung kann trotz subjektiven Wohlbefindens und jetzt negativen Lungen- bzw. Pleurabefundes noch der Ausdruck fortwirkender toxischer Einflüsse seitens der Grundkrankheit sein, wenn nicht andere Ursachen, wie Lageveränderungen des Herzens oder des Mediastinums durch Schrumpfungsprozesse, vorliegen. Zuweilen treten bei diesen Kranken erst jetzt Dyspnoe und Cyanose auf, die vorher fehlten, was auf Zirkulationsstörungen und ungenügende Atembewegung der Lungen infolge Verziehung des Mediastinums zurückzuführen ist.

Während die meisten Autoren bis vor kurzem der Ansicht waren, daß die *Fieberkurve* der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ keine charakteristischen Zeichen bietet und es einen typischen Verlauf des Fiebers bei der Pleuritis nicht gibt, sondern man einen völlig unregelmäßigen Fieverlauf findet (*Bruns* und *Ewig*), zeigen die Arbeiten von *F. Müller*, *Huber* und *Gsell*, daß bei der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ doch ein gewisser regelmäßiger Fieverlauf besteht. So fand *Gsell* einen solchen bei 51 von 70 Kranken, und zwar zeigte sich nach *Gsell* bei Erwachsenen ein sehr ähnlicher Verlauf wie nach *Huber* bei Kindern. Auf meist allmählichem Beginn folgt eine Continua in verschiedener Höhe, dann schloß sich ein remittierender, staffelförmiger Fieberabfall mit stets abendlich höher steigenden Temperaturen an. Der von *Huber* als charakteristisch bezeichnete staffelförmige Abstieg zeigt nach *Gsell* bei einem Drittel seiner Kranken stark ausgesprochenen remittierenden Charakter. Bei zwei Drittel seiner Kranken verlief er ruhiger. Bei atypischem Verlauf lassen sich nach *Gsell* drei Gruppen herausheben: 1. Gruppe: Rascher Fieberabfall bei Bettruhe. 2. Gruppe: Subfebriler Fieverlauf während des Klinikaufenthaltes besonders bei älteren Leuten, wie schon *Stæhelin*, *Schlesinger* und *Rosenbach* gezeigt haben. 3. Gruppe: Gänzliche Atypie ohne erkennbare Veranlassung, nur sehr selten. Das Zurückbleiben von subfebrilen Temperaturen nach scheinbar klinisch ausgeheilter Pleuritis erhebt nach *Offrem*, *Huber*, *Gsell*, *Mumme* u. a. Verdacht auf das gleichzeitige Bestehen von extrapleuralem tuberkulösen Herden.

Ich fand bei den erwähnten Kranken der *Reyeschen* Klinik vier Fiebertypen, die im wesentlichen an die Einteilung von *Gsell* erinnern: 1. Normale, subfebrile oder Temperaturen bis zu 38° für wenige Tage, dann normal oder subfebril.

2. Temperaturen zwischen 37,5 und 38,5°, von denen einige eine wellenförmige Kurve zeigen. 3. Temperaturen zwischen 39 und 40° oder 38 und 39°: a) mit kritischem, b) mit staffelförmigem Abfall; auch hier finden sich einige mit wellenförmigem Ablauf. In diese letzte Gruppe gehören auch diejenigen Fälle, die mit staffelförmigen Temperaturen bis 39 und 40° in die Klinik kommen, jedoch schon zu Hause 1 bis 3 Wochen Temperaturen hatten. 4. Atypischer Verlauf: a) septische Kurve, b) dauernde, über Wochen oder Monate sich hinziehende Continua bis zu 40°, c) völlig unregelmäßiger Fieberverlauf. Ein einheitlicher für die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ typischer oder pathognomonischer Fieberverlauf läßt sich demnach nicht unbedingt nachweisen. Man kann bestenfalls einige Fiebertypen herauschälen. Dieses ist verständlich, da ja auch das sonstige klinische Bild stark variiert.

Die meist anfänglich bestehenden *Pleuraschmerzen* sowie das pleuritische Reiben verschwinden beim Auftreten bzw. Ansteigen des Exsudates. Die Atmung wird dann ruhiger und tiefer, sofern das Exsudat nicht gar zu umfangreich wird und so Verdrängungserscheinungen bewirkt.

Gelegentlich treten während einer Pleuritis exsudativa „idiopathica“ *Gelenkbeschwerden* auf, die von *Sylla* als allergische bzw. parallergische Reaktionen mit tuberkulöser Grundlage angesprochen werden. Nach *Gsell* sind diese als anaphylaktische Vorgänge während der Exsudatresorption aufzufassen, die nur bei bereits sensibilisierten Gelenkhäuten auftreten. Einen Kausalzusammenhang mit Polyarthritiden rheumatica bei primär auftretender Pleuritis exsudativa konnte *Gsell* nie finden. *W. Neumann* hat auf postpleuritische Resorptionsrheumatismen von leichten Bursitiden bis zur heftigen Polyarthritiden hingewiesen. Bei diesen Gelenkbeschwerden darf keine Verwechslung mit der echten akuten Polyarthritiden rheumatica vorkommen, die heute allgemein nicht als tuberkulös angesehen wird. Bei dieser akuten Polyarthritiden können freilich auch exsudative Pleuritiden auftreten, die dann jedoch als Begleitpleuritiden aufzufassen sind. Der Gelenkrheumatismus kann nach *Sylla* auf dem Wege der Parallerie tuberkulöse Lungenherde oder auch Herde an anderen Stellen mobilisieren und entweder perifokalentzündliche oder auch tuberkulobacilläre Pleuritiden zur Folge haben. Nach *Syllas* Beobachtungen reagieren sowohl die Ergüsse als auch die Gelenksymptome in solchen Fällen nicht auf Salicyl, wenn eine Pleurabeteiligung vorhanden war. Es ist zuzugeben, daß in diesen seltenen Fällen die Differentialdiagnose, ob es sich um eine Pleuritis exsudativa „idiopathica“ tuberkulöser Natur oder eine solche bei akuter nichttuberkulöser Polyarthritiden handelt, zumal wenn im Exsudat sich keine Tuberkelbacillen nachweisen lassen und der Erguß das Produkt einer allergischen Reaktion der Pleura darstellt, sehr schwierig ist.

Eine *Probe-Pleurapunktion* ist zur Sicherstellung der Diagnose, zur Klärung der Natur und vor allem auch der Ätiologie des Exsudates unentbehrlich. Irgendwelche unangenehme Folgen, wie Embolie, Ansteigen des Exsudates usw., habe ich dabei nie erlebt. Es dürfen bei einer „idiopathischen“ Pleuritis exsudativa weder durch aerobe noch durch anaerobe Kulturverfahren außer Tuberkelbacillen pathogene Keime gezüchtet werden, denn sonst würde es sich eben nicht mehr um eine Pleuritis exsudativa „idiopathica“ handeln. Um hierin die notwendige eindeutige Klarheit zu erhalten, muß bei jeder Pleuritis exsudativa „idiopathica“ das Exsudat *bakteriologisch* und *tiereperimentell* untersucht werden.

Bei 90% der Kranken fand ich im *Exsudat* vorwiegend *Lymphocyten* und nur bei 10% vorwiegend *neutrophile Zellen*. Bei einigen Kranken überwogen zu Beginn der Krankheit die neutrophilen Zellen, um im weiteren Verlauf gegenüber den *Lymphocyten* zurückzutreten. Nach Untersuchungen von *Widal, Quensel, Ravault, Bergel, Page, Redeker, Huber, Schröder, Silberschmidt, Mumme, Schiefer, Chittka* u. a. spricht das Vorwiegen der *Lymphocyten* im *Exsudat* für eine tuberkulöse Ätiologie.

Bei 88,3% fand ich auch im *Blutbild* eine *Lymphocytose*. In einigen Fällen erst eine *Leukocytose*, dann eine *Lymphocytose*.

Die *absolute Leukocytenzahl* ist meist *nicht* erhöht (*Naegeli*). Sie kann aber auch über 12000 betragen und spricht dann keineswegs gegen eine tuberkulöse Entstehung der *Pleuritis exsudativa „idiopathica“*, was auch *Gsell* und *Sylla* behaupten.

Bei fast allen Kranken fällt die *Rivalta-Probe* im *Exsudat* positiv aus. Das *spezifische Gewicht* und der *Eiweißgehalt* im *Exsudat* sind erhöht.

Im weitaus größten Teil der Kranken findet sich eine beschleunigte *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit*. Diese muß öfters kontrolliert werden. Sie gibt uns Aufschluß, ob das entzündliche Stadium in das resorptive Stadium übergegangen ist. Bleibt die Blutsenkung nach scheinbar abgeklungener *Pleuritis* noch erhöht, so muß nach einem abgesackten Erguß oder nach Lungenherden gefahndet werden.

Eine Bevorzugung einer *Körperseite* konnte ich bei der *Pleuritis exsudativa „idiopathica“* nicht feststellen.

Das *Exsudat* ist klar oder leicht getrübt und gelblich gefärbt, nicht selten aber auch *hämorrhagisch*. Letzteres sei nochmals betont, da gelegentlich noch die Ansicht besteht, daß ein *hämorrhagischer Erguß* vor allem für Tumor pathognomonisch sei. Der *hämorrhagische Charakter* einer *Pleuraflüssigkeit* ist keineswegs für malignen Tumor typisch, sondern kann genau so bei *Aneurysma, Infarkt, Polyarthrit* oder *Tuberkulose* auftreten, wie auch wiederum ein klar-seröser, nichthämorrhagischer Erguß niemals gegen Tumor spricht. Ein *Pleuraerguß* bei gleichzeitigem großem *Aneurysma* kann gelegentlich auch eine tuberkulöse Ursache haben. Ich beobachtete einen derartigen Fall, bei dem der Beweis für eine solche durch das positive Ergebnis des Tierversuches und der Kultur aus dem *Exsudat* erbracht wurde. Bei *Aneurysma* mit *Exsudat* und ungeklärten Temperaturen denke man an diese Möglichkeit.

In dem von *Brauer, Stahl, Lenk, A. Schmidt, Cobet, Mumme* u. a. empfohlenen *diagnostischen Pneumothorax* besitzen wir ein wertvolles differentialdiagnostisches Hilfsmittel, um eine *Pleuritis exsudativa „idiopathica“* gegenüber einem Erguß bei Tumor in der *Pleura, Lunge, im Mediastinum* oder am Herzen und auch gegenüber einem *Aneurysma* abzugrenzen. Es empfiehlt sich hierzu, den Erguß völlig abzulassen und etwa ein Drittel der abgelassenen Flüssigkeit durch Luft zu ersetzen.

Die *cytologische Untersuchung* eines *Pleuraergusses* kann auch nach einigen Autoren (*Quincke, A. Fränkel, Ehrlich, Stadelmann, Pick, Königer, Widal* und *Eavaut, Quensel, Clairmont, Sahli, Jacobstahl, Hampeln, Schmorl* und *Herzog, Zadek* und *Karo, Schaer, Schulten* u. a.) sowie der Nachweis von erhöhten *Milchsäurewerten* (*Scheller, Warburg, Lichtwitz*) im Punktat gelegentlich Aufschluß

über die Genese des Ergusses geben und somit in differentialdiagnostischer Hinsicht wertvoll sein. Von den einzelnen Autoren werden die verschiedenartigsten Faktoren — wie Zellform (Riesenvakuolenzelle, Siegelringform usw.), Menge der Zellen, Zell- und Kernteilung usw. — herangezogen, die angeblich für einen malignen Tumor pathognomonisch sein sollen. Nach *Quensel*, *Zadek*, *Schulten* u. a. kann man angeblich häufig die Tumorzellen an ihrer großen Atypie, der Neigung zu Doppelkernen und Mitosen und vor allem an den auffallend großen Nucleolen erkennen und von Endothelien differenzieren. Es herrscht jedoch heute noch keine volle Einigkeit darüber, ob wir wirklich imstande sind, auf Grund einzelner bestimmter Zellen im Punktat die Diagnose „maligner Tumor“ zu stellen. So halten z. B. *Stadelmann* und *Pick* die Siegelringzellen im Pleurapunktat beweisend für ein Kolloidcarcinom, während *Meißner* und *Fürbringer* sie in geringerer Zahl auch bei entzündlichen Pleuraergüssen gefunden haben. In Pleuraergüssen bei *Hodgkinscher* Erkrankung sollen ebenso wie bei den tuberkulösen Exsudaten die Lymphocyten (*Signorelli*) bei leukämischen dieselben Zellen, wie sie im Blute vorhanden sind, überwiegen. So viel ist jedenfalls sicher, daß bei der Deutung von „Tumorzelle“ aus Pleurapunktaten größte Vorsicht und Zurückhaltung am Platze ist, da gar zu leicht gewöhnliche, veränderte, desquamierte Endothelzellen als Tumorzellen angesprochen werden können (*Sahli*, *Strümpell*, *Matthes*, der größte Teil der oben genannten Autoren u. a.). Es sagt kein Geringerer als *Borst*: „Alle bisher behaupteten Spezifitäten der Tumorzellen haben sich als irrig erwiesen“. *Zadek* und *Karp* sind allerdings der Ansicht, daß mit Hilfe der Supravitalfärbung nach *Quensel* die Cytodiagnostik des Carcinoms aus Punktaten und Sekreten in vivo an Einzelexemplaren durchaus möglich sei. Es kann an dieser Stelle nicht näher auf diese Frage eingegangen werden. Daß die durch Punktion der Pleuraergüsse zutage geförderten *Tumorbröckel* nach einer histologischen Untersuchung die Diagnose sichern können, steht außer jedem Zweifel.

Auch können bei einem malignen Tumor der Lunge im Sputum sich vereinzelte Tuberkelbacillen finden und zu differentialdiagnostischen Irrtümern führen. In solchen Fällen wurde eine latente unbedeutende Tuberkulose durch den Tumor wieder aktiviert (*Cobet*).

Die *Schrumpfung* der befallenen Thoraxhälfte kann in *seltenen* Fällen beträchtliche Grade annehmen, so daß es fast zu vollständiger Obliteration einer Brustkorbhälfte kommt. Es können ausgedehnte Verwachsungen beider Pleurablätter eintreten. Meist heilt die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ ohne nennenswerte Verschwartung aus. Die Verschwartung soll nach hämorrhagischen Ergüssen bevorzugt auftreten (*Cobet*).

Eine Pleuritis exsudativa „idiopathica“ vereitert extrem selten.

IV. Behandlung.

Bei der Behandlung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ muß man sich immer wieder vor Augen halten, daß es sich bei ihr nicht um eine selbständige Lokalerkrankung der Pleura, sondern um eine *Allgemeinerkrankung* — Tuberkulose — des Organismus handelt. Die Pleuritis ist nur eine Begleiterscheinung der Grundkrankheit, sie ist die erste Manifestation einer bislang latenten Tuberkulose. Es muß also die Tuberkulose und nicht allein das Symptom Pleuritis

behandelt werden. Mit Beseitigung der Pleuritis ist die Tuberkulose noch keineswegs geheilt. Es ist daher der größte Wert auf Ruhe und Schonung der Kranken im Anfangsstadium und auf eine rationelle Nachbehandlung der klinisch ausgeheilten Pleuritis zu legen. Als „klinisch ausgeheilt“ gilt eine exsudative Pleuritis erst dann, wenn nach völliger Resorption des Exsudates die Körpertemperatur mindestens 2—3 Wochen völlig normal und die Blutsenkung wenigstens zweimal nicht mehr beschleunigt war. Die Nachbehandlung besteht in einer strengen Schonung, kalorien- und vitaminreichen Ernährung und Liegekuren im Freien. Das zweckmäßigste ist ein 8—12 wöchiger Kuraufenthalt in einem fachärztlich geleiteten Erholungsheim oder in einer Lungenheilstätte mit *geschlossenen* Tuberkulosen unter günstigen klimatischen Verhältnissen.

Jeder Kranke, der eine Pleuritis exsudativa „idiopathica“ durchgemacht hat, muß unter allen Umständen mindestens 4 Jahre unter ärztlicher Kontrolle bleiben.

In den ersten beiden Jahren sollte bei Wohlbefinden und Beschwerdefreiheit alle 3—4 Monate, in den nächsten Jahren alle 6 Monate eine physikalische, röntgenologische, Temperatur- und Blutsenkungskontrolle, bei den geringsten Beschwerden eine solche sofort stattfinden. Auf diese Weise wird man nicht selten nach scheinbar ausgeheilter Pleuritis exsudativa „idiopathica“ eine Lungentuberkulose in ihrem ersten Beginn, soweit dieselbe nicht schon in die Zeit der Pleuritis zurückzulegen ist, diagnostizieren und nun die weitere zweckentsprechende Behandlung einleiten können.

Um eine derartige Kontrolle gewissenhaft durchführen zu können, ist es notwendig, auch den Kranken nach abgeheilter Pleuritis selbstverständlich in takt- und rücksichtsvoller Weise zu sagen, daß diese Rippenfellentzündung tuberkulöser Natur ist und bei Nichteinhaltung der verordneten, vorbeugenden Maßnahmen und einer richtigen Lebenshaltung eine tuberkulöse Lungenerkrankung nach sich ziehen kann. Es ist richtiger, daß die Kranken hierüber im Bilde sind, genau so wie heute jeder Kranke wissen muß, daß sein „Lungenspitzenkatarrh“ tuberkulöser Natur ist und eine entsprechende Behandlung erfordert. Auf die Durchführung einer solchen Nachkur muß unbedingt bestanden werden. Diese Forderung wird heute von allen Kennern der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ immer wieder aufgestellt, und zwar auch für die Fälle, die ohne Lungenherde und Hilusdrüsenaffektionen verlaufen. Die Kenntnis der Notwendigkeit einer solchen Nachbehandlung ist jedoch noch nicht Allgemeingut der Ärzteschaft. Die notwendige *Aufklärung der Kranken* geschieht leider noch oft in ungenügender Weise. In der Mehrzahl der Fälle bleibt der Patient völlig ahnungslos, und auch der Arzt begnügt sich mit der Ausheilung der Pleuritis. Hierauf weist auch *Müller-Scheven* mit Recht hin. Es ist Aufgabe des Haus-, Betriebs-, Truppenarztes usw., bei einer derartigen Aufklärung gründlich mitzuhelfen. Auch *Petzold*, *Waitz*, *Carellas* und *Cobet* haben erst kürzlich wieder hervorgehoben, daß in dieser Beziehung in Verkennung der tuberkulösen Natur der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ noch manches unterlassen wird.

Bei der *symptomatischen* Behandlung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ soll man *keine Polypragmasie* treiben. Insbesondere sollen die Kranken nicht durch Verabfolgung von zahllosen verschiedenartigen Medikamenten, die nur zu leicht einen oft schon an sich schlechten Appetit noch mehr herabsetzen und Magenbeschwerden verursachen, belästigt werden. Es genügen meist Bettruhe,

kochsalzarme, aber nicht kochsalzfreie, lactovegetabile, calorien- und vitaminreiche Kost, evtl. eine modifizierte Karellkur sowie die üblichen hydrotherapeutischen und physikalischen Maßnahmen. Bei letzteren kann man sich bei der Wahl, ob Wärme oder Kälte zu verabfolgen ist, nach dem subjektiven Befinden der Kranken richten (*Cobet*). Haben die Kranken zu Beginn der Pleuritis stärkere Beschwerden, so wird man versuchen, dieselben mit hyperämisierenden Mitteln (Prißnitz, Senfpackung, Einreibung, Jodanstrich usw.) und Analgetica zu beseitigen. Auch bei sicher tuberkulösen Formen haben sich Salicylsäure und ihre Derivate im Anfangsstadium bei hohem Fieber bewährt. Das Allgemeinbefinden wird gebessert und etwaige Schmerzen werden gelindert, wie es u. a. auch *Cobet* angibt. Diese Tatsache kann also nicht zum Beweis für die rheumatische Genese der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ herangezogen werden, wie es noch gelegentlich geschieht. Doch ist meines Erachtens mit allen derartigen Arzneimitteln Zurückhaltung am Platze. *Bruns* und *Ewig* warnen mit Recht vor größeren Gaben Antipyretica, weil der dadurch erzeugte plötzliche Fieberabfall mit starkem Schweißausbruch und Schwächezustand verbunden ist. Man soll in den natürlichen Ablauf der Körperreaktionserscheinungen, deren Ausdruck das Fieber ist, nicht gewaltsam eingreifen (*Bruns* und *Ewig*).

Einige Autoren, insbesondere Ausländer, empfehlen große perorale Gaben von *Calciumchlorid*. Injektionen von *Jodoformglycerin* in tuberkulöse Exsudate, wie sie von *Petzold* und *Königer* vorgeschlagen wurden, haben sich nicht eingebürgert (*Cobet*).

Die von einigen Klinikern (*Bruns* und *Ewig*, *Kraemer*, *Eppinger*, *Sylla*, *Weber*, *W. Neumann*, *Stuhl*, *Bandelier*, *Röpke* u. a.) vorgeschlagene *spezifische Therapie*, insbesondere der frischen exsudativen Pleuritis in ihren verschiedenen Modifikationen, vor allem die *Tuberkulinbehandlung*, wende ich nicht an. Diese soll die Resorption der Ergüsse und die Entfieberung der Kranken beschleunigen. *Cobet*, *Alexander* u. a. konnten sich jedoch von einem regelmäßigen Erfolg bei der Tuberkulinbehandlung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ nicht überzeugen, während *Weber* mit Tuberkulin die besten Erfolge gesehen haben will.

Von der von *Gilbert* eingeführten *Autoserotherapie*, bei der er den Pleuritis-kranken 10–20 ccm des durch Punktion gewonnenen Pleuraexsudates in die Subcutis injizierte und dann eine auffallend schnelle Resorption des Ergusses feststellen konnte, habe ich keinen günstigen Effekt gesehen und mache von ihr daher ebenso wie *Cobet* keinen Gebrauch, zumal mitunter an der Injektionsstelle eine Impftuberkulose (*Neumann*, *Pometta*, *Alexander*) oder eine Meningitis (*Sylla*) bzw. miliare Aussaat (*Alexander*) beobachtet wurden.

Weber ist es bei der akut entzündlichen Pleuritis exsudativa gelungen, durch intrapleurale Einspritzungen von *C-Vitamin* (in Mengen von 1 g Ascorbinsäure) rasche Entfieberung und Beendigung weiterer Exsudatbildung zu erreichen.

Sämtliche therapeutischen *Verfahren*, die angewandt wurden, um im entzündlichen Stadium die Exsudation einzudämmen und die *Resorption zu fördern*, haben sich letzten Endes bei kritischer Betrachtung meist doch als mehr oder weniger erfolglos und daher auch als unnötig erwiesen. Ja sie können sogar schädlich werden, indem sie den Kranken schwächen. Von Schwitz-

prozeduren, Abführ- und harntreibenden Mitteln sollte man daher ganz absehen, was auch *Cobet* vorschlägt.

Kurzwellen, Diathermie, Rotlicht, Röntgen- und Höhensonnenbestrahlungen, Proteinkörpertherapie und Eigenbluteinspritzungen können unter Umständen eine verzögerte Resorption in Gang bringen. Diese Heilverfahren dürfen jedoch nie im exsudativen entzündlichen Stadium und auch später nur mit größter Vorsicht und Zurückhaltung angewandt werden. Sie gehören wegen der Unberechenbarkeit ihrer Wirkung in die Hand eines ganz besonders erfahrenen, kritischen und vorsichtigen Facharztes. Ich selber wende diese Maßnahmen nicht an und möchte vor ihnen warnen. Erst kürzlich habe ich wieder bei einem Kranken mit Pleuritis exsudativa „idiopathica“ eine rapide Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Auflackern einer latenten, bislang nicht erkennbaren Tuberkulose erleben können, nachdem anderweitig von einem erfahrenen Internisten zur Förderung der Resorption des Exsudates eine Eigenblutinjektion vorgenommen war.

Die von *Bruns* und *Ewig* gemachte Beobachtung, daß nach *Probepunktion* an sich schon die gehemmte Resorption in Gang kommen kann, kann ich nur bestätigen.

Viele Autoren schreiben dem Exsudat einen *günstigen Einfluß auf die bestehende Lungentuberkulose* zu. *Spengler* empfahl sogar künstliche Pleuritis als rationelle Behandlung einer beginnenden Lungentuberkulose. Ganz besonders tritt *Königer* für eine günstige Wirkung des Exsudates auf eine Lungentuberkulose ein. Er ist jedoch im Gegensatz zu vielen anderen Autoren der Ansicht, daß die günstige Wirkung des Exsudates weniger mechanisch als vielmehr chemisch zu erklären ist. Er will beobachtet haben, daß die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ auf die Lungentuberkulose auch günstig wirken kann, wenn sie sich auf der entgegengesetzten Seite befindet. *v. Muralt, Grau, Schröder, Ziegler* u. a. schreiben ebenfalls dem Exsudat einen immunbiologischen Einfluß zu. Die Annahme immunbiologischer Eigenschaften der Exsudate wurde durch Tierexperimente bestätigt. *Weil* und *Rastaedt* sprechen dem Exsudat starke bactericide Eigenschaften zu. Es wurden auch spezifische Antikörper im Exsudat gefunden (*v. Muralt*). *Guggenheimer* glaubt an „die Anregung proliferativer Prozesse im Sinne einer interstitiellen lymphangitischen Pneumonie“. Nach *Alexander* sind für die Rückwirkung auf die Lungentuberkulose weniger die mechanische Einwirkung als vielmehr die als Folge des Lungenkollapses sich einstellenden Veränderungen von Blut- und Lymphzirkulation und die dadurch bedingten physiologischen Umbildungen verantwortlich zu machen. Auch ich bin der Überzeugung, daß das Exsudat bei der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ auf die Grundkrankheit — die Tuberkulose — einen günstigen Einfluß ausübt, wobei ihm neben der immunisierenden und physiologisch umbildenden doch auch eine mechanische Wirkung zukommt. Für letztere sprechen die anatomischen Beobachtungen von *Ribbert, Schmorl, Hedinger* und *Schottmüller*, die gezeigt haben, daß bei einer miliaren Aussaat die durch das Exsudat komprimierten und atelektatisch gewordenen Lungenpartien im Gegensatz zum lufthaltigen Lungengewebe *keine* Tuberkelbildung aufweisen.

Gerade auch aus diesem Grunde bin ich unbedingter Anhänger der *konservativen Behandlung* der Pleuritis exsudativa „idiopathica“, wie heute weitaus

die meisten Kliniker und Lungenfachärzte des In- und Auslandes (*Alexander, Brauer, Carellas, Cobet, Eppinger, Hegler, Klotz, Königer, Konzelmann, v. Muralt, W. Neumann, Reye, Schröder, Spengler, Hartwig, Schmidt, Staehelin, Sylla, Ulrici, Weber* u. a.). Abgesehen davon, daß die Pleuritis die Lungentuberkulose günstig zu beeinflussen scheint, so steigen die Exsudate, wenn sie nicht zum richtigen Zeitpunkt abgelassen werden, doch wieder an. Besonders erneuern sich hämorrhagische Ergüsse sehr rasch wieder (*Cobet*).

Kommt ein großer Pleuraerguß nach Abklingen der entzündlichen Erscheinungen nach einigen Wochen nicht genügend spontan zur Resorption, so wird man zur Punktion schreiten *müssen*. Dieses ist jedoch *sehr selten notwendig*. Der geeignetste Zeitraum zum Ablassen des Exsudates ist erst mit dem Umschwung der exsudativen in die resorptiven Vorgänge der „idiopathischen“ Pleuritis gegeben. Nur in diesem Stadium hat die Thorakocentese Aussicht auf Erfolg. Zur Bestimmung dieses Zeitpunktes geben uns die Fieberkurve, der physikalische und röntgenologische Befund, die Blutsenkung und die tägliche Flüssigkeitsausscheidungsmenge einen gewissen, aber keinen absolut zuverlässigen Aufschluß. Einen sicheren und augenfälligen Einblick in den Ablauf der entzündlichen Vorgänge der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ gewährt uns der Wasserversuch (*Peyrer, Pezzotti, Greuel, Häutemann, Cobet, Mumme, Alexander* u. a.), wie er als *Volhardsche* Nieren- und Kreislauffunktionsprüfung bekannt ist. Der Heilungsbeginn fällt mit dem Einsetzen der Resorption größerer Flüssigkeitsmengen zeitlich zusammen.

Ich verfare hierbei, wie ich es an der *Reyeschen* Klinik gelernt habe: Der Kranke nimmt am Abend vor dem Versuchstage die letzte Flüssigkeit zu sich. Am nächsten Morgen früh um 7 Uhr nüchtern bei vorher entleerter Blase trinkt er 1500 ccm Tee oder Wasser. Dann wird er angehalten, von 8—11 Uhr stündlich und von 11—19 Uhr alle zwei Stunden zu urinieren. Während dieser Zeit wird außer einigen Zwiebäcken keine Nahrung verabfolgt. Nach 19 Uhr darf der Kranke wieder alles essen und trinken, denn es soll ja keine eigentliche Funktionsprüfung vorgenommen werden. Es wird vor und nach dem Wasserversuch das Körpergewicht bestimmt. Man unterscheidet wie *Peyrer* beim Wasserversuch drei Gruppen, nur daß ich den Ausfall des Wasserversuches aus der ganzen 12-Stunden-Menge des Versuchstages und nicht wie er nur nach den Urinportionen der ersten 4 Stunden beurteile. Die erste Gruppe ist charakterisiert durch eine mangelhafte Ausscheidung. Es werden bei einer Flüssigkeitsaufnahme von 1500 ccm nur 300 bis höchstens 1300 ccm ausgeschieden (s. Abb. 5). Es ist das Stadium der akuten Entzündung mit starker Exsudation. Ein Ablassen des Exsudates in diesem Stadium wäre völlig zwecklos, da sehr schnell, unter Umständen über Nacht, eine Neubildung desselben eintreten würde. In der zweiten Gruppe ist die Ausscheidung annähernd gleich der Aufnahme. Die Tagesmenge beträgt etwa 1400—1600 ccm. Die Entzündung beginnt abzuklingen, die Pleuritis bereitet sich zur Resorption vor. Auch jetzt wäre wegen der Gefahr der Neubildung ein Ablassen noch verfrüht. In der dritten Gruppe haben wir ein starkes Überschießen der Flüssigkeitsausscheidung. Bei einer Flüssigkeitsaufnahme von 1500 ccm werden 1800—2800 ccm und noch mehr ausgeschieden. Das Körpergewicht fällt um 1,0—1,5 kg. Die Pleuritis befindet sich im Zustande der Resorption — der Ausheilung. Lassen wir jetzt das Exsudat ab, so tritt auch

keine Neubildung ein. Doch kann man von einer Punktion des Exsudates im allgemeinen absehen, denn nach derartigen Wasserstößen in der dritten Gruppe geht das Exsudat meist sehr schnell zurück, so daß sich eine Entleerung desselben auf künstlichem Wege erübrigt und somit ein zu großer und rascher Eiweißverlust vermieden wird.

Wir haben im *Wasserversuch* heute nicht nur ein gutes *diagnostisches*, sondern auch ein *therapeutisches* Mittel. Der Wasserversuch wirkt als Wasserstoß und bringt die Diurese in Gang. Irgendwelche Schädigung des Kranken, etwa durch schnelles Anwachsen des Exsudates im entzündlichen Stadium, habe ich selbst bei Kranken der ersten Gruppe niemals beobachtet. Der Umschwung des entzündlichen Stadiums in das resorptive tritt meist, aber keineswegs immer, in der 2. bis 3. Krankheitswoche ein.

Es ist selbstverständlich, daß bei besonders großen Ergüssen mit Verdrängungserscheinungen und Atembeschwerden schon aus vitalen Gründen ein Teil

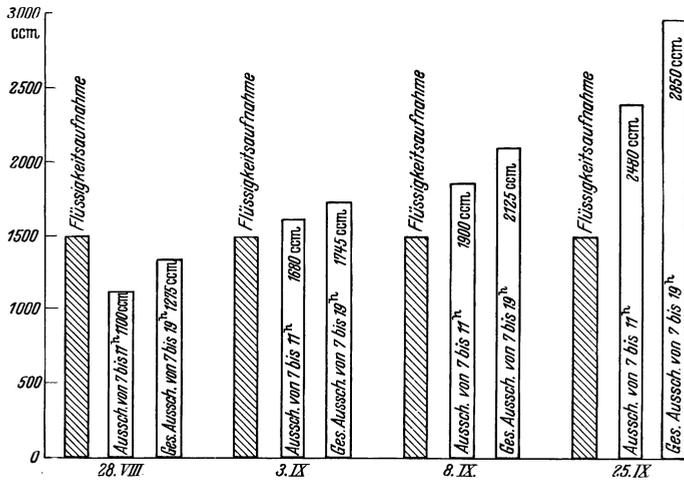


Abb. 5. Der Ausfall des Wasserversuches bei einem Kranken mit Pleuritis exsudativa „idiopathica“ in den verschiedenen Stadien der Pleuritis.

des Exsudates bereits im entzündlichen Stadium abgelassen werden muß. Dieses ist jedoch nach meinen Erfahrungen sehr selten erforderlich.

Durstkuren sind zu *vermeiden*. Es genügt eine gewisse Beschränkung der Flüssigkeitsaufnahme. Man kann hierbei den dringenden Wünschen des Kranken Rechnung tragen. Durch *Nonnenbruch* wissen wir, daß das Entstehen und Verschwinden des entzündlichen Exsudates bei einer Pleuritis von dem lokalen Krankheitsprozesse — der Entzündung, der Exsudation und Resorption — abhängt und weitgehend unabhängig von den Belangen des Gesamtwasserhaushaltes ist. Es ist daher nicht möglich, das Ansteigen des pleuritischen Ergusses durch allgemein entwässernde Maßnahmen zu verhüten. Geht die Richtung des Flüssigkeitsstromes vom Blut in das Exsudat, so ist es nicht möglich, therapeutisch die Stromrichtung umzukehren. Erst wenn die Richtung blutwärts strebt, kann man den Abstrom therapeutisch fördern (*Lichtwitz*). Das Durstlassen der Kranken ist somit eine nutzlose Quälerei, denn das Exsudat würde

sich doch auf Kosten des Körperwassers neu bilden, wie ein Carcinom auch trotz Hungerns weiterwächst (*Nonnenbruch*).

Das gleiche gilt von den *Diuretica*. Erst im Stadium der Resorption bringen die Entwässerungsmaßnahmen Erfolge. Die Diuretica erübrigen sich, da der Wasserstoß ein natürlicheres und meist wirksameres Mittel ist.

Die Ansicht *Stinzings*, *Schottmüllers*, *Lommels*, *Zimmers* und weniger anderer Autoren, daß durch häufige und große *Frühpunktionen* (d. h. im entzündlichen Stadium) der Pleuraergüsse das Krankenlager abgekürzt wird, konnten meine Vergleichsuntersuchungen nicht bestätigen.

Nach einer Zusammenstellung von *Zekert* aus der *Schottmüllerschen* Klinik betrug die Behandlungsdauer der im Durchschnitt und unter Umständen wiederholt bis zu 1000 ccm punktierten Pleuritiskranken 42 Tage; und zwar bei den Männern 48 und bei den Frauen 33 Tage. Bei 216 konservativ behandelten Pleuritiskranken der *Reyeschen* Klinik betrug die Behandlungsdauer nur 29 Tage, und zwar 28 bei den Männern und 30 bei den Frauen. Greife ich von den 216 Kranken mit Pleuritis exsudativa „idiopathica“ diejenigen heraus, die, wie angeblich die meisten von *Schottmüller* und *Zekert* zusammengestellten Fälle, ganz akut und aus völligem Wohlbefinden heraus gleich einer croupösen Pneumonie mit hohem Fieber begannen, so komme ich zu einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 30 Tagen für Frauen und Männer. Der geringe Unterschied der Behandlungsdauer gegenüber den schleichend mit nur subfebrilen Temperaturen beginnenden und verlaufenden Fällen erklärt sich dadurch, daß das subfebrile Fieber bei den sog. leichten Fällen länger anhielt als bei den akut Erkrankten. Er ist also nicht dadurch bedingt, daß die „mittelschweren“ und „schweren“ Fälle durch die Punktionsbehandlung schneller entfieberten, wie es *Zekert* annimmt. Bei den Kranken, bei denen aus vitalen Gründen eine Entleerung des Ergusses vorgenommen werden mußte, konnte ich so gut wie nie einen merklichen Fieberabfall beobachten. Als Behandlungsdauer wurde von beiden Kliniken die Zeit von der Klinikaufnahme bis zur völligen Fieberfreiheit und dem Verschwinden aller subjektiven Beschwerden sowie aller groben objektiven Symptome der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ gewählt, d. h. also bis zu dem Tage, an dem die Kranken wieder das Bett verlassen durften. Die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes der an der *Schottmüllerschen* Klinik mit Punction behandelten Kranken betrug nach *Zekert* 59 Tage, während die der auf der *Reyeschen* Klinik konservativ Behandelten nur 51 Tage betrug. Bei diesem Durchschnittswert sind die Kranken, bei denen die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ durch gleichzeitig bestehende andere Erkrankungen bzw. durch Nachkrankheiten kompliziert wurde und der Klinikaufenthalt sich verzögerte, mit einbezogen. Hierbei ist besonders zu berücksichtigen, daß es sich im wesentlichen um das gleiche Krankengut in derselben Stadt (Hamburg) und in demselben Krankenhause (Eppendorf) handelte. Denn auch unter meinen 216 Kranken sind die leichten Fälle mit nur einem Sinusexsudat, abgesacktem zentralem oder interlobärem Erguß usw. nicht enthalten.

Aus dieser Gegenüberstellung geht eindeutig hervor, daß durch die Frühpunktionen im entzündlichen Stadium der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ das Krankenlager bestimmt nicht abgekürzt wird.

Sylla kommt bei seinen Vergleichsuntersuchungen bezüglich der Länge der Fieberperiode und der Krankheitsdauer zu demselben Ergebnis wie ich.

Kallner gibt an, daß das Pleuritismaterial von *Jacobäus* und von *Holmgren* keine Morbiditäts- und Mortalitätsunterschiede erkennen läßt, obwohl *Jacobäus* konservativ vorging, *Holmgren* dagegen in sehr großem Maße Punktionen und Pneumothoraxbehandlungen durchzuführen versuchte.

Die Entleerung eines Pleuraergusses kann ebenso wie eine besonders rasche Resorption des tuberkulösen Exsudates zur Entstehung einer Miliartuberkulose Veranlassung geben (*Litten, Hegler*). Dieses ist mit ein Grund, warum auch *Hegler* u. a. ein Gegner der Punktionsbehandlung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ ist.

Das vollständige Ablassen von großen Pleuraergüssen ohne sofortige Nachfüllung von Luft oder Gas kann ferner unter Umständen zu dem lebensbedrohlichen Krankheitsbilde der *seroalbuminösen Expektoration* führen. Es handelt sich hierbei um ein akutes postaspiratives *Lungenödem* als Folge der zeitweiligen Absperrung des Blutes von den Lungengefäßen. Für die Entstehung des Lungenödems nach Pleurapunktion sind *degenerative Veränderungen am Capillarendothel*, ferner *mechanische und reflektorisch ablaufende angioneurotische Vorgänge* verantwortlich zu machen (*Mumme*).

Ein wesentliches *Hilfsmoment* beim Zustandekommen des Lungenödems nach Pleurapunktion ist die *Unnachgiebigkeit des Mediastinums*. Unter gewöhnlichen Verhältnissen rückt im allgemeinen mit fortschreitender Entleerung eines Pleuraergusses der einen Seite die kontralaterale Lunge, das Herz und das Mediastinum gegen die kranke Thoraxseite vor. Die kranke Lunge erfährt keinen derart raschen und ausgiebigen Zufluß von Blut in ihre ehemals komprimierten Lungengefäße, und diese können der nunmehr ziemlich unerwartet und schnell eingetretenen Mehrbelastung genügend standhalten. Dieser Ausgleich des Wanderns des Mediastinums fällt bei Unverschieblichkeit des letzteren und der Pleurawände weg. Bei den meisten im Schrifttum geschilderten Fällen von sero-albuminöser Expektoration nach Pleurapunktion lag eine Bewegungsbehinderung des Mediastinums irgendwelcher Art vor. Ich konnte bei zwei Kranken eine solche lebensbedrohliche Expektoration beobachten und hierüber berichten. Bei beiden Kranken war man gezwungen, aus vitalen Gründen größere Mengen Flüssigkeit aus der Thoraxhöhle abzulassen. Bei dem einen bestand eine Polyserositis tuberculosa mit totaler Verwachsung des Herzbeutels (*Concretio pericardii*), bei dem anderen ein mit Carcinometastasen durchsetztes und dadurch unnachgiebiges Mittelfell.

Ferner wird das Entstehen des Lungenödems nach Pleurapunktion durch eine *Herzinsuffizienz begünstigt*. Durch die plötzliche Entlastung des Pulmonalkreislaufes strömt ein reichlicheres Blutquantum zum linken Herzen, dieses ist der Mehraufgabe nicht gewachsen, es entsteht ein Mißverhältnis zwischen Arbeitsleistung des linken und rechten Herzens, infolge davon Lungenödem. Daß bei Lungenstauung infolge Herzleidens selten ein Lungenödem auftritt, spricht nicht dagegen, da die Druckveränderungen langsam und nicht plötzlich vor sich gehen.

Ist man aus irgendwelchen Gründen gezwungen, eine große Pleurapunktion vorzunehmen, so empfiehlt sich, einen Teil der abgelassenen Flüssigkeit sofort

durch Luft zu ersetzen. Ich konnte durch Einführen von Luft in den Pleuraraum und damit durch erneuten Lungenkollaps eine auf ihrem Höhepunkt stehende seroalbuminöse Expektoration nach Pleurapunktion beseitigen und die Kranke retten. Wird bei größeren Pleurapunktionen ein Teil der abgelassenen Flüssigkeit durch Luft ersetzt, so bleibt das Lungenödem und die sero-albuminöse Expektoration aus.

Das *Expektorat* bei der seroalbuminösen Expektoration ist, wie genaue, vergleichende, chemische und physikalische Untersuchungen des Exsudates und Expektorates ergeben haben, *transsudiertes Blutserum* (*Frentzel, Schütz, Scriba, Ortner, Wasmuth, Korach, Mumme* u. a.) und nicht, wie gelegentlich angenommen wird, eine Expektoration des Ergusses infolge künstlicher Verletzung der Pleura bzw. der Lunge oder infolge spontaner Lungenperforation durch eine lokalisierte Nekrose. Eine Resorption des Ergusses durch die Pleura bzw. die Lungen ist ebenfalls abzulehnen.

Die Pleurapunktion mit nachfolgender Luft- bzw. Gaseinblasung stellt heute eine Zwangsmaßnahme dar, die nur extrem selten erforderlich ist.

Der Auffassung von *C. Waitz*, daß die Punktions- und Pneumothoraxbehandlung bei der exsudativen Pleuritis „idiopathica“ „angezeigt und notwendig“ sei sowie „ihre Unterlassung in den meisten Fällen als schwerer Fehler und oft sogar als Kunstfehler bezeichnet werden muß“, kann ich mich ebenso wie *Cobet, Kreuzberg, Hartwig Schmidt, Weber* und heute wohl die überwiegende Mehrzahl aller Kliniker und Tuberkulosespezialisten auf keinen Fall anschließen. Die 1915 erstmalig von *Adolf Schmidt* empfohlene offene *Pleurapunktion und die Pneumothoraxbehandlung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“* wird heute von den weitaus meisten Klinikern abgelehnt. Ich muß aus den von mir auseinandergesetzten Gründen *Bacmeister, Cobet* und *Weber* beistimmen, daß die Anlage eines Pneumothorax im exsudativen Stadium für die Weiterentwicklung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ eher schädlich als nützlich ist. Die Auffassung, daß durch den Pneumothorax Verwachsungen und Schwartenbildungen verhindert würden, hat sich als falsch erwiesen. Die zur Ruhe gekommene Entzündung in der Brusthöhle kann durch den Gasersatz wieder aufflackern. „Ferner wird das körperfremde Gas aus einer entzündlichen Thoraxhöhle weniger leicht als aus einer gesunden resorbiert. Die Wiederentfaltung der Lunge wird erschwert. Die vom Exsudat umspülte Lunge erhält einen Fibrinmantel. Dieses hat zur Folge, daß die Schwartenbildung ausgedehnter wird als bei der konservativen Behandlung“ (*Cobet*). Die Punktionen stören das Gleichgewicht, was zu neuer Exsudatbildung Anlaß gibt und als überflüssig vermieden werden kann; der Krankheitsprozeß wird unnötig in die Länge gezogen (*Weber*). Bei den hämorrhagischen Ergüssen, die sich erfahrungsgemäß nach dem Ablassen besonders schnell sammeln, empfehlen *Spengler* und *Bacmeister* ausgiebige Punktionen mit Gasersatz, da der Reiz des Gases hier einen günstigen narbenanregenden Einfluß ausübt. Bei diesen Fällen stimmt auch *Cobet* für das Anlegen eines Pneumothorax, zumal er uns diagnostisch weiterhelfen kann. Die Pneumothoraxbehandlung ist dagegen bei den hier nicht zur Erörterung stehenden Begleitpleuritiden einer offenen Lungentuberkulose bzw. wenn sich eine solche frühzeitig durch Einschmelzung des die Pleuritis auslösenden pleuranahen Lungeninfiltrates entwickelt hat, unbedingt angezeigt,

was jüngst wieder *Cobet* betont hat. Für diese Fälle gilt heute wohl allgemein die Pneumothoraxbehandlung als die Methode der Wahl.

Für das therapeutische Punktieren der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ bestehen nur zwei Indikationen: einmal das Vorliegen von bedrohlichen Verdrängungserscheinungen und zweitens, wenn nach Ablassen des Exsudates im Resorptionsstadium ein Teil der entfernten Flüssigkeit durch Luft ersetzt wird, um nun die noch bestehende bzw. entstandene aktive, progrediente, bis dahin unerkannte Lungentuberkulose mit einem Pneumothorax und seinen sich hieraus ergebenden Konsequenzen weiterzubehandeln.

Um zu vermeiden, daß das Resorptionsstadium einer Pleuritis übersehen wird und man nun infolge von Verwachsungen der Pleurablätter mit einer geplanten Pneumothoraxanlage zu spät kommt, ist eine strenge ärztliche Überwachung mit häufigen physikalischen und röntgenologischen Untersuchungen sowie Wasserstößen und täglichen Messungen von Ein- und Ausfuhr unerlässlich.

Der heute noch vielfach vertretenen Ansicht, daß die konservative Behandlung der Pleuritis exsudativa häufiger zu dicken *Schwarten*, *Schrumpfungen* und Verunstaltungen der Lunge und des Brustkorbes führe, als es bei der Punktionsbehandlung der Fall sei, und die dann in bezug auf das Fortschreiten der tuberkulösen Prozesse eine schlechtere Prognose gebe, muß ich auch auf Grund meiner eigenen Nachuntersuchungsergebnisse widersprechen.

Denn von 134 Kranken, die nach einer konservativ behandelten und ausgeheilten Pleuritis exsudativa „idiopathica“ gesund und arbeitsfähig blieben, waren 93 völlig beschwerdefrei, das sind 69,5%; 41 hatten nur leichte Beschwerden, wie Ziehen und Schmerzen bei Witterungswechsel und Erkältungskrankheiten.

Von 121 Kranken, die ich später physikalisch und röntgenologisch nachuntersucht habe, war bei 68 nichts mehr von einer früher bestandenen Pleuritis exsudativa „idiopathica“ nachzuweisen. Der Thorax war völlig symmetrisch, Schwarten waren nicht erkennbar. Bei 46 Kranken lag eine geringe, meist nur röntgenologisch sichtbare und somit praktisch belanglose Schwartenbildung vor. Nur bei 7 bestand eine stärkere Schrumpfung der befallenen Seite mit Zurückbleiben bei der Atmung.

Die Nachuntersuchungen von *Nyiri* ergaben ebenfalls, daß die Pleuritis häufiger bei der konservativen als bei der Punktionsbehandlung trotz Lufteinblasung ohne Hinterlassungen von Verwachsungen abheilte. Bei den konservativ Behandelten, selbst bei den Fällen mit großem Exsudat, waren in der überwiegenden Mehrzahl weder klinisch noch röntgenologisch irgendwelche Folgen der Pleuritis erkennbar. Dagegen war von den mit Punktion (mit und ohne Luftenblasung) behandelten Kranken kein einziger ohne nachweisbare Verwachsungen geblieben, und bei mehr als der Hälfte hatten sich beträchtliche Schwarten entwickelt (*Nyiri*, *Cobet*). Die von *Sylla* ausgeführten Röntgenkontrollen über Schwartenbildungen nach Pleuritis exsudativa „idiopathica“ ließen erkennen, daß bei konservativer Behandlung die Neigung zur Schwartenbildung geringer war als nach der Punktion.

Auch aus diesem Grunde ist also die Frühpunktion bei der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ nicht gerechtfertigt. Vergleichende Untersuchungen in dieser Hinsicht konnte ich nicht anstellen, da mir nur Kranke zur Verfügung standen, die konservativ behandelt waren.

Als *Nachbehandlung* zur Vermeidung von Schrumpfungsprozessen, Verwachsungen, Schwartenbildung, Retraktionen des Thorax mit den hierdurch bedingten Kreislauf- und Atemstörungen kommen *Atemübungen*, Freiübungen, Aufblasen von Kissen, Gummitieren, Trompeten usw. in Frage. Bei den Atemübungen ist zeitweise Lagerung auf die kranke Seite, um dadurch das gleichseitige Zwerchfell zur ausgiebigen Bewegung zu zwingen, empfehlenswert (*Hofbauer, Cobet*).

M. Fraenkel will bei Pleuritis exsudativa nach *Röntgenbestrahlung* eine Lösung bindegewebiger Schwarten festgestellt haben. *Bandelier* und *Roepke* haben bei fieberfreien, nicht veralteten Fällen von Pleuraschwarten vom *Fibrolysin* in Verbindung mit Höhensonnenbestrahlungen Erfolge gesehen. Selbstverständlich dürfen alle diese Maßnahmen erst nach völligem Abklingen der Entzündungserscheinungen einsetzen.

V. Prognose.

Die Prognose des „Symptoms“ Pleuritis exsudativa „idiopathica“ ist günstig. Daß ein Kranker an einer Pleuritis exsudativa „idiopathica“ stirbt, ist extrem selten. In den wenigen beobachteten Fällen handelt es sich meist um ältere Menschen mit stark herabgesetzter Widerstandskraft und geschwächtem Organismus (*Stachelin, Sylla* u. a.). Die meisten Pleuritiskranken sterben nicht an der Pleuritis, sondern an einer anderen Ursache, oft an einer Lungenembolie.

Die Prognose der Pleuritis steht und fällt mit der Grundkrankheit, die, wie wir heute wissen, so gut wie immer eine Tuberkulose ist. Die Prognose der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ bezüglich einer postpleuritischen Tuberkulose ist zwar nicht infaust, aber auch nicht als besonders günstig zu bezeichnen. Eine Zurückhaltung bei der prognostischen Bewertung ist geboten. Man kann hierbei nicht vorsichtig genug sein.

Der klinische Verlauf einer Pleuritis exsudativa „idiopathica“ gibt keinen Anhalt für die prognostische Beurteilung einer nachfolgenden extrapleurales Tuberkulose.

Denn Kranke mit einem großen Exsudat, das wegen Verdrängungserscheinungen sogar einige Male abgelassen werden mußte, lang anhaltendem hohem Fieber, mehrmonatigem schwersten Krankenlager, mit gleichzeitigen Lungenherden und mit positivem Ausfall des Tierversuches und der Eiernährbodenkultur können ganz gesund werden und bleiben.

Zum Beispiel:

M. K., 42 Jahre alt, im April 1928 schwere rechtsseitige Pleuritis exsudativa „idiopathica“ mit positivem Bacillenbefund im Exsudat. November 1931 völlig gesund, Heirat, gesundes Kind.

G. H., 24 Jahre alt, November 1928 nach 8wöchiger Tätigkeit auf einer Tuberkulosestation Pleuritis exsudativa „idiopathica“ mit positivem Bacillenbefund im Exsudat, schwerstes Krankenlager 4 Monate lang, vor dem Ansteigen des Exsudates röntgenologisch fünfmarkstückgroßes Infiltrat erkennbar. Nach Rückgang des Exsudates Infiltrat nicht mehr nachweisbar. 1 Jahr Kur in Davos, darauf jahrelange völlige Beschwerdefreiheit, Arbeitsfähigkeit in einem anstrengenden Beruf. Einige Jahre später erneut wegen spezifischen Lungenprozesses in Davos; heute gesund und leistungsfähig.

Dagegen können Kranke mit geringem Exsudat bei fieberfreiem Verlauf, schneller Gewichtszunahme und trotz Fehlens von Lungenherden und bei nega-

tivem Ergebnis des Tierversuches und der Kultur bereits nach einem Jahr an einer frischen progredienten Lungentuberkulose, Rippencaries oder analog den von *Schürmann*, *Litten*, *Hegler* u. a. beschriebenen Fällen an einer Miliartuberkulose oder Meningitis erkranken bzw. zugrunde gehen.

Zum Beispiel:

B. N., 19 Jahre, September 1930 Pleuritis exsudativa „idiopathica“, Tierversuch und Eiernährbodenkulturen negativ; röntgenologisch keine Lungenherdschatten, keine Hilusdrüsenaffektionen, sehr schnelle Gewichtszunahme von 7,2 kg. Nach 52 Tagen erfolgt Entlassung aus dem Krankenhaus zur Nachkur in einer Heilstätte. In ausgezeichnetem Zustand verließ der Kranke die Klinik. Bereits nach einem halben Jahre Rückverlegung aus der Heilstätte in die Klinik mit tuberkulöser Rippencaries und ausgedehnten Lungenveränderungen auf der Seite der durchgemachten Pleuritis mit positivem Bacillenbefund im Sputum.

Sch., 65 Jahre alt, Oktober 1930 Pleuritis exsudativa „idiopathica“, Tierversuch, Kulturbefund und Röntgenuntersuchung gaben keinen Anhalt für Tuberkulose. Hämorrhagischer Erguß. Es wird an Tuberkulose gedacht, mehr jedoch an einen Tumor. April 1931 Exitus an Miliartuberkulose mit Herden in der Pleura, Chorioidea, den Lungen, der Leber, der Milz, den Nieren, den Nebennieren mit tuberkulösen Darmgeschwüren, ausgehend von einem verkästen linken Nebenhoden und einer Tuberkulose der Samenblase.

J., 57 Jahre alt, Juni 1930 Pleuritis exsudativa „idiopathica“, kein sicherer Anhalt für Tuberkulose. Am 27. 6. 1930 in gutem Zustande in ein Erholungsheim entlassen. Am 16. 8. 1930 mit einer schweren röntgenologisch sichergestellten Miliartuberkulose ins Krankenhaus eingeliefert. Exitus, Sektion verweigert.

Sch., 27 Jahre alt, linksseitige Pleuritis exsudativa „idiopathica“ im Jahre 1926. Röntgenologisch keine herdförmigen für Tuberkulose sprechenden Verdichtungen der Lunge. März 1930 ausgedehnte, doppelseitige, offene Lungentuberkulose.

P., 29 Jahre alt, Januar 1931 Pleuritis exsudativa „idiopathica“ erst einseitig, dann doppelseitig. Schweres 10monatiges Krankenlager mit lang anhaltender Continua, von 39 bis 40° Temperatur. Klinisch und röntgenologisch Tuberkulose nicht nachweisbar. Oktober 1931 nach Rückgang des Exsudates generalisierte Miliartuberkulose. Sektion: Subpleuraler Primärherd. Miliare Aussaat vom verkästen Ductus thoracicus ausgehend.

Es ließen sich noch eine Reihe anderer ähnlicher Beispiele anführen.

Die Pleuraerkrankung im Generalisationsstadium ist ganz anders zu werten als die im ersten und dritten Stadium einer Tuberkulose. Im ersten Falle stellt die Pleuritis eine mehr selbständige, metastatische Pleuratuberkulose dar. Der Ausgangs-herd sitzt oft im Lymphgefäßsystem (Primärkomplex) und kann immer wieder zu neuen Schüben führen. Man ist also nie vor Überraschungen, insbesondere nicht vor der Miliartuberkulose oder Meningitis sicher. Die Prognose ist also weniger eine solche der Pleuratuberkulose als eine der Gesamttuberkulose. Es ist bemerkenswert, daß die gleichzeitig mit der Pleuritis bestehenden Lungeninfiltrate nur sehr selten Neigung zum Zerfall zeigen, und daß dieselben mit dem Zurückgehen des Exsudates sich meist zurückbilden. Die Erklärung hierfür möchte ich, wie sehr viele andere Autoren, in der komprimierenden und immunisierenden Wirkung des Exsudates sehen. Bleiben jedoch die Lungeninfiltrate nach der Resorption des Ergusses zurück, so kann es jetzt nach Fortfall dieser Wirkung und Entfaltung der Lunge zum Zerfall kommen. Nach den Untersuchungen von *Sarellas* tritt in 93,3% der Fälle eine chronische Form — produktive, gemischt produktiv-cirrhotische und unvermischte cirrhotische — der Tuberkulose im Anschluß an die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ auf. Auch andere Autoren betonen, daß der initialen Pleuritis nur selten eine schwere Lungentuberkulose folgt. Die exsudative postpleuritische Tuberkulose ist sehr selten: Die immunbiologischen Eigenschaften des Exsudates

sollen die Neigung zur Cirrhose begünstigen. Kranke, die eine Pleuritis exsudativa „idiopathica“ durchgemacht haben, sollen immunisierende und allergische Kräfte besitzen, die das Auftreten akuter Lungentuberkulose angeblich verhindern.

Nach *Walder* soll das Initialexsudat sogar einen 8–10jährigen immunbiologischen Schutz gegen Weiterverbreitung der Tuberkulose geben. *G. Berg* spricht allerdings in einer kürzlich erschienenen Arbeit dem Exsudat eine immunbiologische Wirkung entschieden ab. Er hat an 6000 Kranken mit offener Lungentuberkulose Vergleiche der Sterblichkeit angestellt und dabei festgestellt, daß sich für Kranke mit offener Lungentuberkulose, die in der Vorgeschichte eine Pleuritis oder ein Erythema nodosum hatten, und für Kranke, die dies nicht hatten, ein Prognoseunterschied *nicht* nachweisen ließ. Eine früher durchgemachte Pleuritis scheint nach *Berg* den Verlauf einer später ausbrechenden manifesten Lungentuberkulose nicht in ausschlaggebender Weise zu beeinflussen. Eine früher durchgemachte Pleuritis kann nach *Berg* bei späterer Erkrankung an Lungentuberkulose keine vermehrte Widerstandskraft bedeuten.

Eine erworbene Immunität gibt es bei der Lungentuberkulose sicherlich nicht. Das schließt noch nicht ganz aus, daß dem Exsudat gewisse immunbiologische Eigenschaften zuzusprechen sind. Allerdings sind bei der Annahme einer solchen Kritik und Zurückhaltung angezeigt. Es bestehen also in dieser Frage immer noch Meinungsverschiedenheiten. Die Prognose der postpleuritischen Lungentuberkulose wird im allgemeinen als günstig bezeichnet. Sie wird nur dadurch ungünstig, daß sie oft zu spät entdeckt wird.

Nach *Karlson* und *Kallner* beträgt die Mortalität der postpleuritischen Tuberkulosen 22%. Nach *Carellas* wurden allerdings 56% offen entlassen, und 10% starben in der Anstalt.

Die postpleuritische Tuberkulose tritt weitaus am häufigsten zunächst auf der Seite der Pleuritis auf. Nach *Carellas* erkrankte die entgegengesetzte Seite bei 549 Männern nur 17 mal und bei 360 Frauen nur 8 mal. Ähnliche Ergebnisse hatten *Ameuille*, *Borelius* u. a. Nach meinen Untersuchungen trat die postpleuritische Tuberkulose nur in 50% vorwiegend auf der Pleuritisseite auf. Bei Kindern entwickelt sich die postpleuritische Tuberkulose erheblich seltener als bei Erwachsenen (*Orosz*, *Gsell*, *Vogt*).

Was die Häufigkeit, den Zeitpunkt und die Art des Auftretens einer postpleuritischen Tuberkulose angeht sowie bezüglich der wichtigen Punkte hinsichtlich der Prognose der Pleuritis exsudativa „idiopathica“, verweise ich, um eine Wiederholung zu vermeiden, auf die von mir im Kapitel „Ätiologie“ gemachten Angaben, wo auch meine eigenen Nachuntersuchungsergebnisse aufgezeichnet sind.

Die Tatsache, daß, wie meine Kontrollen zeigen konnten, mindestens 31% der Erkrankten, die eine Pleuritis exsudativa „idiopathica“ durchgemacht haben, in den ersten 4 Jahren nach der überstandenen Pleuritis an einer postpleuritischen Tuberkulose behandlungsbedürftig erkrankten bzw. zugrunde gingen, gibt zu denken.

Dieses ist auch *gutachtlich* und *versicherungsmedizinisch praktisch* sehr wichtig. Ist eine Pleuritis exsudativa „idiopathica“ einmal als eine Dienstbeschädigung rechtmäßig anerkannt, so muß eine Tuberkulose, die in den ersten 4–5 Jahren — in Ausnahmefällen auch noch später — nach der überstandenen Pleuritis

auftritt, als eine zum mindesten mittelbare Dienstbeschädigung aufgefaßt werden, es sei denn, daß offensichtlich andere Ursachen für das Entstehen der Tuberkulose verantwortlich gemacht werden können bzw. eine erneute Superinfektion mit Bestimmtheit nachzuweisen ist.

Bei *Begutachtungen* für Lebensversicherungen usw. wird man die Frage: „Ist der zu Versicherte, der eine Pleuritis exsudativa ‚idiopathica‘ durchgemacht hat, mehr gefährdet als ein Gesunder?“ wenigstens für die ersten 5 Jahre nach der Pleuritis exsudativa ‚idiopathica‘ nicht verneinen können.

In Erkenntnis der Tatsache, daß wenigstens ein Drittel aller Pleuritiskranken, bei denen anamnestisch und klinisch vor dem Auftreten der Pleuritis exsudativa ‚idiopathica‘ bzw. während ihres Bestehens sich kein Anhalt für Lungentuberkulose fand, später doch an einer postpleuritischen Tuberkulose erkrankten, muß gefordert werden, daß bei allen Untersuchungen, insbesondere für das Militär, die Parteiorganisationen, den Gesundheitspaß, die Versicherungen, die Betriebe usw. sowie bei Einstellungen von staatlichen Angestellten u. dgl. stets in der Vorgeschichte, ebenso wie nach Tuberkulose, Erbkrankheiten, Geschlechts- und Infektionskrankheiten so auch nach einer überstandenen wässerigen Brustfellentzündung gefragt wird. Im Bejahungsfalle müssen die Betroffenen neben der sonstigen besonders sorgfältigen Allgemeinuntersuchung auch unbedingt einer Röntgenkontrolle der Lungen unterzogen werden. So manche Tuberkulose wird auf diese Weise frühzeitig entdeckt werden.

VI. Zusammenfassung.

I. Ätiologie. Unter der sog. Pleuritis exsudativa ‚idiopathica‘ ist lediglich diejenige Pleuritis zu verstehen, die als primäre oder initiale Pleuritis imponiert. Die verschiedenartigsten *Wege* zeigen uns, daß *diese* Pleuritis so gut wie immer eine tuberkulöse Ätiologie hat:

1. findet sich in der Vorgeschichte der Lungentuberkulosen nicht selten eine Pleuritis exsudativa ‚idiopathica‘;

2. kann durch die Verfolgung des Schicksals der Pleuritiskranken gezeigt werden, daß selbst bei den Kranken, bei denen mit allen uns zur Verfügung stehenden modernen Untersuchungsmethoden und nach allen ärztlichen Erfahrungen sich nicht der geringste Anhalt für Tuberkulose objektiv finden läßt, trotzdem noch mindestens 28% in den ersten 4 Jahren nach Überstehen der Pleuritis exsudativa ‚idiopathica‘ an einer postpleuritischen Tuberkulose erkranken bzw. zugrunde gehen:

3. kann durch mikroskopische, kulturelle und vor allem tierexperimentelle Untersuchungen des Exsudates die tuberkulöse Ursache der scheinbar idiopathischen Pleuritis in sehr vielen Fällen (75%) sichergestellt werden; negative Befunde sind nicht beweisend gegen spezifische Ätiologie;

4. lassen sich bei über der Hälfte der Kranken röntgenologisch Lungenherde und eine Hilusdrüsenaffektion neben dem Erguß nachweisen. Ein negativer Röntgenbefund spricht niemals gegen die tuberkulöse Ursache der Pleuritis;

5. bestehen Beziehungen zwischen Pleuritis exsudativa ‚idiopathica‘ und Erythema nodosum;

6. findet sich bei Kindern mit Pleuritis exsudativa ‚idiopathica‘ fast regelmäßig eine positive Tuberkulinprobe;

7. decken die *wenigen* Sektionsbefunde meist eine Pleuratuberkulose bzw. frische oder ältere Lungenherde auf;

8. wird nicht selten gleichzeitig mit der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ eine extrathorakale Tuberkulose beobachtet;

9. tritt die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ weitaus am häufigsten *in den* Lebensjahren (20. bis 30.) auf, in denen auch die sonstigen tuberkulösen Erkrankungen vorwiegend in Erscheinung treten sowie der menschliche Organismus zu allergischen Reaktionen neigt;

10. besteht eine Übereinstimmung des jahreszeitlichen Auftretens der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ mit anderen tuberkulösen und paratuberkulösen Manifestationen sowie mit der Tuberkulinallergie des Menschen;

11. werden bei der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ durch die Thorakoskopie und histologisch untersuchte endopleurale Gewebstücke oft eine Tuberkulose der Pleura mit typischen Tuberkeln festgestellt;

12. kann durch die *Meinicke*-Tuberkulosereaktion im Exsudat die tuberkulöse Genese der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ erhärtet werden.

Neben diesen 12 geschilderten lassen sich fraglos noch einige Wege mehr finden. Durch Kombination der verschiedensten Untersuchungsverfahren läßt sich heute in 90% die tuberkulöse Natur der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ beweisen.

II. Entstehung und Stellung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ im Ablauf der Tuberkulose. Die Pleuritis exsudativa „idiopathica“ ist eine *sekundäre Krankheit*. Sie gehört meist dem Generalisationsstadium an. Wir können im wesentlichen drei Formen unterscheiden: 1. Die Pleuratuberkulose im anatomischen Sinne, bei der typisches Granulationsgewebe und Tuberkelknötchen gefunden werden. 2. Die circumfokale oder kollaterale Entzündung der Pleura bei einem in ihrer Nachbarschaft gelegenen tuberkulösen Prozeß. Im Gegensatz zur ersten Form finden sich bei dieser weniger häufig Tuberkelbacillen im Exsudat; sie wird daher auch gegenüber der tuberkulobacillären als tuberkulotoxisch aufgefaßt. Beide Formen können per continuitatem (Lungenherde, subpleurale Lymphknoten, Hilusdrüsen usw.), lymphogen oder hämatogen entstehen. Die dritte Form stellt eine allergische Reaktion der Pleura auf einen irgendwo im Körper steckenden tuberkulösen Herd dar. Klinisch sind die drei Formen oft nicht voneinander zu trennen.

III. Klinik. Ein Teil der Patienten *erkrankt akut* ähnlich wie bei einer croupösen Pneumonie. Bei einigen unter diesen stehen abdominelle Erscheinungen im Vordergrund. Bei einem anderen Teil verläuft die Pleuritis *schleichend*.

Einige besonders wichtige klinische Symptome wie Auswurf, Schweißsekretion, Puls, Fieberkurven, Pleuraschmerzen, Gelenkbeschwerden, physikalisches, chemisches, bakteriologisches, tierexperimentelles und cytologisches Verhalten des Exsudates, das Blutbild, die Blutsenkung und die Neigung zur Schrumpfung der befallenen Thoraxhälfte werden näher besprochen.

IV. Behandlung. Bei der *Behandlung* der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ ist stets zu berücksichtigen, daß es sich bei ihr nicht um eine Lokalerkrankung der Pleura, sondern um eine Allgemeinerkrankung — Tuberkulose — handelt. Die Therapie ist also vorwiegend eine Allgemeinbehandlung. Vor allem muß jeder Pleuritiskranke unter allen Umständen mindestens 4—5 Jahre in strenger ärztlicher Überwachung bleiben.

Um eine solche Kontrolle mit Erfolg durchführen zu können, müssen die Pleuritiskranken über die tuberkulöse Ursache der Pleuritis zwar schonend, aber doch eindeutig aufgeklärt werden.

Bei der symptomatischen Behandlung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ soll keine Polypragmasie getrieben werden. Die spezifische Therapie wird abgelehnt. Sämtliche Heilverfahren zur Förderung der Resorption des Ergusses sind wegen der Unberechenbarkeit ihrer Wirkung mit Vorsicht anzuwenden.

Dem Exsudat werden immunbiologische, mechanische und physiologisch umbildende Wirkungen zugesprochen. Auch aus diesem Grunde wird die Punktionsbehandlung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ im entzündlichen Stadium abgelehnt, zumal das Exsudat in diesem Stadium doch wieder ansteigt und es ferner unter Umständen nach derartigen Punktionen zu einer miliaren Aussaat oder zum lebensbedrohlichen Zustand einer sero-albuminösen Expektoration kommen kann. Außerdem haben vergleichende Untersuchungen gezeigt, daß die Punktionsbehandlung das Krankenlager *nicht* abkürzt und die Neigung zur Schwartenbildung bei der konservativen Behandlung *geringer* ist.

Für das therapeutische Punktieren der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ bestehen nur zwei Indikationen: 1. Bedrohliche Verdrängungserscheinungen. 2. Eine Pneumothoraxbehandlung der gleichzeitig bestehenden Lungentuberkulose. Auch diese Punktion mit nachfolgender Lufteinblasung zum Zwecke der Lungenkollapstherapie soll erst im Resorptionsstadium erfolgen.

Einen überzeugenden Einblick in den Ablauf der entzündlichen Vorgänge der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ gewährt der Wasserversuch nach *Volhard*.

Die Pneumothoraxbehandlung der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ im exsudativen Stadium wird abgelehnt.

V. Prognose. Die *Prognose* der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ bezüglich einer postpleuritischen Tuberkulose ist nicht günstig. Mindestens ein Drittel der Kranken erhält in den ersten 4—5 Jahren nach der Pleuritis eine postpleuritische Tuberkulose bzw. geht an ihr zugrunde.

Der klinische Verlauf der Pleuritis exsudativa „idiopathica“ gibt keinen Anhalt für die prognostische Bewertung hinsichtlich einer postpleuritischen Tuberkulose.

Ist eine Pleuritis exsudativa „idiopathica“ als Dienstbeschädigung einmal zu Recht anerkannt, so muß eine Tuberkulose, die in den ersten 5 Jahren nach der überstandenen Pleuritis exsudativa „idiopathica“ auftritt, als mittelbare Dienstbeschädigung aufgefaßt werden, sofern nicht offensichtlich andere Ursachen für die Entstehung der Tuberkulose verantwortlich zu machen sind bzw. eine Superinfektion mit Sicherheit nachgewiesen werden kann.

II. Die atemphysiologischen Wirkungen der verschiedenen Körperlagen und ihre Bedeutung für die Therapie¹.

Von

M. Gukelberger-Bern.

Mit 3 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	48
I. Einleitung	50
II. Methodik	53
A. Bestimmung des Gaswechsels und der damit in Beziehung stehenden Größen	53
B. Die Bestimmung der Lungenvolumina	53
1. Die Bestimmung der Vitalkapazität und ihrer Teilvolumina	53
2. Die Bestimmung der Residualluft	54
C. Die Bestimmung der Atemform	62
1. Atemvolumkurve	62
2. Atemstromkurve	63
D. Die Bestimmung der Atemreserven	63
E. Die Bestimmung der Apnoezeit	64
F. Die thorakographische Untersuchung	64
III. Ergebnisse	64
A. Das Verhalten des Sauerstoffverbrauchs, der Atemfrequenz und des Atem- äquivalents	65
B. Das Verhalten der Lungenvolumina	66
1. Vitalkapazität und ihre Teilvolumina	66
2. Die Residualluft, die Normalkapazität und die Totalkapazität	67
C. Das Verhalten der Atemform	68
1. Atemzeitquotient	68
2. Mittlere Stromstärke	70
3. Maximale Stromstärke	73
4. Stromstärkenquotient	76
5. Allgemeines über die Atemform	78
6. Die Atemstromkurve	80
D. Das Verhalten der Atemreserven	80
E. Das Verhalten der Apnoezeit	81
F. Thorakographische Ergebnisse	81

¹ Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bern (Direktor: Professor Dr. W. Frey).

	Seite
IV. Diskussion	82
A. Die atemphysiologischen Wirkungen der verschiedenen Körperlagen	82
B. Die therapeutische Anwendbarkeit der verschiedenen Körperlagen	93
C. Bemerkungen zu den verschiedenen Methoden der Lungenfunktionsprüfung	96
V. Zusammenfassung	97

Literatur.

- Antohny, A. J.*: Zur Methode der Spirometrie. Beitr. Klin. Tbk. **67**, 1 (1927).
- u. *Kowitz*: Der Grundumsatz bei Lungentuberkulösen. Beitr. Klin. Tbk. **68**, 18 (1928).
- Untersuchungen über das Verhalten der Gase in der Lunge. Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 231 (1930).
- Untersuchungen über Lungenvolumina und Lungenventilation. Dtsch. Arch. klin. Med. **167**, 1 (1930).
- Zur Methode der Schlagvolumenbestimmung mittels Acetylen. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 14 (1933).
- Die Bestimmung der Residualluft. Beitr. Klin. Tbk. **83**, 502 (1933).
- *S. Atmer* u. *E. Heits*: Luftverdünnung, Sauerstoffmangel und Höhenkrankheit. Klin. Wschr. **1936**, 846.
- Zur Diagnostik der Lungenerweiterung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1936**.
- Funktionsprüfung der Atmung. Leipzig: Barth 1937.
- Asher, L.*, u. *E. Tetscherin*: Über den Einfluß der Atmungsmechanik auf den Kohlensäuregehalt der Alveolarluft und Atmungsluft. Schweiz. med. Wschr. **1931**, 1158.
- Bass, E.*: Zur Methode der Residualluftbestimmung. Z. exper. Med. **46**, 46 (1925).
- Becker, H.*, *M. Hochrein* u. *K. Matthes*: Über den Einfluß der Vagosympathicusreizung auf den Gasaustausch in der Lunge. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **173**, 466 (1933).
- Beer, P.*: Eine Funktionsprüfung der Atmung. II. Dtsch. Arch. klin. Med. **165**, 311 (1929).
- Bittorf, A.*, u. *J. Forsbach*: Spirometrische Untersuchungen am Gesunden und Kranken. Verh. a. 27. Kongr. inn. Med. **1910**.
- Bockmühl, H.*: Die Vc. bei verschiedener Körperlage mit Bezug auf die Lagerung Dyspnoischer. Beitr. Klin. Tbk. **65**, 723 (1927).
- Bohr, Chr.*: Die funktionellen Änderungen in der Mittellage und Vitalkapazität der Lungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **88**, 385 (1907).
- Bois-Reymond, R. du*: Methoden zum Studium der Atemmechanik. Handb. d. biol. Arbeitsmethoden von *E. Abderhalden* Abt. V, Teil 4/II, 1663 (1927).
- Borgard, W.*, u. *J. Hermannsen*: Kombinierte Herz- und Lungenfunktionsprüfung. Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 45 (1933).
- — Klinische Sporneignungsprüfung. Klin. Wschr. **1934**, 329.
- Brauer, L.*: Die respiratorische Insuffizienz. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **44**, 120 (1932).
- Bruns, O.*, u. *R. Herbst*: Die Veränderungen der Lungenfunktion durch Emphysem, Bronchitis und Asthma bronchiale. Münch. med. Wschr. **1932**, 1385.
- Christie, Ch. D.*, and *A. J. Beams*: The estimation of normal vital capacity with special reference to the effect of posture. Arch. int. Med. **30**.
- Christie, R. V.*: The lung volume and its subdivisions. I. Methods of measurement. J. clin. Invest. **11**, 1099 (1932).
- Coloban, P.*: La cure déclive. Zbl. Tbk.forschg **24** (1925).
- Engelhard, A.*: Über die Atmungsmechanik bei Lungenblähung. Dtsch. Arch. klin. Med. **114**, 271 (1929).
- Felix, W.*: Anatomie der Atmungsorgane. Handb. d. norm. u. pathol. Physiologie von *Bethe, Bergmann* u. a. **2**, 37 (1925).
- Fleisch, A.*: Die Atmungsmechanik bei vermindertem Luftdruck. Pflügers Arch. **214**, 594 (1926).
- Neuere Ergebnisse über Mechanik und propriorezeptive Steuerung der Atmungsbewegung. Erg. Physiol. **36**, 249 (1934).
- u. *J. Tripod*: Zur Analyse der Atmungssteuerung. Schweiz. med. Wschr. **1938**, 33 (951).
- Forsbach* u. *Bittorf*: Die Beeinflussung der Mittellage bei Gesunden. Münch. med. Wschr. **1910**, BNr 25.

- Gad*: Über Größe und Bedeutung des Residuallufttraumes. Tagebl. d. Naturforscher-Vers. Salzburg 1881.
- Gaubatz, E.*: Über Funktionsprüfungen vor und nach operativer Kollapstherapie. Beitr. Klin. Tbk. **88**, 730 (1936).
- Greene, J. A.*, and *H. C. Coggeshall*: Clinical studies of respiration. I. Plethysmographic study of quiet breathing and of the influences of some ordinary activities on the expiratory position of the chest in man. Arch. int. Med. **52**, 44 (1933).
- Grollmann, A.*: Schlagvolumen und Zeitvolumen. Erg. Kreislforsch. **5** (1935).
- Hasselbalch, K. A.*: Über die Totalkapazität der Lungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **93**, 64 (1908).
- Hermannsen, J.*: Untersuchungen über die maximale Ventilationsgröße (Atemgrenzwert). Z. exper. Med. **90**, 130 (1933).
- Hess, W. R.*: Kritik der Hering-Breuer'schen Lehre von der Selbststeuerung der Atmung. Pflügers Arch. **226**, 199 (1931).
- Die Regulierung der Atmung. Leipzig: Georg Thieme 1931.
- Heymer, A.*, u. *F. Große-Brockhoff*: Lungenfunktionsprüfung durch Histamin. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 651 (1934).
- Hunter, P.*: The influence of position on the vital capacity and percentage of supplementary air in normal persons and in patients with large spleens. Boston. med. J. **193**, 252 (1925); zit. nach *Anthony*.
- Jordi, A.*: Eine Vorrichtung (Totalisator) zur Bestimmung der eingeatmeten Luftmenge am Knippingschen Stoffwechselapparat. Arb.physiol. **6**, 380 (1933).
- Untersuchungen zum Studium des Trainiertseins. I. Ruheumsatz und Arbeitsstoffwechsel. Arb.physiol. **7**, 1 (1934).
- Klein, O.*, u. *W. Nonnenbruch*: Über Funktionsprüfung der Lunge durch Histamin. Z. klin. Med. **125**, 29 (1933).
- Klein, W.*, u. *M. Steuber*: Die gasanalytische Methodik des dynamischen Stoffwechsels. Leipzig: Georg Thieme 1925.
- Knipping, H. W.*, u. *P. Rona*: Praktikum der physiolog. Chemie. III. Stoffwechsel und Energiewechsel. Berlin 1928.
- *W. Lewis* u. *A. Moncrieff*: Über die Dyspnoe. Beitr. Klin. Tbk. **79**, 1 (1931).
- Lelong, J. P.*, et *E. Peyret*: Cure déclive, position de détente au cours du pneumothorax compliqué d'adhérences apicales. Presse méd. **1936**, 1502.
- Liljestrand* u. *F. Wollin*: Über den Einfluß der Körperstellung auf die Atmung des Menschen. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **30**, 199 (1913).
- Morawitz, P.* u. *R. Siebeck*: Die Dyspnoe durch Stenose der Luftwege. I. und II. Dtsch. Arch. klin. Med. **97**, 201 u. 219 (1909).
- Neergaard, K. v.*, u. *K. Wirz*: Die Messung der Strömungswiderstände in den Atemwegen des Menschen, insbesondere bei Asthma und Emphysem. Z. klin. Med. **105**, 51 (1927).
- Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge abhängig von der Oberflächenspannung in den Alevolen. Z. exper. Med. **66**, 373 (1929).
- Panum, P. L.*: Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen der komprimierten Luft. Pflügers Arch. **1**, 125 (1868); zit. nach *Anthony*.
- Rohrer, F.*: Physiologie der Atembewegung. Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. von *A. Bethe, Bergmann* usw. **2**, 70.
- Rollier, A.*: Heliotherapie der chirurgischen Tuberkulose in Verbindung mit der Arbeitskur. Wien. med. Wschr. **1923**, Nr. 28.
- Bases et organisation des recherches hélioclimatiques en relation avec les mesures d'hygiène publique. Rapport II. Congrès internat. de la Lumière, Copenhague, 15. bis 18. VIII. 1932.
- Schmidt* u. *Gaubatz*: Spirometrische Funktionsprüfung von Herz und Kreislauf. Kollapstherapie der Lungentuberkulose. Von *Hein, Kresner, Schmidt*, S. 176. Leipzig: Georg Thieme 1938.
- Schneider, M.* u. *W. Schoedel*: Neuere Methoden der Spirographie und Spirometrie. Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. IV, 13, 835.
- Schön, R.*: Tonusprobleme der Atmung. Klin. Wschr. **1936**. 1341.

- Siebeck, R.*: Die Dyspnoe durch Stenose der Luftwege. II. Die Einstellung der Mittellage der Lunge. Dtsch. Arch. klin. Med. **97**, 219 (1909).
- Stahnke, E.*: Wie wird das Atemvolumen durch Körperhaltung und -lage beeinflusst und welche Lehren können wir daraus ziehen? Z. physik. Ther. **32**, 48 (1926).
- Verzár, F.*: Die Änderung der Vitalkapazität im Hochgebirge. Schweiz. med. Wschr. **1933**, 17. — Die Regulation des Lungenvolumens. Pflügers Arch. **232**, 322 (1933).
- Wachholder, K.*: Die Vitalkapazität als Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit. Klin. Wschr. **1928**, 295.
- Weitz, W.*: Über die Atembewegungen des Körpers (vor allem nach Beobachtungen an Schattenbildern). Dtsch. Arch. klin. Med. **143**, 193 (1924).
- Weitz, G. A.*: Atmung. Röntgenkymographische Bewegungslehre innerer Organe von P. Stumpff, H. H. Weber und G. A. Weitz. Leipzig 1936.
- Wilson, W. H.*: The influence of the posture on the volume of the reserve air. J. of Physiol. **64**, 54 (1927).
- Zaeper, G.*: Über Atmungsregulation und Gasstoffwechsel. Klin. Wschr. **13**, 476 (1938).

I. Einleitung.

Über den Einfluß der Körperhaltung auf die Größe der Lungenvolumina ist in der Literatur wiederholt berichtet worden. So wurde von *Hutchinson*, *Cristie* und *Beams*, *Livingstone*, *Bockmühl* und *Anthony* festgestellt, daß die Vitalkapazität im Liegen merklich kleiner ist als im Stehen und im Sitzen. Die Unterschiede gegenüber der liegenden Position betragen nach *Anthony* 3,7% im Stehen und 5% im Sitzen. Die Beeinflussung der einzelnen Teilvolumina der Vitalkapazität durch die Körperhaltung ist nun ganz verschieden. Leider lassen sich nicht alle diesbezüglichen Angaben, die sich in der Literatur vorfinden, miteinander vergleichen. Einige Autoren basieren mit ihren Untersuchungen auf der *Panumschen* Einteilung der Vitalkapazität, andere auf der Einteilung nach *Hutchinson*. Der Unterschied der beiden Einteilungsschemata besteht ja darin, daß wir bei der Einteilung nach *Hutchinson* drei verschiedene Teilvolumina der Vitalkapazität zu unterscheiden haben, nämlich die Reserveluft, das Atemvolumen und die Komplementärluft. Die *Panumsche* Einteilung unterscheidet dagegen nur zwei Teilvolumina, die Reserveluft und die Komplementärluft. Die Grenze zwischen beiden bildet die sog. respiratorische Mittellage oder Atemmittellage. Diese befindet sich in der Mitte des Atemvolumens des *Hutchinsonschen* Einteilungsmodus. Heute wird allgemein das *Hutchinsonsche* Einteilungsschema angewandt, weil sich die Annahme einer respiratorischen Mittellage bei der Bearbeitung der Atmungsphysiologie und -pathologie als nicht geeignet erwiesen hat.

Was nun die Beeinflussung der Teilvolumina der Vitalkapazität und der Residualluft durch die Körperhaltung anbetrifft, so sind hier die Angaben der Literatur weniger zahlreich. Nach *Hasselbalch* läßt sich die Residualluft durch die Änderung der Körperhaltung nicht beeinflussen. *Anthony* fand dagegen geringe Unterschiede. Nach seinen Untersuchungen ist die Residualluft am kleinsten im Stehen, etwas größer im Liegen und noch größer im Sitzen. Weitere Untersuchungen fehlen auf diesem Gebiete. In dieser Frage besteht somit noch eine gewisse Unsicherheit.

Die Reserveluft wird dagegen durch die Körperhaltung sehr stark beeinflusst, stärker noch als die Vitalkapazität. Nach den Untersuchungen von *Bohr* ist die Reserveluft im Liegen am kleinsten, im Sitzen am größten. Diese Befunde

sind später von mehreren Autoren (*Greeme, Coggeshall, Wilson, Anthony*) bestätigt worden.

Die Ruhekapazität oder Normalkapazität, die sich aus Residualluft plus Reserveluft zusammensetzt, verändert sich entsprechend den starken Veränderungen der Reserveluft. Sie ist größer im Sitzen und Stehen als im Liegen (*Bohr*).

Eine geringgradige Beeinflussung des Atemvolumens durch die Körperhaltung ist von *Liljestrand* und *Wollin* beschrieben worden. Diese Autoren finden im Liegen kleinere Werte als im Sitzen. Die Komplementärluft zeigt dagegen größere lagebedingte Unterschiede. Sie ist nach *Anthony* größer im Sitzen und im Stehen als im Liegen.

Die Totalkapazität, d. h. die Summe von Vitalkapazität und Residualluft, wurde von *Bohr* als eine Konstante aufgefaßt. *Hasselbalch* glaubte die Unrichtigkeit dieser Annahme beweisen zu können. Nach seinen Versuchen wird die Residualluft durch die Körperhaltung in keiner Weise beeinflusst. Stützt man sich auf die Richtigkeit dieser Annahme, so muß sich ja mit der lagebedingten Veränderung der Vitalkapazität auch eine Änderung der Totalkapazität einstellen. Dem widersprechen aber die Untersuchungen von *Anthony*, der Veränderungen geringen Grades der Residualluft bei Änderungen der Körperhaltung nachweisen konnte. Es bleibt somit die Frage noch offen, wieweit eine lagebedingte Vergrößerung der Vitalkapazität auf Kosten der Residualluft geht oder wieweit sie auf einer Vergrößerung der Totalkapazität beruht.

Unsere Untersuchungen befassen sich nun nicht nur mit der Nachprüfung dieser Frage. Sie wurden vielmehr durch die Tatsache angeregt, daß *Rollier* die sog. Bauchstützlage in der Therapie der chirurgischen Tuberkulose seit vielen Jahren mit Erfolg anwendet. Diese Lage besteht nun darin, daß der Patient mit dem Bauch auf einem Keilkissen aufruht und sich vorn mit beiden Ellenbogen auf das schräg eingestellte Kopfende des Bettes aufstützt. Damit wird eine starke Lordose der Bauch- und Brustwirbelsäule herbeigeführt. *Rollier* beabsichtigte zuerst mit dieser Lage nur der Gibbusbildung bei der Spondylitis tuberculosa entgegenzuwirken. Schon bald konnte er aber feststellen, daß bei fortgesetzter Anwendung dieser Lage sich gewisse günstige Allgemeinwirkungen einstellen, so daß er sich entschloß, diese Lagetherapie auch bei anderen Fällen mit chirurgischer Tuberkulose in Anwendung zu bringen. Diese günstigen Allgemeinwirkungen bestanden einerseits im Auftreten einer Hypertrophie der langen Rückenmuskulatur und der Muskulatur des Schultergürtels, andererseits in einer auffallenden Besserung des subjektiven Allgemeinbefindens. *Rollier* machte aber immer darauf aufmerksam, daß diese Lagetherapie eine Belastung für den Organismus darstellt. Er beginnt deshalb mit dieser Lagetherapie sehr vorsichtig und läßt die Patienten ganz allmählich sich an die Bauchstützlage gewöhnen. Mit zunehmender Gewöhnung stellen sich dann auch die günstigen Allgemeinwirkungen ein.

Eine andere Art von Lagetherapie empfahl der französische Autor *Coloban*. Er brachte Patienten, die an einer Lungentuberkulose litten, in die sog. Rückenhängelage. Diese besteht nun darin, daß der Patient einmal ganz flach hingelegt wird, und daß hierauf das Fußende des Bettes hochgehoben wird. Die Erhöhung am Fußende des Bettes beträgt 15–20 cm. *Coloban* bezweckt mit dieser Lage eine Einschränkung der Zwerchfellatmung und glaubt damit auch Erfolge bei

tuberkulösen Lungenprozessen erzielt zu haben. Diese Lage wird auch von anderen Autoren (*J. P. Lelong* und *E. Peyret*) zur Unterstützung eines Pneumothorax oder einer Phrenicusausschaltung angewandt.

Sowohl *Rollier* wie *Coloban* basieren aber mit ihrer Therapie auf rein empirischer Grundlage. Experimentelle Untersuchungen sind meines Wissens in dieser Richtung nie vorgenommen worden. Es erschien uns deshalb die Vornahme einer wissenschaftlichen Untersuchung dieser Lagewirkungen durchaus berechtigt, und wir hofften dadurch Anhaltspunkte für eine breitere therapeutische Anwendung dieser Lagewirkungen zu gewinnen.

Es stellte sich nun die Frage, in welcher Weise dieses Problem angegangen werden sollte. Am naheliegendsten und am aussichtsreichsten erschien uns die Untersuchung der Respirationsverhältnisse in diesen therapeutisch angewandten Körperlagen. Um aber eine gute Vergleichsbasis zu bekommen und um Rückschlüsse in therapeutischer Richtung ziehen zu können, untersuchten wir diese Verhältnisse nicht nur in der *Rollierschen* Bauchstützlage und in der Rückenhängelage nach *Coloban*, sondern auch in den Normallagen, nämlich im Liegen und im Sitzen.

In letzter Linie waren unsere Untersuchungen auch methodischen Fragen gewidmet. Lungenfunktionsprüfungen oder, anders genannt, Atemfunktionsprüfungen gibt es ja in großer Zahl. Diese Funktionsprüfungen unterscheiden sich vielfach nur durch Kleinigkeiten. Außerdem haften den meisten Methoden große Fehlerquellen an, so z. B. die große Abhängigkeit der Resultate von psychischen und Willkürinflüssen der Versuchspersonen. *Anthony* weist mit Recht darauf hin, daß es keinen Wert hat, die Atemfunktionsprüfungen an Zahl zu vermehren. Seiner Ansicht nach sollte vielmehr das Anwendungsgebiet dieser Funktionsprüfung genauer umschrieben werden. Wir haben deshalb die Untersuchung der Respirationsverhältnisse nach mehreren Richtungen hin vorgenommen, zum Teil unter Verwendung ganz verschiedenartiger Apparaturen. Unsere Untersuchungen erstreckten sich auf die Feststellung des Gaswechsels, der Lungenvolumina und der atemmechanischen Verhältnisse.

Während für die Bestimmung des Gaswechsels und der direkt bestimmbaren Lungenvolumina viel geprüfte Methoden zur Verfügung stehen, so ist dies für die nur indirekt bestimmbare Residualluft und für die atemmechanischen Verhältnisse nicht der Fall. Wir hatten uns deshalb auf diesem Gebiet mit methodischen Schwierigkeiten zu befassen. Diese wurden für die Residualluftbestimmung in der Weise gelöst, daß wir hierfür ein von uns modifiziertes Verfahren der Wasserstoffmischmethode in Anwendung brachten. Für die Untersuchungen der atemmechanischen Verhältnisse bedienten wir uns einerseits der Atemvolumkurve, andererseits der Atemstromkurve, die mit dem *Fleischschen* Pneumotachographen aufgenommen wurde. Weitere Untersuchungen erstreckten sich auf die Bestimmung der Atemreserven und der Apnoezeit. Schließlich wurden noch thorakographische Untersuchungen vorgenommen, die uns einen Einblick in die Veränderungen der Thoraxstellung bei Veränderung der Körperhaltung gewähren sollten. Im nächsten Abschnitt werden die methodischen Einzelheiten, soweit dies nötig ist, eine genauere Beschreibung finden.

II. Methodik.

A. Die Bestimmung des Gaswechsels und der damit in Beziehung stehenden Größen.

Für die Bestimmung des Gaswechsels bedienen wir uns der *Knippingschen* Stoffwechselapparatur. Damit läßt sich mühelos der Sauerstoffverbrauch, die Kohlensäureausscheidung und damit auch der respiratorische Quotient bestimmen. Der Basalstoffwechsel wurde dagegen nicht errechnet, weil wir die Versuchspersonen nicht unter Grundumsatzbedingungen untersuchen konnten. Die Versuchsperson mußte sich wohl vor Beginn des Versuches während $1\frac{1}{2}$ Stunde hinlegen. Wir bezweckten damit aber nur die Vermeidung von Fehlern, die von leichten Anstrengungen herrühren konnten. Untersucht wurde zuerst im Liegen, dann in der Rückenhängelage nach *Coloban* (kurzgenannt Hängelage), hierauf in der *Rollierschen* Bauchstützlage (kurzgenannt *Rollier-Lage*) und schließlich in sitzender Position. Zwischen den einzelnen Untersuchungen wurde die Versuchsperson 5–10 Minuten in der darauffolgenden Lage gelassen, so daß sie sich an diese neue Lage gewöhnen konnte. In dieser Zeit wurde der Stoffwechselapparat zum neuen Versuch vorbereitet. Aus der erhaltenen Atemkurve ließ sich außer dem Sauerstoffverbrauch und der Kohlensäureausscheidung auch noch die Atemfrequenz bestimmen. Ferner wurde mit Hilfe des Zählwerks nach *Jordi* das Atemminutenvolumen festgestellt. Damit war auch die Möglichkeit gegeben, das sog. Atemäquivalent (*Anthony*), die Beziehung zwischen Atemminutenvolumen und Sauerstoffverbrauch als Ausdruck der Atemökonomie, zu berechnen.

B. Die Bestimmung der Lungenvolumina.

1. Die Bestimmung der Vitalkapazität und ihrer Teilvolumina ist sehr leicht, wenn man sich der *Knippingschen* Stoffwechselapparatur bedient. Nach *Anthony* geht man am besten in der Weise vor, daß man zuerst bei gewöhnlicher Atmung die sog. Atemruhelage, d. h. die Grenzlinie zwischen Atemvolumen und Reserverluft, feststellt. Man läßt somit die Versuchsperson so lange atmen, bis die Atmung ganz ruhig geworden ist. Die Fußpunkte der Atemvolumina müssen dann mehr oder weniger genau auf eine gemeinsame Gerade zu liegen kommen, die sich entsprechend dem Sauerstoffverbrauch von links unten nach rechts oben hinzieht. Dann wird die Vp. aufgefordert, so tief wie möglich ein- und auszuatmen. Man wiederholt dies ein- bis zweimal und wertet dann die erhaltene Atemkurve aus. Dies geschieht in der Weise, daß man mit einem Winkelmaß an den extremsten Punkten der maximalen In- und Expirationsbewegung zu der Atemruhelage je eine Parallele zieht. Der Abstand der beiden äußersten Parallelen stellt die Größe der Vitalkapazität dar. Zwischen der mittleren und der obersten Parallelen befindet sich das Atemvolumen plus Komplementärluft, zwischen der mittleren und der unteren Parallelen die Reserverluft. Das Atemvolumen kann approximativ ebenfalls aus der Atemkurve bestimmt werden, indem man durch die Inspirationspunkte der Atemvolumina zu der Atemruhelage eine weitere Parallele legt. Dies ist aber wegen der stark variierenden Größe des Atemvolumens und wegen der Tatsache, daß die Expirationslinie, die sog. Atemruhelage, viel genauer eingehalten wird als die Inspirationslinie, nur schwer durchzuführen. Wir erhielten genauere Werte, wenn wir die mit dem *Jordischen* Zählwerk erhobenen Atemminutenvolumina durch die Atemfrequenz dividierten.

Die mit der *Knippingschen* Stoffwechselapparat bestimmten Lungenvolumina entsprechen nun nicht genau den tatsächlichen Werten. Es rührt dies von der Abkühlung der Ausatemungsluft in der Kreislaufapparat her. *Anthony* wies darauf hin, daß eine Korrektur dieses Fehlers mit Schwierigkeiten verbunden ist, weil die Verhältnisse für die Abkühlung in einem Kreislaufsystem viel komplizierter liegen als bei einem einfachen Spirometer. Er konnte aber zeigen, daß dieser Fehler bei Innehalten von gleichen Spirometerwassertemperaturen konstant gehalten werden kann und somit für vergleichende Untersuchungen nicht ins Gewicht fällt. Ein anderer Fehler entsteht durch die fortwährende Kohlensäureabsorption in der *Knippingschen* Apparatur. Dies muß sich vor allem bei der Bestimmung der Reserveluft geltend machen. Der Fehler ist allerdings bei der kurzen Zeit, die diese Atemphase in Anspruch nimmt, sehr klein. Da es sich bei unseren Untersuchungen um Vergleichsversuche in verschiedenen Körperlagen handelte, vernachlässigten wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren (*Knipping*, *Anthony*) diese beiden kleinen Fehlerquellen.

2. Die Bestimmung der Residualluft.

Die Residualluft unterscheidet sich von den übrigen Lungenvolumina dadurch, daß sie nicht direkt gemessen werden kann. Sie muß durch umständliche Verfahren bestimmt werden, denen zwei total verschiedene Grundprinzipien zugrunde liegen. Wir unterscheiden die Bestimmung einerseits auf Grund des *Boyle-Mariotteschen* Gesetzes mit Hilfe von Plethysmographen, andererseits diejenige des Gasmischverfahrens.

a) Die Bestimmungsmethoden, die auf dem *Boyle-Mariotteschen* Gesetz beruhen.

Über die verschiedenen Modifikationen des ersten Bestimmungsverfahrens berichtet *Anthony* in seinem Werk über die Funktionsprüfung der Atmung in ausführlicher Weise. Ich möchte deshalb nur auf diejenige Methode kurz zu sprechen kommen, die den heutigen Ansprüchen genügt. Diese wurde von *Gad* eingeführt und von *Baß* weiter ausgebaut. Sie besteht darin, daß eine Vp. in einen Plethysmographen gebracht wird und mit Hilfe eines angebrachten Ventils Außenluft atmet. Zur Residualluftbestimmung wird die Vp. aufgefordert, maximal zu expirieren. Hierauf bringt man die Vp. mit einem Manometer in Verbindung (durch Drehung eines Hahnes) und läßt sie maximal inspirieren. Es entsteht dadurch in der Lunge ein negativer Druck, weil die nach der maximalen Expiration in der Lunge zurückgebliebene Luft sich nun auf ein größeres Volumen ausdehnen muß. Die Ausdehnung des Thorax wird plethysmographisch festgestellt und diese Volumzunahme mit der Größe des am Manometer gemessenen negativen Drucks auf Grund des *Boyle-Mariotteschen* Gesetzes in Beziehung gebracht. Daraus läßt sich sehr leicht die Residualluft berechnen. Diese Methode hat gute Werte ergeben. Ihre Anwendung erfordert keine weiteren Analysen, und sie wäre aus diesem Grunde höchst einfach. Da uns jedoch kein solcher Plethysmograph zur Verfügung stand, so mußten wir uns nach dem zweiten Verfahren, den Gasmischmethoden, umsehen.

b) Wasserstoffmischmethoden.

Unter diesen behaupten heute die *Wasserstoffmischmethoden* das Feld. Das Prinzip dieser Methoden beruht auf folgendem: Ein bestimmtes Volumen eines

bekanntes Wasserstoff-Luft-Gemisches wird nach maximaler Expiration mit der Vp. in Verbindung gebracht. Durch mehrere tiefe Atemzüge wird nun dieses Wasserstoff-Luft-Gemisch mit der Residualluft gemischt, und aus der Verdünnung des Wasserstoffes kann dann die Größe der Residualluft errechnet werden. Der Wasserstoff hat sich als Mischgas deshalb besonders bewährt, weil er einerseits eine sehr geringe Löslichkeit im Blut aufweist und andererseits die übrigen Gase hinsichtlich der Diffusionsgeschwindigkeit übertrifft. *Anthony* konnte dies durch Wiederbeatmung eines Acetylen-Wasserstoff-Luft-Gemisches im *Grollmannschen* Ballon beweisen. Die Abnahme der Wasserstoffkonzentration ging anfangs schneller vonstatten als die Abnahme der Acetylenkonzentration. Dies muß einem bei der großen Löslichkeit des Acetylens im Blut verwundern. Erst nach weiter fortgesetzter Wiederbeatmung des Gasgemisches überwog dann die Abnahme der Acetylenkonzentration diejenige der Wasserstoffkonzentration entsprechend den Löslichkeitsverhältnissen im Blut. *Anthony* hat dann mit Recht die zu Beginn des Versuches festgestellte schnellere Abnahme der Wasserstoffkonzentration auf die größere Diffusionsgeschwindigkeit des Wasserstoffs zurückgeführt und konnte damit beweisen, daß der Diffusion der Gase neben der Belüftung der Lunge durch die Atembewegungen für die Erhaltung der nötigen alveolären Sauerstoffspannung ebenfalls eine Bedeutung zukommt. Praktisch ist nun das Wasserstoffmischverfahren auf verschiedene Weise ausgeübt worden. Die Resultate waren jedoch schlecht vergleichbar. Die methodischen Schwierigkeiten sind ja heute noch nicht behoben. Doch verfügen wir nun über geeignete Modifikationen dieser Wasserstoffmischmethode, die nun innerhalb gewisser Grenzen reproduzierbare Resultate ergeben.

α) Methode von *Anthony*. *Anthony* hat mit Hilfe der *Knippingschen* Stoffwechselapparatur eine solche Methode ausgearbeitet. Diese Methode verlangt vorerst die Bestimmung des Nebenvolumens der Apparatur. Unter diesem versteht man denjenigen Raum, der durch den Spirometerstand nicht erfaßt werden kann. Es handelt sich dabei im wesentlichen um den Hohlraum in den Schlauchleitungen und dem Restvolumen des Spirometers bei tiefstem Stand. Dieses Restvolumen hängt vom Wasserstand im Spirometer ab und kann durch Gleichhaltung des Wasserstandes konstant gehalten werden. Die Bestimmung dieses Nebenvolumens erfolgt in gleicher Weise wie die Bestimmung der Residualluft. Man füllt das Spirometer mit einer bestimmten Menge Wasserstoff und setzt hernach die Pumpe während einiger Minuten in Gang. Es erfolgt dadurch eine Durchmischung des Wasserstoffes mit dem übrigen Volumen der Apparatur, so daß wir schließlich eine homogene Durchmischung des Wasserstoffes im ganzen Apparatvolumen erhalten. Aus der Verdünnung der Wasserstoffkonzentration kann auf die Größe des Nebenvolumens der Apparatur geschlossen werden. Das so bestimmte Nebenvolumen wird bei jeder Residualluftbestimmung als konstante Größe in die Rechnung eingesetzt. Man hat dann nur dafür zu sorgen, daß dieses Nebenvolumen tatsächlich konstant bleibt (Kontrolle des Wasserstandes im Spirometer). Erst jetzt kann mit der Residualluftbestimmung begonnen werden. Das Spirometer wird erneut mit einem bestimmten Wasserstoff-Sauerstoff-Gemisch gefüllt. Hernach wird wieder die Pumpe in Gang gesetzt, und man wartet während einiger Minuten, bis sich eine gute Durchmischung des Wasserstoffes in der Apparatur eingestellt hat. Hierauf wird durch einen

Spezialhahn mit Hilfe eines Gasaufnahmegefäßes eine Probe zur Gasanalyse entnommen. Die Vp. wird nun nach genauer Ablesung des Spirometerstandes durch Drehung des Dreivegehahnen am Ende einer normalen Expiration mit dem Kreislaufsystem in Verbindung gebracht und während 3 Minuten so belassen. Während dieser Zeit fordert man die Vp. auch einmal zum maximalen Ein- und Ausatmen auf. Damit erhält man die Größe der Komplementär- und der Reserveluft. Nach den 3 Minuten wird der Patient ausgeschaltet, und man entnimmt nach Ausgleich der Spirometerkurve und nach Ablesung des Spirometerstandes eine zweite Gasprobe zur Analyse. Die Wasserstoffanalysen erfolgen durch Verbrennungsanalyse mit dem *Haldaneschen* Gasanalysenapparat oder mit einer speziellen Apparatur von *Knipping*, bei der die Wasserstoffkonzentration nach dem Prinzip der Wärmeleitfähigkeit der Gase bestimmt wird. Aus der Verdünnung des Wasserstoffes läßt sich dann unter Berücksichtigung des Nebenvolumens der Apparatur und der Volumänderung während des Versuches die im Moment des Einschaltens der Vp. in der Lunge verbliebene Luft bestimmen. Da die Vp. nach einer normalen Expiration eingeschaltet wird, so bestimmt man auf diese Weise die sog. Ruhekapazität, d. h. die Summe von Reserveluft und Residualluft. Die Residualluft erhält man durch Subtraktion der Reserveluft von der Ruhekapazität.

Der große Vorteil dieser Methode besteht in der relativ langen Wiederbeatmungszeit. Dadurch wird auch bei gewöhnlicher Atmung eine gute Durchmischung der Apparateluft mit der Lungenluft gewährleistet. Andererseits ist diese Methode auch mit gewissen Fehlerquellen behaftet. Gummi ist für Wasserstoff in gewissem Grade durchlässig, und dies muß sich bei den relativ langen Schlauchleitungen der *Knippingschen* Stoffwechselapparatur und bei der relativ langen Wiederbeatmungszeit bemerkbar machen. Man kann diesen Wasserstoffverlust natürlich auch bestimmen. Doch erfordert dies die Vornahme weiterer Gasanalysen. Ferner wird bei längerer Wiederbeatmungszeit mehr Wasserstoff vom Blute aufgenommen, als dies bei kurzer Wiederbeatmungszeit der Fall ist. Dieser Fehler ist allerdings wegen der geringen Löslichkeit des Wasserstoffes im Blut nicht sehr groß. Außerdem bedingt diese Modifikation der Residualluftbestimmung eine spezielle Vorbereitung der Apparatur. Gleichzeitig können nur noch die übrigen Lungenvolumina bestimmt werden. Die Bestimmung des Gaswechsels der Atemreserven, des Atemäquivalentes und der Atemform muß dagegen vorher oder nachher erfolgen. Wir haben uns deshalb nach einer einfacheren Modifikation der Residualluftbestimmung umgesehen und sind schließlich dann zur Ausarbeitung einer eigenen Methode gekommen.

β) Eigene Methode. Das Prinzip bleibt wieder das gleiche wie bei allen Wasserstoffmischmethoden. Das Problem ist aber in der Weise angepackt worden, daß vor allem eine Verkürzung der Untersuchungszeit bei guten Durchmischungsbedingungen angestrebt wurde. Dieses Problem stellt sich ja nicht nur für die Residualluftbestimmung, sondern auch für die Gasmischmethoden, die auf Grund des *Fickschen* Prinzips zur Bestimmung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz angewandt werden. Aus dieser Überlegung heraus haben wir uns der *Grollmannschen* Methodik in abgeänderter Form bedient. Dabei kommt als Mischgas das Acetylen zur Anwendung. Die Vp. atmet in einem geschlossenen System (Gummibeutel) ein Acetylen-Sauerstoff-Luft-Gemisch. Die Atmung in

diesem System zerfällt dabei in zwei verschiedene Phasen. Die erste Phase des Versuches bezweckt eine homogene Durchmischung der Beutel mit der Lungenluft, die zweite Phase die gleichzeitige Bestimmung der Acetylen- und Sauerstoffaufnahme in der Lunge, woraus dann nach dem *Fickschen* Prinzip die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz berechnet werden kann. Uns interessiert bei dieser Methode nur die erste Phase. Die homogene Durchmischung der Lungen- und Beutelluft innerhalb kurzer Frist ist nämlich die Vorbedingung für die Anwendbarkeit des *Fickschen* Prinzips in der zweiten Phase. Die Methode von *Grollmann* und *Baumann* trägt aus diesem Grunde dieser Vorbedingung in besonderem Maße Rechnung. In erster Linie wird die Durchmischung durch die Verwendung eines leichtbeweglichen Gummiballons an Stelle eines Spirometers sehr gefördert. In zweiter Linie ist bei diesem Verfahren das Restvolumen der Apparatur auf ein Minimum beschränkt. In dritter Linie wird das Volumen des sich im Gummiballon befindlichen Acetylen-Sauerstoff-Luft-Gemisches den atemmechanischen Verhältnissen der Vp. angepaßt. *Grollmann* verlangt, daß die Vp. das Ballonvolumen ohne Anstrengung ein- und ausatmen können muß. Unter diesen Bedingungen erhielt *Grollmann* gute Durchmischungsverhältnisse und gute Werte für die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz, wie er durch gleichzeitige Bestimmung des Sauerstoffgehaltes im arteriellen und venösen Blut (Punktion der Art. rad. und des rechten Vorhofs) feststellen konnte. Wie wir schon oben bemerkt haben, weist der Wasserstoff bei solchen Atmungsversuchen infolge seiner größeren Diffusionsgeschwindigkeit eine noch raschere Durchmischungszeit auf als das Acetylen (Versuche von *Anthony*). Ferner weist der Wasserstoff nur eine sehr geringe Löslichkeit im Blute auf, so daß die Sauerstoffaufnahme durch das Blut bei kurzfristigen Versuchen außer acht gelassen werden kann. Die *Grollmannsche* Apparatur ließe sich somit sehr wohl für die Residualluftbestimmung verwenden.

Die Vorbedingung dafür besteht aber einmal darin, daß man die sich im Gummiballon befindliche Menge des Wasserstoff-Luft-Gemisches messen kann: denn nur bei bekanntem Ausgangsvolumen läßt sich aus der Verdünnung des Wasserstoffes die Größe der Residualluft bestimmen. Diese Messung läßt sich nun nicht direkt durchführen, sondern muß auf indirektem Wege geschehen. Wir verwenden zu diesem Zwecke eine feuchte Gasuhr. Auf Einzelheiten werden wir später zu sprechen kommen.

Als weitere Vorbedingung muß die Bestimmung des maximalen Expirationspunktes genannt werden bzw. die Bestimmung der Atemlage überhaupt. Es zeigt sich nämlich, daß auch normale Vpn. nicht bei jeder verstärkten Expiration den maximalen Expirationspunkt erreichen. Deshalb empfiehlt *Anthony*, schon bei der Bestimmung der Reserverluft wiederholte maximale Expirationen durchführen zu lassen, damit man wirklich den größten Wert für die Reserverluft erhält. Ist nun diese Möglichkeit der Bestimmung der Atemlage vorhanden, so spielt es weiter keine Rolle mehr, in welcher Atemlage der Patient mit dem Gummiballon in Verbindung gebracht wird. Die Korrektur kann ja dann ohne weiteres durch rechnerische Angleichung des erhaltenen Wertes auf den maximalen Expirationspunkt erfolgen.

Diese Möglichkeit der Bestimmung des maximalen Expirationspunktes haben wir nun in der Weise geschaffen, daß wir den *Grollmannschen* Gummi-

ballon mit der *Knippingschen* Stoffwechselapparatur in Verbindung gebracht haben. Diese technische Änderung besteht kurz gesagt in einer Umänderung des Verbindungsrohres, das die Verbindung zwischen der Vp. und dem Dreiwegehahn des *Knippingschen* Stoffwechselapparates herstellt. In diesem Verbindungsrohr ist ein weiteres ebenso großes Rohr eingesetzt worden, das in einem Winkel von 90° zum erstgenannten steht. An seinem Ende wird der *Grollmannsche* Ballon befestigt, und im zentralen Teil befinden sich drei Seitenröhrchen zum Einführen des Mischgases und zur Entnahme von Gasproben. An der Stelle, wo das Seitenrohr in das erstgenannte Verbindungsrohr einmündet, befindet sich ein neuer Dreiwegehahn (I), mit dessen Hilfe die Vp. einerseits mit dem *Knippingschen* Stoffwechselapparat bzw. mit Außenluft oder andererseits mit dem *Grollmannschen* Ballon in Verbindung gebracht werden kann. Ob der Patient

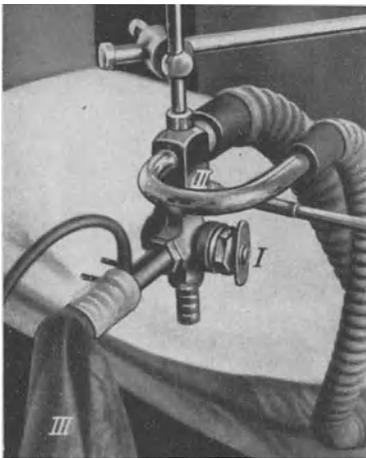


Abb. 1. Neuer Dreiwegehahn I am *Knippingschen* Stoffwechselapparat II alter Dreiwegehahn. III *Grollmannscher* Ballon.

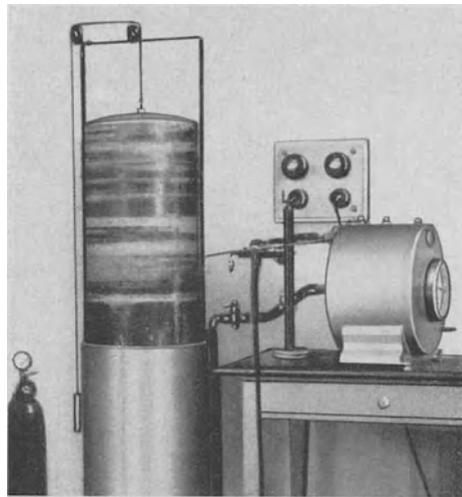


Abb. 2. Spirometer und Gasuhr zum Herstellen und Messen des Wasserstoffgemisches.

Außenluft oder Luft aus dem Gasstoffwechselapparat atmet, hängt nur von der Stellung des alten Dreiwegehahnen (II) ab. Die Umstellung des neuen Dreiwegehahnen erlaubt nur, die Vp. im geeigneten Augenblick mit dem *Grollmannschen* Ballon in Verbindung zu bringen. Auf diese Weise ist es wohl möglich, die Atemlage im Augenblick der Umschaltung am *Knippingschen* Kymographion genau zu bestimmen. Für die Bestimmung der Residualluft muß aber noch der maximale Expirationspunkt bekannt sein. Diesen erhält man dadurch, daß man vor Beginn der Residualluftbestimmung, d. h. vor Umschaltung der Vp. auf den *Grollmannschen* Ballon, mit Hilfe des neuen Dreiwegehahnen (I) die Reserveluft bestimmt. Die technischen Einzelheiten sind aus Abb. 1 leicht ersichtlich.

Als Mischgas kommt ein Wasserstoff-Sauerstoff-Luft-Gemisch in Frage. Nach *Anthony* hat sich eine Wasserstoffkonzentration von 10–15% am besten geeignet. Zur Herstellung des Gasgemisches benutzten wir ein großes Spirometer von 100 l Inhalt, das mit 15 l Wasserstoff, 15 l Sauerstoff und mit 70 l Luft gefüllt wurde. Dieses Gemisch wurde jeweils mindestens 1 Stunde vor Ver-

suchsbegium hergestellt, damit sich die verschiedenen Gase in der Zwischenzeit gut durchmischen konnten. Von dem großen Spirometer führte ein Verbindungsschlauch zu einer feuchten Gasuhr (*Wohlgroth*), und von hier eine weitere Schlauchverbindung zu einem der drei früher genannten Seitenröhrchen, das sich am Ansatzrohr des *Grollmannschen* Gummiballons befindet. Durch Wegnahme des Gegengewichts am großen Spirometer wird das Gasgemisch durch die Gasuhr in den Gummiballon gepreßt. An der Gasuhr erfolgt dann die Kontrolle der durchgeströmten Menge, und durch verschiedene Hahnen läßt sich der Gasstrom ohne weiteres im gegebenen Moment unterbrechen.

Die Beschaffenheit des Gummiballons ist für den Ausfall der Residualluftbestimmung von großer Bedeutung. Gummi ist nämlich je nach Qualität für Wasserstoff mehr oder weniger durchlässig. Die Versuchszeit mußte schon aus diesem Grunde so kurz wie möglich gehalten werden. Wir fahndeten deshalb nach einem möglichst wasserstoffdichten Gummi und fanden diesen in einem Gummiballon, der auf Flugplätzen zur Bestimmung der Windrichtung in höheren Luftschichten Verwendung findet. Seine Durchlässigkeit ist gering, nach 5 Minuten zeigt sich bei einem 15proz. Wasserstoffgemisch eine Wasserstoffabnahme von 0,5–0,9%. Unsere Untersuchungszeit dauert jedoch höchstens 30 Sekunden, so daß für diese Zeit eine Abnahme von 0,05–0,1% des Gesamtvolumens auf Kosten des Wasserstoffgehaltes angesetzt werden muß. Bei einem Wasserstoffgehalt von 8% nach dem Durchmischungsversuch ergibt sich aus diesem Fehler eine Zunahme von 20 ccm pro Liter der Residualluft. Dieser Fehler wird aber durch einen anderen, der beim Mischvorgang in Erscheinung tritt, kompensiert, vielleicht sogar überkompensiert. Er besteht darin, daß bei der Atmung in geschlossenem System das Volumen nicht gleichbleibt, sondern entsprechend dem respiratorischen Quotienten abnimmt. Während einer Versuchszeit von 30 Sekunden ist mit einer Sauerstoffaufnahme von 100–180 ccm zu rechnen. Bei einem respiratorischen Quotienten von 0,8 müßte sich eine Abnahme von 20–36 ccm ergeben. Nun bleibt aber der respiratorische Quotient im geschlossenen System nicht konstant; denn die Verhältnisse für die Kohlensäureausscheidung werden ungünstiger mit zunehmender Kohlensäurespannung im geschlossenen System. Die Kohlensäureausscheidung hört auf, wenn die Systemluft den Partialdruck der Kohlensäure im venösen Blut erreicht hat. Dies dürfte aber nur sehr selten der Fall sein. Die Prozentzahlen für den Kohlensäuregehalt betragen in der Regel 3–4,5%. Das hängt hauptsächlich vom Volumen des zur Wiederbeatmung bestimmten Gasgemisches ab (Volumen des Ballons). Bei kleinem Ballonvolumen wird natürlich der Kohlensäuregehalt im System schneller ansteigen als bei großem Volumen. Deshalb darf das zu mischende Gasvolumen nicht zu klein sein, sondern es muß so gewählt werden, daß es von der Vp. bei tiefer und rascher Atmung gut ein- und ausgeatmet werden kann. Unter diesen Bedingungen wird man jedenfalls den Fehler so klein wie möglich halten. Er wird aber auch mehr oder weniger durch den entgegengesetzt gerichteten Fehler der Wasserstoffdiffusion durch den Gummiballon kompensiert.

Die Fehlerquellen konnten somit nicht restlos überwunden werden, und es mußte sich an Hand praktischer Untersuchungen entscheiden, ob die Methode den klinischen Bedürfnissen entspricht. Damit wären die technischen Einzel-

heiten der Methodik beschrieben. Es handelt sich also im Prinzip um zwei Sachen, einerseits um die Modifikation und die Übertragung des *Grollmannschen* Acetylenmischverfahrens auf die Wasserstoffmischmethode zur Bestimmung der Residualluft, andererseits um die Verbindung dieses modifizierten Wasserstoffmischverfahrens mit der *Knippingschen* Stoffwechselapparatur.

Der Gang der Untersuchung sei in folgendem kurz geschildert: Wir stellen zuerst das Wasserstoff-Sauerstoff-Gemisch in der oben angegebenen Weise her. Nach 1 Stunde wird dann der eigentliche Versuch begonnen und die Vp. an den *Knippingschen* Stoffwechselapparat angeschlossen. Man registriert vorerst die normale ruhige Atmung, um eine regelmäßige Atemruhelage zu erhalten. Hierauf wird die Bestimmung der Lungenvolumina durch wiederholt ausgeführte verstärkte Atmung vorgenommen. Dann läßt man die Vp. ruhig atmen, bis sie die normale Atemruhelage wieder erreicht hat. In dieser Zeit wird der Gummiballon vom großen Spirometer her mit einem bestimmten Quantum des Wasserstoffgemisches gefüllt. Unmittelbar nachher wird mit Hilfe eines evakuierten Hg-Rezipienten die erste Gasprobe durch eines der Seitenröhrchen entnommen. Jetzt wird die Vp. aufgefordert, maximal zu expirieren. Durch Drehung des neuen Dreiweghahnen (*I*) wird nun die Vp. mit dem *Grollmannschen* Ballon in Verbindung gesetzt und erneut aufgefordert, 10mal rasch und tief ein- und auszuatmen. Die Atemprozedur muß innerhalb von 30 Sekunden abgeschlossen sein, worauf die zweite Gasprobe mit Hilfe eines angeschlossenen Hg-Rezipienten durch ein Seitenröhrchen entnommen wird. Dann kann die Vp. wieder mit dem *Knipping-* oder mit der Außenluft in Verbindung gesetzt werden. Die Analyse der entnommenen Gasproben erfolgt im *Haldaneschen* Gasanalysenapparat mit Hilfe der Verbrennungsanalyse. Sie muß nicht sofort im Anschluß an den Atmungsversuch durchgeführt werden, sondern man kann die Gasproben längere Zeit aufbewahren, sofern dabei gewisse Kautelen beobachtet werden. Das Quecksilber in den Rezipienten muß vor allem rein sein. Amalgamiertes Quecksilber verhält sich offenbar nicht indifferent gegenüber Wasserstoff, denn wir hatten zu Beginn der Versuche mit diesbezüglichen Schwierigkeiten zu kämpfen. Die Rezipienten müssen ferner im Dunkeln aufbewahrt werden. Nur so konnten wir einen Verlust von Wasserstoff, der sich wahrscheinlich unter der katalytischen Einwirkung des Lichtes einstellte, verhindern. Daß dabei die Glashahnen der Rezipienten dicht sein müssen, ist eine Selbstverständlichkeit. Unter Beobachtung dieser Umstände ließen sich die Gasproben ohne Schaden bis 10 Stunden aufbewahren.

Die Berechnung der Residualluft erfolgt nun nach folgender Formel: $\frac{(K_1 - K_2) \cdot V_s}{K_2} - Z$. Unter K_1 verstehen wir den Wert, den wir bei der Verbrennungsanalyse der ersten Gasprobe erhalten. Er ist nicht gleichbedeutend mit dem Wert für den Wasserstoff, weil bei der Verbrennungsanalyse 2 Teile Wasserstoff sich mit 1 Teil Sauerstoff verbinden. Der Wasserstoffgehalt würde somit zwei Drittel von K_1 betragen. Da dies aber für den Endwert ohne Bedeutung ist, so wird die Kontraktion (K), d. h. die ganze Volumverminderung, die sich bei der Verbrennungsanalyse einstellt, in die Rechnung eingesetzt. K_2 entspricht somit der Kontraktion der zweiten Gasprobe. V_s ist ein komplexer Begriff. Er besteht aus dem Volumen des Wasserstoffgemisches, das zu Beginn

des Versuches in den Ballon eingeführt wurde (V_e). Zu diesem Volumen addiert sich das sog. Nebenvolumen V_n des Systems, das nach vollständiger Entleerung des Ballons noch vorhanden ist. Dieses Nebenvolumen bleibt nun bei unserer Versuchsanordnung konstant, denn es besteht aus dem Raum des Ansatzrohres, an dem der *Grollmannsche* Ballon befestigt wird, und beträgt 50 ccm. Abzuziehen von diesem addierten Volumen ist diejenige Gasmenge, die bei der ersten Gasprobe dem System entnommen wird. Sie beträgt 20 ccm. Unter T verstehen wir den Temperaturfaktor. Bei der Wiederbeatmung des Gasgemisches dehnt sich dasselbe infolge Erwärmung auf 37° aus. Es muß deshalb V_s auf die Temperatur von 37° umgerechnet werden, wenn wir nicht zu kleine Werte für die Residualluft erhalten wollen. Z bedeutet das sog. Zusatzvolumen. Es besteht aus dem Raum des Mundstückes und dem Volumen des Verbindungsrohres (I), das sich zwischen dem Dreiwegehahn (I) und dem Mundstück der V_p befindet. Bei Drehung des Dreiwegehahnen wird dieser Raum ebenfalls von dem Wasserstoffgemisch durchströmt, so daß der aus der Verminderung der Wasserstoffkonzentration berechnete Wert eben auch dieses Zusatzvolumen umfaßt. Deshalb erhalten wir erst nach Subtraktion dieses konstanten Volumens (30 ccm) den Wert für die Residualluft.

Als letzte Korrektur hat die Angleichung des Wertes auf den maximalen Expirationspunkt zu erfolgen. Dies geschieht auf Grund des Spirogramms, das am Kymographion des *Knippingschen* Apparates aufgezeichnet worden ist. Die Berücksichtigung dieser Fehlerquelle ist besonders wichtig.

Über die Leistungsfähigkeit dieser Methodik orientiert uns Tabelle 1. Sie enthält Werte für Doppelbestimmung der Residualluft bei verschiedenen V_{pn} .

Tabelle 1. Doppelbestimmungen der Residualluft.

Vp.	Residualluft		Vitalkapazität		Totalkapazität	
	1. Versuch	2. Versuch	1. Versuch	2. Versuch	1. Versuch	2. Versuch
1	1180	1150	5600	5600	6780	6750
2	1130	1160	3500	3500	4650	4680
3	1290	1250	5080	5080	7370	7330
4	970	960	4960	4960	5930	5920
5	1000	1040	1600	1600	2600	2640
6	1050	1070	3600	3600	4750	4770
7	2300	2300	5160	5160	7460	7460
8	1370	1330	2120	2120	3490	3450
9	1090	1060	2420	2420	3510	3480
10	2040	2050	4720	4720	6760	6770

Die Differenz der entsprechenden Werte beträgt maximal 50 ccm, ein Zeichen dafür, daß wir mit der besprochenen Methode leicht reproduzierbare Werte erhalten. Dies mußte uns für unsere Vergleichsuntersuchung genügen, um so mehr, als wir mit anderen Methoden kaum weitergekommen wären. Nun wird man uns entgegenhalten, daß es in diesem Falle nicht nötig gewesen wäre, eine neue Modifikation des Wasserstoffmischverfahrens einzuführen. Wir glauben aber, daß unsere Methodik dennoch ein Fortschritt bedeutet wegen bestimmter Vorteile, die diese Modifikation vor anderen Verfahren auszeichnet. Unsere Methode kann nämlich nicht nur mit Hilfe des *Knippingschen* Stoffwechselapparates angewandt

werden, sondern sie läßt sich mit jedem Spirometer und jedem geschlossenen System ausführen. Als besonders vorteilhaft erscheint mir die Kombination dieser Methodik mit dem neuen Spirometer von *Tavel*, das am *Heßschen* Institut ausgearbeitet worden ist. Es handelt sich hierbei um ein Spirometer, bestehend aus zwei gesonderten Kammern, die zur getrennten Registrierung der Inspiration bzw. der Expiration dient. Der Luftstrom verläuft wie bei einem offenen System nur in einer Richtung. Die Bewegungen des Spirometers sind gewährleistet dadurch, daß die entsprechende Seite des Systems (Einstrom und Ausstrom) bei der entsprechenden Atemphase durch ein elektromagnetisches Ventil verschlossen wird. So vereint dieser Apparat sowohl die Vorteile des geschlossenen wie die des offenen Systems. Er gestattet die Feststellung der

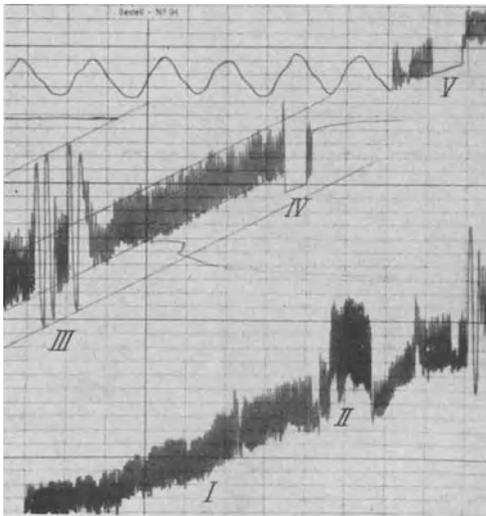


Abb. 3. Spirogramm. *I* Atemminutenvolumen. *II* Atemgrenzwert. *III* Lungenvolumina. *IV* Residualluftbestimmung. *V* Apnoische Pause.

Lungenvolumina sowie der Atemlage in vollkommener Weise und kann in Verbindung mit der Gasanalyse (*Haldane*; Interferometer) sehr gut zur Bestimmung des Gaswechsels angewandt werden. Mit diesem Apparat ließe sich auch derjenige Fehler bei der Residualluftbestimmung korrigieren, der durch die Volumverkleinerung des Gasgemisches im Gummisack während der Wiederbeatmung bedingt ist. Ein weiterer Vorteil unserer Methodik besteht in der kurzen Versuchsdauer. Zu einer Funktionsprüfung der Atmung gehört ja nicht nur die Feststellung der Lungenvolumina, sondern auch die Bestimmung des Atemminutenvolumens, des Sauerstoffverbrauchs,

des Atemgrenzwertes und der Atemform. Es bedeutet deshalb ein Vorteil, besonders im klinischen Betrieb, wenn die Bestimmung der verschiedenen Größen möglichst in einer Sitzung durchgeführt werden kann. Abb. 3 zeigt ein Spirogramm einer solchen Untersuchung. Sie dauert 20–25 Minuten und belastet die *Vp.* weniger, als wenn sie sich zu wiederholten Malen zur Untersuchung einfinden muß.

C. Die Bestimmung der Atemform.

Sie kann mit zwei verschiedenen Methoden durchgeführt werden: 1. mit Hilfe der Atemvolumkurve, 2. der Atemstromkurve.

1. Die Atemvolumkurve erhält man mit jedem Spirometer, sofern die Möglichkeit besteht, das Kymographion mit größerer Drehgeschwindigkeit rotieren zu lassen. Aus dieser Kurve können nun folgende Eigenschaften herausgelesen werden:

a) *Der Kurventypus.* Man unterscheidet verschiedene Typen: den kuppelförmigen, den spitzkonkaven und den Plateautyp. Ihre Unterscheidung bringt

allerdings keine Bereicherung des Wissens, weil die Interpretation noch vollständig im Dunkeln liegt. Wir haben deshalb auf diese Untersuchung verzichtet.

b) *Der Atemzeitquotient.* Man erhält ihn durch Messung der Inspirations- und Exspirationszeit. Das Verhältnis Expirationszeit: Inspirationszeit nennen wir den Atemzeitquotient. Er orientiert uns über die relative Größe der Expirationszeit, die ja unter pathologischen Verhältnissen (Emphysem, Asthma bronchiale) besonders in Mitleidenschaft gezogen wird. Normalerweise beträgt er bei ruhiger Atmung 1,1—1,3. Wir haben diese Beziehungen nicht nur für die normale gewöhnliche Atmung festgestellt, sondern auch für die maximale Atmung oberhalb und unterhalb der Atemruhelage. Wegen der erheblichen Schwankungen, die sich von Atemzug zu Atemzug bemerkbar machen, dürfen nur Mittelwerte von mehreren Atemzügen berücksichtigt werden.

c) *Die mittlere Stromstärke.* Die Berechnung dieser Größe erfolgt durch Division des Atemvolumens durch die Inspirations- bzw. die Expirationszeit. Auch hier dürfen nur Mittelwerte von mehreren Atemkurven berücksichtigt werden. Wie bei der Berechnung des Atemzeitquotienten sind auch hier die Verhältnisse bei der maximalen Atmung oberhalb und unterhalb der Atemruhelage in unserer Betrachtung einbezogen worden.

d) *Die maximale Stromstärke.* Diese Bestimmung ist weniger einfach. Man sucht zu diesem Zwecke die steilste Strecke der Atemvolumenkurve heraus und verlängert diese Strecke zu einer im gleichen Winkel verlaufenden Geraden. Setzt man nun diese Gerade zu einem Koordinatensystem aus Zeit (Abszisse) und Atemvolumen (Koordinate) in Beziehung, so kann daraus die maximale Atemstromstärke für jede Atemphase berechnet werden.

e) *Der Stromstärkenquotient.* Er stellt das Verhältnis von maximaler Stromstärke zu mittlerer Stromstärke dar und gibt uns über den Verlauf der Atemvolumenkurve in jeder Atemphase Auskunft. Verläuft z. B. die Inspirationskurve sehr regelmäßig und in gleichmäßig ansteigender Linie, so ergibt sich nur eine geringe Differenz zwischen der maximalen und mittleren Stromstärke. Der Quotient bleibt somit klein. Verläuft aber die Atemkurve ungleichmäßig, so sehen wir größere Differenzen zwischen der mittleren und maximalen Stromstärke, und wir bekommen einen größeren Wert für den Stromstärkenquotient.

2. Die Atemstromkurve. Man erhält sie mit dem Pneumotachographen von *Fleisch*. Sie gestattet einen Einblick in das zeitliche Verhalten der Atemstromstärke. Absolute Werte können nach Eichung des Systems direkt aus der Kurve abgelesen werden. Die Bestimmung des Atemzeitquotienten läßt sich am Pneumotachogramm ebenfalls sehr leicht durchführen. In unseren Versuchen haben wir uns darauf beschränkt, den zeitlichen Ablauf der Atemstromkurve näher zu betrachten.

D. Die Bestimmung der Atemreserven.

Sie werden nach *Gaubatz* so berechnet, daß man den sog. Atemgrenzwert (maximales Atemminutenvolumen) durch das gewöhnliche Minutenvolumen dividiert. Man erhält so den *Gaubatzschen* Index, dieser verändert sich parallel der Größe der Atemreserven. Der Atemgrenzwert wird wie das gewöhnliche Atemminutenvolumen mit dem Knipping bestimmt. Man fordert die Vp. auf, so tief und so rasch wie möglich während 1 Minute zu atmen. Mit dem *Jordischen*

Zählwerk läßt sich dann der Atemgrenzwert ebenso leicht bestimmen wie das normale Atemminutenvolumen. Es ist von verschiedenen Autoren versucht worden, durch Arbeitsbelastung oder durch Kohlensäureatmung einen größeren Atemgrenzwert herauszubringen. Die Versuche haben aber gezeigt, daß man mit willkürlich verstärkter Atmung die größten Werte erhält.

E. Die Bestimmung der Apnoezeit.

Sie erfolgt in sehr einfacher Weise mit Hilfe des Knipping. Man läßt die Vp. den Atem so lange wie möglich anhalten und kontrolliert den Atemstillstand am Kymographion. Die Zeit des Atemstillstandes wird mit der Stoppuhr gemessen. Die Kontrolle des Atemstillstandes läßt sich natürlich mit jedem Spirometer, auch mit dem *Fleischs*chen Pneumotachographen vornehmen.

F. Die thorakographische Untersuchung.

Sie kann mit ganz verschiedenen Methoden durchgeführt werden, die je nach dem Zweck der Untersuchung mehr oder weniger geeignet sind. Bei unseren Versuchen kam es vor allem darauf an, die Veränderung des Thoraxstandes bei Änderung der Körperhaltung festzustellen. Alle starren Systeme, wie z. B. der Thorakograph nach *Jaquet*, konnten aus diesem Grunde nicht verwendet werden. Wir brachten schließlich ein geschlossenes System mit aerogener Druckübertragung zur Anwendung. Es bestand aus zwei Faltenschläuchen, die über die obere und untere Thoraxpartie gelegt wurden und mit Hilfe von Gummischläuchen mit einer *Franks*chen Kapsel in Verbindung gesetzt wurden. Die Thoraxbewegungen erzeugten vorerst zu starke Schwankungen an der *Franks*chen Kapsel, so daß ein Dämpfer dazwischen geschaltet werden mußte. Bei dieser Versuchsanordnung handelte es sich somit um eine Druckmessung. Dem Verlauf dieser Druckkurve durfte nun nicht ohne weiteres der Verlauf der Volumverschiebungen innerhalb der Faltenschläuche gleichgesetzt werden, weil der Spielraum der Kapselmembran begrenzt ist und zum vollständigen Druckausgleich nicht ausreicht. Dieser Fehler wird sich vor allem bei den extremen Thoraxstellungen (maximale Inspirations- und Expirationsstellung) geltend machen. Bei unseren Versuchen kam es uns mehr auf die Verschiebung des Thoraxstandes an, die der Änderung der Atemruhelage bei den verschiedenen Körperlagen entsprechen. In diesem Bereich ist nun der Fehler gering. Auch wollten wir mit dieser Untersuchung keine quantitativen, sondern nur qualitative Feststellungen erheben.

III. Ergebnisse.

Leider war es uns wegen Zeitmangel nicht möglich, sämtliche Untersuchungen bei den gleichen Vpn. durchzuführen. Es darf uns deshalb nicht verwundern, wenn nicht alle Ergebnisse auf einen Nenner gebracht werden können. Die Atmung ist ja in ihrer äußeren Form sehr stark von cerebralen Einflüssen abhängig. Außerdem kommt der Thoraxform für die atemmechanischen Verhältnisse eine große Bedeutung zu. Es muß einer besonderen Arbeit überlassen werden, diese konstitutionellen Einflüsse auf die äußere Atmung aufzuklären. Bei unseren Versuchen kam es nur auf die Bestimmung der lagebedingten Veränderungen der Atmungsverhältnisse an. Es war jedoch anzunehmen, daß sich

der konstitutionelle Faktor störend bemerkbar machen würde. Wir mußten uns deshalb zum vornherein mit der Feststellung von qualitativen Gesetzmäßigkeiten begnügen.

A. Das Verhalten des Sauerstoffverbrauchs, der Atemfrequenz und des Atemäquivalents.

Tabelle 2 zeigt uns die Verhältnisse bei 17 Medizinstudenten. Der Sauerstoffverbrauch weist ein gesetzmäßiges Verhalten auf. Er ist durchschnittlich am größten in der *Rollier*-Lage. In 65% der Fälle sehen wir hier den größten

Tabelle 2. Das Verhalten des Sauerstoffverbrauchs, der Atemfrequenz und des Atemäquivalents in den verschiedenen Körperlagen.

Vp.	Sauerstoffverbrauch				Atemfrequenz				Atemäquivalent			
	l	H	R	s	l	H	R	s	l	H	R	s
1	3,24	3,2	3,2	3,12	13,5	12,9	13,5	14,4	1,88	1,86	1,79	2,02
2	3,24	3,4	3,72	3,3	13,5	14,5	14,5	16,0	2,90	2,45	2,83	2,95
3	3,34	3,44	3,64	3,46	14,6	14,5	13,6	14,8	1,90	1,66	1,87	1,78
4	2,96	3,28	3,08	3,08	15,2	12,1	10,4	12,1	2,46	2,13	2,06	2,25
5	3,12	3,0	3,26	3,12	15,0	15,4	16,9	15,6	2,03	2,12	2,12	2,23
6	2,16	2,58	2,60	2,72	15,0	1,67	14,8	17,9	4,0	4,05	2,31	6,20
7	4,10	4,40	4,14	3,88	17,1	11,8	16,2	15,9	2,06	1,86	1,96	2,14
8	3,64	3,66	3,82	3,72	15,7	13,7	15,7	16,7	2,06	1,78	1,98	1,63
9	3,48	3,44	3,52	3,32	17,2	18,0	19,1	18,9	2,41	2,44	2,65	2,52
10	3,36	3,26	3,56	3,28	10,5	10,4	10,4	10,7	1,73	1,95	1,88	1,87
11	2,86	2,96	3,12	2,78	17,7	16,9	14,5	17,7	2,22	1,91	1,66	1,88
12	3,64	3,76	3,64	3,64	14,4	11,5	13,3	13,9	2,09	1,82	2,01	1,84
13	3,48	3,40	3,84	3,68	16,4	12,1	11,2	14,8	2,48	2,28	2,22	1,98
14	3,48	2,28	3,72	3,60	16,4	16,0	16,1	15,3	2,23	1,63	2,12	2,03
15	3,64	3,64	4,24	4,16	10,2	8,5	8,5	7,9	1,71	2,14	1,78	1,81
16	3,16	3,28	3,36	3,40	10,6	10,6	12,4	12,7	3,12	2,89	3,41	4,1
17	3,24	3,48	3,66	3,50	13,0	12,2	11,8	12,3	2,32	2,14	2,08	1,95
	3,30	3,37	3,54	3,39	14,5	13,4	13,6	14,6	2,33	2,18	2,16	2,42

Wert, beim Rest den zweitgrößten Wert. Die *Rollier*-Lage unterscheidet sich damit ganz klar von den übrigen, bei denen die Einzelwerte in ihrer Größe stark schwanken und deren Durchschnittswerte nur unwesentlich voneinander abweichen. Die Ergebnisse für die Sauerstoffaufnahme mußten bei unserer Versuchsanordnung mit einer gewissen Zurückhaltung beurteilt werden, weil wir aus äußeren Gründen die verschiedenen Bestimmungen nicht unter Grundumsatzbedingungen vornehmen konnten. Es mußte deshalb mit stark variierenden Werten gerechnet werden. Trotzdem tritt die gesetzmäßige Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs bei der *Rollier*-Lage deutlich hervor.

Ganz uncharakteristisch verhält sich dagegen die Atemfrequenz, obschon nur Durchschnittswerte von mehreren Minuten berücksichtigt wurden. Nach dem Verhalten des Sauerstoffverbrauchs können im Liegen, in der Hängelage und im Sitzen auch keine Unterschiede der Atemfrequenz erwartet werden. Bei der *Rollier*-Lage ist offenbar der Mehrbedarf an Sauerstoff noch zu gering, um eine Steigerung der Atemfrequenz hervorzurufen.

Das Atemäquivalent, der Quotient aus dem Atemminutenvolumen und dem zehnfachen Minutenstoffverbrauch, weist ebenfalls keine gesetzmäßige Be-

ziehung zu den verschiedenen Körperlagen auf. Die Durchschnittswerte zeigen wohl gewisse Unterschiede. Diese können aber nicht als Ausdruck eines gesetzmäßigen Verhaltens der entsprechenden Kolonnenwerte gewertet werden.

B. Das Verhalten der Lungenvolumina.

1. Die Vitalkapazität und ihre Teilvolumina.

In Tab. 3 finden wir eine Zusammenstellung der Resultate von 17 Vpn. Die Vitalkapazität zeigt im Sitzen stets den größten Wert. An zweiter Stelle steht

Tabelle 3. Das Verhalten der Lungenvolumina in den verschiedenen Körperlagen.

Vp.	Reserveluft				Atemvolumen				Komplementärluft				Vitalkapazität			
	l	H	R	s	l	H	R	s	l	H	R	s	l	H	R	s
1	1220	1000	1540	1840	450	500	430	440	2710	2720	2440	2480	4380	4220	4440	4760
2	1500	1380	1920	2240	690	590	730	630	3230	3310	3030	3090	5420	5280	5680	5960
3	1280	1220	1660	1660	430	400	500	420	3590	3140	3160	3440	5300	4760	5260	5520
4	780	720	1280	1520	480	540	610	560	3280	3280	2730	2740	4540	4540	4620	4820
5	1120	1000	920	1340	420	410	410	450	1740	2030	1870	1930	3280	3440	2300	3720
6	880	600	1200	1740	580	630	400	940	2180	2290	2040	1440	3640	3520	3640	4120
7	1120	920	880	1660	500	700	520	520	2880	3100	3160	2540	4500	4720	4560	4720
8	1520	1260	2100	2240	520	480	480	350	3740	3820	2680	2470	5780	5560	5260	5060
9	1420	1400	1680	1840	490	460	490	440	2670	2980	2570	2780	4580	4830	4840	5060
10	940	720	1400	1700	550	610	640	570	3250	3150	3020	3090	4740	4480	5060	5390
11	680	480	760	1140	340	355	360	300	2520	2580	2320	2340	3540	3400	3440	3780
12	560	300	1060	1160	530	600	650	480	3330	3560	2570	2980	4420	4460	4280	4620
13	1040	580	1440	1700	520	640	760	490	2960	2660	2260	2750	4520	3880	4460	4640
14	1040	780	1440	1500	470	340	490	480	3490	3780	3190	3560	5000	4900	5120	5540
15	1140	1000	1320	1600	610	920	890	1000	2670	2840	2210	2260	4420	4760	4420	4860
16	500	580	1260	1200	940	870	920	1100	2660	2590	1980	1900	4100	4040	4160	4200
17	1080	1080	1780	1660	570	610	650	550	2970	2910	2450	2710	4620	2600	4880	4920
	1050	880	1450	1630	530	570	580	570	2930	2980	2460	2600	4510	4350	4550	4760

der Durchschnittswert der *Rollier*-Lage. Es folgt in der Reihenfolge die liegende Position und zuletzt die Hängelage. Während im Sitzen die Verhältnisse vollständig klar liegen, erscheinen sie in den übrigen Lagen weniger eindeutig. Doch entsprechen auch hier die Durchschnittswerte der vorherrschenden Tendenz innerhalb der einzelnen Kolonnen.

Von den Teilvolumina der Vitalkapazität zeigt die Reserveluft ein gesetzmäßiges Verhalten. Bis auf wenige Ausnahmen sehen wir hier die größten Werte im Sitzen, die zweitgrößten in der *Rollier*-Lage. An dritter Stelle folgt wieder die liegende Position und am Schluß die Hängelage. Die Verhältnisse entsprechen damit denjenigen der Vitalkapazität. Sie zeichnen sich nur durch eine noch größere Regelmäßigkeit und größere quantitative Unterschiede aus.

Das Atemvolumen verhält sich dagegen ganz anders. In drei Lagen, nämlich im Liegen, in der Hängelage und im Sitzen, vermißt man irgendeine Regelmäßigkeit. Die Werte schwanken sehr stark, und die Durchschnittszahlen dürfen nicht als Ausdruck einer vorherrschenden Tendenz angesehen werden. Einzig bei der *Rollier*-Lage zeigt sich deutlich ein Vorwiegen von größeren Atemvolumina.

Die Komplementärluft weist wieder ein regelmäßiges Verhalten auf. Ihr Wert ist durchschnittlich am kleinsten in der *Rollier*-Lage, steigt an im Sitzen, wird größer im Liegen und ist am größten in der Hängelage.

In Tabelle 4 sind nun die Teilvolumina prozentual zu der Vitalkapazität ausgedrückt worden.

Tabelle 4. Das prozentuale Verhalten der Teilvolumina in den verschiedenen Körperlagen

Vp.	Reserveluft				Atemvolumen				Komplementärluft			
	l	H	R	s	l	H	R	s	l	H	R	s
1	27,9	23,7	34,7	38,7	10,25	11,85	9,6	9,26	61,85	64,45	55,7	53,04
2	27,7	26,1	33,8	37,6	12,7	11,15	12,85	10,55	59,6	62,75	53,35	51,85
3	24,2	25,65	31,6	30,1	8,12	8,4	9,51	7,61	67,68	65,95	58,89	62,29
4	17,15	15,85	27,7	31,6	10,55	11,9	13,2	11,6	72,30	72,25	59,1	56,8
5	34,2	29,1	28,8	36,1	12,8	11,9	12,8	12,1	53,0	59,0	58,4	51,8
6	24,2	17,05	33,0	42,3	15,95	17,9	11,0	22,8	59,85	65,05	56,0	34,9
7	24,9	19,5	19,3	35,2	11,1	14,8	11,4	11,0	64,0	65,7	69,3	53,8
8	26,3	22,7	40,9	44,3	9,0	8,64	8,18	6,92	64,7	68,66	50,92	48,78
9	31,0	28,95	34,8	36,4	10,7	9,52	10,1	8,6	58,3	61,53	55,1	55,0
10	19,8	16,05	27,7	31,66	11,6	13,6	12,65	10,55	68,6	70,35	59,65	57,85
11	19,2	14,1	22,1	30,2	9,62	9,86	10,45	7,94	71,18	76,04	67,45	61,86
12	12,65	6,73	24,8	25,1	12,0	13,45	15,2	10,38	75,35	79,82	60,0	64,52
13	23,0	14,95	32,3	36,6	11,5	16,5	17,0	10,55	65,5	68,55	50,7	52,85
14	20,8	15,9	28,2	27,1	9,4	6,95	9,58	8,68	69,8	77,15	62,22	64,22
15	25,8	21,0	29,9	33,0	13,8	19,3	20,1	20,6	60,4	59,7	50,0	46,4
16	12,2	14,35	30,3	28,6	22,9	21,5	22,1	26,2	64,9	64,15	47,6	45,2
17	23,4	23,5	36,5	33,8	12,35	13,25	13,3	11,15	64,25	63,25	50,2	55,05
	23,3	20,2	31,9	34,3	11,7	13,1	12,7	12,0	65,0	66,7	55,4	53,7

Die Reserveluft verhält sich dabei entsprechend den absoluten Werten. Beim Atemvolumen vermißt man diese Beziehung, weil hier die lagebedingten Veränderungen der Vitalkapazität sich zu stark auswirken. Bei der Komplementärluft macht sich aus dem gleichen Grunde ebenfalls eine leichte Verschiebung geltend, indem ihr Wert nun im Sitzen anstatt in der *Rollier*-Lage (s. absolute Werte) am kleinsten ist.

2. Die Residualluft, die Normalkapazität¹ und die Totalkapazität.

Diese Versuche wurden erst nach Fertigstellung unserer Residualluftbestimmungsmethode vorgenommen. Wie wir aber im vorangehenden Abschnitt gesehen haben, muß bei Doppelbestimmungen mit einer Fehlergrenze von 50 ccm gerechnet werden.

Zwei gleich große, aber unter verschiedenen Bedingungen bestimmte Werte können somit bis 100 ccm auseinander liegen. Wir sind deshalb so vorgegangen, daß wir nur bei einer Lage die Residualluft bestimmt haben. Wir stellten dafür die Veränderungen der Atemruhelage, wie sie sich in den verschiedenen Körperlagen einstellt, mit dem Knipping unter Verwendung der Maskenatmung quantitativ fest. Daraus konnte dann die Größe der Residualluft durch Subtraktion der entsprechenden Reserveluft für jede Körperlage berechnet werden.

¹ Normalkapazität = Ruhekapazität = Residualluft + Reserveluft.

Tabelle 5. Das Verhalten der Residualluft, der Normalkapazität¹ und der Totalkapazität in den verschiedenen Körperlagen.

Vp.	Residualluft				Normalkapazität				Totalkapazität			
	l	H	R	s	l	H	R	s	l	H	R	s
1	1590	1550	1490	1570	1870	1790	2190	2310	4770	4610	4950	5130
2	1330	1330	1110	970	1930	1850	2250	2330	5470	5290	5270	5490
3	1190	1110	1150	1070	1850	1630	2150	2550	4870	4710	4670	4770
4	1450	1410	1470	1710	3010	2930	3430	3830	6730	6610	6970	7270
5	1430	1390	1270	1050	2690	2550	3150	3310	5890	5790	5850	5850
6	1420	1280	1360	1180	2320	1880	2600	2860	5320	4720	5260	5380
7	1460	1320	1420	1520	2180	2040	2420	2640	5100	4960	5220	5840
8	1370	1330	1530	1590	1850	1770	2210	2450	5250	4970	4830	5150
9	1520	1480	1500	1500	1960	1880	1980	2080	2620	2520	2700	2720
10	1260	1500	1360	1100	2140	2100	2560	2840	4900	5020	5000	5220
11	1540	1500	1480	1400	2200	2100	2500	2620	5840	5700	5880	6000
12	1020	960	1020	1040	1380	1260	1500	1640	3480	3360	3820	3980
13	1020	1060	900	1060	2060	1860	2360	2670	6040	5860	5860	6420
	1350	1320	1310	1280	2110	1970	2410	2620	5100	4930	5100	5330

In Tabelle 5 sind nun die Werte von 13 Vpn. dargestellt. Daraus erkennen wir leicht das absolut regellose Verhalten der Residualluft. Die Lage des maximalen Expirationspunktes scheint demnach durch die verschiedenen Körperlagen nicht in gesetzmäßiger Weise beeinflußt zu werden. Wieweit hierfür ursächlich konstitutionelle Faktoren verantwortlich gemacht werden müssen, kann nach der bisherigen Untersuchung nicht entschieden werden.

Die Ruhekapazität verhält sich dagegen streng gesetzmäßig. Sie ist am kleinsten in der Hängelage, wird größer im Liegen, wächst weiter an in der *Rollier-Lage* und erreicht den größten Wert im Sitzen. Dieses Verhalten entspricht demjenigen der Reserveluft. Die Atemruhelage steht damit in strenger Abhängigkeit von der Körperhaltung.

Die Totalkapazität ist in ihrer Größe ebenfalls bis zu einem bestimmten Grade durch die Körperhaltung bedingt. Im Sitzen finden wir bis auf wenige Ausnahmen stets den größten und bei den ausgenommenen Fällen immer den zweitgrößten Wert. Die kleinste Totalkapazität stellt sich in der Hängelage ein, während die *Rollier-Lage* und die liegende Position mit ihren stark schwankenden Werten sich zwischen den Extremen halten. Des maximale Inspirationspunkt scheint demnach im Gegensatz zum maximalen Expirationspunkt durch die Körperhaltung in gesetzmäßiger Weise beeinflußt zu werden.

C. Das Verhalten der Atemform.

1. Der Atemzeitquotient.

Tabelle 6, 7 und 8 gewährt uns einen Einblick in das Verhalten dieser Größe in den verschiedenen Abschnitten des Atmungsbereiches bei den verschiedenen Körperlagen.

a) Im Bereich der normalen Atmung (Atemvolumen s. Tab. 6) lassen sich trotz der großen Schwankungen der äußeren Form des Atemvolumens gewisse

¹ Normalkapazität = Ruhekapazität = Residualluft + Reserveluft.

Regeln feststellen. Der Wert des Quotienten ist durchschnittlich am kleinsten in der *Rollier-Lage*, etwas größer in der Hängelage. Es folgen dann die Werte im Liegen und zuletzt diejenigen im Sitzen. Die prozentuale Verteilung der Werte innerhalb der verschiedenen Kolonnen stimmt mit dem Verhalten der Durchschnittswerte überein. Interessant erscheint das gegensätzliche Verhalten des Atemzeitquotienten im Sitzen und in der *Rollier-Lage*.

Tabelle 6. Das Verhalten des Atemzeitquotienten bei normaler Atmung (Atemvolumen).

Nr.	Liegend	Hängelage	<i>Rollier-Lage</i>	Sitzend
1	1,26	1,23	1,25	1,32
2	1,16	1,39	1,50	1,15
3	1,56	1,59	1,73	1,88
4	1,64	1,41	1,17	1,26
5	1,41	1,26	1,37	1,77
6	1,21	1,19	1,11	1,35
7	1,37	1,32	1,55	1,25
8	1,02	0,99	1,32	1,26
9	1,43	1,62	1,18	1,42
10	1,43	1,58	1,32	1,40
11	1,29	1,18	1,04	1,58
12	1,43	1,39	1,34	1,40
13	1,32	1,03	1,11	1,15
14	1,31	1,26	1,12	1,06
15	1,32	1,12	1,17	1,13
16	1,17	1,19	1,17	1,71
17	1,32	1,28	1,16	1,34
	1,31	1,28	1,24	1,35

Tabelle 6a. Prozentuales Verhalten der Größe des Atemzeitquotienten bei normaler Atmung (Atemvolumen).

Reihenfolge	Liegend	Hängelage	<i>Rollier-Lage</i>	Sitzend
1	5,8	29,3	47,2	17,6
2	17,6	35,4	29,3	17,6
3	47,2	23,5	5,8	23,5
4	29,4	11,8	27,7	41,3

Tabelle 7. Das Verhalten des Atemzeitquotienten bei maximaler Atmung oberhalb der Atemruhelage (Atemvolumen und Komplementärluft).

Nr.	Liegend	Hängelage	<i>Rollier-Lage</i>	Sitzend
1	1,35	0,86	1,20	0,87
2	1,00	1,23	1,45	1,12
3	1,37	1,31	1,50	1,42
4	0,68	1,01	0,71	0,47
5	1,11	1,00	0,85	0,71
6	1,04	1,08	1,11	1,17
7	1,35	1,14	1,09	1,43
8	0,64	0,76	0,74	0,69
9	0,81	0,62	0,62	1,14
10	1,34	1,60	1,10	0,97
11	0,61	1,76	1,60	0,58
12	1,55	1,35	1,04	1,09
13	1,17	1,33	0,82	1,31
14	0,75	0,85	0,49	0,51
15	1,19	0,60	0,60	0,76
16	0,49	0,61	0,47	0,45
17	0,92	1,10	1,05	1,14
	1,02	1,01	0,91	0,93

Tabelle 7a. Prozentuales Verhalten der Größe des Atemzeitquotienten bei maximaler Atmung oberhalb der Atemruhelage (Atemvolumen + Komplementärluft).

Reihenfolge	Liegend	Hängelage	<i>Rollier-Lage</i>	Sitzend
1	23,6	17,6	29,4	29,4
2	23,6	17,6	29,4	29,4
3	29,4	23,5	29,4	17,6
4	33,4	41,3	11,4	23,6

b) Im Bereich der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage (Atemvolumen + Komplementärluft) liegen die Verhältnisse weniger klar. Die Durchschnittswerte zeigen wohl gewisse Unterschiede. Diese entsprechen aber nicht einer vorherrschenden Tendenz innerhalb der einzelnen Kolonnen (s. Tab. 7 a).

Diese Unklarheit der Verhältnisse muß als besonderes Merkmal dieses Atembereiches aufgefaßt werden.

c) Bei der maximalen Atmung unterhalb der Atemruhelage (Reserveluft) zeigt der Atemzeitquotient ein gesetzmäßiges Verhalten. Die Durchschnitts-

Tabelle 8. Verhalten des Atemzeitquotienten bei maximaler Atmung unterhalb der Atemruhelage (Reserveluft).

Nr.	Liegend	Hängelage	Rollier-Lage	Sitzend
1	0,97	1,0	0,90	0,82
2	1,20	1,12	1,30	1,44
3	1,39	1,57	1,57	1,25
4	0,60	1,02	0,47	0,62
5	3,21	2,25	1,33	1,50
6	2,81	4,13	2,31	1,84
7	2,80	1,83	1,16	1,96
8	1,37	1,60	2,20	1,59
9	1,77	2,27	1,84	1,87
10	2,73	3,00	1,00	1,63
11	2,33	2,43	2,67	2,00
12	1,60	2,00	1,80	1,69
13	0,75	2,00	1,24	0,89
14	2,82	2,30	2,40	2,50
15	2,25	4,15	2,00	1,13
16	4,90	5,34	3,45	2,50
17	1,00	0,61	1,21	0,95
	1,75	1,96	1,57	1,40

Tabelle 8a. Prozentuales Verhalten des Atemzeitquotienten bei maximaler Atmung unterhalb der Ruhelage (Reserveluft).

Reihenfolge	Liegend	Hängelage	Rollier-Lage	Sitzend
1	23,5	17,6	23,5	35,6
2	17,6	5,8	35,3	35,3
3	41,2	17,6	17,6	23,5
4	17,7	59,0	23,6	5,7

werte stehen hier in Übereinstimmung mit der vorherrschenden Tendenz in den einzelnen Kolonnen (s. Tab. 8 und 8a). Wir finden die kleinsten Quotienten im Sitzen, größere Werte in der *Rollier-Lage*, es folgen dann in der Reihenfolge die Quotienten im Liegen und zuletzt diejenigen in der Hängelage.

Der Atemzeitquotient zeigt somit in den verschiedenen Abschnitten des Atmungsbereiches (Vitalkapazität) ein vollständig differentes Verhalten.

2. Mittlere Stromstärke.

Bei dieser Größe haben wir nicht nur je einen Wert pro Abschnitt des Atembereichs zu berücksichtigen, sondern wir müssen spezielle Werte für die Inspiration und die Expiration voneinander unterscheiden.

a) Im Bereich der normalen Atmung liegen die Verhältnisse ziemlich unklar (Tab. 9). Bei den Werten der Inspiration zeigt einzig die Hängelage einen Durchschnittswert, der von den übrigen stärker abweicht. Die prozentuale Verteilung entspricht hier ihrem Verhalten nach dem niedrigsten Durchschnittswert (Tab. 9a). Bei den übrigen Lagen fehlt während der Inspiration jede gesetzmäßige Beziehung.

Die Werte für die Expiration zeigen fast durchwegs ein regelloses Verhalten. Einzig die *Rollier-Lage* macht eine Ausnahme. Hier finden wir nämlich den größten Durchschnittswert für die mittlere Stromstärke während der Expiration entsprechend der starken Tendenz zu großen Werten innerhalb dieser Kolonne (Tab. 9a).

b) Im Bereich der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage sind die Verhältnisse noch unklarer als bei der ruhigen Atmung. Die mittleren Stromstärken der Inspiration lassen hier überhaupt jede Gesetzmäßigkeit vermissen (Tab. 10). Etwas besser lassen sich die mittleren Stromstärken der Expiration übersehen. Hier können zum mindesten zwei entgegengesetzte Tendenzen festgestellt werden. Während beim Sitzen und bei der *Rollier-Lage* vorwiegend große Werte zu beobachten sind, bemerken wir im Liegen und in der Hängelage eine starke Tendenz zu kleinen Werten. Damit unterscheidet sich die Expiration in diesem Atembereich ganz wesentlich von der Inspiration.

Tabelle 9.

Das Verhalten der mittleren Stromstärke in ccm/sec bei normaler Atmung.

Nr.	Liegend		Hängelage		Rollier-Lage		Sitzend	
	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration
1	279	221	247	201	271	216	281	214
2	444	382	540	389	461	305	423	368
3	307	197	291	182	303	175	344	182
4	346	211	238	168	279	238	288	228
5	247	175	305	243	283	206	367	204
6	423	315	576	483	449	430	725	536
7	461	336	355	269	435	281	344	274
8	257	252	206	209	351	267	319	255
9	375	262	394	243	387	329	384	271
10	377	264	319	202	358	271	389	279
11	300	233	331	281	283	274	367	233
12	415	291	310	223	416	310	329	235
13	365	276	291	283	404	363	295	257
14	308	235	346	274	305	271	276	259
15	449	341	411	367	415	355	365	322
16	262	389	250	211	279	238	255	149
17	199	151	216	168	211	182	199	149
	353	269	331	259	346	276	350	259

Tabelle 9a. Das prozentuale Verhalten der Größe der mittleren Stromstärke bei normaler Atmung.

Reihenfolge	Inspiration				Expiration			
	l	H	R	s	l	H	R	s
1	17,6	47,2	11,8	17,6	23,5	35,3	11,8	23,5
2	23,5	11,8	41,3	29,5	35,3	11,8	11,8	47,2
3	35,3	17,6	35,3	17,6	11,8	23,5	47,2	17,6
4	23,6	23,4	11,6	35,3	29,4	29,4	29,2	11,7

Tabelle 10. Das Verhalten der mittleren Stromstärken bei maximaler Atmung oberhalb der Atemruhelage.

Nr.	Liegend		Hängelage		Rollier-Lage		Sitzend	
	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration
1	941	583	670	778	1140	951	903	1035
2	1693	1693	1603	1298	2110	1454	1875	1680
3	1540	1119	1233	944	1540	1026	1290	913
4	758	1120	749	734	473	665	725	1492
5	552	497	629	629	648	764	1170	1680
6	677	663	1036	929	1057	954	1158	994
7	888	658	749	656	663	610	535	375
8	574	916	617	807	588	795	480	701
9	927	1141	1170	1895	1191	1905	1828	1610
10	1285	960	1612	1009	1187	1074	1160	1192
11	913	1490	1038	1377	600	867	872	1505
12	1118	720	1540	1139	1348	1302	910	834
13	1598	1370	1907	1430	1339	1627	1283	983
14	274	452	305	358	365	708	372	716
15	1268	1067	1270	2160	1084	1802	927	1213
16	298	603	363	588	279	584	240	533
17	437	475	526	480	490	466	687	603
	930	915	1000	1010	945	1030	965	1040

Tabelle 10a. Prozentuales Verhalten der Größe der mittleren Atemstromstärken bei maximaler Atmung oberhalb der Atemruhelage.

Reihenfolge	Inspiration				Expiration			
	l	H	R	s	l	H	R	s
1	23,5	23,5	11,8	41,2	41,2	11,8	17,6	29,3
2	29,5	17,6	35,3	11,8	17,6	41,2	23,5	17,6
6	29,5	23,5	35,3	17,6	23,5	35,3	41,2	—
4	17,5	35,4	17,6	29,4	17,7	11,7	17,7	53,1

c) Die mittleren Stromstärken im untersten Abschnitt des Atembereichs (Reserveluft) weisen die klarsten Verhältnisse auf. Die Durchschnittswerte steigen hier vom niedrigsten Wert im Liegen über diejenigen in der Hängelage und *Rollier*-Lage bis zum größten im Sitzen an, entsprechend dem prozentualen Verhalten der Werte innerhalb der einzelnen Kolonnen (Tabb. 11 und 11 a).

Tabelle 11. Das Verhalten der mittleren Atemstromstärke bei maximaler Atmung unterhalb der Atemruhelage (Reserveluft).

Nr.	Liegend		Hängelage		<i>Rollier</i> -Lage		Sitzend	
	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration
1	379	389	600	600	699	768	785	960
2	881	720	706	632	1214	926	1440	1000
3	828	596	662	422	868	552	790	632
4	269	449	406	360	372	790	545	881
5	785	245	631	281	840	632	1375	920
6	511	182	900	218	924	401	821	447
7	720	257	641	348	442	382	636	327
8	569	415	624	391	960	437	713	449
9	881	495	1150	509	1368	739	1290	689
10	1025	367	864	288	744	744	1170	720
11	773	331	660	310	749	281	1005	504
12	581	367	447	223	785	434	614	375
13	540	720	660	331	946	766	694	778
14	305	108	432	120	684	286	912	365
15	689	307	1132	274	1344	672	782	674
16	624	127	559	106	480	139	435	243
17	247	247	291	480	437	360	420	442
	650	405	690	377	845	590	870	655

Tabelle 11a. Prozentuales Verhalten der Größe der mittleren Atemstromstärken bei maximaler Atmung unterhalb der Atemruhelage.

Reihenfolge	Inspiration				Expiration			
	l	H	R	s	l	H	R	s
1	47,2	29,4	17,6	5,9	35,3	59,0	5,9	—
2	11,8	47,2	11,8	23,5	53,1	29,4	11,8	5,9
3	29,5	23,4	23,5	23,5	11,6	5,8	59,0	23,5
4	29,5	—	47,1	53,1	—	5,8	23,3	70,6

Die mittleren Expirationsstärken zeigen ein ähnliches Verhalten. Die Rollen der liegenden Position und der Hängelage sind einfach vertauscht, so daß die Reihe nun bei der Hängelage beginnt. Im Bereich der Reserveluft scheint sich

demnach die verschiedene Lagewirkung am stärksten auf die mittlere Atemstromstärke auszuwirken, wie wir dies schon für die mittlere Beeinflussung des Atemzeitquotienten feststellen konnten.

d) Setzt man nun die mittlere Expirationsstärke bei maximaler Atmung oberhalb der Ruhelage zur mittleren Expirationsstärke im Bereiche der Re-

Tabelle 12. Das Verhalten des Expirationsquotienten. (Diesen erhält man, indem man die mittlere Stromstärke der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage durch diejenige der maximalen Atmung unterhalb der Atemruhelage dividiert.)

Nr.	Liegend	Hängelage	Rollier-Lage	Sitzend
1	1,50	1,33	1,24	1,08
2	2,35	2,06	1,57	1,68
3	1,88	2,23	1,86	1,44
4	2,50	2,04	0,84	1,69
5	2,03	2,24	1,21	1,83
6	3,63	4,25	2,37	2,22
7	2,56	1,88	1,60	1,15
8	2,20	2,06	1,82	1,56
9	2,31	3,73	2,61	2,34
10	2,62	3,51	1,45	1,66
11	4,50	4,45	3,09	2,99
12	1,96	5,10	3,00	2,23
13	1,90	4,32	2,31	1,26
14	4,18	2,47	2,47	1,96
15	3,48	7,89	2,68	1,80
16	4,99	5,58	4,19	2,22
17	1,92	1,00	1,29	1,36
	2,74	3,24	2,09	1,79

Tabelle 12a. Prozentuales Verhalten der Größe der Expirationsquotienten.

Reihenfolge	Liegend	Hängelage	Rollier-Lage	Sitzend
1	11,8	5,9	23,5	59,0
2	5,9	—	59,0	35,3
3	29,4	41,4	17,5	5,7
4	52,9	52,9	—	—

serveluft in Beziehung, so erhalten wir einen Quotienten, der sich parallel der Größe der Differenz zwischen beiden mittleren Stromstärken verändert. Aus Tabelle 12 und 12 a geht der Einfluß der Körperhaltung auf diesen Quotienten eindeutig hervor. Er ist am kleinsten im Sitzen, wird größer in der *Rollier-Lage* und steigt dann über den Wert im Liegen bis zum Höchstwert in der Hängelage an. Dieser Quotient gibt uns Auskunft über den Verlauf der Expirationsbewegung vom maximalen Inspirationspunkt bis zum maximalen Ex-

spirationspunkt. Verläuft die Atemkurve gleichmäßig im ganzen Bereich, so muß der Quotient sehr klein sein, d. h. in der Nähe von 1. Im Sitzen finden wir somit einen viel gleichmäßigeren Verlauf der Expirationsbewegung als in der Hängelage. Dieser lagebedingte Unterschied wird hauptsächlich durch das Verhalten der mittleren Expirationsstärke in der Reserveluft hervorgerufen; denn die mittleren Expirationsstärken im Bereich der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage unterscheiden sich, wie wir in Tabelle 10 und 10a gesehen haben, nur sehr wenig voneinander.

3. Maximale Stromstärke.

a) Im Bereich des Atemvolumens kann während der Inspiration keine Beeinflussung der maximalen Stromstärke durch die Körperhaltung nachgewiesen werden (Tab. 13 und 13a). Hingegen zeigt sich während der Expiration in der *Rollier-Lage* eine Neigung zu großen, in der Hängelage zu kleinen maximalen Stromstärken.

b) Noch unklarer sind die Verhältnisse im Bereich der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage (Atemvolumen + Komplementärluft). Die Durchschnittswerte weisen wohl erhebliche Unterschiede auf. Sie entsprechen aber

Tabelle 13. Das Verhalten der maximalen Stromstärken bei ruhiger Atmung.

Nr.	Liegend		Hängelage		Rollier-Lage		Sitzend	
	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration
1	404	387	411	348	464	418	682	578
2	713	989	845	936	744	756	660	845
3	569	437	596	365	602	394	588	415
4	509	408	485	341	526	471	542	446
5	528	267	596	392	546	363	658	492
6	617	681	999	884	954	966	1219	1175
7	838	604	650	562	948	708	660	492
8	384	516	360	350	584	514	536	408
9	648	454	602	442	809	596	608	408
10	694	540	586	509	574	497	619	542
11	636	416	749	483	509	480	682	579
12	818	530	581	478	744	612	989	732
13	608	485	535	562	603	680	480	459
14	638	461	562	418	590	521	574	435
15	816	696	773	725	708	701	689	574
16	389	488	404	545	497	545	343	439
17	404	389	408	295	394	317	826	704
	600	510	595	505	640	560	650	570

Tabelle 13a. Prozentuales Verhalten der Größe der maximalen Stromstärke des Atemvolumens.

Reihenfolge	Inspiration				Expiration			
	l	H	R	s	l	H	R	s
1	23,5	35,3	11,8	29,4	17,6	41,2	11,8	29,4
2	35,3	17,6	23,5	23,5	35,3	23,5	23,5	17,6
3	23,5	35,3	29,4	11,8	29,4	29,4	23,5	11,8
4	17,7	11,8	35,3	35,3	17,7	5,9	41,2	41,2

Tabelle 14. Das Verhalten der maximalen Stromstärke bei maximaler Atmung oberhalb der Atemruhelage.

Nr.	Liegend		Hängelage		Rollier-Lage		Sitzend	
	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration
1	1285	8570	1053	1150	1992	9970	1230	1512
2	4445	2311	3895	1777	5040	4340	4060	3148
3	6920	1508	2727	1326	1050	1510	2369	1202
4	1678	1728	1136	1000	1027	973	1583	2400
5	992	1295	1773	1304	1565	1464	1932	2240
6	1324	1262	1846	1966	2088	1427	2302	1704
7	1576	929	1038	1050	949	920	929	427
8	1248	1200	884	1358	960	1440	948	946
9	1742	1708	2350	2830	2500	2400	2760	2520
10	3265	1534	4395	1550	2860	1724	2280	1752
11	1698	1925	1900	1948	773	1238	1718	1800
12	1610	1144	2250	1585	2520	1688	1395	1045
13	2368	1814	2464	2228	2740	1978	2595	1398
14	545	653	603	418	1055	1238	660	946
15	1670	2905	2064	3840	1567	2750	1155	1555
16	783	1640	808	1396	588	1084	408	924
17	624	602	879	646	755	644	989	785
	1986	1470	1885	1610	2330	1635	1670	1540

keineswegs einem gesetzmäßigen Verhalten der maximalen Atemstromstärke bei den verschiedenen Körperlagen (Tab. 14 und 14a).

Tabelle 14a. Prozentuales Verhalten der Größe der maximalen Stromstärke bei maximaler Atmung oberhalb der Atemruhelage.

Reihenfolge	Inspiration				Expiration			
	l	H	R	s	l	H	R	s
1	29,4	17,6	11,8	41,2	29,4	11,8	11,8	47,1
2	17,6	35,4	29,4	17,6	35,4	17,6	35,4	11,8
3	35,4	17,6	23,5	23,5	23,4	41,2	17,6	17,6
4	17,6	29,4	35,3	17,7	11,7	29,4	35,2	23,5

c) Im Bereich der Reserveluft läßt sich dagegen eine gesetzmäßige Beeinflussung der maximalen Stromstärke nachweisen. Für die Inspiration finden wir die kleinsten Werte im Liegen, auf welche die Werte der Hängelage, der *Rollier*-Lage und schließlich die der sitzenden Körperhaltung folgen (Tab. 15 und 15a). Es besteht damit eine Parallele zum Verhalten der mittleren Inspirationsstärke in den verschiedenen Körperlagen. Die maximalen Expirationsstärken weisen die gleiche gesetzmäßige Abhängigkeit von der Körperhaltung auf. Interessant ist ferner die Tatsache, daß die Differenz zwischen den Durchschnittswerten

Tabelle 15. Das Verhalten der maximalen Stromstärken bei maximaler Atmung unterhalb der Atemruhelage.

Nr.	Liegend		Hängelage		<i>Rollier</i> -Lage		Sitzend	
	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration
1	538	588	867	1022	1072	862	1255	1235
2	1135	1680	994	1490	1715	2400	2046	3915
3	1458	1438	1258	1015	1510	1149	1307	1224
4	521	807	589	663	540	1133	785	1762
5	1200	730	960	1036	1055	977	1790	2240
6	802	276	1164	408	1474	744	1415	994
7	1140	423	999	382	751	497	792	427
8	857	968	648	980	1208	1024	1190	824
9	782	1085	1900	1338	1680	1895	2180	1492
10	1250	1224	1168	1630	1128	905	1804	1650
11	865	1094	1090	708	932	737	1680	1099
12	1063	1068	1006	555	1186	944	1144	963
13	783	1605	1053	1490	950	1703	939	1395
14	473	281	528	336	835	423	1270	684
15	1430	1155	1440	2088	1546	1725	1338	1140
16	737	653	624	404	641	485	660	366
17	466	420	514	646	569	701	526	704
	970	910	990	950	1105	1080	1300	1300

Tabelle 15a. Prozentuales Verhalten der Größe der maximalen Stromstärken bei maximaler Atmung unterhalb der Atemruhelage.

Reihenfolge	Inspiration				Expiration			
	l	H	R	s	l	H	R	s
1	35,3	35,3	17,6	5,9	35,3	35,3	5,9	23,4
2	35,3	23,5	29,4	11,8	35,3	35,3	29,5	—
3	17,6	35,3	23,5	35,3	11,8	23,5	41,2	23,4
4	11,8	5,9	29,5	47,0	17,6	5,9	23,4	53,2

der maximalen Inspirations- und Expirationsstärke vom Liegen über die Hänge- und *Rollier*-Lage bis zum Sitzen abnimmt. Es zeigt sich also auch hier die größere Abhängigkeit der Reserveluft von der Körperhaltung.

4. Stromstärkenquotient.

a) Im Bereiche des Atemvolumens läßt sich keine Abhängigkeit des Stromstärkenquotienten von der Körperhaltung feststellen. Dies ist auch weiter nicht verwunderlich, weil hier die mittlere und maximale Stromstärke nur in geringem Grade den Lageeinflüssen unterworfen sind (Tab. 16 und 16a).

Tabelle 16. Das Verhalten des Stromstärkenquotienten bei normaler Atmung

Nr.	Liegend		Hängelage		<i>Rollier</i> -Lage		Sitzend	
	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration
1	1,45	1,75	1,67	1,73	1,71	1,93	2,43	2,71
2	1,60	2,59	1,56	2,41	1,61	2,48	1,56	2,30
3	1,85	2,22	2,05	2,00	1,99	2,25	1,71	2,28
4	1,47	1,93	2,04	2,03	1,89	1,98	1,88	1,96
5	2,13	1,52	1,95	1,61	1,92	1,76	1,79	2,41
6	1,46	1,94	1,73	1,83	2,12	2,24	1,68	2,20
7	1,82	1,80	1,83	2,09	2,18	2,52	1,92	1,80
8	1,50	2,05	1,74	1,68	1,66	1,93	1,68	1,60
9	1,73	1,73	1,53	1,82	2,09	1,81	1,58	1,51
10	1,84	2,04	1,83	2,52	1,88	1,83	1,59	1,95
11	2,12	1,79	2,26	1,72	1,80	1,75	1,85	2,48
12	1,97	1,82	1,87	2,14	1,79	1,98	3,00	3,11
13	1,66	1,76	1,84	1,98	1,54	1,87	1,62	1,78
14	2,08	1,96	2,05	1,53	1,94	1,92	2,08	1,68
15	1,82	2,04	1,88	1,97	1,70	1,97	0,89	1,78
16	1,49	1,25	1,63	2,58	1,78	2,29	1,35	2,45
17	2,02	2,57	1,89	1,76	1,86	1,74	2,14	4,73
	1,76	1,93	1,84	1,96	1,85	2,01	1,87	2,32

Tabelle 16a. Prozentuales Verhalten der Größe der Stromstärkenquotienten bei normaler Atmung.

Reihenfolge	Inspiration				Expiration			
	l	H	R	s	l	H	R	s
1	29,4	11,8	35,3	23,5	35,3	29,4	11,8	23,5
2	23,5	29,4	11,8	35,3	23,5	17,6	29,4	29,4
3	35,3	29,4	17,6	17,6	17,6	29,4	47,2	5,9
4	11,8	29,4	35,3	23,6	23,6	33,6	11,6	41,2

b) Der Stromstärkenquotient der Inspiration im Bereich der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage unterliegt dagegen bestimmten Einflüssen von seiten der verschiedenen Körperlagen. So weist die *Rollier*-Lage eine deutliche Tendenz zu großen Stromstärkenquotienten auf, während sich umgekehrt beim Sitzen eine Neigung zu kleinen Werten bemerkbar macht. Bei den übrigen Lagen sind die Verhältnisse nicht charakteristisch verändert. Unklar steht es mit der Expiration. In der *Rollier*-Lage und beim Sitzen macht sich eine leichte Neigung zu kleineren, bei den beiden übrigen Lagen eine solche zu größeren Werten geltend. Die lagebedingte Beeinflussung der Stromstärkenquotienten ist somit in der Inspiration viel stärker als in der Expiration (Tab. 17 und 17a).

Tabelle 17. Das Verhalten der Stromstärkenquotienten bei maximaler Atmung oberhalb der Atemruhelage.

Nr.	Liegend		Hängelage		Rollier-Lage		Sitzend	
	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration
1	1,63	1,47	1,57	1,48	1,74	1,05	1,36	1,46
2	2,62	1,36	2,43	1,37	2,38	2,97	2,16	1,87
3	4,49	1,60	2,21	1,40	6,86	1,47	1,83	1,34
4	2,21	1,54	1,52	1,36	2,17	1,46	2,18	1,61
5	1,80	2,67	2,82	2,08	2,45	1,92	1,65	1,33
6	1,93	1,91	1,78	2,12	1,97	1,50	1,99	1,71
7	1,77	1,41	1,39	1,60	1,43	1,51	1,73	1,14
8	2,17	1,31	1,43	1,68	1,63	1,81	1,98	1,35
9	1,88	1,50	2,00	1,49	2,09	1,26	1,51	1,57
10	2,54	1,60	2,72	1,53	2,41	1,60	1,96	1,47
11	1,86	1,95	1,83	1,39	1,29	1,43	1,97	3,29
12	1,44	1,59	1,92	1,39	1,87	1,30	1,53	1,29
13	1,48	1,32	1,29	1,56	2,04	1,21	2,02	1,43
14	1,61	1,44	1,98	1,17	2,90	1,75	1,77	1,32
15	1,32	2,72	1,62	1,78	1,45	1,52	1,25	1,28
16	2,63	2,72	2,23	2,37	3,16	1,86	1,70	1,73
17	1,43	1,27	1,67	1,34	1,53	1,39	1,44	1,30
	2,05	1,73	1,91	1,59	2,03	1,59	1,76	1,56

Tabelle 17a. Prozentuales Verhalten der Größe des Stromstärkenquotienten bei maximaler Atmung oberhalb der Atemruhelage.

Reihenfolge	Inspiration				Expiration			
	l	H	R	s	l	H	R	s
1	29,4	29,4	5,9	47,0	17,6	17,6	23,5	41,2
2	23,5	17,6	29,4	17,6	17,6	29,4	53,3	17,6
3	23,5	23,5	29,4	23,5	29,4	29,4	17,6	23,5
4	23,6	29,5	53,3	11,9	35,4	23,5	23,6	17,7

Tabelle 18. Das Verhalten des Stromstärkenquotienten bei maximaler Atmung unterhalb der Atemruhelage.

Nr.	Liegend		Hängelage		Rollier-Lage		Sitzend	
	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Expiration
1	1,42	1,51	1,44	1,70	1,53	1,12	1,60	1,29
2	1,29	2,33	1,41	2,36	1,41	2,60	1,42	3,91
3	1,79	2,42	1,89	2,40	1,74	2,08	1,65	1,94
4	1,94	1,80	1,45	1,84	1,45	1,43	1,43	2,00
5	1,53	2,98	1,52	3,69	1,26	1,55	1,30	2,44
6	1,57	1,99	1,29	1,87	1,59	1,85	1,72	2,22
7	1,58	1,64	1,56	1,10	1,70	1,30	1,24	1,31
8	1,50	2,33	1,04	2,50	1,27	2,34	1,67	1,83
9	2,02	2,20	1,65	2,63	1,23	2,68	1,69	2,17
10	1,25	3,33	1,35	5,67	1,52	2,21	1,54	2,29
11	1,12	3,30	1,65	2,29	1,24	2,62	1,67	2,18
12	1,83	2,91	2,26	2,48	1,51	2,17	1,86	2,57
13	1,45	2,35	1,59	3,49	1,02	2,23	1,35	1,80
14	1,55	2,60	1,22	2,80	1,22	1,48	1,39	1,87
15	2,08	3,77	1,27	7,62	1,15	2,57	1,71	1,69
16	1,18	5,14	1,12	3,82	1,34	3,48	1,52	1,48
17	1,88	1,70	1,77	1,35	1,30	1,94	1,25	1,59
	1,59	2,60	1,50	2,92	1,46	2,04	1,53	2,02

Tabelle 18a. Prozentuales Verhalten der Größe des Stromstärkenquotienten bei maximaler Atmung unterhalb der Atemruhelage.

Reihen- folge	Inspiration				Expiration			
	I	H	R	s	I	H	R	s
1	23,5	17,6	35,3	23,5	5,9	11,8	41,2	41,2
2	17,6	41,2	35,3	17,6	17,6	23,5	29,4	29,4
3	23,5	23,5	23,5	17,6	47,2	23,5	17,6	11,8
4	35,4	17,7	5,9	41,3	29,3	41,2	11,8	17,6

c) Im Bereiche der Reserverluft zeigen die inspiratorischen Stromstärkenquotienten kein gesetzmäßiges Verhalten. Bei den expiratorischen Stromstärkenquotienten erscheinen dagegen die Verhältnisse ganz klar, im Sitzen und in der *Rollier-Lage* finden wir die kleinen Werte, im Liegen und besonders in der Hängelage die größeren Quotienten (Tab. 18 und 18a).

5. Allgemeines über die Atemform.

Bis jetzt haben wir das Verhalten der Atemform (Atemvolumkurve) bezüglich der Lageeinwirkung immer nur innerhalb eines bestimmten Atembereiches kritisch betrachtet. Vergleicht man aber die Verhältnisse der verschiedenen Atembereiche miteinander, so ergeben sich weitere Gesetzmäßigkeiten von allgemein-biologischer Bedeutung. Die mittleren und maximalen Atemstromstärken zeigen nur im Bereich der Reserverluft ein von der Körperhaltung streng abhängiges Verhalten. In den anderen Atembereichen sind ab und zu noch bestimmte Einflüsse zu bemerken. Die Variabilität der Werte ist aber hier so groß, daß sich höchstens bestimmte Tendenzen, niemals aber ein gesetzmäßiges Verhalten nachweisen lassen. Um so mehr muß es uns wundern, daß trotzdem im Bereich des Atemvolumens eine durch die verschiedene Körperhaltung bedingte Beeinflussung des Atemzeitquotienten festgestellt werden kann. Der Stromstärkenquotient weist dagegen im Bereich des Atemvolumens ein regelloses Verhalten auf. Gesetzmäßig verhält er sich nur bei der maximalen Inspiration oberhalb und bei der maximalen Expiration unterhalb der Atemruhelage. Dies fällt vorerst sehr auf, weil während der maximalen Inspiration weder die mittlere noch die maximale Atemstromstärke irgendeine gesetzmäßige Beziehung zu den verschiedenen Körperlagen zeigt. Wenn sich nun hier der Stromstärkenquotient mit der Körperlage gesetzmäßig verändert, so weist das offenbar auf eine innere Gesetzmäßigkeit hin, der die Atembewegung in diesem Bereich folgt. Unerwartet erscheint im Bereich der Reserverluft das Fehlen einer Gesetzmäßigkeit für den Stromstärkenquotienten der Inspiration. Hier konnten wir ja gerade sowohl für die mittlere als auch für die maximale Atemstromstärke ein gesetzmäßiges Verhalten nachweisen. Der Stromstärkenquotient unterscheidet sich somit deutlich von den übrigen Kennzeichen der Atemform. Er zeigt nur ausnahmsweise ein von der Körperhaltung abhängiges Verhalten, und dies sogar in Atembereichen, in denen andere lagebedingte Beziehungen fehlen.

Auch abgesehen von den Lageeinflüssen ergibt die Betrachtung der absoluten Werte innerhalb der verschiedenen Atemphasen interessante Gesichtspunkte. So weist der Atemzeitquotient seine kleinsten Werte im Bereich der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage auf, während bei der normalen Atmung

die mittelgroßen und bei der Atmung im Bereiche der Reserverluft die größten Werte zu finden sind. Mit zunehmender Entfernung vom maximalen Expirationspunkt werden somit die Unterschiede zwischen der Inspiration und Expirationszeit immer kleiner, d. h. als relative Verhältnis verändert sich zugunsten der Expiration.

Die mittleren Stromstärken lassen ebenfalls beträchtliche Intensitätsunterschiede in den verschiedenen Atembereichen erkennen. Die kleinsten Werte für die Inspiration wie für die Expiration finden wir natürlich beim Atemvolumen. Hier wird ja auch mit dem geringsten Kraftaufwand geatmet. Die größten Zahlen für die mittlere Atemstromstärke sehen wir bei der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage. Hier werden die Inspirationswerte sogar von den Expirationswerten übertroffen. Das Verhältnis von Inspiration zu Expiration verändert sich somit in diesem Bereich nicht nur relativ (Atemzeitquotient), sondern auch absolut zugunsten der Expiration. Wesentlich kleinere Resultate erhielten wir im Bereich der Reserverluft. Ein entsprechendes Verhalten zeigen die maximalen Atemstromstärken. Interessante Veränderungen zeigt ferner der Stromstärkenquotient. Vergleichen wir nämlich die entsprechenden Kolonnenwerte der drei Atembereiche miteinander, so erkennen wir sowohl für die Stromstärkenquotienten der Inspiration als auch der Expiration eine bestimmte Gesetzmäßigkeit. So finden wir für die Inspiration die größten Werte im Bereich der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage, für die Expiration im Bereich der Reserverluft. Die kleinsten Werte zeigen sich am entsprechenden entgegengesetzten Ende des Atembereichs, d. h. für die Inspiration im Bereich der Reserverluft, für die Expiration im Bereich des Atemvolumens + der Komplementärluft. Die normale Atmung hält sich mit ihren Werten meistens zwischen diesen Extremen.

Dieses reziproke Verhalten der Stromstärkenquotienten der Inspiration und der Expiration ergibt sich ebenfalls zu erkennen, wenn man die Zahl innerhalb des gleichen Atembereichs vergleicht. So finden wir für die Reserverluft während der Expiration einen viel größeren Expirationsquotienten als während der Inspiration. Bei normaler Atmung treffen wir das gleiche Verhalten an, nur daß hier die Differenz der inspiratorischen und expiratorischen Stromstärkenquotienten viel geringer ist. Bei maximaler Atmung oberhalb der Atemruhelage sind die Verhältnisse umgekehrt. Die Werte während der Inspiration übertreffen diejenigen der Expiration. Die Differenz zwischen beiden ist aber nicht so groß wie im Bereiche der Reserverluft, und die Inspirationsquotienten erreichen auch nicht die Höhe der expiratorischen Stromstärkenquotienten der Reserverluft.

Daraus können folgende Rückschlüsse gezogen werden: Die Atemform ist am ungleichmäßigsten während der Expiration im Abschnitt der Reserverluft. Es folgt in der Reihenfolge die Inspiration bei maximaler Atmung oberhalb der Atemruhelage, dann die Expiration und Inspiration bei der normalen Atmung, hierauf die Expiration bei maximaler Atmung oberhalb der Atemruhelage und am Schluß die Inspiration im Bereich der Reserverluft. Innerhalb der gleichen Atembewegung sind die Verhältnisse einander entgegengesetzt. Die Inspirationsbewegung verliert an Gleichmäßigkeit, je weiter sie sich vom maximalen Expirationspunkt entfernt. Die Expirationsbewegung zeigt das gleiche

Verhalten mit zunehmender Entfernung vom maximalen Expirationspunkt. Auf die Bedeutung dieser Umstände werden wir später zu sprechen kommen.

6. Die Atemstromkurve.

Wir sind leider nicht in der Lage, über die Beeinflussung des bei normaler Atmung aufgenommenen Pneumotachogramms durch die verschiedenen Körperlagen etwas Sicheres berichten zu können. Bei bloßer Betrachtung der Atemstromkurve kann man wohl das Bestehen eines Lageeinflusses erkennen. Die genauere Form des Pneumotachogramms wechselt aber von Vp. zu Vp. so stark, daß eine genauere Analyse des Lageeinflusses auf große Schwierigkeiten stößt. Die weitere Forschung wird sich zuerst mit den konstitutionellen Eigenheiten des Pneumotachogramms zu befassen haben, bevor weitere Probleme der Atemmechanik damit erfolgreich angegangen werden können.

D. Das Verhalten der Atemreserven.

Sie werden ja nach dem Verhältnis des Atemminutenvolumens zum Atemgrenzwert (maximales Atemminutenvolumen) beurteilt. In Tabelle 19 und 20

Tabelle 19. Das Verhalten des Atemminutenvolumens.

Nr.	Liegend	Hängelage	<i>Rollier-</i> Lage	Sitzend
	L.	L.	L.	L.
1	7,4	5,6	10,6	8,0
2	10,0	9,4	11,0	10,4
3	6,0	6,8	6,4	7,6
4	7,4	9,0	10,0	10,4
5	7,4	8,6	9,2	9,6
6	9,6	7,8	11,6	12,0
7	7,6	8,4	13,0	8,4
8	6,6	5,2	6,8	7,6
9	8,6	7,2	8,8	8,0
10	9,0	7,4	12,6	9,6
	7,06	7,54	10,0	9,16

Tabelle 20. Das Verhalten des Atemgrenzwerts (max. Atemminutenvolumen).

Nr.	Liegend	Hängelage	<i>Rollier-</i> Lage	Sitzend
	L.	L.	L.	L.
1	47,2	48,4	53,6	71,4
2	55,6	51,8	56,8	63,6
3	40,6	42,0	25,2	42,8
4	72,8	68,0	76,8	74,4
5	52,8	52,4	67,4	81,6
6	50,6	40,8	40,8	46,8
7	25,0	23,8	26,6	38,0
8	71,4	68,0	83,2	97,2
9	31,4	28,2	44,0	44,8
10	90,0	88,0	94,0	97,2
	53,7	51,1	56,8	65,8

sind nun die Werte der beiden Größen bei den verschiedenen Körperhaltungen festgehalten worden. In Tabelle 21 finden wir den dazugehörigen *Gaubatzs*chen Index als Ausdruck der Größe der Atemreserven.

Das Verhalten des Atemminutenvolumens muß mit Vorsicht beurteilt werden. Diese Werte wurden ja nicht unter Grundumsatzbedingungen gewonnen und können somit nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden. Wir haben ja gesehen, daß sich bei der *Rollier-Lage* infolge der größeren Anstrengung ein erhöhter Sauerstoffverbrauch einstellt. Wenn nun anschließend in sitzender Position untersucht wird, so ist es durchaus möglich, daß bei der Vp. die Erholungszeit für die Anstrengung während der *Rollier-Lage* noch nicht beendet ist. Es hat dies dann eine Vergrößerung des Atemminutenvolumens zur Folge. Die Tabelle 19 läßt nun zwei Gruppen erkennen. Im Liegen und in der Hängelage wiegen die kleinen Werte vor, während in der *Rollier-Lage*, etwas weniger im Sitzen, die großen Atemminutenvolumina in den Vordergrund treten. Wenn

Tabelle 21. Das Verhalten der Atemreserven, ausgedrückt durch den *Gaubatzschen* Index.

Nr.	Liegend	Hängelage	<i>Rollier-</i> Lage	Sitzend
1	6,34	8,64	5,06	8,93
2	5,56	5,51	5,16	6,12
3	6,76	6,18	3,91	5,64
4	9,84	7,56	7,68	7,15
5	7,14	6,10	7,32	8,50
6	5,27	5,23	3,52	3,90
7	3,29	2,83	2,05	4,52
8	10,8	13,1	12,2	12,2
9	4,36	3,20	5,00	5,60
10	10,0	11,8	7,4	10,1
	6,94	7,02	5,93	7,33

Tabelle 22. Das Verhalten des willkürlichen Atemstillstandes.

Nr.	Liegend sec	Hängelage sec	<i>Rollier-</i> Lage sec	Sitzend sec
1	44	49	35	44
2	33	43	52	35
3	62	61	55	105
4	41	52	49	61
5	53	70	83	45
6	29	30	43	45
7	48	61	31	35
8	35	32	26	35
9	26	24	50	27
10	169	180	149	137
	54	60	57	57

man von den Werten im Sitzen absieht, so läßt sich eine Übereinstimmung zwischen dem Verhalten des Sauerstoffverbrauchs und der Größe des Atemminutenvolumens in den verschiedenen Lagen feststellen. Die größeren Atemminutenvolumina im Sitzen rühren sehr wahrscheinlich von der oben besprochenen Versuchsanordnung her.

Der Atemgrenzwert wird dagegen von der Körperlage stark beeinflusst. Er verändert sich wie die Vitalkapazität, und wir finden deshalb seine höchsten Werte im Sitzen. An nächster Stelle folgt die *Rollier*-Lage, dann die liegende Körperhaltung und an letzter Stelle die Hängelage. Davon gibt es natürlich Ausnahmen, wie wir dies auch bei der Betrachtung des Lageeinflusses auf die Größe der Vitalkapazität beobachten konnten.

Unerwartet erscheint auf den ersten Blick das Verhalten des *Gaubatzschen* Index. Dieses läßt keinen Lageeinfluß erkennen trotz der gesetzmäßigen Änderung der Größe des Atemvolumens und des Atemgrenzwertes. Dieser Quotient spielt offenbar unter normalen Verhältnissen nicht die Rolle, die ihm bei der Indikation kollapstherapeutischer Maßnahmen zukommt.

E. Das Verhalten der Apnoezeit.

Tabelle 22 gibt einen Überblick über das Verhalten des willkürlichen Atemstillstandes in den verschiedenen Körperlagen. Man vermißt hier jede Regelmäßigkeit und erkennt, daß sich die Bestimmung dieser Größe für die Untersuchung der Lagewirkung bei gesunden Vpn. nicht eignet. Die Zeit des Atemstillstandes ist zu sehr der Willkür unterworfen, so daß die Einwirkung atemmechanischer Faktoren kaum zum Ausdruck gelangt.

F. Thorakographische Ergebnisse.

Die thorakographischen Untersuchungen haben ebenfalls nicht in allen Teilen befriedigt. Wohl konnten wir für die sitzende Körperhaltung stets eine Erhöhung des Thoraxstandes feststellen. Bei den anderen Lagen waren die Verhältnisse zum Teil widersprechend. Der Grund hierfür muß in den methodischen Unzulänglichkeiten gesucht werden. Die bei dieser Untersuchung angewandten

Faltenschläuche registrieren eben nicht in allen Lagen die Bewegungen des gleichen Thoraxabschnittes. Mit der Änderung der Körperhaltung ändert sich nicht nur der Thoraxstand, sondern es verschiebt sich auch die Haut gegenüber dem Brustkorb besonders beim Übergang von der Hängelage in die *Rollier*-Lage. Der Faltenschlauch kommt dann in einen benachbarten Sektor des Brustkorbs zu liegen, dessen Umfang natürlich nicht der gleiche ist. Es wird schwerhalten, hier eine einwandfreie Methode zu finden.

IV. Diskussion.

In der Einleitung haben wir betont, daß es sich bei dieser Arbeit nicht nur um die Klärung atemphysiologischer Probleme handelt. Wir wollten vielmehr auf Grund neuer Erkenntnisse Anhaltspunkte für die weitere therapeutische Anwendung bestimmter Körperlagen gewinnen. Schließlich sollten unsere Erfahrungen in methodischer Hinsicht einer kritischen Betrachtung unterzogen werden. Wir hofften, damit einen Beitrag zur Bearbeitung atemmechanischer Fragen im allgemeinen liefern zu können. Diese verschiedenen Aufgaben bedingen auch eine verschiedene Wertung unserer Versuchsergebnisse; der besseren Übersicht wegen ist dieselbe auch in gesonderten Abschnitten durchgeführt worden.

A. Die atemphysiologischen Wirkungen der verschiedenen Körperlagen.

a) Klar ist das Verhalten der Sauerstoffaufnahme. Die *Rollier*-Lage allein zeigt einen erhöhten Sauerstoffverbrauch, der mit der statischen Arbeit der Muskulatur des Rückens, der Arme und des Schultergürtels in Zusammenhang gebracht werden muß. Es kommt somit in dieser Lage zu einer Belastung des Organismus sowohl hinsichtlich der Atmung und des Kreislaufes als auch des Stoffwechsels. Die Belastung der Atmung in der Form eines erhöhten Atemminutenvolumens haben wir ebenfalls nachweisen können (Tab. 19). Die Atemökonomie, ausgedrückt als Atemäquivalent, zeigte dagegen keine von der Körperhaltung abhängenden Unterschiede. Dies scheint vorerst merkwürdig, wenn man bedenkt, in welcher gesetzmäßiger Weise die Atemruhelage durch die Körperhaltung beeinflusst wird. *Anthony* hat aber schon darauf hingewiesen, daß das Atemäquivalent nicht allein durch das Verhältnis von Atemvolumen zu Ruhekapazität (Volumen der Lunge in der Atemruhelage) bedingt wird, sondern daß unter normalen Verhältnissen anderen Faktoren, wie der Atemfrequenz, der wechselnden Durchblutung der Lungen und den Diffusionsverhältnissen der Gase, vielleicht noch eine größere Bedeutung zukommt. Die Atemfrequenz läßt sich ja im Gegensatz zu den übrigen Faktoren sehr leicht bestimmen. Sie zeigte aber bei unseren Versuchen keine durch die Körperhaltung bedingten Veränderungen. Schon unter normalen Verhältnissen sehen wir ja für das Atemäquivalent eine große Schwankungsbreite (von 1,7—3,0, *Anthony*). Dies weist offenbar darauf hin, daß die Atemökonomie von Faktoren abhängt, die schon unter physiologischer Bedingung sehr stark schwanken können und sich evtl. gegenseitig zu kompensieren vermögen. Unter diesen Umständen wird es verständlich, daß mit einer lagebedingten Änderung der Atemruhelage nicht ohne weiteres eine Veränderung des Atemäquivalents verbunden zu sein braucht.

b) Was nun die Verhältnisse der Lungenvolumina anbetrifft, so können die eingangs erwähnten Angaben der Literatur über die lagebedingte Beeinflussung

der Vitalkapazität und ihrer Teilvolumina bestätigt werden. Die Vitalkapazität und die Reserveluft sind kleiner im Liegen als im Sitzen. Die *Rollier*-Lage zeigt die zweitgrößten, die Hängelage dagegen die kleinsten Werte.

Wie sollen nun diese Unterschiede erklärt werden? *Bohr* hat die Totalkapazität als eine Konstante angenommen und glaubte, daß die von der Körperhaltung abhängigen Veränderungen der Vitalkapazität auf ein reziprokes Verhalten der Residualluft zurückgeführt werden müssen. Diese Annahme ist von anderen Autoren (*Hasselbalch*) wieder verworfen worden. Wohl konnte *Anthony* leichte Veränderungen der Residualluft infolge Änderung der Körperhaltung nachweisen. Diese würden aber nicht genügen, die entsprechenden Veränderungen der Vitalkapazität auszugleichen. Unsere Versuche haben ebenfalls gezeigt, daß durch die Körperhaltung vor allem die Totalkapazität, d. h. die Lage des maximalen Inspirationspunktes, beeinflußt wird. Die Residualluft zeigte dagegen kein gesetzmäßiges Verhalten. Sie zeigte wohl Differenzen bezüglich der Größe in den verschiedenen Körperlagen, die jedoch viel geringer waren als z. B. für die Reserveluft. Die Veränderungen der Vitalkapazität müssen also hauptsächlich auf einer Veränderung der Totalkapazität beruhen. Diese ist am größten im Sitzen, am kleinsten in der Hängelage. Die Werte für die *Rollier*-Lage und die liegende Körperhaltung zeigen ein wechselndes Verhalten, liegen aber zwischen den beiden Extremen. Der tiefere Grund hierfür muß wohl in einer verschieden starken Hemmung der Inspirationsbewegung gesucht werden. Im Sitzen geht ja die Inspirationsbewegung des Thorax und des Zwerchfells ungehemmt vor sich und kann sich somit auch maximal auswirken. In den übrigen Lagen muß aber die Inspirationsbewegung des Zwerchfells gegen einen erhöhten abdominellen Widerstand erfolgen, der in der Hängelage am größten, im Liegen etwas kleiner ist. In der *Rollier*-Lage gesellt sich zu dem abdominellen Widerstand eine Hemmung der thorakalen Inspirationsbewegung, weil hier die untere Thoraxpartie auf einer Unterlage aufliegt. Die Verhältnisse liegen aber etwas komplizierter als in den beiden Rückenlagen, weil mit der inspiratorischen Erweiterung des Brustkorbes der auf dem Zwerchfell lastende abdominelle Druck abnimmt. Die Last des Rumpfes ruht dann zur Hauptsache auf der unteren Thoraxpartie, und das Abdomen und damit auch das Zwerchfell werden entsprechend entlastet. Diese vermehrte Belastung der thorakalen Inspirationsbewegung kann bei maximaler Atmung durch das Eingreifen der Atemhilfsmuskulatur kompensiert werden, so daß wir trotz ungünstiger atemmechanischer Umstände bei der *Rollier*-Lage eine relativ große Totalkapazität vorfinden. Zur Sicherung der thorakalen Inspirationsbewegung stehen somit größere muskuläre Atemkräfte zur Verfügung, als dies bei der diaphragmalen Atmung der Fall ist. Die Lage des maximalen Inspirationspunktes wird somit nicht durch feste anatomische Grenzen bedingt, sondern durch das Verhältnis der Inspirationskraft zu den in Thorax und Lungen sich auswirkenden Widerständen. Dies ist von großer biologischer Bedeutung. Durch Training der Atemmuskulatur kann die Kraft der Atemmuskulatur gestärkt und damit der Bereich der Inspirationsbewegung erweitert werden. Die Vitalkapazität wird größer, ein Vorgang, den wir bei der sporttreibenden Jugend sehr oft beobachten können.

Für den maximalen Expirationspunkt liegen die Verhältnisse etwas anders. Die expiratorischen muskulären Atemkräfte sind bekanntlich geringer als die

inspiratorischen, und überdies kann sich bei der maximalen Expiration eine von außen einwirkende Kraft wegen der hohen Expirationswiderstände weniger bemerkbar machen als bei der maximalen Inspiration. Die Ursache für diese hohen Widerstände ist sowohl anatomischer als auch funktioneller Natur. Der Thorax ist gegen eine zu starke Expirationsbewegung gesichert. Fehlten solche Einrichtungen, so würde der Brustkorb, der Retraktionskraft der Lunge und der Schwere der Rippen folgend, nach unten zusammensinken. Der Anatom *Felix* weist aber im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie von *Bethe-Bergmann* eindeutig darauf hin, daß der größte Teil der Ligamente an den Costo-Vertebralgedanken als Hebebänder zur Auswirkung gelangen, und daß nur zwei Ligamente als Senkungsbänder sich betätigen. Diese Hebebänder wirken der Retraktionskraft der Lunge entgegen, und als Resultante dieser beiden Kräfte ergibt sich die Einstellung des Thorax auf eine Gleichgewichtslage, der sog. Atemruhelage. Eine weitere Senkung des Brustkorbes kann auch bei normalen Elastizitätsverhältnissen der Rippen und Rippenknorpel nur gegen den Zug dieser Bänder erfolgen. Als funktionell hindernde Momente müssen folgende Faktoren genannt werden: Die Retraktionskraft verändert sich parallel dem Dehnungszustand der Lungen. Je mehr wir uns also dem maximalen Expirationspunkt nähern, um so geringer wird die Retraktionskraft der Lungen (*Rohrer, v. Neergaard*). Die Strömungswiderstände in den Lungen ändern sich bei gleichbleibender Atemstromgeschwindigkeit ebenfalls entsprechend der Ausdehnung der Lungen (*Rohrer*). Sie sind ja an sich schon größer während der Expiration als während der Inspiration. Die Verhältnisse im Bereich der maximalen Expiration liegen also denkbar ungünstig. Nervöse und reflektorische Einflüsse (*Hess*) vermögen durch ihre Einwirkung auf den Kontraktionszustand der Bronchialmuskulatur die Expirationswiderstände sehr stark zu variieren, und hier liegt wahrscheinlich auch der Grund, warum in unseren Versuchen bei den verschiedenen Körperlagen kein gesetzmäßiges Verhalten der Größe der Residualluft beobachtet werden konnte. An expirationshemmende propriozeptive Reflexe (*Fleisch*) der Atmungsmuskulatur muß ebenfalls gedacht werden. Die Lage des maximalen Expirationspunktes ist wie diejenige des maximalen Inspirationspunktes nicht anatomisch bedingt. Sie ergibt sich aus dem Verhältnis der maximalen Expirationskraft zu den in Lunge und Thorax sich auswirkenden Widerständen. Da diese durch nervöse Einflüsse weitgehend verändert werden können, so mag hier die Ursache für das Fehlen einer gesetzmäßigen Beeinflussung der Residualluft durch die verschiedenen Körperlagen gesucht werden.

Im Gegensatz dazu steht nun das streng gesetzmäßige Verhalten der Atemruhelage (Ruhekapazität in den verschiedenen Körperlagen). Dies erscheint vorerst etwas merkwürdig, weil wir doch gesehen haben, daß die Atemruhelage einem statischen Gleichgewicht zwischen der Retraktionskraft der Lungen und dem entgegengesetzten Zug des Zwerchfells und der costo-vertebralen Hebebänder entspricht. Es muß sich also mit der Änderung der Körperhaltung auch das Gleichgewicht dieser Kräfte verschieben. Die Retraktionskraft der Lunge setzt sich nach *v. Neegarard* aus zwei Komponenten zusammen. Die eine wird durch die elastische Qualität des Lungengewebes bedingt, die andere durch die Oberflächenspannung in den Alveolen. Durch Änderungen des Blutgehaltes der

Lungen kann diese zweite Komponente wesentlich beeinflußt werden. Bei den verschiedenen Körperlagen haben wir aber keinen Anhaltspunkt dafür, daß sich diese Retraktionskraft der Lunge verschieden verhält. Wir müssen deshalb die Ursache für die Verschiebung des Kräftegleichgewichts (Atemruhelage) bei den antagonistisch wirkenden Kräften suchen. Durch die Körperhaltung wird ja vor allem der Zwerchfellstand in Mitleidenschaft gezogen, wie dies eindeutig aus der täglichen klinischen und röntgenologischen Erfahrung hervorgeht. Den Grund hierfür bildet die verschiedene Belastung des Zwerchfells durch das Gewicht der Abdominalorgane. Diese ist nun am größten in der Hängelage, weniger groß im Liegen und in der *Rollier*-Lage und fehlt normalerweise im Sitzen. Wir finden somit auch den höchsten Stand in der Hängelage, einen etwas niedrigeren im Liegen und in der *Rollier*-Lage und den tiefsten im Sitzen. Durch diese Verhältnisse lassen sich die Veränderungen der Atemruhelage zur Hauptsache erklären. Verwunderlich ist dabei nur die große Differenz der Höhe, der Atemruhelage zwischen der *Rollier*-Lage und der liegenden Position. Man muß doch annehmen, daß das Zwerchfell in der *Rollier*-Lage mindestens dem gleichen abdominellen Druck ausgesetzt ist wie im Liegen. Hier tritt eben ein anderer Faktor kompensierend in Erscheinung. Es handelt sich um die Veränderung des Thoraxstandes. *Felix* hat darauf hingewiesen, daß der Einfallswinkel der Rippenringe wesentlich von der Stellung der Wirbelsäule abhängt. Mit der Drehung des einzelnen Wirbelkörpers in der Sagittalebene verändert sich auch die Lage der Ansätze der Hebebänder, und dies muß eine Verschiebung des betreffenden Rippenringes nach sich ziehen. Nun werden aber bei Stellungsänderungen der Wirbelsäule nicht alle Wirbelkörper im gleichen Maße gedreht, und es müßte sich deshalb eine verschiedene Beeinflussung des Einfallswinkels der einzelnen Rippenringe ergeben. Dies wird aber durch die knöcherne Verbindung des Brustkorbes (das Brustbein) verhindert. Es kommt deshalb innerhalb des Thorax zu einem Kräfteausgleich, woraus dann die Stellung des Thorax hervorgeht. Bei einer Kyphose finden wir somit ein Zusammensinken des Brustkorbes, bei einer Lordose eine Erweiterung des Thorax. Von diesem Vorgang wird im Sport und in der Therapie bei den Atemübungen Gebrauch gemacht, indem man das Einatmen mit einer starken Lordosebewegung, das Ausatmen mit einer starken Kyphosebewegung der Wirbelsäule begleitet. Es wäre deshalb merkwürdig, wenn bei den verschiedenen Körperlagen der Thoraxstand unbeeinflußt bliebe. Wir haben denn auch bei den thorakographischen Untersuchungen im Sitzen stets eine Erweiterung des Brustkorbes festgestellt und wollten uns zu den Verhältnissen in den anderen Körperlagen nur aus methodischen Bedenken nicht äußern. Daß bei der starken Lordose der Wirbelsäule in der *Rollier*-Lage eine Erweiterung des Thorax vorhanden sein muß, ist aus den genannten Gründen leicht zu verstehen. Die relativ erhöhte Atemruhelage bei der *Rollier*-Lage kann damit trotz der entgegengesetzten Beeinflussung des Zwerchfellstandes leicht erklärt werden. Die mechanische Beeinflussung des Zwerchfell- und des Thoraxstandes ist damit von ausschlaggebender Bedeutung für die Höhe der Atemruhelage. Sie erklären auch vollständig deren lagebedingte Verschiebung.

Das Atemvolumen zeigt im Gegensatz zu den Angaben von *Liljestrand* und *G. Wollin* in unseren Versuchen bei drei Körperlagen, nämlich im Sitzen, im Liegen und in der Hängelage, keine lagebedingten Veränderungen. Einzig

die *Rollier*-Lage ist regelmäßig durch ein größeres Atemvolumen gekennzeichnet, was mit dem erhöhten Sauerstoffverbrauch dieser Lage in Zusammenhang gebracht werden muß. Die lagebedingten Veränderungen der übrigen Teilvolumina der Vitalkapazität ergeben sich aus dem besprochenen Verhalten der drei Grenzpunkte der Atmung, nämlich dem maximalen Inspirations- und Expirationspunkt und der Atemruhelage. Sie brauchen somit nicht weiter erörtert zu werden.

c) Bis jetzt haben wir uns nur mit dem Ausmaß der Atembewegungen in den verschiedenen Körperlagen befaßt. In folgendem soll nun der Ablauf der verschiedenen Atembewegungen studiert werden.

1. Die normale ruhige Atmung wird nach den Versuchen von *Hess* und *Fleisch* durch mancherlei propriozeptive und Fremdrelexe gesteuert. Dies hat zur Folge, daß von außen einwirkende Faktoren nicht ohne weiteres die Atemform verändern kann. Ihr Einfluß wird durch die Reflextätigkeit weitgehend kompensiert. Überdies zeigen sich hier von Atemzug zu Atemzug hinsichtlich des Atemvolumens, der zeitlichen Dauer der verschiedenen Phasen, der mittleren und maximalen Stromstärke beträchtliche Schwankungen, so daß eine leichte Veränderung dieser Größen mit Vorsicht beurteilt werden muß. Es durfte uns deshalb nicht verwundern, daß bei der normalen Atmung nur wenig lagebedingte Gesetzmäßigkeiten im Verhalten der verschiedenen Größen der Atemform beobachtet werden konnten. So zeigte unter den absoluten Werten während der Inspiration nur die mittlere Stromstärke, und dies nur in der Hängelage, eine gesetzmäßige Beziehung, indem sich hier vorwiegend die kleinsten Werte nachweisen ließen. Die Erschwerung der Inspiration infolge der gehemmten Inspirationsbewegungen des Zwerchfells ist offenbar hier so groß, daß die inspirationsaktivierenden Reflexe (*Fleisch*) für eine vollständige Kompensation nicht mehr ausreichen.

Während der Expiration konnten dagegen mehr lagebedingte Gesetzmäßigkeiten festgestellt werden. So fanden wir in der *Rollier*-Lage sowohl für die mittlere als auch für die maximale Stromstärke die größten Werte als Ausdruck der starken Beeinflussung der Expirationsbewegung in dieser Lage. In der Hängelage zeigte sich dagegen eine Tendenz zu niedrigen maximalen Stromstärken. *Fleisch* hat darauf hingewiesen, daß die hemmenden Reflexe der Inspirations- und Expirationsbewegungen von viel stärkerer Intensität sind als die entsprechenden aktivierenden Reflexe. Das Maximum dieser hemmenden Reflextätigkeit tritt aber erst am Ende der betreffenden Atemphase auf, in einem Moment, in dem die stark expirationsfördernde Wirkung der *Rollier*-Lage nicht mehr kompensiert werden kann. Die niedrigen maximalen Stromstärken bei der Hängelage während der Expiration sind die Folge eines vermehrten Expirationswiderstandes. Bei der Hängelage wird wohl das Zwerchfell durch den großen abdominellen Gegendruck rasch in die Expirationsstellung gebracht, andererseits hat aber die Expirationsbewegung des Thorax gegen den gleichen abdominellen Druck zu erfolgen. Der die Expiration aktivierende Reflex hat das Maximum seiner Intensität im Beginn der Expiration, während der abdominelle Gegendruck am Ende der thorakalen Expirationsbewegung am größten ist. Aus diesen Gründen versteht man es, daß hier die Reflextätigkeit zur Kompensation nicht ausreicht. Ganz allgemein kann gesagt werden, daß

von außen einwirkende mechanische Kräfte (Körperhaltung) die normale Inspiration weit weniger zu beeinflussen vermögen als die normale Expiration. Der Grund hierfür besteht wahrscheinlich darin, daß die Expirationsbewegung nur zum Teil durch muskulöse Kräfte bewerkstelligt wird, die der reflektorischen Steuerung unterliegen. Diese relativ geringen Muskelkräfte genügen somit trotz der Reflextätigkeit nicht, den Lageeinfluß durchwegs ausgleichen zu können.

Von den relativen Werten weist der Atemzeitquotient bei normaler Atmung ein lageabhängiges Verhalten auf. So finden wir die kleinsten Quotienten in der *Rollier-Lage*, wo wir ja auch die größten mittleren und maximalen Stromstärken während der Expiration angetroffen haben. An zweiter Stelle folgte die Hängelage. Dies ist nicht durch das Verhalten der Expiration, sondern durch die kleinen mittleren Stromstärken während der Inspiration bedingt. Die Inspirationszeit wird dadurch länger und das Verhältnis von Inspirationszeit zu Expirationszeit zugunsten der Expiration verschoben. In den anderen Lagen ließen sich ja hinsichtlich der absoluten Werte keine Gesetzmäßigkeiten feststellen. Trotzdem weist auch hier der Atemzeitquotient eine lagebedingte Beziehung auf. So finden sich die größten Werte im Sitzen, die zweitgrößten im Liegen. Das Zutreffen dieser Gesetzmäßigkeit des Atemzeitquotienten erscheint bei den relativ großen Schwankungen der mittleren und maximalen Stromstärken, die sich von Atemzug zu Atemzug in beiden Atemphasen vor allem im Liegen und im Sitzen bemerkbar machen, verwunderlich. Durch mechanische Faktoren allein läßt sich dieses Verhalten nicht erklären. Man ist genötigt, hierfür die regulierende Tätigkeit des propriozeptiven Reflexapparates (*Fleisch*) verantwortlich zu machen. Dieser stellt sich offenbar auf die gegebenen atemmechanischen Bedingungen ein, adaptiert in entsprechender Weise das zeitliche Verhältnis von Inspiration zu Expiration, ganz gleichgültig, ob der vom Atemzentrum ausgehende Impuls und sein Effekt (Atemvolumen) in seiner Intensität schwankt oder nicht. Dies gilt allerdings nur innerhalb bestimmter Grenzen, bei denen die atemmechanischen Bedingungen dieselben bleiben. Daß sich nun mit der Körperhaltung die atemmechanischen Bedingungen verändern, darauf haben wir wiederholt aufmerksam gemacht. So sehen wir im Sitzen eine vollständig freie Inspiration und Expiration, während z. B. in der *Rollier-Lage* die Inspiration gegen einen äußeren Widerstand, die Expiration dagegen unter dem fördernden Einfluß der gleichen Kräfte erfolgt. In der Hängelage wird vor allem die Inspiration durch die erschwerte Inspirationsbewegung des Zwerchfells in Mitleidenschaft gezogen, während sich in der Expiration der hohe abdominelle Gegendruck wenigstens zum Teil fördernd bemerkbar macht. Im Liegen sind die Verhältnisse ähnlich. Doch werden hier die beiden Atemphasen viel weniger stark beeinflußt. Die liegende Position steht in dieser Hinsicht näher der sitzenden.

Dieses Kräftespiel findet nun seinen Ausdruck im Verhalten des Atemzeitquotienten, und zwar ganz unabhängig von den Schwankungen der übrigen Kennzeichen der äußeren Atemform (Atemvolumen, mittlere und maximale Stromstärke).

Ganz im Gegensatz dazu steht das Verhalten des Stromstärkenquotienten. Es fehlt im Bereich der normalen Atmung überhaupt jede Gesetzmäßigkeit. Auf die Ursache dieser Erscheinung werden wir später zu sprechen kommen.

2. Die maximale Atmung oberhalb der Atemruhelage unterscheidet sich nun in jeder Hinsicht von der gewöhnlichen Atmung. Die mittleren und maximalen Stromstärken verhalten sich während der Inspiration vollständig regellos. Während der Expiration sind die Verhältnisse etwas besser, indem hier wenigstens für die mittlere Stromstärke zwei Gruppen unterscheiden werden können. So zeigen sich im Sitzen und in der *Rollier*-Lage die größeren mittleren Stromstärken, während wir im Liegen und in der Hängelage die kleineren Werte antreffen. Dies ist aus mechanischen Gründen auch leicht zu verstehen, weil sich die expiratorischen Kräfte bei der *Rollier*-Lage und im Sitzen ungehemmt auswirken können, während im Liegen und besonders in der Hängelage die in caudaler Richtung vor sich gehende Senkung des Brustkorbes (negativer Hochstoß) einen erhöhten abdominellen Widerstand zu überwinden hat.

Ganz regellos verhält sich in diesem Atembereich der Atemzeitquotient. Hier sind zu starke Willküreinflüsse an der Arbeit, als daß sich hier reflektorische Vorgänge wesentlich bemerkbar machen können. Außerdem scheinen die mit den verschiedenen Körperlagen verbundenen Unterschiede der atemmechanischen Widerstände relativ klein zu sein, so daß sie nur selten in der Lage sind, die Atembewegung in diesem Bereich bestimmend zu beeinflussen. Es besteht deshalb auch vom rein mechanischen Gesichtspunkte aus kein Grund, daß sich der Atemzeitquotient im Bereich der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage mit der Körperhaltung verändern muß.

Der Stromstärkenquotient fällt dagegen durch seine lagebedingte Abhängigkeit während der Inspiration deutlich auf. Dies läßt sich nicht ohne weiteres erklären; denn die mittlere und maximale Stromstärke weisen gerade in dieser Phase ein denkbare unregelmäßiges Verhalten auf. Es muß auch hier nach einer tieferen Gesetzmäßigkeit gesucht werden, die die Inspirationsbewegung beherrscht. Wenn wir uns diese Frage überlegen, so kommen wir zur Überzeugung, daß es sich dabei um die Einwirkung mechanischer Faktoren von seiten der verschiedenen Körperlagen handeln muß. Der Stromstärkenquotient orientiert uns ja über den Grad der Gleichmäßigkeit der Atembewegung. Eine Bewegung verläuft im physikalischen Sinne gleichmäßig, wenn die beschleunigende Wirkung der ursprünglich einwirkenden Kraft auf einen Körper durch die Verzögerung anderer in entgegengesetzter Richtung wirkender Kräfte kompensiert wird. Je nach dem Überwiegen der einen oder der anderen Seite resultiert dann eine beschleunigte oder verzögerte Bewegung. Die Atembewegung, z. B. die Inspirationsbewegung, verläuft somit so lange beschleunigt, als die beschleunigende Kraft der Atemmuskulatur die verzögernde Wirkung der Gegenkräfte überwiegt. Die Beschleunigung der Bewegung nimmt fortwährend ab, weil die verzögernde Wirkung der Gegenkräfte (Retraktionskraft der Lungen) mit zunehmender Entfaltung der Lungen anwächst. Schließlich verschwindet sie, die Bewegung wird gleichmäßig und geht hier auf in eine progressiv verzögernde Bewegung über. Im Moment, da sich ein starkes Übergewicht der hemmenden Kräfte einstellt, hört die Bewegung auf. Würde nun die Expiration in gleicher Weise sich fortsetzen, so bekämen wir im Idealfall eine Kurve vom Typus der Sinuskurve. Dies ist aber keineswegs der Fall, weil das Kräftespiel zwischen der Inspirationskraft und den inspiratorischen Widerständen keineswegs in so harmonischer Weise abläuft und mit dem physikalisch viel einfacheren Vorgang einer

Pendelbewegung nicht verglichen werden darf. An der Inspirationsbewegung sind eben nicht nur zwei, sondern viele Kräfte beteiligt. Die Inspirationskraft überwindet nicht nur die linear mit der Lungendehnung sich verändernde Retraktionskraft (*Rohrer, Neergaard*), die mit der Strömungsgeschwindigkeit in quadratischer Weise anwachsenden und mit der Lungendehnung linear sich verkleinernden Strömungswiderstände der Lunge (*Rohrer*), sondern auch die Widerstände des Thorax, die in ihrem Verhalten viel schwerer übersehbar sind. Vom physikalischen Standpunkt aus wird deshalb eine befriedigende Analyse der maximalen Inspirationsbewegung vorläufig nicht möglich sein. Praktisch zeigt es sich aber, daß mit Zunahme der Widerstände die Inspirationsbewegung ungleichmäßiger sich gestaltet, und daß damit der Stromstärkenquotient zunimmt. In der *Rollier*-Lage, wo gleichzeitig die Inspirationsbewegung vom Zwerchfell und Thorax erschwert ist, finden wir den größten Quotienten, in sitzender Position dagegen den kleinsten. Die übrigen Lagen unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander, stehen aber mit ihren Werten innerhalb der genannten Extreme.

Während der Expiration im Bereich der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage sind nun die Verhältnisse weit weniger klar. Wohl sieht man im Sitzen und in der *Rollier*-Lage eine Neigung zu kleineren, im Liegen und in der Hängelage eine Tendenz zu größeren Stromstärkenquotienten. Die Verhältnisse sind aber nicht eindeutig. Dies braucht uns nicht zu verwundern. Während der Expiration wirken die Retraktionskraft der Lunge, die elastischen Kräfte des Thorax und die muskuläre Expirationskraft in der gleichen Richtung und setzen sich mit den expiratorischen Strömungswiderständen auseinander. Diese Strömungswiderstände nehmen mit fortschreitender Expiration wohl auch zu, aber niemals in dem Maße wie die gesamten Widerstände während der Inspiration. Man versteht deshalb, daß die Expirationsbewegung in diesem Atembereich gleichmäßiger verläuft und kleinere Stromstärkenquotienten aufweist als die Inspiration. Eine Beeinflussung dieser Verhältnisse durch die Körperhaltung kann sich deshalb auch nicht so ausprägen. Mit der Bestimmung des Stromstärkenquotienten haben wir ein Mittel in der Hand, um uns über die Größe der atemmechanischen Widerstände zu orientieren. In der Literatur ist dieser Tatsache nur insofern Rechnung getragen worden, als man beim Asthma bronchiale und bei der Stenosenatmung ein Ansteigen dieses Quotienten beobachtet hat.

3. Im Bereich der Reserveluft, also bei maximaler Atmung unterhalb der Atemruhelage, sehen wir für nahezu jede Größe der Atemform ein gesetzmäßiges Verhalten. So zeigen die mittleren Stromstärken der Expiration entsprechend der verschiedenen Größe der expiratorischen Widerstände in der Hängelage die kleinsten und im Sitzen die größten Werte. Die *Rollier*-Lage steht mit ihren Zahlen näher den Verhältnissen im Sitzen, die liegende Position näher denjenigen in der Hängelage. Die Inspiration kann in diesem Abschnitt als ein Zurückschnellen in die Gleichgewichtslage angesehen werden. Dies erfolgt natürlich auch unter der Mitwirkung der inspiratorischen Muskelkräfte. Wir begreifen deshalb, daß im Sitzen die höchsten mittleren Stromstärken zu finden sind, weil hier die Inspirationsbewegung vollständig ungehemmt vor sich gehen kann. In der *Rollier*-Lage sind die mittleren Stromstärken etwas kleiner, aber noch größer als in den beiden Rückenlagen. Die inspiratorischen Widerstände sind hier offenbar weniger groß als in der Hängelage und besonders im Liegen. Diese

Annahme erscheint allerdings unerwartet. Das Zwerchfell wird doch in der Hängelage und *Rollier*-Lage inspiratorisch mindestens so stark gehindert wie im Liegen. Dafür erfährt die thorakale Inspirationsbewegung bei den beiden erstgenannten Lagen eine Förderung, weil die maximale Expirationsbewegung des Thorax hier gegen einen erhöhten abdominellen Widerstand zu erfolgen hat, und weil sich dann dieser Gegendruck während der Inspiration günstig auswirkt.

Die maximalen Stromstärken verhalten sich sowohl inspiratorisch als auch expiratorisch gleich wie die mittleren Stromstärken der Inspiration. Die Gründe für dieses Verhalten sind ebenfalls mechanischer Natur und sind dieselben, die wir schon besprochen haben.

Der Atemzeitquotient weist ebenfalls eine lagebedingte Abhängigkeit auf. Diese ergibt sich aus dem entsprechenden Verhalten der mittleren Stromstärken. Reflektorische Vorgänge spielen hier wie bei der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage keine entscheidende Rolle. Es handelt sich hier vielmehr um die verschiedenen von der Körperhaltung abhängigen atemmechanischen Bedingungen, die nicht nur auf die absoluten Größen, sondern auch auf das relative zeitliche Verhältnis von Inspiration zu Expiration einen für jede Lage charakteristischen Einfluß ausübt.

Interessante Verhältnisse treffen wir für den Stromstärkenquotienten in diesem Atembereich an. Während wir in der Expiration ein streng gesetzmäßiges Verhalten der Quotienten in den verschiedenen Körperlagen finden, suchen wir dies vergeblich während der Inspiration. Die Tatsachen verhalten sich also reziprok denen bei der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage. Die maximale Expiration stellt hier eben die aktive Phase dar, wo unter den Einwirkungen der gesamten Expirationsmuskulatur die Deformationswiderstände des Thorax und die hier relativ großen Strömungswiderstände der Lunge überwunden werden. Diese Kraft ist allerdings viel kleiner als die Inspirationskraft, die bei der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage sich auswirkt. Sie wird auch nur in geringerem Maße durch die Retraktionskraft der Lunge unterstützt, weil diese linear mit der Abnahme der Lungenfüllung kleiner wird. Das Verhältnis zwischen der zur Auswirkung gelangenden Kraft und den expiratorischen Widerständen ist somit viel schlechter als z. B. bei der maximalen Inspiration oberhalb der Atemruhelage. Deshalb sehen wir bei der maximalen Expiration im Bereiche der Reserveluft nicht nur eine Beeinflussung des Stromstärkenquotienten, sondern auch all der übrigen absoluten Größen der Atemform. Während der Inspiration macht sich nun zur Hauptsache der Kräfteausgleich der thorakalen Deformationswiderstände geltend. Der Thorax schnell, wie wir schon gesagt haben, gleichsam vom maximalen Expirationspunkt in die Atemruhelage zurück unter Mitwirkung aktiver Muskelkräfte. Die dabei auftretenden Widerstände sind relativ gering; denn es handelt sich nur um die in diesem Atembereich wenig sich ändernden Strömungswiderstände der Lunge. Die inspirationsfördernden Kräfte setzen sich mit den Strömungswiderständen mehr oder weniger ins Gleichgewicht, so daß die Inspirationsbewegung ziemlich gleichmäßig verläuft. Von außen einwirkende Faktoren (Körperhaltung) können sich deshalb weniger leicht auf die inspiratorischen Stromstärkenquotienten der Reserveluft auswirken.

4. Die vergleichende Betrachtung der Verhältnisse von den verschiedenen Atembereichen hat uns ja gelehrt, daß hier auch bestimmte Gesetzmäßigkeiten bestehen. So zeigte sich, daß die *absoluten Größen* (mittlere und maximale Atemstromstärke) nur im Bereiche der maximalen Atmung unterhalb der Atemruhelage (Reserveluft) einem streng gesetzmäßigen Lageeinfluß unterworfen sind. In den übrigen Atembereichen sind nur für einzelne Atemphasen bestimmter Körperlagen solche Einflüsse festzustellen. Die Ursache liegt wieder in den verschiedenen atemmechanischen Bedingungen der betreffenden Abschnitte. Im Bereich der Reserveluft hat sich das Kräfteverhältnis aus Expirationskraft und Atmungswiderstand sehr zuungunsten der ersteren verschoben. Die Expirationswiderstände sind relativ groß, und eine von außen hinzukommende Beeinflussung dieser Widerstände wird sich natürlich auf die Atembewegung übertragen. Während der Inspiration zeigen sich die gleichen Verhältnisse, vielleicht nur weniger ausgeprägt.

Bei der normalen Atmung verläuft dagegen dieses Kräftespiel in viel komplizierterer Weise. Die Intensität der Atemkraft hängt hier von den relativ stark variierenden Impulsen des Atemzentrums ab. Die Atmungswiderstände ändern ihre Größe ebenfalls unter der propriozeptiven Reflexfähigkeit sogar innerhalb ein und derselben Atemphasen. Die normale Atembewegung ist somit das Produkt eines unübersehbaren Kräftespiels, das weniger von atemmechanischen Faktoren als von der Tätigkeit des Atemzentrums und der propriozeptiven Reflexe beherrscht wird. Von außen einwirkende Einflüsse können somit weitgehend kompensiert werden (Lageeinfluß).

Bei der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage sehen wir die reziproken Verhältnisse der Reserveluft. Hier steht das Verhältnis Atemkraft zu Atemwiderstand ganz zugunsten der Atemkraft. Die Atmungswiderstände der Inspiration wie der Expiration sind gegenüber den entfaltetten Inspirations- und Expirationskräften relativ gering. Die Beeinflussung dieser Widerstände durch die Körperhaltung ist nun auch nicht so groß, daß die resultierende Atembewegung dadurch in eindeutiger Weise verändert wird. Über die Feststellung gewisser Tendenzen während der Expiration kommt man jedenfalls nicht heraus. Viel größere Schwankungen entstehen hier durch die Willkäreinflüsse. Diese können eben nicht konstant gehalten werden; denn die Vpn. atmen nie mit maximaler Kraft, sondern eben nur mehr oder weniger maximal. Dies ist keine spezifische Eigenschaft der maximalen Atembewegung. Sie läßt sich bei jeder maximalen Körperanstrengung, so auch bei sportlichen Höchstleistungen nachweisen.

Die *relativen Größen* der Atemform unterscheiden sich von den absoluten dadurch, daß sie nicht nur im untersten Abschnitt des Atembereiches (Reserveluft), sondern auch in den übrigen Abschnitten wenigstens zum Teil gewisse lagebedingte Einflüsse aufweisen. So sehen wir für den Atemzeitquotienten sowohl bei normaler als auch bei maximaler Atmung unterhalb der Atemruhelage ein von der Körperhaltung abhängiges Verhalten. Die Gründe hierfür sind schon eingehend besprochen worden. Bei der maximalen Atmung im Bereiche der Reserveluft sind es mechanische Faktoren, bei der normalen Atmung dagegen propriozeptive Reflexwirkungen, die diese lagebedingten Gesetzmäßigkeiten bewerkstelligen. Im Bereiche der maximalen Atmung oberhalb der Atem-

ruhelage fehlt dagegen die Voraussetzung für das Auftreten einer wesentlichen Wirkung von seiten dieser beiden Faktoren. Der Atemzeitquotient weist deshalb auch keine lagebedingte Abhängigkeit auf.

Ein noch merkwürdigeres Verhalten zeigt ja der Stromstärkenquotient. Lageeinflüsse machen sich bei dieser Größe nur bei der maximalen Inspiration oberhalb und bei der maximalen Exspiration unterhalb der Atemruhelage geltend. In den übrigen Phasen der verschiedenen Atembereiche fehlt dagegen jede gesetzmäßige Abhängigkeit von den Körperlagen. Der Stromstärkenquotient unterliegt somit nur in denjenigen Phasen einem Lageeinfluß, bei denen sich dieser in stark hemmender Weise bemerkbar macht.

5. Fassen wir nun die Ergebnisse der Untersuchung über das Verhalten der Atemform zusammen, so läßt sich feststellen, daß durch diese Art der Untersuchung die durch die Körperhaltung bedingten Einflüsse auf die Atmung weitgehend analysiert werden konnten. So ist die sitzende Position gegenüber den anderen untersuchten Körperlagen durch das Fehlen irgendwelcher Hemmungswirkungen auf die Atmung gekennzeichnet. Dies zeigt sich besonders bei den aktiven Phasen der maximalen Atembewegungen oberhalb (Inspiration) und unterhalb (Exspiration) der Atemruhelage. Hier haben wir ja die kleinsten Stromstärkenquotienten als Ausdruck eines ziemlich gleichmäßigen Verlaufs der Atemkurve angetroffen. Diese Tatsache ergibt sich im Bereich der Reserverluft mit ihren ungünstigen atemmechanischen Bedingungen noch deutlicher zu erkennen, indem hier auch die absoluten Größen (mittlere und maximale Stromstärke) die größten Werte zeigen. Sogar der große Atemzeitquotient bei der normalen Atmung muß als Ausdruck einer vollständig unbeeinflussten Zwerchfellatmung gewertet werden. Die Bedingungen für die Ausführung großer Atemleistungen sind somit in dieser Lage denkbar günstig.

Die *Rollier*-Lage unterscheidet sich von der sitzenden Position durch eine Hemmung der Inspirations- und eine Förderung der Expirationsbewegung. Die Hemmung der Inspiration erkennen wir vor allem bei der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage. Hier finden wir die größten Stromstärkenquotienten als Ausdruck einer ungleichmäßigen, gegen einen erhöhten Widerstand sich durchsetzenden Atembewegung. Die Verstärkung der Exspiration macht sich vor allem bei der normalen Atmung geltend, wo die expiratorische Phase weniger stark unter der Einwirkung muskulärer Kräfte steht und sich solche von außen einwirkende Faktoren leichter geltend machen können. Wir treffen hier die größten Werte für die mittlere Stromstärke und die kleinsten für den Atemzeitquotienten an. Die atemmechanischen Bedingungen für große Atmungsleistungen sind somit nicht schlecht, weil für das Überwinden von inspiratorischen Widerständen genügend große muskuläre Kräfte zur Verfügung stehen. Die *Rollier*-Lage kommt in dieser Hinsicht am weitesten an die günstigen atemmechanischen Bedingungen der sitzenden Position heran.

In der Hängelage zeigt sich sowohl eine Hemmung der Inspiration als auch der Exspiration. Die inspirationshemmende Kraft ist hier so groß, daß schon die mittleren Stromstärken bei normaler Atmung deutlich kleiner sind als bei den übrigen Lagen. Dies zieht auch eine Verkleinerung des Atemzeitquotienten durch eine relative Verlängerung der Inspirationszeit mit sich. Diese inspirationshemmende Wirkung zeigt sich ferner bei der maximalen Atmung unterhalb

der Atemruhelage (relativ kleine mittlere Stromstärken), weniger gut bei der maximalen Inspiration oberhalb der Atemruhelage, wo der Stromstärkenquotient sich zwischen demjenigen im Sitzen (vollständige ungehemmte Inspiration) und demjenigen in der *Rollier*-Lage (stark gehemmte Inspirationsbewegung) hält.

Die expirationshemmende Wirkung läßt sich bei der normalen Atmung nicht erkennen. Sie wird hier durch die propriozeptive Reflextätigkeit verdeckt. In der Expiration bei der maximalen Atmung oberhalb der Atemruhelage läßt sich aber eine Tendenz zu kleinen mittleren Stromstärken nachweisen, und bei der maximalen Atmung unterhalb der Atemruhelage wird diese expirationshemmende Wirkung sehr deutlich. Sie ergibt sich auch aus dem Verhalten des Stromstärkenquotienten zu erkennen. Die atemmechanischen Bedingungen für die Ausführung großer Atemleistung sind somit sehr ungünstig.

Im Liegen sind die Verhältnisse prinzipiell gleich wie bei der Hängelage. Ein Unterschied besteht nur in quantitativer Hinsicht. Die atemmechanischen Bedingungen sind wohl günstiger als in der Hängelage, aber unter normalen Verhältnissen keineswegs so gut wie im Sitzen und in der *Rollier*-Lage.

d) Die Beeinflussung der Atemreserven. Bei der Beurteilung dieser Größe geht man ja vom Atemgrenzwert (maximales Atemminutenvolumen) aus. Seine Beeinflussung durch die Körperlage läßt sich aus den lagespezifischen atemmechanischen Bedingungen (s. oben) ohne weiteres ableiten. So finden wir den größten Atemgrenzwert im Sitzen, es folgen dann in der Reihenfolge die Werte in der *Rollier*-Lage, im Liegen und in der Hängelage.

Die Beurteilung der Atemreserven durch den *Gaubatz*schen Index gibt bei unseren Versuchen kein richtiges Bild von der Sachlage. Man hätte zu diesem Zwecke das Atemminutenvolumen unter Grundumsatzbedingungen untersuchen müssen. Der *Gaubatz*sche Index spielt unter normalen Verhältnissen auch keine Rolle, weil die Atemreserven des gesunden Menschen nie aufgebraucht werden. Die maximale Sauerstoffaufnahme ist nämlich nicht durch das maximale Atemminutenvolumen, sondern durch das maximale Herzminutenvolumen bedingt. Mit der Bestimmung des Atemgrenzwertes erhält man ein ungefähres Bild von den atemmechanischen Bedingungen in jedem Einzelfall. Eine genauere Analyse der atemmechanischen Verhältnisse erlaubt diese Methode nicht. Sie ist natürlich auch mit ziemlich großen Fehlerquellen behaftet, weil sie den Willkürinflüssen der *Vp.* unterliegt.

B. Die therapeutische Anwendbarkeit der verschiedenen Körperlagen.

Diese ergibt sich aus der vorangehenden Diskussion der Ergebnisse. So stellt die sitzende Position unter normalen Bedingungen gegenüber der liegenden keine Mehrbelastung dar, weil der Sauerstoffverbrauch in beiden Lagen sich nicht spezifisch unterscheidet. Bei großen Atemleistungen wird sogar die sitzende Position eine Entlastung bedeuten, weil sie bei den günstigen atemmechanischen Bedingungen die Atemkräfte schont. Man versteht nun sehr gut die allgemeine Tendenz der dyspnoischen Patienten, die sitzende Position einzunehmen, und sieht auch leicht ein, daß die Ursache der Dyspnoe hierfür nicht von Bedeutung ist. Jede größere Atemleistung, ganz gleichgültig durch welche Ursache sie ausgelöst wird, kann eben im Sitzen leichter vollbracht werden.

Die therapeutische Anwendung der *Rollier-Lage* hat nach verschiedenen Gesichtspunkten zu erfolgen. Einmal wird man sich die inspirationshemmende Wirkung überall da zunutze machen, wo eine atemgymnastische Behandlung durchgeführt werden muß. Mit dieser Belastung der Inspiration bezweckt man eine Kräftigung der Inspirationsmuskulatur, und diese Übungstherapie wird bei konstitutioneller Minderwertigkeit des Atmungsapparates sicher schöne Erfolge zeitigen. Leichte Deformitäten des Brustkorbes und der Wirbelsäule sollten im Wachstumsalter ebenfalls mit dieser Form der Atemgymnastik behandelt werden, um so mehr, als hier Gefahr einer Hyperventilationstetanie überhaupt nicht besteht. Die *Rollier-Lage* ist ja mit einer erhöhten Belastung der Muskulatur des Schultergürtels, des Rückens und der oberen Extremitäten verbunden, die sich in einer erhöhten Sauerstoffaufnahme kundgibt und auch mit einer entsprechenden Kohlensäureproduktion einhergeht. In unserer Klinik werden aber auch Fälle von Poliomyelitis anterior, die an einer Lähmung der thorakalen Atmungsmuskulatur leiden, mit gutem Erfolg behandelt. Wir betreiben damit nur eine spezielle Form der Übungstherapie, die sich ja bei der Behandlung der poliomyelitischen Lähmungen allgemein durchgesetzt hat.

In zweiter Linie werden wir aber auch die expirationsfördernde Wirkung der *Rollier-Lage* in Anwendung bringen. Bei Asthma bronchiale und bei Emphysem wird diese Therapie versucht werden müssen, und es erscheint vom theoretischen Standpunkt aus durchaus möglich, daß so die Beschwerden dieser Krankheiten gebessert werden können. Schließlich sind auch die günstigen *Allgemeinwirkungen* bei der therapeutischen Anwendung der *Rollier-Lage* zu berücksichtigen. So hat *Rollier* schon lange darauf hingewiesen, daß sich bei fortgesetzter Anwendung der Bauchstützlage eine Hypertrophie der beanspruchten Muskulatur einstellt. Damit ist, nebenbei gesagt, auch der Beweis geleistet, daß für das Zustandekommen einer muskulären Hypertrophie nur die statische Belastung von ausschlaggebender Bedeutung ist. Mit dieser Muskelhypertrophie stellt sich nach den Beobachtungen von *Rollier* gleichzeitig eine Besserung des Allgemeinbefindens ein, und dies ist auch der Grund, weshalb die Bauchstützlage in Leysin nun bei allen Fällen von chirurgischer Tuberkulose angewandt wird. Die Erklärung dieser günstigen Allgemeinwirkung fällt nicht schwer. Die *Rollier-Lage* ist ja mit einer Belastung des ganzen Organismus verbunden. Der erhöhte Sauerstoffverbrauch erheischt eine verstärkte Tätigkeit von Atmung und Kreislauf und muß als Ausdruck eines gesteigerten intermediären Stoffwechsels gedeutet werden. Alle diese Zeichen finden wir auch bei anderen körperlichen Anstrengungen. Der Organismus reagiert darauf mit Abwehrmaßnahmen, und so bildet sich schließlich der Zustand des Trainiertseins aus, indem der Organismus eine geringere Ermüdbarkeit und somit eine erhöhte Leistungsfähigkeit aufweist. Die guten Allgemeinwirkungen der *Rollier-Lage* müssen deshalb als Zeichen eines guten Trainingzustandes gedeutet werden und dieser als eine Folgewirkung der wiederholten statischen Belastung des Organismus. Wir wenden deshalb die *Rollier-Lage* auch bei solchen Poliomyelitiskranken an, bei denen die Muskulatur des Schultergürtels und des Rückens von der Krankheit erfaßt worden ist. Für diese Muskelpartien gibt es ja selbst im Schwimmbad nur wenig Übungsmöglichkeiten. Mit der *Rollier-Lage* läßt sich aber diese

Lücke in der Übungstherapie ausfüllen, und die bisherigen Erfolge haben unsere Erwartungen auch erfüllt.

Die *Rollier-Lage* sollte ferner ihrer guten Allgemeinwirkung wegen bei Rekonvaleszenten von schwerer Krankheit versucht werden. Sie bedeutet eine relativ kleine Belastung des Körpers, die in ihrer zeitlichen Anwendung beliebig dosiert werden kann. Es ließe sich auf diese Weise eine vorbereitende Behandlung für das erste Aufstehen der Patienten durchführen, wodurch vielleicht die jeweils auftretenden Rückschläge vermieden werden könnten.

Als weitere Wirkung seiner Lagetherapie nennt *Rollier* die günstige Beeinflussung des thorakalen Wachstums. Er beobachtete nämlich besonders bei Kindern im Verlauf der Kur eine bemerkenswerte Breitenentwicklung des Thorax und faßte dies als eine spezifische Wirkung der lang dauernden Behandlung mit der Bauchstützlage auf. Wenn wir uns diese Frage näher überlegen, so müssen wir die Möglichkeit eines solchen Dauereffekts der *Rollier-Lage* vom theoretischen Standpunkte aus durchaus zugeben. Bei der Bauchstützlage ruht ja nur der untere Teil des Brustkorbes auf der Unterlage auf, und der dadurch entstehende Druck spaltet sich in zwei Komponenten auf. Die eine führt zu einer leichten Kompression der unteren Thoraxpartie, während sich die andere entlang dem Sternum nach oben fortpflanzt und die durch die Lordosestellung der Wirbelsäule bedingte Erweiterung des Thorax unterstützt. So ist vor allem mit einer Erweiterung der oberen Thoraxpartien zu rechnen. Wir haben damit eine Möglichkeit, den Typus *athenicus* therapeutisch anzugehen. Ein Versuch bei Kindern und Jugendlichen würde sich sicher lohnen und ließe sich auch leicht in Kinder- und Erholungsheimen durchführen. In letzter Linie haben wir die *Rollier-Lage* auch bei Patienten mit Spondylosis und Spondylarthrosis deformans zur Anwendung gebracht. Diese Affektion stellt sich ja mit Vorliebe an den mechanisch überlasteten Stellen ein, und dies rührt in vielen Fällen nur von einer pathologisch veränderten Stellung der Wirbelsäule her. Stellungsänderungen der Wirbelsäule (Kyphose) häufen sich ja mit zunehmendem Alter. Sie sind meist die Folge einer verminderten Funktion (Tonus) der langen Rückenmuskulatur. Von diesem Gedankengang ausgehend erscheint die Anwendung der *Rollier-Lage* in nicht zu fortgeschrittenen Fällen berechtigt. Wir entlasten einmal durch diese starke Lordosestellung der Wirbelsäule die einzelnen Wirbelkörper und verschaffen damit dem Patienten vorübergehend Erleichterung. Mit der protrahierten Anwendung dieser Lagetherapie bezwecken wir eine Stärkung der langen Rückenmuskulatur und erhoffen davon eine nachhaltige Wirkung auf die Stellung der Wirbelsäule. Unsere diesbezüglichen Erfahrungen sind noch nicht groß. Es dürfte sich aber lohnen, bei solchen Fällen diese Therapie auf breiter Basis fortzuführen. Die üblichen Behandlungsverfahren geben ja auch keine befriedigenden Resultate, und es ist gut denkbar, daß durch eine bessere Berücksichtigung dieses mechanischen Faktors in Verbindung mit der bisherigen Therapie bessere Erfolge zu erzielen sind. Wieweit durch die Anwendung der *Rollier-Lage* die fortschreitende Versteifung und Kyphosebildung bei der Spondylarthrititis ankylopoetica (*Bechterew*) beeinflußt werden kann, muß ebenfalls einer weiteren Untersuchung überlassen werden. Diese Ausführungen zeigen zur Genüge, daß die Bauchstützlage durch eine Menge besonderer Eigenschaften ausgezeichnet ist, die ihre therapeutische Anwendung rechtfertigen. Es ist das

hohe Verdienst von *Rollier*, den therapeutischen Wert dieser Lage intuitiv erfaßt zu haben, aber erst durch die genaue Analyse der atemphysiologischen und atemmechanischen Grundlagen gelingt es, den Indikationsbereich dieser Lagetherapie zu erweitern.

Die Hängelage weist dagegen ein bescheideneres Indikationsgebiet auf. Dies beschränkt sich auf die Unterstützung der kollapstherapeutischen Maßnahmen bei der Lungentuberkulose. Der Zwerchfellstand steht ja bei dieser Lage am höchsten, und die Lunge ist in toto auf ein kleines Volumen zusammengedrängt (niedrige Atemruhelage). Ob aber diese Lage an sich schon für eine Ruhigstellung der Lunge genügt (*Coloban*), erscheint mir zweifelhaft. Hingegen eignet sie sich zur Unterstützung eines Pneumothorax und einer Phrenicusexairese (*Lelong* und *Peyert*).

C. Bemerkungen zu den verschiedenen Methoden der Lungenfunktionsprüfung.

Für die Bestimmung des Sauerstoffverbrauches, der Kohlensäureproduktion, des Atemäquivalents und der Lungenvolumina stehen heute gute Methoden zur Verfügung. Während nun nach den beiden ersten Größen die Stoffwechselverhältnisse im Organismus beurteilt werden können, fällt die Deutung der zwei anderen Größen viel schwieriger. Die Ursache hierfür wird in vielen Fällen durch die Unsicherheit in der Beurteilung der atemmechanischen Situation bedingt. Wir haben wohl gesehen, daß eine genaue Analyse der Atemform in qualitativer Hinsicht diesbezüglich Aufschluß erteilt. Wir konnten aber auch feststellen, daß dies nicht in allen Atembereichen und nicht in jeder Atemphase in gleichem Maße der Fall ist. Ferner zeigen auch die verschiedenen Größen der Atemform lange nicht immer ein übereinstimmendes Verhalten, so daß diese Methode zur Bestimmung der atemmechanischen Verhältnisse in der bisherigen Form nicht allen Ansprüchen ganz gerecht wird. Die Lösung dieses technischen Problems ist aber nötig, wenn die normale und pathologische Physiologie der Atmung auf diesem Gebiete weiterkommen will. Es scheint mir, als ob man auch hier, wie dies ja bei anderen Organen der Fall ist, mit einer Belastungsprobe am weitesten kommen wird. Ob dies nun zweckmäßiger mit der Pneumotachographie oder mit der Spirometrie durchgeführt werden kann, muß eine weitere Untersuchung ergeben. Die Bestimmung des Atemgrenzwertes gibt uns ja wohl allgemeine Hinweise auf das Verhalten der atemmechanischen Bedingungen. Eine genauere Analyse läßt sich damit jedoch nicht anstellen.

Die Zeitbestimmung des willkürlichen Atemstillstandes hat sich in unseren Versuchen als eine ganz unsichere Methode offenbart. Hierauf hat ja schon *Anthony* nachdrücklich aufmerksam gemacht. Sie hängt in zu starkem Maße vom Willen der Vp. ab, so daß sie für atemphysiologischer Untersuchungen außer Betracht fällt.

Wir sehen also, daß auf dem Gebiete der Lungenfunktionsprüfung noch keine klar übersehbaren Verhältnisse vorliegen. Wohl sind wir in der Lage, den respiratorischen Gaswechsel genau zu erfassen. Die Analyse der Bedingungen, unter denen sich dieser Vorgang abspielt, ist heute noch nicht quantitativ durchführbar. Es ist deshalb eine Forderung der Zeit, daß diesem Gebiet der Atemphysiologie vermehrte Beobachtung geschenkt wird. Erst wenn wir uns über die Bedeutung der verschiedenen Faktoren (Lungendurchblutung, Diffusion der Atemgase,

schädlicher Raum, atemmechanische Widerstände, Ventilationsgröße), die bei der Atmung eine Rolle spielen, im klaren sind, werden wir auch den Endeffekt des Atemvorganges, die Größe des respiratorischen Gasaustausches, besser beurteilen können.

V. Zusammenfassung.

1. Die vorliegende Arbeit hatte den Zweck, die atemmechanischen Verhältnisse der verschiedenen Körperlagen aufzuklären. Damit hofften wir uns die theoretischen Grundlagen für die therapeutische Anwendung sowohl der durch *Rollier* eingeführten Bauchstützlage als auch der von *Coloban* empfohlenen Rückenhängelage zu verschaffen. In letzter Linie sollten bei diesem Problem auch methodische Erfahrungen gesammelt werden. Es handelte sich dabei um die Frage, ob die heutigen Methoden zum Bearbeiten von atemmechanischen Problemen genügen oder ob in dieser Richtung weiter gearbeitet werden muß.

2. Im methodischen Teil wird eine neue Modifikation des Wasserstoffmischverfahrens für die Bestimmung der Residualluft beschrieben. Es handelt sich im Prinzip nur um die Übertragung der *Grollmanschen* Acetylenmischmethode, die ja zur Bestimmung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz dient, auf das Wasserstoffmischverfahren zur Bestimmung der Residualluft.

3. Die kritische Betrachtung der Ergebnisse erlaubt uns, für jede Körperlage bestimmte charakteristische Merkmale im Verhalten der Atemmechanik anzugeben.

4. Diese liefern die Grundlage für die Diskussion der therapeutischen Anwendbarkeit der verschiedenen Körperlagen. Dabei konnte festgestellt werden, daß die *Rollier*-Lage sich durch ganz besondere Eigenschaften vor den übrigen Lagen auszeichnet. Ihr Indikationsgebiet kann vom theoretischen Standpunkte aus stark erweitert werden. Die bisher dahingehenden klinischen Untersuchungen werden erläutert.

5. Die Beurteilung der methodischen Fragestellung führt zur Erkenntnis, daß die heutigen Methoden zur Bearbeitung atemmechanischer Probleme nicht ganz befriedigen. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß durch die Ausarbeitung einer Belastungsprobe auch auf diesem Gebiet die Verhältnisse gebessert werden können.

III. Über die pathologischen Eiweißreaktionen im Blutserum und ihre Beziehungen zum Serumeiweißbild¹.

Von

Heinz Keilhack-Fürth i. B.

Mit 14 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	99
I. Einleitung	109
II. Die verschiedenen pathologischen Eiweißreaktionen	110
III. Vergleich der verschiedenen Eiweißreaktionen und Gegenüberstellung zum Serumeiweißbild an 60 eigenen Fällen	116
1. Sublimatfuchsinreaktion nach <i>Takata</i>	122
2. Die Formolgelreaktionen	132
3. Verdünnungsprobe	136
4. Die Antimonreaktion	140
5. Das <i>Weltmanns</i> che Koagulationsphänomen	144
6. Die Natriumsulfatreaktion	149
7. Zusammenfassung	152
IV. Der Mechanismus der pathologischen Eiweißreaktionen	153
1. Sublimatfuchsinreaktion	153
A. Quantitative Veränderungen im Serumeiweißbild	154
B. Qualitative Veränderungen im Serumeiweißbild	160
C. Veränderungen des Reaktionsmilieus, d. h. Abweichungen der Wasserstoffionenkonzentration im Blutserum	161
D. Quantitative Veränderungen von normalerweise im Blut kreisenden nicht-eiweißartigen Substanzen	161
E. Auftreten pathologischer Substanzen im Blutserum	163
2. Die Formolgelreaktion	163
3. Die Verdünnungsreaktionen	165
4. Sonstige Globulinreaktionen	166
5. Die Natriumsulfatreaktion	166
6. <i>Weltmanns</i> ches Koagulationsphänomen	166
A. Quantitative Veränderungen der Serumeiweißkörper	166
B. Qualitative Veränderungen der Serumeiweißkörper	168
C. Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration	168
D. Veränderungen der Mineralien im Blut	169
7. Zusammenfassende Bemerkungen	169
V. Die Veränderungen des Serumeiweißbildes und die Genese der Serumproteine	170

¹ Aus der Medizinischen Klinik des Stadtkrankenhauses Fürth i. B. (Direktor: Professor Dr. *Henning*).

Für die Anregung zu der Arbeit spreche ich meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. *Henning*, meinen verbindlichsten Dank aus.

	Seite
VI. Die Bedeutung der Eiweißreaktionen für die Klinik	181
1. Erkrankungen der Leber	182
2. Erkrankungen der Nieren und Harnwege	186
3. Geschwülste	188
4. Blutkrankheiten	189
5. Kardiovaskuläre Erkrankungen	190
6. Lungenkrankheiten	191
7. Infektionskrankheiten	192
VII. Zusammenfassung	195

Literatur.

- Ahlberg*: Benmärgstudier m. m. i ett fall av myelom med positiv Takata-Reaktion. Nord med. Tidskr. **14**, 1964 (1937).
- d'Alessandro*: La banda di coagulazione secondo Weltmann nelle pleuriti. Policlinico Sez. prat. **1934**, 523.
- Contributo al meccanismo delle reazioni die Takata-Ara. Ricerche sperimentali. Policlinico Sez. med. **42**, 612 (1935).
- Apitz*: Die Paraproteinosen. (Über die Störung des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom.) Virchows Arch. **306**, 631 (1940).
- Auerbach*: Über die Hitzekoagulation stark verdünnten menschlichen Serums. Z. klin. Med. **131**, 513 (1937).
- Backus*: Die Weltmannsche Reaktion bei Anämien. Diss. Köln 1939.
- Balint* u. *Balint*: Über die chemische Zusammensetzung der menschlichen Bluteiweißkörper. Biochem. Z. **205**, 310 (1940).
- Barbagallo*: La prova di Weltmann nelle coliti amebiche e non amebiche. Riforma med. **1936**, 743.
- Bartone*: La reazione di Takata-Ara: Valore diagnostico e prognostico in varie malattie. Osservazioni e ricerche. Fisiol. e Med. **7**, 711 (1936).
- Bauer*: Eine neue Seroreaktion-Magnesiumchloridprobe. Med. Klin. **1934**, 230.
- Eine neue Seroreaktion-Serumgoldsolreaktion. Med. Klin. **1937**, 1570.
- Bayliss, Kerridge* and *Russell*: The excretion of protein by the mammalian kidney. J. of Physiol. **77**, 386 (1933).
- Becquerell* et *Rodier*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **12**, 751. Zit. bei *Koranyi*.
- di Benedetto* et *Stornello*: La sieroreazione di Weltmann nelle diagnostica clinica. Diagnostica e Tecnica Labor. **7**, 81 (1936).
- Benhamou* et *Gille*: C. r. Soc. Biol. Paris **120**, 1261 (1935). Zit. bei *Bing*.
- Bennhold*: Serumeiweißbild bei Myelomen. Dtsch. med. Wschr. **1931**, 476.
- *Kylin* u. *Rusznjak*: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden und Leipzig: Theodor Steinkopff 1968.
- Berger*: Über die Hyperproteinämie nach Eiweißinjektionen. Z. exper. Med. **28**, 1 (1922).
- Beumer* u. *Bürger*: Ein Beitrag zur Chemie des Knochenmarks. 5. Mitt. Z. exper. Path. u. Ther. **13**, 367 (1913).
- Bhattacharya*: Indian med. Gaz. **63**, 123 (1928). Zit. bei *Bing*.
- Bing*: Nogle tilfælde ad hyperproteinaemi. Bibl. Laeg. **127**, 354 (1935).
- Some cases of hyperproteinaemia. Acta med. scand. (Stockh.) **88**, 478 (1936).
- The formolgel reaction and other globulin reactions. Acta med. scand. (Stockh.) **91**, 336 (1937).
- Further investigations on hyperglobulinemia. I. Acta med. scand. (Stockh.) **103**, 547 (1940).
- Further investigations on hyperglobulinemia. II. Acta med. scand. (Stockh.) **103**, 565 (1940).
- u. *Jessen*: Methoden zur Unterscheidung der Ursachen erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit. (1. Nachweis von Hyperfibrinogenämie und Hyperglobulinämie mittels Formolgelreaktion in Plasma und Serum.) Ugeskr. Laeg. **1941**, 527.
- and *Plum*: Serum proteins in leucopenia. (Contribution on the question about the place of formation of the serum proteins.) Acta med. scand. (Stockh.) **92**, 415 (1937).

- Biocca*: La reazione di Takata-Ara-Jezler meccanismo di azione e significato clinico. Poli-clinico Sez. chir. **48**, 225 (1941).
- Biondo*: Sul valore diagnostico e prognostico delle reazioni di Takata-Ara nel siero di sangue dei malati di fegato. Policlinico Sez. prat. **1934**, 1681.
- Bosendorf v., Groth och Packalén*: Om hyperproteinemi och därmed sammanhängande fenomen vid myelom. Finska Läk.sällsk. Hdl. **80**, 486 (1937).
- — — On the presence of a high-molecular crystallizable protein in blood serum in myeloma. Fol. haemat. (Lpz.) **59**, 184 (1938).
- Bose, Dastidar and Bagehi*: Indian med. Gaz. **63**, 370 (1928). Zit. bei *Bing*.
- Bowman and Bray*: An evaluation of the Takata-Ara reaction for diagnosis of liver cirrhosis. J. Labor. a. clin. Med. **22**, 532 (1937).
- Brahmachari*: Indian med. Gaz. **52**, 429 (1917); **58**, 295 (1923).
- A treatise on Kala-azar. London 1928.
- Brendel*: Zur klinischen Bedeutung des Weltmannschen Koagulationsbandes. Dtsch. Arch. klin. Med. **184**, 433 (1939).
- Butt, Snell and Keys*: Plasma protein in hepatic disease. A study of the colloid osmotic pressure of blood serum and of ascitic fluid in various diseases of the liver. Arch. int. Med. **63**, 143 (1939).
- Carr and Foote*: Takata-Ara reaction in obstructive jaundice. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33**, 15 (1935).
- Carriere, Martin et Dufossé*: La sérocoagulation de Weltmann et la réaction de Takata-Ara dans la tuberculose pulmonaire. C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 460 (1935).
- Chanutin, Hortenstine, Cole and Ludewig*: Blood plasma proteins in rats following partial hepatectomy and laparotomy. J. of biol. Chem. **123**, 247 (1938).
- Chasnoff and Solomon*: The Takata-Ara reaction. I. Clinical significance. J. Labor. a. clin. Med. **23**, 887 (1938).
- — The Takata-Ara reaction. II. Mechanism — with special reference to the influence of the ammonia blood level. J. Labor. a. clin. Med. **23**, 894 (1938).
- Chopra and Chaudhury*: On the causation of the formol-gel reaction in Kala-Azar. Indian J. med. Res. **16**, 925 (1928).
- and *De*: Indian med. Gaz. **64**, 661 (1929). Zit. bei *Bing*.
- *Gupta and Basu*: Indian med. Gaz. **62**, 434 (1927). Zit. bei *Bing*.
- — and *David*: Indian med. Gaz. **62**, 323 (1927). Zit. bei *Bing*.
- Chung*: Chin. med. J. **48**, 1101 (1934). Zit. bei *Bing*.
- Cionini*: Le alterazioni del quadro proteico del siero quali indici delle condizioni funzionali del fegato nelle affezioni epatiche. Arch. Sci. med. **57**, 341 (1933).
- Condorelli*: Beitrag zur Methodik und zum biochemischen Mechanismus der Flockungsreaktion nach Takata und Dohmoto. Klin. Wschr. **1939 II**, 1296.
- Coppo e Gualandi*: Sul meccanismo chimico-fisico della reazione di Takata-Ara-Jezler. (Studi sui complessi lipoproteici del siero.) Bull. Accad. med. Roma **64**, 103 (1938).
- Crane*: A modified mercuric chlorid reaction (Takata-Ara) in cirrhosis and in neoplasma of the liver. Amer. J. med. Sci. **187**, 705 (1934).
- Csatary*: Dtsch. Arch. klin. Med. **48**, 358 (1891). Zit. bei *Koranyi*.
- Delbreil*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1932**, 760. Zit. bei *Bing*.
- Del Canizo, Cornejo u. Irigoyen*: Die Takata-Reaktion bei Leberkrankheiten. Rev. españ. Enferm. Apar. digest. **2**, 403 (1936).
- Dirr*: Zum Mechanismus der Takata-Reaktion. III. Teilweise Bausteinanalyse des Serum-eiweißes. Z. exper. Med. **104**, 328 (1938).
- Über zwei wichtige Verfahren zur Erkennung von Serum-eiweißveränderungen. Klin. Wschr. **1939 I**, 91.
- Einiges über die Serum-eiweißkörper und deren Bedeutung. Erg. inn. Med. **57**, 260 (1939).
- u. *Logel*: Über das Weltmannsche Koagulationsband im Vergleich zu anderen Serum-eiweißreaktionen wie Takata-Reaktion, Senkungsgeschwindigkeit und direktes Bilirubin.
- Zugleich ein Beitrag zum Reaktionsmechanismus. Z. exper. Med. **106**, 85 (1939).
- u. *Mayer*: Zum Mechanismus der Takata-Reaktion. II. Z. exper. Med. **104**, 310 (1938).
- u. *Platiel*: Zum Mechanismus der Takata-Reaktion. I. Z. exper. Med. **104**, 592 (1938).

- Dissmann*: Über den Wert der Weltmannschen Reaktion bei der Beurteilung der Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **84**, 270 (1934).
- Dogliotti*: Sul significato diagnostico delle reazioni di Takata. Riv. Clin. med. **37**, 161 (1936).
- Doyon*: Incoagulabilité du sang provoquée par le chloroforme. C. r. Soc. Biol. Paris **58**, 30 (1905).
- Dulz*: Die vereinfachte Weltmannsche Reaktion und Blutsenkung (nach Westergren) ausgeführt an 100 klinischen Fällen. Diss. Erlangen 1938.
- Ekhart*: Die Weltmannsche Serumkoagulation bei Tuberkulose. Med. Klin. **27**, 772 (1931).
- Eirich* u. *Sinnreich*: Zur physikochemischen Charakterisierung pathologischer Serumeiweißkörper. Biochem. Z. **294**, 61 (1937).
- Elwyn*: Arch. int. Med. **38** (1926). Zit. bei *Koranyi*.
- Eppinger*: Die Leberkrankheiten. Wien: Springer 1937.
- Erben*: Z. klin. Med. **50**, 441 (1903); **57**, 39 (1905). Zit. bei *Koranyi*.
- Faust* and *Meleney*: Amer. J. Hyg., Mon. s. **1924**, Nr 3. Zit. bei *Bing*.
- Fischer*: Transformation de la sérum-albumine en sérumglobuline. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 882 (1931).
- Antiprothrombin und Globuline. Biochem. Z. **244**, 464 (1932).
- Transformation of serum albumin into serum globulins. Science (N. Y.) **75**, 443 (1932).
- Fleischacker*: Über die Herkunft der Plasmaeiweißkörper. Wien. Arch. inn. Med. **34**, 96—108 (1940).
- u. *Klima*: Beitrag zur Kenntnis des multiplen Myeloms, der plasmacellulären Leukämie und des plasmacellulären Granuloms. Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 5 (1936).
- Fox* and *Mackie*: Indian med. Gaz. **56**, 374 (1921). Zit. bei *Bing*.
- Friedmann*: Beitrag zur Koagulationsreaktion nach Weltmann bei der Tuberkulose. Klin. Wschr. **1935 I**, 132.
- Fuente-Hida* u. *Jubés*: Die Serumgerinnungsreaktion von Weltmann. Z. Tbk. **75**, 255 (1936).
- Gaté* et *Papacostas*: Une nouvelle réaction des sérums syphilitiques; formolgéification. C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 1432 (1920).
- Gemeinhardt*: Die modifizierte Takata-Reaktion. Ihre Anstellung im Plasma und Serum und Vergleich mit der Blutsenkungsreaktion. Klin. Wschr. **1935 II**, 1362.
- Gertler* u. *Lachenicht*: Über die Takata-Reaktion. I. Beobachtungsergebnisse bei Krankheiten der Leber und Gallenwege. Z. klin. Med. **132**, 144 (1937).
- Gillier*: Bull. Soc. Path. exot. Paris **27**, 709 (1934). Zit. bei *Bing*.
- Ginkel, van*: Die Reaktion von Takata-Ara bei Lebercirrhose. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1934**, 991.
- Giraud, Berthier, Ciaudo* et *Praliaud*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **51**, 863 (1935). Zit. bei *Bing*.
- *Ciaudo* et *Bernard*: Presse méd. **1936**, 876. Zit. bei *Bing*.
- Glass*: Les recherches sur la réaction de Takata-Ara dans les électrodialysats protéiques du sérum. Bull. internat. Acad. pol. Sci., Cl. Méd. **1935**, Nr 7/10, 765.
- Untersuchungen über den Verlauf der Takata-Ara-Reaktion in Elektrodialysaten der Bluteiweißstoffe. Polskie Arch. Med. wewn. **14**, 130 (1936).
- Über qualitative physikalisch-chemische Veränderungen der Bluteiweißkörper bei pathologischen Zuständen. Wien. klin. Wschr. **1936**, 1460.
- Untersuchungen zum Mechanismus der Takata-Reaktion. Bemerkungen zur gleichnamigen Arbeit von H. Ucko. Klin. Wschr. **1936 II**, 1489.
- Sur les modifications qualitatives des propriétés physico-chimiques des protéides sanguins dans les états pathologiques. Sang **11**, 251 (1937).
- Gminder*: Die Takata-Reaktion in der Tropenmedizin (mit besonderer Berücksichtigung der Amöbendysenterie). Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1939**, 215.
- Gohr* u. *Bolt*: Vergleich der Serumreaktionen nach Bauer, Takata und Weltmann unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Albumin-Globulin-Quotienten und der Belastungsproben. Z. klin. Med. **137**, 29 (1939).
- u. *Niedeggen*: Klinische Erfahrungen mit der Takata-Ara-Reaktion, ihre Beziehung zum Bilirubingehalt des Serums und zum Albumin-Globulin-Quotienten. Klin. Wschr. **1937 I**, 522.

- Gontea u. Stroescu*: Untersuchungen über die Flockungsreaktion nach Takata-Ara und ihre Bedeutung für die funktionelle Untersuchung der Leber. Rev. ştiinţ. med. **26**, 289 (1937).
- Gormsen*: Der diagnostische Wert der Sternalpunktion. Ugeskr. Laeg. **1940**, 991.
- Gros*: Über die Bedeutung der normalerweise im Serum vorkommenden niederen Fettsäuren für die Takatasche Reaktion. Münch. med. Wschr. **1935**, 1151.
- 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).
- Das Bluteiweißbild und seine Bedeutung für den Mechanismus der Takata-Reaktion. Z. exper. Med. **101**, 519 (1937).
- Vergleichende Untersuchungen über die Takata-Reaktion im Serum und Plasma. Ein Beitrag zur Unterscheidung einer leberbedingten und nichtleberbedingten Takata-Reaktion. Dtsch. Z. Verdgs- usw. Krkh. **1**, 59 (1938).
- Eine neue, einfache Flockungsreaktion mit Hayemscher Lösung. Klin. Wschr. **1939 I**, 781.
- Weitere Erfahrungen über die Flockungsreaktion mit Hayemscher Lösung. Klin. Wschr. **1940 I**, 130.
- u. *Roussoulis*: Die diagnostische Bedeutung der Flockungsreaktion mit Hayemscher Lösung im Ascites. Klin. Wschr. **1940 II**, 885.
- Gsell*: Die Bedeutung der Serumeiweiß- und Knochenmarksveränderungen beim Lymphogranuloma inguinale. Klin. Wschr. **1936 II**, 778.
- Gutman and Wise*: Positive formol-gel reaction associated with hyperglobulinemia in lymphogranuloma inguinale, multiple myeloma and hepatic cirrhosis. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35**, 124 (1936).
- Haarmann*: Über die chemischen Grundlagen der Takata-Reaktion. Dtsch. Z. Verdgs. usw. Krkh. **2**, 225 (1939).
- Hafström*: Takatas modifizierte Sublimatfuchsinreaktion am Blutserum als Diagnosticum bei Leberkrankheiten. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.-Bd. **62**, 1 (1935).
- Das Verhalten der Takata-Reaktion beim Myelom. Acta med. scand. (Stockh.) **106**, 61 (1941).
- Hahn*: Zur Frage der Takata-Reaktion. Klin. Wschr. **1937 I**, 710.
- Hatz u. Koranyi*: Normale und pathologische Eiweißgrenzwerte. In: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden und Leipzig: Th. Steinkopff 1938.
- Havas*: Eine Mikromethode zur Weltmannschen Reaktion der Serumkoagulation. Wien. klin. Wschr. **1936**, 710.
- Heath*: The Takata-Ara test in diagnosis of liver disease. New England J. Med. **211**, 1077 (1934).
- Heinrici*: Über die Takata-Reaktion. Med. Klin. **1938**, 299.
- Hennes u. Kemen*: Der Wert der Weltmannschen Reaktion in der Rheumatologie. Klin. Wschr. **1936 I**, 378.
- Henning*: Spezielle Pathologie des Sternalmarks in vivo. Med. Welt **1938 I**, 90.
- Henriques u. Klausen*: Untersuchungen über den Serumalbumin- und Serumglobulingehalt des Serums unter wechselnden Umständen. Biochem. Z. **254**, 414 (1932).
- Herzfeld u. Klinger*: Studien zur Chemie der Eiweißkörper. Biochem. Z. **83**, 228 (1917).
- Hloulcal*: Klinischer Wert und experimentelle Beeinflussung des Weltmannschen Koagulationsbandes im Blutserum. Z. klin. Med. **138**, 568 (1940).
- Horejsi*: The Takata reaction in blood serum. Acta med. scand. (Stockh.) **96**, 408 (1938).
- Horikawa*: Über die Veränderungen des Bluteiweißes und dessen kolloidosmotischen Druckes durch Milzexstirpation. Tohoku J. exper. Med. **28**, 215 (1936).
- Hugonot et Sohier*: La réaction de Takata-Ara. Test d'insuffisance hépatique. Contribution à l'étude de l'exploration fonctionnelle du foie. Rev. méh.-chir. Mal. Foie etc. **9**, 5 (1934).
- — Valeur de la réaction de Takata-Ara comme test d'insuffisance hépatique. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 708 (1934).
- — et *Marchal*: La réaction de Takata dans l'étude des maladies du foie. Presse méd. **1939**, 745.
- Israel and Reinhard*: Detection of cirrhosis and other diseases of the liver by laboratory tests. J. Labor. a. clin. Med. **23**, 588 (1937).

- Jacobson*: On a peculiar precipitated by Hayems solution, occurring in multiple myeloma. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1257 (1935).
- Jeghers*: Detection of hyperproteinemia due to multiple myeloma by means of the Takata-Ara reaction. J. Labor. a. clin. Med. **22**, 425 (1937).
- Jezler*: Beitrag zur funktionellen Leberdiagnostik. Z. klin. Med. **111**, 48 (1929).
- Die Takata-Reaktion als differentialdiagnostisches Mittel bei der Untersuchung von Punktionsflüssigkeiten, insbesondere Ascites. Schweiz. med. Wschr. **60**, 52 (1930).
 - Die Takatasche Kolloidreaktion im Serum und Körperflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu Störungen des Eiweißstoffwechsels der Leber. Z. klin. Med. **114**, 739 (1930).
 - Klinische Erfahrungen mit der modifizierten Takata-Reaktion. Klin. Wschr. **1934 II**, 1276.
 - Takata-Reaktion bei Nierenkrankheiten. Münch. med. Wschr. **1935**, 289.
 - Zur Methodik der Takata-Reaktion. Klin. Wschr. **1937 II**, 1763.
- Jones and Rome*: Serum proteins, Takata-Ara reaction, and liver function test in lymphogranuloma venereum. Amer. J. clin. Path. **9**, 21 (1939).
- Jonescu, Constantinescu et Popescu*: Considérations sur 300 réactions de Takata. Bull. Soc. méd. Hôp. Bucarest **21**, 140 (1939).
- Jürgens*: Verteilung der Eiweißkörper im Blute bei hämorrhagischen Diathesen. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 378 (1931).
- Über die Herkunft der Bluteiweißkörper; Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **1934**, 42 u. 60.
 - Eiweißkörper und Blutplättchen im Knochenmarksblut. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1935**, 325.
 - Der Ursprung der Plasmaeiweißkörper. In *Bennhold-Kylin-Rusznayak*: Die Eiweißkörper des Blutplasmas, S. 41. Dresden und Leipzig: Th. Steinkopff 1938.
 - u. *Gebhardt*: Über die Eiweißkörper des Blutes bei experimenteller Leberschädigung durch die Eck-Fistel. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **174**, 532 (1934).
 - — Untersuchungen über die Herkunft der Bluteiweißkörper. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **175**, 558 (1934).
- Kaiser*: Beitrag zur Weltmannschen Serumkoagulation bei Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **83**, 271 (1933).
- Kallos-Defner*: Takata-Ara-Reaktion bei gesunden und lebergeschädigten Kaninchen. Z. exper. Med. **92**, 394 (1934).
- Kaunitz*: Serumeiweißkörper bei Leberkrankheiten. Wien. klin. Wschr. **1935**, 1349.
- u. *Kent*: Über die klinische Bedeutung von Veränderungen der Oberflächenspannung des Blutserums. Z. klin. Med. **131**, 285 (1937).
 - — Über die relative Viscosität des Blutserums bei lebergesunden und leberkranken Menschen und ihre Beziehung zum Eiweißgehalt und dessen Fraktionen. Z. klin. Med. **132**, 670 (1937).
- Keilhack*: Das Verhalten der Serumeiweißkörper unter verschiedenen Stoffwechselbedingungen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **180**, 1 (1935).
- Das Eiweißbild des Blutplasmas und Knochenmarks im normalen Organismus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **180**, 440 (1936).
 - Die Hyperproteinämie und Hypereuglobulinämie als Symptome einer chronischen aleukämischen Myelose. Fol. haemat. (Lpz.) **55**, 406 (1936).
 - Über das Eiweiß im normalen und pathologisch veränderten Knochenmark des Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 57 (1938).
 - Über die Störungen des Eiweißstoffwechsels beim multiplen Myelom und bei der Plasmazellenleukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **191**, 36 (1943).
 - Die Veränderungen der Eiweißkörper im Blutserum und Ascites bei der Lebercirrhose und ihre Bedeutung für die Frage nach der Genese der Serumalbumine. Z. f. klin. Medizin **143**, 368 (1943).
 - u. *Linck*: Über die Plasmazellenleukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **188**, 88 (1941).
- Keller*: Die Erfahrungen mit der Serumkoagulation nach Weltmann an der Zürcher Medizinischen Universitätsklinik. Fol. haemat. (Lpz.) **62**, 430 (1939).
- Kirk*: The Takata-Ara test and its relation to cirrhosis of the liver. J. amer. med. Assoc. **107**, 1354 (1936).
- Kisch*: Über die Elektrolytschwelle der Blutserumeiweißkoagulation bei Kreislaufkranken. Klin. Wschr. **1931 II**, 1172.

- Klima* u. *Bodart*: Blutkörperchensenkung, Koagulationsband und Blutbild. Berlin und Wien: Urban & Schwarzenberg 1941.
- Knigge*: Über klinische Erfahrungen mit der Fuchsinsublimatreaktion nach Takata-Ara. Münch. med. Wschr. **1926**, 1836.
- Knüchel* u. *Kemen*: Die Weltmannsche Reaktion bei rheumatischen Krankheiten sowie ein Beitrag zur Vereinfachung der Versuchstechnik. Münch. med. Wschr. **1938**, 795.
- Koranyi*: Plasmaeiweißkörper und Albuminurie. In *Bennhold-Kylin-Rusznayak*: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden und Leipzig: Th. Steinkopff 1938.
- Kraemer*: The Weltmann test in diseases of the liver. Amer. J. digest. Dis. **2**, 14 (1935).
- Kretz* u. *Kudlac*: Untersuchungen über das Verhalten der Serum-eiweißkörper mittels der Weltmannschen Reaktion. Z. klin. Med. **127**, 590 (1934).
- Kürten*: Ödemtendenz und Serumlipoidquotient. Z. exper. Med. **91**, 178 (1933).
- Kylin*: Darf man das Bluteiweiß als ein spezifisches Organ auffassen? Sv. Läkartidn. **1934**, 1659. — Ist es berechtigt, das Bluteiweiß als ein spezifisches Organ aufzufassen? Med. Klin. **1935**, 171.
- Pathologische Eiweißreaktionen im Blute. In *Bennhold-Kylin-Rusznayak*: Die Eiweißkörper des Blutplasmas, S. 390. Dresden und Leipzig: Th. Steinkopff 1938.
- Kyriakis*: Versuche zur Klärung der Entstehung des Weltmannschen Koagulationsbandes. Klin. Wschr. **1935** **1**, 828.
- Labbé et Boulin*: Modifications des albumines du sang au cours du diabète sucré. Presse méd. **1931**, 1725.
- Modifications des albumines du sang au cours du diabète sucré. Ann. Méd. **30**, 340 (1931).
- Lazzaro*: Reazione di Takata-Ara nel siero e liquido ascitico dei malati di fegato. Policlinico Sez. med. **41**, 144 (1934).
- Ledentu et Vaucel*: Bull. Soc. Path. exot. Paris **20**, 601 (1923). Zit. bei *Bing*.
- Levinson, Klein and Rosenblum*: The Weltmann serum coagulation reaction. J. Labor. a. clin. Med. **23**, 53 (1937).
- The value of the Weltmann serum coagulation reaction as a laboratory diagnostic aid; comparison with the sedimentation rate. Ann. int. Med. **12**, 1948 (1939).
- Limbeck* u. *Pick*: Prag. med. Wschr. **1893**. Zit. bei *Hatz* und *Koranyi*.
- Limbo*: La reazione di Weltmann in patologia polmonare. Osp. magg. (Milano) **24**, 208 (1939).
- Lloyd and Paul*: Indian J. med. Res. **16**, 203, 529 (1928). Zit. bei *Bing*.
- Loeper, Forestier et Tonnet*: Presse méd. **29**, 333 (1921). Zit. bei *Keilhack*.
- Longo*: La siero-reazione di Weltmann nelle malattie nervose e mentali. Boll. Soc. med.-chir. Catania **2**, 827 (1934).
- Lucchi e Manfredini*: Sul valore diagnostico della reazione di Takata nelle affezioni epatiche e polmonari. Giorn. Clin. med. **15**, 61 (1934).
- Madden and Whipple*: Plasma proteins: their source, production and utilization. Physiologic. Rev. **20**, 194 (1940).
- Magath*: The Takata-Ara test o liver function. Amer. J. digest. Dis. **2**, 713 (1936).
- Maggio*: Le alterazioni delle frazioni proteiche del siero di sangue nelle cirrosi epatiche. Boll. Soc. med.-chir. Catania **2**, 774 (1934).
- Magnus-Levy*: Multiple Myelome. Acta med. scand. (Stockh.) **92**, 217 (1938).
- Makitra* u. *Tyndal*: Der praktische Wert des Weltmannschen Koagulationsbandes für Diagnose und Prognose der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **84**, 265 (1934).
- Mancarella*: Il comportamento della reazione di Weltmann nel decorso del tifo. Clin. med. ital., N. s. **67**, 399 (1936).
- Mancke* u. *Margaronis*: Die klinische Bedeutung der modifizierten Takata-Reaktion für die Leberdiagnostik. Arch. Verdgskrkh. **58**, 298 (1935).
- u. *Sommer*: Die abgestufte Takata-Reaktion im Serum zur Diagnose von Leberkrankheiten. Münch. med. Wschr. **1936**, 1707.
- Mann*: The effects of complete and of partial removal of the liver. Medicine **6**, 419 (1927).
- Manzoni*: La reazione di Takata nelle affezioni delle vie biliari extraepatiche. Riforma med. **1935**, 1508.
- Markoff*: Die Reticuloendothelien des Knochenmarkes beurteilt durch die Sternalpunktion. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 530 (1937).

- Markolf*: Zur Theorie der Takata-Reaktion. Klin. Wschr. **1939 II**, 1389.
- Massobrio e Michaelis*: La siero-coagulazione di Weltmann nelle epatopatie in rapporto al quadro proteico del siero. Minerva med. **25**, 147 (1934).
- May*: Med. Klin. **1931**, 16. Zit. bei *Bing*.
- McFarlane*: The ultracentrifugal protein sedimentation diagram of normal human, cow and horse serum. Biochemic. J. **29**, 660 (1935).
- Medvei u. Paschkis*: Die Beeinflussung der Takata-Ara-Reaktion und des Koagulationsbandes durch Heparin. Klin. Wschr. **1933 II**, 1910.
- Melnick, Field jr. and Parnall jr.*: Significance of the albumin-globulin ratio of serum. Arch. int. Med. **66**, 295 (1940).
- Mills and Pritchard*: Multiple myeloma. Report of four cases, with hyperproteinemia in two. Arch. int. Med. **60**, 1069 (1937).
- Moers u. Hopp*: Beobachtungen über Veränderungen des Blutbildes und der Serumeiweißkörper bei der experimentellen (Masugi-) Nephritis des Kaninchens. Dtsch. Arch. klin. Med. **186**, 409 (1935).
- Moll*: Die blutstillende Wirkung der Gelatine. Wien. klin. Wschr. **1903**, 1215.
- Montalbano*: Sul valore clinico della reazione di Ucko. Fol. med. (Napoli) **24**, 134 (1938).
- Moravia*: Ricerche cliniche sulla cosiddetta reazione di Ucko. Arch. Pat. e Clin. med. **20**, 457 (1940).
- Morawitz*: Handb. der Biochemie des Menschen und der Tiere **4**, 96 (1925).
- Beobachtungen über den Wiederersatz der Bluteiweißkörper. Hofmeisters Beitr. **7**, 153 (1906).
- Zur Kenntnis der Entstehung des Fibrinogens. Arch. f. exper. Path. **58**, 141 (1908).
- u. *Rehn*: Zur Kenntnis der Entstehung des Fibrinogens. Arch. f. exper. Path. **58**, 141 (1908).
- Morrison and Dyde*. Zit. nach *Manson*: Tropical diseases, S. 120. London 1936.
- Moschocowitz*: Hypoproteinemia. J. amer. med. Assoc. **100**, 1086 (1933).
- Müller*: Über chemische Veränderungen des Knochenmarkes nach intraperitonealer Bakterieneinspritzung. Hofmeisters Beitr. **6**, 454 (1905).
- Über chemische Veränderungen des Knochenmarkes im Verlaufe von Immunisierungsvorgängen. Zbl. inn. Med. **1905**, 1257.
- Ergebnisse der Weltmannschen Serumkoagulationsreaktion bei luischen Erkrankungen. Z. klin. Med. **140**, 74 (1941).
- Naegeli*: Probleme des reticuloendothelialen Systems in klinischer Betrachtung. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 797.
- Nannini e Marani*: La siero-coagulazione di Weltmann nella tubercolosi pulmonare nei confronti con la velveita di sedimentazione delle emazie. Riv. Pat. e Clin. Tbc. **6**, 215 (1932).
- Napier*: A new serum test for Kala-Azar. Indian J. med. Res. **9**, 830 (1921).
- Indian med. Gaz. **56**, 338 (1921); **58**, 104 (1923); **62**, 362 (1927); **63**, 687 (1928); **64**, 669 (1929). Zit. bei *Bing*.
- Naumann*: Saturation of serum with CO₂. A simple test for hyperglobulinemia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **39**, 377 (1938).
- Nishida, Tomisawa u. Hayashi*: Studien über das Wesen des sogenannten Koagulationsbandes. Mitt. med. Akad. Kioto **18**, 499 (1936).
- Nolf*: Arch. internat. Physiol. **3** (1905/06). Zit. bei *Reimann, Medes and Fisher*.
- Noothoven van Goor*: Multiple Myelome und Leukämie. Z. klin. Med. **134**, 393 (1938).
- Nya u. Viglezio*: Riv. Clin. Milano **27**, 712 (1888). Zit. bei *Koranyi*.
- Oefelein*: Wirkungsmechanismus der Reaktion nach Takata-Ara und ihre praktische Bedeutung als Leberfunktionsprüfung. Klin. Wschr. **1935 I**, 56.
- Oliva e Pescarmona*: Ulteriore contributo clinico-sperimentale alle reazione di Takata. Arch. Sci. med. **60**, 273 (1935).
- Otto, Ji u. Fu*: Ergebnisse von 321 Serumuntersuchungen nach Takata-Staub-Jezler an 281 Kranken einer Tropenpraxis. Festschr. Nocht S. 433. 1937.
- Packalén*: Fall av multipla myelom. Nord. med. Tidskr. **16**, 1472 (1938).
- A case of myeloma with spontaneously crystallizing protein in blood serum and urine. Acta med. scand. (Stockh.) **100**, 1 (1939).

- Paschedag* u. *Püschel*: Über die Takata-Ara-Reaktion im Blute scharlachkranker Kinder. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1680.
- Pela*: La proteidemia. II. Parte speciale. *Arch. Pat. e Clin. med.* **18**, 155 (1938).
- Valore clinico della reazione di Takata-Ara. I. (Rivista sintetica.) *Arch. Pat. e Clin. med.* **22**, 147 (1941).
- Pellegrini* e *Barsini*: Il comportamento ed il significato della sieroreazione di Weltmann in alcuni stati morbosi. Ricerche sul comportamento della soglia elettrolitica della coagulo-flocculazione al calore degli essudati, trasudati e del liquido cefalorachidiano, normale e patologico. *Minerva med.* **25**, 152 (1934).
- Pennetti*: Le alterazioni proteiche del siero di sangue in corso di affezioni epatiche. *Riforma med.* **1935**, 859.
- Perlzweig*, *Delrue* and *Geschickter*: Hyperproteinemia associated with multiple myelomas. *J. amer. med. Assoc.* **40**, 755 (1928).
- Peters* and *Eisenman*: Serum proteins in diseases not primarily affecting cardiovascular system or kidneys. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 808 (1933).
- Plötner*: Das Serumeiweißbild, insbesondere die pathologischen Veränderungen der Albuminfraktion. *Z. exper. Med.* **107**, 717 (1940).
- Über die klinische Bedeutung der beim Verdünnen von Serum ausfallenden Serumeiweißkörper. *Klin. Wschr.* **1941 I**, 766.
- Podhradzky*: Experimentelle Untersuchungen über die Rolle des endokrinen Systems in der Regulation der Bluteiweißkörper. *Klin. Wschr.* **1940 II**, 1261.
- Poli*: Ricerche sull'emoproteinogenesi midollare. *Sperimentale* **93**, 455 (1939).
- e *Terroni*: Ricerche sull'emoproteinogenesi midollare in condizioni patologiche. *Clin. med. ital.*, N. s. **71**, 543 (1940).
- Pongor*: Über die Weltmannsche Reaktion. *Z. Tbk.* **73**, 193 (1935).
- Über die Takata-Reaktion. *Beitr. Klin. Tbk.* **78**, 758 (1931).
- Presti-Semineiro*: *Arch. Méd. Enf.* **31**, 407 (1928). *Zit. bei Bing.*
- Purper*: Die klinische Bedeutung des Weltmannschen Koagulationsbandes. *Münch. med. Wschr.* **1935**, 1124.
- Quemener*: *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **20**, 600 (1927).
- Rappolt*: Die modifizierte Takata-Reaktion bei Lebererkrankungen. *Münch. med. Wschr.* **1935**, 253.
- Rathéry* et *Ferroir*: La réaction de Takata, sa valeur diagnostique et pronostique dans les affections du foie. *Paris méd.* **1936**, 83.
- — La réaction de Takata dans les affections hépatiques et rénales. *C. r. Soc. Biol. Paris* **122**, 1198 (1936).
- Recht*: Über die Leberfunktion und die Bedeutung der Takata-Reaktion bei Erkrankungen des Säuglings- und Kindesalters. *Z. Kinderheilk.* **57**, 419 (1935).
- Über die Theorie der Takata-Reaktion. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1006.
- Reimann*: Hyperproteinemia as a cause of autohemagglutination. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1411 (1932).
- *Medes* and *Fisher*: The origin of the blood proteins. *Fol. haemat. (Lpz.)* **52**, 187 (1934).
- Renato* e *Marco*: Il comportamento proteico del siero di sangue nell'ipertensione arteriosa. *Clin. med. ital.*, N. s. **69**, 279 (1938).
- Reymann*: Untersuchungen über die pathologische Globulinsteigerung. *Z. Immun. forsch.* **41**, 209, 265 u. 284 (1924).
- Rohr*: Bluteiweißkörper und Knochenmarksreticulum. *Helvet. med. Acta* **5**, 544 (1938).
- Roeloffs*: Die Bedeutung des Weltmannschen Koagulationsbandes für die Tumordiagnose. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1802.
- Röhrs* u. *Kohl-Egger*: Die Takata-Ara-Reaktion. Praktische Ergebnisse. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **101**, 1 (1928).
- Rosegger*: Die klinische Verwertbarkeit des Weltmannschen Koagulationsbandes in Gemeinschaft mit der Takata-Reaktion. *Med. Welt* **1937**, 384.
- Klinische Erfahrungen mit dem Weltmannschen Koagulationsband. *Z. klin. Med.* **134**, 495 (1938).
- Experimentelle Beeinflussbarkeit des Weltmannschen Koagulationsbandes. *Z. klin. Med.* **135**, 441 (1939).

- Rosegger*: Das Weltmannsche Hitzeoagulationsband. Erg. inn. Med. **57**, 183 (1939).
- Rosenow*: Über die klinische Verwertbarkeit der Serumhitzeoagulation. Klin. Wschr. **1922 II**, 1694.
- Rubino*: Sui rapporti tra sieroreazione di Weltmann e colesterinemia. Bull. Soz. med. clin. Catania **4**, 543 (1936).
- Rusznjak*: Plasmaeiweiß und Ödem. In *Bennhold-Kylin-Rusznjak*: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden und Leipzig: Th. Steinkopff 1938.
- *Barat* u. *Kürthy*: Z. klin. Med. **98**, 337 (1924). Zit. bei *Rusznjak*.
- Sacchetti*: La reazione di Ucko nelle epatopatie. Diagnostica e Tecnica Labor. **9**, 705 (1938).
- Scherleitner*: Beiträge zur Serumkoagulation nach Weltmann. Wien. med. Wschr. **82**, 1276 (1932).
- Schilling*: Theorie, Praxis und Ergebnisse der unspezifischen Diagnose der Krankheit (unspezifischer Status). Z. klin. Med. **112**, 596 (1930).
- Schindel*: Zum Mechanismus der Reaktion nach Takata-Ara. Klin. Wschr. **1934 I**, 221.
- u. *Barth*: Die Bedeutung der Takata-Reaktion für die Diagnose der Lebererkrankungen in ihrem Verhältnis zur Galaktose- und Bilirubinbelastung. Klin. Wschr. **1934 II**, 1329 u. 1355.
- Schneiderhaur*: Das Koagulationsband nach Weltmann und seine Stellung in der Klinik. Wien. klin. Wschr. **1933**, 390.
- Die Takata-Ara-Reaktion bei Lungentuberkulose (mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zum Koagulationsband und zur Senkungsreaktion). Beitr. Klin. Tbk. **88**, 861 (1936).
- Schreuder*: Der Mechanismus der Takata-Ara-Reaktion. Klin. Wschr. **1936 I**, 630.
- Schultz* and *Rose*: The formol-gel reaction in rheumatic fever: An aid in the diagnosis of active carditis. Public Health Rep. **1939**, 248.
- Seiler* u. *Rehn*: Über die Takata-Reaktion im Blutserum. Z. exper. Med. **100**, 736 (1937).
- Sia* and *Wu*: Chin. med. J. **35**, 527 (1921). Zit. bei *Bing*.
- Signorelli*: Il rapporto siero-albumine e siero-globuline quale indice diagnostico e prognostico nelle epatiti croniche con ascite. Riv. Clin. med. **32**, 709 (1939).
- Skouge*: Der Wert der Takata-Ara-Reaktion und der Koagulationsbandbestimmung bei Leberkrankheiten. Klin. Wschr. **1933 I**, 905.
- Sommer*: Unsere Erfahrungen mit der Takata-Reaktion an 585 Fällen von Gelbsucht. Münch. med. Wschr. **1937**, 1979.
- Spackmann*: Brit. med. J. **2**, 266 (1921). Zit. bei *Bing*.
- Starlinger* u. *Winands*: Z. exper. Med. **60**, 138 (1928). Zit. bei *Keilhack*.
- Staub*: Über funktionelle Leberdiagnostik. Schweiz. med. Wschr. **59**, 308 (1929).
- u. *Jezler*: Kolloidreaktion im Serum: Beitrag zum Mechanismus der Takata-Reaktion. Klin. Wschr. **1935 II**, 1638.
- Storz* u. *Schlungbaum*: Humorale (kolloide) Zustände als Konstitutionsmerkmale. Z. klin. Med. **124**, 517 (1933).
- — Ein klinischer Beitrag zur Pathologie der Blutgerinnung. Klin. Wschr. **1933 I**, 184.
- Takata*: Über eine kolloidchemische Serodiagnostik der Lungenentzündung. Verh. d. 6. Kongr. der Eastern Assoc. of tropical med. Tokio 1925.
- Über die Takata-Reaktion im Blut. Monographie Kobe. 1935.
- Takeshita*: Über die pathologischen Veränderungen der Serumeiweißfraktionen und die Beziehungen zwischen ihnen und den Bilirubinreaktionen im Blutserum. Mitt. med. Akad. Kioto **6**, 2745 (1932).
- Tannenholz*: The Takata serum reaction as a diagnostic and prognostic aid in syphilidology and dermatology. Amer. J. Syph. **17**, 352 (1933).
- Taran* and *Lipstein*: The Takata-Ara reaction in the amyloidosis. L. Labor. a. clin. Med. **24**, 479 (1939).
- Teufel*: Der diagnostische Wert der Serumkoagulation nach Weltmann. I. Mitt. Wien. Arch. inn. Med. **28**, 305 u. 415 (1936).
- Der diagnostische Wert der Serumkoagulation nach Weltmann. II. Mitt. Wien. Arch. inn. Med. **29**, 37 u. 297 (1936).

- Teufl*: Diagnose des Coronarinfarktes und Serumkoagulation nach Weltmann. Wien. klin. Wschr. **1937**, 58.
- Die Bedeutung des Weltmannschen Koagulationsbandes für die Tumordiagnose. Klin. Wschr. **1937 I**, 135.
- Vereinfachte Technik der Weltmannschen Serumkoagulation. Med. Klin. **1937**, 237.
- 10 Jahre praktische Erfahrung mit der Weltmannschen Serumkoagulation. Med. Klin. **1940**, 270.
- Tischendorf*: Über die Veränderungen von Knochenmark und Blutbildung bei Leber- und Gallenleiden. Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 261 (1938).
- Troisier et Bariety*: Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris **1934**, 522. Zit. bei *Bing*.
- Tschilow*: Untersuchungen über das Koagulationsband nach Weltmann unter besonderer Berücksichtigung der Malaria. Wien. klin. Wschr. **1931**, 1164.
- Ucko*: Réaction de précipitation par le mercure dans le sérum des hépatiques. C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 534 (1935).
- Zum Mechanismus der Reaktion nach Takata-Ara. Klin. Wschr. **1935 I**, 468.
- Zum Mechanismus der Reaktion nach Takata-Ara. Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von Schindler in dieser Wochenschrift 1934, 221. Klin. Wschr. **1935 I**, 468.
- Untersuchungen zum Mechanismus der Takata-Reaktion (Leber- und Eiweißstoffwechsel). Klin. Wschr. **1936 II**, 1074.
- The importance of the serum proteins for the result of the Takata reaction. Acta med. scand. (Stockh.) **97**, 557 (1938).
- Undritz*: Die Plasmazellen im Tierreich und ihre zunehmende Bedeutung als Drüsenzellen für die Bildung der Bluteiweißkörper. Helvet. med. Acta **5**, 548 (1938).
- Vigada e Montanari*: La reazione di Takata nelle malattie del fegato. Riforma med. **50**, 208 (1934).
- Voigtländer*: Untersuchungen über die Serumkoagulation von Weltmann bei Lungentuberkulose. Klin. Wschr. **1934 II**, 1718.
- Vollmann*: Über vergleichende Untersuchungen zwischen der Weltmannschen Serumkoagulation mit der vereinfachten Technik nach Dr. Teufl und der Blutsenkung. Diss. Marburg 1938.
- de Vries*: Over de reactie van Takata-Jezler en haar variant de reactie van Mancke-Sommer over de formogelreactie, en over het verband dezer reacties met de globuline-fracties van het blood. Diss. Amsterdam 1938.
- On the connection between the Takata-Jezler reaction and its variant, the Mancke-Sommer reaction, and the globulin fractions of the blood. Acta med. scand. (Stockh.) **98**, 95 (1938).
- On the connection between the formogel reaction and the blood proteins. Acta med. scand. (Stockh.) **99**, 425 (1939).
- van Waveren*: Über Hypoproteinämie und die Genese der Serumeiweißkörper. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1941**, 1055.
- Wayburn and Cherry*: The Takata reaction in the blood serum. Amer. J. digest. Dis. **5**, 231 (1938).
- Weingärtner*: Die Takata-Reaktion (Modifikation Oefelein) im Vergleich mit der Blutkörperchensenkung als Wertmesser zur Aktivitätsdiagnose der Lungentuberkulose. Mschr. Kinderheilk. **88**, 46 (1941).
- Weltmann*: Über die Spiegelung exsudativ-entzündlicher und fibröser Vorgänge im Blutserum. Med. Klin. **1930**, 240.
- u. *Medvei*: Untersuchungen über die Serumkoagulation. Z. klin. Med. **118**, 670 (1931).
- u. *Paula*: Die Beurteilung der Lungentuberkulose nach Senkung, Blutbild und Koagulationsband. Z. klin. Med. **118**, 644 (1931).
- u. *Sieder*: Die Bedeutung des Koagulationsbandes für die Diagnose der Leberkrankheiten. Wien. Arch. inn. Med. **24**, 321 (1934).
- Westergren, Juhlin-Dannfelt and Schnell*: Plasmaeiweiß und Leukocyten. Acta med. scand. (Stockh.) **77**, 469 (1932).
- *Theorell* u. *Widström*: Z. exper. Med. **75**, 668 (1931). Zit. bei *Reichel*.
- Whipple and Hurwitz*: Fibrinogen of the blood as influenced by the liver necrosis of chloroform poisoning. J. of exper. Med. **13**, 136 (1911).

- Wintrobe and Buell*: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynauds disease. *Bull. Hopkins Hosp.* **52**, 156 (1933).
- Wu*: A new colorimetric method for the determination of plasma proteins. *J. of biol. Chem.* **51**, 33 (1922).
- Wuhrmann*: Nephrose—Nephritis. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 529.
- u. *Leuthardt*: Takata-Reaktion und Bluteiweißfraktionen. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 409.
- Wunderly*: Über die Beziehung vom Feinbau einzelner Proteinbausteine zu ihrer eiweiß-chemischen Wirkung. *Klin. Wschr.* **1942 II**, 621.
- u. *Wuhrmann*: Das Nephelogramm des Hitzekoagulationsbandes nach Weltmann. Klinische Bedeutung und Beziehung zur Takata-Ara-Reaktion. *Klin. Wschr.* **1941 I**, 564.
- Zambrano*: Sul valore delle siero-coagulazione di Weltmann nei bambini tubercolotici. *Pediatrics* **40**, 1279 (1932).
- Zemplén*: Über den klinischen Wert und die theoretischen Grundlagen der Takata-Reaktion. *Z. klin. Med.* **133**, 588 (1938).
- Über die klinische Brauchbarkeit der Aktivitätsreaktion nach Takata (Fuchsinzahl). *Z. klin. Med.* **134**, 93 (1938).

I. Einleitung.

Durch die Einführung verschiedener, meist als pathologische Eiweißreaktionen bezeichneter Untersuchungsmethoden hat die klinische Diagnostik in den letzten beiden Jahrzehnten eine wesentliche Bereicherung erfahren. Im allgemeinen versteht man unter diesen Reaktionen sowohl die Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten wie zahlreiche Methoden der Ausfällung des Eiweißes im Blutserum. Strenggenommen kann man von einer pathologischen Eiweißreaktion nur dann sprechen, wenn ein abnormes Verhalten der Eiweißkörper gegenüber bestimmten physikalischen und chemischen Maßnahmen vorliegt. Es ist daher nicht absolut richtig, wie das neuerdings *Kylin* getan hat, die Blutsenkungsbestimmung unter die eigentlichen pathologischen Eiweißreaktionen einzureihen, da es sich nicht um eine krankhafte Reaktion der Eiweißkörper, sondern der roten Blutkörperchen handelt, deren Sedimentierungsgeschwindigkeit verändert ist. Daß die Ursache für die Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit in Veränderungen des Bluteiweißes zu suchen ist, spielt dabei keine Rolle. Allerdings sind die primären Störungen des Eiweißstoffwechsels bei der Senkungsbestimmung und den Eiweißreaktionen prinzipiell gleich oder ähnlich, so daß gewisse Parallelen zwischen den beiden Untersuchungsmethoden nicht abzuleugnen sind. Aus diesem Grunde muß auch bei einer Bearbeitung der Eiweißreaktionen im Blutserum die Bestimmung der Blutsenkung immer wieder herangezogen werden, obwohl sie im Gegensatz zu ihnen nicht im Serum, sondern im Plasma vorgenommen wird.

Unter den eigentlichen pathologischen Eiweißreaktionen im Blutserum sind im strengen Sinne des angewandten Begriffes nur Methoden zu verstehen, bei denen ein abnormes Reagieren von Serumeiweißkörpern nachzuweisen ist. Diese Definition bedeutet nicht unbedingt, daß die Eiweißstoffe selbst verändert sind. Vielmehr kann der abweichende Ausfall der Reaktionen theoretisch auf drei verschiedenen Ursachen beruhen:

1. Es liegt eine rein quantitative Veränderung des normalen Serumeiweißes vor. Dabei kommen zwei Möglichkeiten in Betracht:

a) Es findet sich eine Vermehrung oder Verminderung des Gesamtserumeiweißes bei gleichbleibendem Verhältnis der einzelnen Unterfraktionen zueinander in Form einer Hyperproteinämie bzw. Hypoproteinämie.

b) Die Höhe des Serumeiweißspiegels ist normal, dagegen sind die Mengen der einzelnen Unterfraktionen verändert entweder im Sinne einer Hyperglobulinämie infolge einer Vermehrung des Euglobulins oder des Pseudoglobulins I und II bei gleichzeitiger Hypalbuminämie oder umgekehrt im Sinne einer Hypoglobulinämie mit Hyperalbuminämie.

2. Die Zusammensetzung des Serumeiweißes zeigt qualitative Veränderungen in der Form, daß neben den normalen Eiweißkörpern noch pathologische Eiweißsubstanzen auftreten, die dem Gesamteiweiß ein abnormes Verhalten aufprägen.

3. Das Serumeiweiß zeigt weder quantitative noch qualitative Abweichungen, seine Eigenschaften werden jedoch durch andere, nichteiweißartige Stoffe des Blutserums verändert. Dabei kann es sich handeln:

a) um eine Zunahme oder Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration;

b) um eine Vermehrung oder Verminderung von auch normalerweise im Serum kreisenden Substanzen;

c) um pathologische Stoffe, die unter normalen Verhältnissen nicht im Blutserum auftreten.

Ob die erwähnten Veränderungen tatsächlich als Ursachen der pathologischen Eiweißreaktionen und welche von ihnen für die einzelnen Methoden in Betracht kommen, kann erst später an Hand der in der Literatur veröffentlichten und der hier mitgeteilten eigenen Resultate erörtert werden. So klar die Bedeutung der pathologischen Eiweißreaktionen für die klinische Diagnostik ist, so unsicher ist im einzelnen ihr Entstehungsmechanismus. Um einer Aufklärung der Ursachen für das pathologische Verhalten der Eiweißkörper näherzukommen, wurden daher nochmals eingehende Untersuchungen mit einer Bestimmung des Serumeiweißbildes und einem Vergleich der wichtigeren Eiweißreaktionen angestellt.

II. Die verschiedenen pathologischen Eiweißreaktionen.

Die seit dem Jahre 1925 von verschiedenen Seiten angegebenen Methoden sind recht zahlreich. Sie haben ja nach ihrer technischen Ausführbarkeit und diagnostischen Brauchbarkeit mehr oder weniger Eingang in die Klinik gefunden. Es handelt sich dabei um die folgenden Eiweißreaktionen:

- | | |
|---|---|
| 1. Die Sublimatfuchsinreaktion nach <i>Takata</i> . | 9. Die Formolstibosenreaktion nach <i>Nattan-Larrier</i> und <i>Grimard-Richard</i> . |
| 2. Die Formolgelreaktion nach <i>Gaté</i> und <i>Papacostas</i> . | 10. Die Sulfarsenolreaktion nach <i>Camino-petros</i> . |
| 3. Die Formolleukogelreaktion nach <i>Napier</i> . | 11. Die Hitzekoagulationsprobe nach <i>Weltmann</i> . |
| 4. Die Verdünnungsreaktion nach <i>Brahmachari</i> . | 12. Die Magnesiumchloridreaktion nach <i>Bauer</i> . |
| 5. Die Verdünnungsreaktion nach <i>Plötner</i> . | 13. Die Serumgoldsolreaktion nach <i>Bauer</i> . |
| 6. Die Hämolysereaktion nach <i>Ray</i> . | 14. Die Natriumsulfatreaktion nach <i>Keilhack</i> . |
| 7. Die Kohlensäurereaktion nach <i>Naumann</i> . | |
| 8. Die Antimonreaktion nach <i>Chopra</i> . | |

Eine Darstellung der Technik der einzelnen Methoden ist überflüssig, jedoch muß kurz auf das Prinzip der Reaktionen eingegangen werden, um etwa vorhandene Gemeinsamkeiten oder Unterschiede herauszuarbeiten. Die ursprünglichen Angaben der obengenannten Autoren sind dabei von zahlreichen Forschern später wieder modifiziert worden, ohne daß das Prinzip der Eiweißproben eine wesentliche Veränderung erfahren hätte, so daß sich die Darstellung der Modifikationen hier erübrigt.

Die von *Takata* im Jahre 1925 als erste eigentliche Eiweißreaktion veröffentlichte Sublimatfuchsinprobe beruht auf der Fällung einer Quecksilber-eiweißverbindung aus dem Serum nach Zusatz von Natriumcarbonat und Sublimatfuchsin in einer Reihe zunehmender Serumverdünnungen. Im Grunde liegt also eine Ausflockung bestimmter, unter normalen Verhältnissen gelöst bleibender Eiweißkörper vor. Die Eiweißfällung kann dabei in den höheren oder niedrigeren Serumkonzentrationen erfolgen, meist tritt sie in den mittleren Verdünnungen ein. Die *Takatasche* Reaktion hat in der geringfügigen Modifikation von *Jezler* Einzug in die Klinik gehalten und ist wohl die am weitesten verbreitete pathologische Eiweißreaktion geworden.

Die Formolgelproben werden grundsätzlich in zwei verschiedenen Arten angewandt. Sie sind durch eine Gelbildung des vorher flüssigen Serums charakterisiert. Die von *Gaté* und *Papacostas* ursprünglich angegebene Formolgelreaktion ist positiv, wenn der Zusatz von 2 Tropfen einer 40proz. neutralisierten Formaldehydlösung bei Zimmertemperatur eine Verfestigung des Serums innerhalb 3–24 Stunden bewirkt. Bei der zweiten Art der Reaktion, der Formolleukogelprobe nach *Napier*, wird bereits die Trübung des Serums innerhalb 24 Stunden als positiv gewertet. In beiden Fällen handelt es sich um eine Überführung von kolloidal gelösten Eiweißkörpern in den Zustand des Gels in Form eines festen gallertigen oder eines weißlichen trüben Niederschlags. Eine ähnliche Reaktion haben *Fox* und *Mackie* sowie *Kürten* angegeben, sie sind nur in der Konzentration des Formalins, in der Ablesezeit und in den Temperaturen von den obengenannten Autoren abgewichen.

Die Verdünnung von Blutserum mit destilliertem Wasser bewirkt eine Trübung, die wahrscheinlich auf der Fällung von Eiweißstoffen beruht. *Brahmachari* hat diese Reaktion erstmalig ausgeführt, wobei er ein Volum Serum mit zwei Volumina Wasser vermischte („precipitate test“) oder Serum mit Wasser vorsichtig überschichtete („ring test“). Die Verdünnungsprobe fällt schon in den meisten Normalseren positiv aus, so daß eine Abgrenzung gegenüber den pathologischen Seren oft schwierig ist. Aus diesem Grunde hat wahrscheinlich die Reaktion auch keine Verbreitung in der Klinik erfahren. *Plötner* suchte die Trübung durch Verdünnung des Serums auf 1:100 mit Hilfe der Nephelometrie quantitativ zu erfassen. Die neue Methode der Trübwertbeurteilung bedarf noch weiterer Bearbeitung und ist an einem großen Material noch nicht geprüft worden. Bei der Hämolysereaktion nach *Ray* handelt es sich um den gleichen Vorgang einer Serumeiweißfällung in destilliertem Wasser. Die Methode besteht darin, daß 2 Tropfen Vollblut in 20 Tropfen destillierten Wassers gegeben werden, wobei im pathologischen Serum eine Trübung, im normalen eine Hämolyse eintritt. Schließlich hat *Naumann* noch vorgeschlagen, nach einer Verdünnung des Serums auf 1:10 eine Sättigung mit CO_2 vorzu-

nehmen. Nach 5–10 Minuten tritt bei positivem Ausfall eine mehr oder weniger starke Eiweißflockung ein.

Die Antimonreaktion nach *Chopra* stellt eine Ausfällungsmethode des Serumeiweißes mit einem Schwermetallsalz dar. Bei der Formolstibosenreaktion, die *Nattan-Larrier* und *Grimard-Richard* angegeben haben, findet wahrscheinlich eine kombinierte Fällung des Serumeiweißes durch Formalin und Antimon statt. An Stelle des Antimonsalzes wird bei der Reaktion von *Caminopetros* eine Arsenschwefelverbindung zur Ausflockung der Eiweißkörper benutzt. Sämtliche drei Reaktionen haben bisher keine stärkere Verbreitung gefunden, so daß über ihre praktische Bedeutung noch wenig ausgesagt werden kann.

Auf einem anderen Prinzip der Eiweißausfällung beruht die Bestimmung des Koagulationsbandes nach *Weltmann*, die eine Hitzekoagulation des Serumeiweißes nach Elektrolytzusatz darstellt. Dabei wird als Salz Calciumchlorid in steigender Verdünnung angesetzt. Die normale Reaktion, die eine Ausflockung in den ersten 6–7 Röhrchen zeigt, kann in zwei entgegengesetzten Richtungen im Sinne einer Verlängerung oder einer Verkürzung abweichen, d. h. die Eiweißfällung tritt in weniger oder mehr als 6 bzw. 7 Röhrchen auf.

Auch die Magnesiumchloridreaktion nach *Bauer* ist eine Hitzekoagulationsprobe. Vielleicht dient das Magnesiumchlorid wie das Calciumchlorid bei dem Koagulationsphänomen nach *Weltmann* als Salz, das die für die Ausfällung der Eiweißkörper notwendige Elektrolytschwelle bildet. Eine neue Reaktion von *Bauer* besteht in einer Modifikation der im Liquor durchgeführten Goldsolreaktion für die Anwendung im Blutserum. Wahrscheinlich handelt es sich ähnlich wie bei der *Takata*-Probe um die Fällung einer Schwermetall-Eiweiß-Verbindung, einer Verbindung zwischen Gold und Eiweiß.

Um der Frage, ob das Zustandekommen einiger der genannten Reaktionen, wie von verschiedenen Seiten behauptet worden ist, einer Euglobulinvermehrung zugeschrieben werden muß, weiter nachzugehen, wurde eine neue einfache Eiweißreaktion ausgearbeitet, die mit Sicherheit nur auf einer Euglobulinfällung beruht. Dabei wurde der Gedanke zugrunde gelegt, daß die übliche Abtrennung der am leichtesten ausfallenden Unterfraktion des Serumeiweißes mit 14proz. Natriumsulfat einen sicheren Anhaltspunkt dafür ergibt, ob eine der anderen Reaktionen tatsächlich auf die Erhöhung des Euglobulinspiegels zurückzuführen ist. Bei der Natriumsulfatreaktion werden mit einer 14proz. Lösung nur die als Euglobulin bezeichneten Eiweißstoffe niedergeschlagen, während das Pseudoglobulin und das Albumin gelöst bleiben. Die quantitative Zusammensetzung des Serumeiweißes spielt dabei, abgesehen vom absoluten Euglobulinwert, keine wesentliche Rolle. Liegt der Euglobulinspiegel hoch, so fällt die Trübung oder Flockung stark, ist er niedrig, so fällt sie schwach aus. In jedem Falle besteht der Niederschlag nur aus Euglobulin. Wenn nun eine der anderen Eiweißreaktionen mit Recht auf eine Erhöhung der Euglobulinfraktion zurückgeführt wird, so muß zwangsläufig bei einem positiven Ausfall dieser Probe auch die Natriumsulfatfällung deutlich ausgesprochen sein.

Zur praktischen Durchführung mußte die Reaktion so gestaltet werden, daß bei einem normalen Euglobulinspiegel, worunter Werte von weniger als 1 g%

verstanden werden, keine oder nur eine geringe Niederschlagsbildung zustande kommt, während bei einer Vermehrung des höhermolekularen Globulinanteils eine deutliche Eiweißfällung stattfinden muß. Zahlreiche Voruntersuchungen mit den verschiedensten Verdünnungen haben zu einer brauchbaren Methode geführt, deren Technik im folgenden kurz beschrieben wird, da sie bis jetzt noch nicht veröffentlicht worden ist.

Es wird eine Reihe von 7 kleinen Reagensgläsern angesetzt. In das erste Röhrchen werden 2 ccm abzentrifugierten reinen Blutserums eingebracht, von dem in das zweite Gläschen 0,5 ccm, in das dritte 0,4 ccm, in das vierte 0,3 ccm, in das fünfte 0,2 ccm und in das sechste 0,1 ccm überpipettiert werden. Danach wird zu den absteigenden Serumengen umgekehrt eine ansteigende Menge von destilliertem Wasser zugegeben, und zwar in das zweite Röhrchen 0,1 ccm, in das dritte Röhrchen 0,2 ccm, in das vierte 0,3 ccm, in das fünfte 0,4 ccm und in das sechste 0,5 ccm. Ebenso werden in das siebente Röhrchen, das überhaupt kein Serum enthält und als Kontrolle dient, 0,5 ccm destilliertes Wasser eingebracht. Dann wird der Inhalt sämtlicher Gläser gut durchgeschüttelt und aus jedem je 0,1 ccm der Mischung in eine zweite Reihe von 7 Reagensgläsern überführt. Im ersten Glase findet sich dann also reines Blutserum, im zweiten eine Serumverdünnung von 5 : 6, im dritten von 4 : 6, im vierten von 3 : 6, im fünften von 2 : 6, im sechsten von 1 : 6 und schließlich im siebenten Glas reines destilliertes Wasser. In jedem der 7 Gläser werden 3 ccm einer 14proz. Natriumsulfatlösung zu den 0,1 ccm der zunehmenden Serumverdünnung hinzugefügt, die Mischung wird dann wieder gut durchgeschüttelt. Das Ergebnis wird nach 3 Stunden abgelesen. Dabei findet sich im normalen Serum überhaupt keine Trübung oder nur eine ganz leichte Trübung in den ersten 3 Röhrchen. Als positiv wird jede Reaktion angesehen, bei der nach 3 Stunden eine über das dritte Röhrchen hinausgehende Trübung oder Ausflockung festzustellen ist. Bei längerem Stehen bis zu 24 Stunden trübt sich bei normalen Seren manchmal auch der Inhalt des 4. bis 6. Röhrchens, weshalb eine Ablesung nach längerem Intervall als 3 Stunden nicht empfohlen wird. Wenn umgekehrt sofort nach dem Zusatz des Eiweißfällungsmittels eine Ausflockung in mehr oder weniger Röhrchen, meist in den ersten 3—4 Röhrchen auftritt, so ist die Reaktion als positiv zu werten, da sich dann nach 3 Stunden immer eine deutliche Niederschlagsbildung über das dritte Röhrchen hinaus findet. Der verschieden starke Ausfall der Reaktion wird am besten nach dem Grade und der Zeit der Ausflockung beurteilt. Eine sofortige Flockung oder starke Trübung in allen 6 Röhrchen wird mit + + +, eine starke Flockung in allen oder fast allen Röhrchen nach 3 Stunden mit + +, eine noch deutliche Niederschlagsbildung in den ersten 3—4 Röhrchen nach der gleichen Zeit mit + bezeichnet.

Die Stärke des Niederschlags hängt im wesentlichen von der Menge des Euglobulins ab. Um den Unterschied zwischen negativem und positivem Ausfall der Reaktion bei niedrigem bzw. hohem Euglobulinspiegel stärker hervortreten zu lassen, wurde nicht eine gleichmäßig zunehmende, sondern eine schnell ansteigende Verdünnung gewählt. Die Serumkonzentrationen betragen nach Zusatz des Fällungsmittels in den einzelnen 6 Röhrchen also 1 : 30, 1 : 36, 1 : 45, 1 : 60, 1 : 90 und 1 : 180. Dadurch steigt die Zahl der negativen Ausfälle bei nur geringen Erhöhungen des Euglobulinwertes im Blut, andererseits spricht

aber eine deutliche Ausflockung in den starken Verdünnungen für eine erhebliche Zunahme des Euglobulins, wie sie sich nur in pathologischen Fällen findet. Daß der Ausfall der Natriumsulfatreaktion in erster Linie der Höhe des Euglobulin-spiegels parallel geht, zeigt die folgende Tabelle, in der der Grad der Niederschlagsbildung und der Euglobulinwert bei 27 Fällen der weiter unten veröffentlichten Tabelle 2 nebeneinander aufgeführt werden.

Tabelle 1.

Fall Nr.	Flockungs- grad	Euglobulin- wert g%	Fall Nr.	Flockungs- grad	Euglobulin- wert g%	Fall Nr.	Flockungs- grad	Euglobulin- wert g%
5b	—	0,18	5a	—	0,50	48	+	0,89
47	—	0,21	17	(+)	0,57	50	++	1,02
42b	—	0,24	44	(+)	0,58	18	++	1,10
37	—	0,25	46	(+)	0,58	45a	++	1,41
58	—	0,35	42a	(+)	0,62	60	++	1,41
16	—	0,35	51	(+)	0,62	59	++	1,55
6	—	0,41	27	+	0,74	45b	++	1,62
43b	—	0,42	35	+	0,75	43a	++	1,69
41	(+)	0,45	23	+	0,87	57	+++	2,18

Eine sofortige, sehr starke Ausflockung kommt erst zustande, wenn der Euglobulinwert auf über 1,5 g% ansteigt. Bei Werten zwischen 1,0 und 1,5 g% findet sich eine noch deutliche Ausflockung nach 3 Stunden. Auch Werte zwischen 0,7 und 1,0 g% gehen noch mit einer Niederschlagsbildung in den ersten Röhrchen, meist allerdings nach längerer Zeit, einher. Eine leichte Trübung in den Anfangsröhrchen oder ein völliges Fehlen der Flockung wird erst bei Werten unter 0,7 bzw. 0,5 g% Euglobulin festgestellt. Die Bezeichnungen +++ bedeuten danach eine starke Erhöhung, ++ einen noch deutlichen pathologischen Anstieg, + einen hohen, aber noch innerhalb der normalen Grenze liegenden Wert und (+) sowie — niedrige oder sehr niedrige Werte des Euglobulins.

Im Gegensatz zu den übrigen pathologischen Eiweißreaktionen, deren Mechanismus kompliziert und daher nur zum Teil geklärt ist, handelt es sich bei der Natriumsulfatreaktion um eine in ihrer Entstehung relativ einfache Methode, deren positiver Ausfall allein oder ganz vorwiegend allein auf eine Euglobulinvermehrung zurückgeführt werden muß.

Die genauere Betrachtung sämtlicher kurz beschriebenen Methoden läßt eine gemeinsame Basis aufdecken. Bei allen pathologischen Eiweißreaktionen liegt eine Ausflockung von Eiweißkörpern des Blutserums vor, die normalerweise überhaupt nicht oder unter anderen Umständen eintritt. Dieser Reaktionsmechanismus ist auf eine Grundeigenschaft, nämlich die der Koagulationsfähigkeit, zurückzuführen, die allen Kolloiden, also auch den Eiweißkörpern, zukommt. Unter bestimmten Bedingungen gehen die Serumeiweißstoffe vom Sol- in den Gelzustand über, und zwar immer dann, wenn sie ihre elektrische Ladung verlieren. Das geschieht entweder durch Erhitzung wie bei der *Weltmannschen* und *Bauerschen* Reaktion, durch Schwermetallsalzzusatz wie bei den Methoden von *Chopra*, von *Nattan-Larrier* und *Grimard-Richard* sowie von *Caminopetros*, in Kombination mit Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration wie bei der *Takata*-Reaktion, durch Verschiebungen des p_{H} -Wertes allein wie bei

der Reaktion nach *Naumann*, durch Anwendung von Formaldehyd bei der Reaktion nach *Gaté* und *Papacostas* sowie nach *Napier* oder schließlich durch Aussalzung mit einem Leichtmetallsalz wie bei der zuletzt näher beschriebenen Methode von *Keilhack*. Bei der Verdünnung des Serums mit destilliertem Wasser, wie es in den Methoden von *Brahmachari*, *Ray* sowie *Plötner* vorgenommen wird, liegt ebenfalls eine Ausflockung vor, bei der jedoch wahrscheinlich nur das in Wasser unlösliche Euglobulin ausfällt, während die übrigen Serumeiweißkörper in Lösung bleiben. Die Aussalzung mit einem Leichtmetallsalz und die einfache Verdünnung stellen reversible Vorgänge dar, so daß dabei das ausgeflockte Eiweiß wieder aufgelöst werden kann. Bei allen anderen Methoden dagegen ist eine Denaturierung der gefällten Eiweißkörper eingetreten, wobei die Koagulation nicht mehr reversibel ist. Die Ausfällung des Eiweißes scheint in einer gewissen Verdünnung des Serums am leichtesten zu erfolgen. *Dirr* und *Logel* haben darauf hingewiesen, daß die optimale Flockungsbereitschaft etwa bei einer Serumverdünnung von 1 : 50 liegt. Die günstigeren Fällungsbedingungen unter diesen Umständen sprechen dafür, daß eine Veränderung der Molekülgröße eintritt. Die Ergebnisse der Untersuchungen von *MacFarlane* sind vielleicht so aufzufassen, daß die Globuline in einer Mischung mit Albuminen, wie sie im natürlichen Serum vorliegt, von den letzteren desaggregiert werden. *MacFarlane* stellte nämlich fest, daß im normalen Serum nach der Bestimmung der Eiweißfraktionen mit der Ultrazentrifuge zum größeren Teil Albumine vorhanden sind, während sich nach einer Verdünnung des Serums mit physiologischer Kochsalzlösung deutlich mehr Globuline finden. Zu einem ähnlichen Resultat gelangte *Hardy*, der unverdünntes Serum durch ein poröses Tonfilter gab und im Filtrat fast das ganze Eiweiß, dagegen nach Verdünnung des Serums nur einen kleinen Teil des ursprünglichen Eiweißes wiederfand. Durch die Verdünnung hat also wahrscheinlich die Größe der einzelnen Eiweißmoleküle zugenommen. Damit wird auch die Flockungsbereitschaft größer. Rein empirisch haben die verschiedenen Autoren der pathologischen Eiweißreaktionen bei der Ausfällung bestimmte Verdünnungen angewandt, die die eben erwähnte günstige Ausflockung der Eiweißkörper garantieren. *Takata* nahm eine Verdünnung auf 1 : 50 bei der Bestimmung der Flockungszahl vor. Auch *Weltmann* verdünnte bei seiner Reaktion das Serum auf 1 : 50. Bei einer derartigen Verdünnung scheint die Wirkung der Albumine als Schutzkolloide auf die Globuline sehr gering zu sein, so daß die größer werdenden Moleküle der Globulinfraktion leichter ausfallen. Die Ausflockung hängt dabei einerseits von der Menge der Globuline, andererseits von der Höhe des Albuminspiegels ab. Im normalen Serum ist genügend Albumin vorhanden, um das Globulin zu desaggregieren, d. h. nach der Seite der kleineren Moleküle festzuhalten. Sinkt das Albumin ab oder steigt das Globulin an, so kann wahrscheinlich die Ausflockung leichter erfolgen, da die Albuminfraktion nicht mehr ausreicht, um das Globulin unter den Bedingungen der verschiedenen Eiweißreaktionen in Lösung zu erhalten.

Neben den eigentlichen pathologischen Eiweißreaktionen stehen noch Methoden, die indirekt eine Veränderung der Serumeiweißkörper anzeigen, wobei in erster Linie die allgemein geübte Untersuchung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen zu berücksichtigen ist. Da es sich um eine leicht

durchzuführende Untersuchung handelt, ist die Möglichkeit gegeben, durch diese Methode die Ergebnisse der eigentlichen Eiweißreaktionen zu ergänzen. Es wird daher der Senkungsreaktion im folgenden häufig Beachtung geschenkt, da sie von vielen Autoren und auch in den eigenen Untersuchungen immer wieder herangezogen worden ist.

III. Vergleich der verschiedenen Eiweißreaktionen und Gegenüberstellung zum Serumeiweißbild an 60 eigenen Fällen.

Wenn man von pathologischen Eiweißreaktionen spricht, so liegt es nahe, das Substrat der chemischen Prozesse einer näheren Betrachtung zu unterziehen, d. h. die quantitative und vielleicht auch die qualitative Beschaffenheit des Serumeiweißes zu untersuchen. Eine andere Möglichkeit, der Frage nach dem Mechanismus der Reaktionen nachzugehen, ist der Vergleich mehrerer Methoden miteinander, um parallele oder divergente Ausfälle in den einzelnen Seren feststellen und daraus weitere Schlüsse ziehen zu können. Beide Wege sind von den Forschern beschritten worden, die sich mit dem Zustandekommen der krankhaften Serumeiweißreaktionen befaßt haben. Eiweißbestimmungen sind von zahlreichen Autoren mit wechselndem Ergebnis vorgenommen worden. Vergleichende Untersuchungen von einzelnen, meist nur 2—3 Methoden gleichzeitig liegen ebenfalls vor. Besonders häufig wurde dabei auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit den Eiweißreaktionen gegenübergestellt. So haben u. a. *Skouge*, *Schneiderbauer*, *Auerbach* und *Rosegger*, *Pellegrini* und *Barsini*, *Wuhrmann*, *Leuthardt*, *Wunderly* und *Wuhrmann* die *Weltmannsche* Reaktion und die *Takata*-Probe verglichen. *de Vries* untersuchte die Beziehungen zwischen der *Takata*- und der Formolgelreaktion. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit und die Sublimatfuchsinprobe wurden von *Storz* und *Schlunbaum*, *Takata*, *Rohrer*, *Schindel* und *Barth* sowie *Dirr* und *Mayer*, die Blutsenkung und das Koagulationsphänomen wurden von *Weltmann*, *Knüchel* und *Kemen* sowie *Rosegger* gleichzeitig untersucht. *Dirr* und *Logel* haben die *Weltmannsche* Reaktion, die *Takata*-Probe, die Senkungsgeschwindigkeit und das direkte Bilirubin im Blutserum miteinander verglichen. *Klima* und *Bodart* stellten neuerdings die Blutkörperchensenkung, das Koagulationsband und das Blutbild vom rein klinischen Standpunkt einander gegenüber.

Die eigenen Ergebnisse stammen von Untersuchungen an 60 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen, bei denen 69mal die Fraktionen des Serumeiweißes neben der Höhe des Gesamteiweißes bestimmt wurden. Daneben wurden eine oder mehrere der obengenannten pathologischen Eiweißreaktionen geprüft. Für die Serumeiweißanalyse kam die von *Howe* angegebene, von den verschiedensten Forschern als brauchbarste und genaueste bezeichnete Methode zur Anwendung, die auf einer fraktionierten Eiweißfällung mit Natriumsulfatlösungen verschiedener Konzentration und der folgenden Stickstoffbestimmung nach *Kjeldahl* beruht. Die Werte der Serumeiweißbestimmungen und der Ausfall der jeweils vorgenommenen pathologischen Eiweißreaktion gehen aus der folgenden Tabelle 2 hervor. Sämtliche Fälle sind in 9 Untergruppen eingeteilt. Gruppe I umfaßt 18 verschiedene Krankheiten mit völlig normalem Serumeiweißbild. Alle übrigen Gruppen sind durch Abweichungen in der Serumeiweißstruktur charakte-

risiert. So sind in Gruppe II 5 Infektionskrankheiten, in Gruppe III 4 Kreislauf- bzw. Herzerkrankungen zusammengefaßt. Gruppe IV enthält 5 Fälle mit Nieren- oder Harnwegserkrankungen, Gruppe V besteht nur aus 2 Bestimmungen an einem Fall von Polycythämie. 6 Carcinome verschiedener Organe mit und ohne Metastasen sind in Gruppe VI zusammengestellt. Schließlich folgen noch Erkrankungen der Leber in Gruppe VII, 4 Fälle von Cholangitis bzw. Cholecystitis und 2 Fälle von Icterus catarrhalis, in Gruppe VIII 6 verschiedene Carcinome mit ausgedehnter Metastasenbildung in der Leber und in Gruppe IX 8 Fälle von Lebereirrhose und 1 Fall von Pfortaderthrombose.

In Tabelle 2 sind die 69 Untersuchungen an den 60 Fällen so zusammengestellt, daß zunächst das Serumeiweißbild mit den absoluten und prozentualen Werten der Unterfraktionen und dem Eiweißquotienten aufgeführt ist. Dann folgt eine Beurteilung der charakteristischen Veränderungen am Serumeiweißbild. Weiter sind die vorgenommenen pathologischen Eiweißreaktionen nebeneinandergestellt, wobei verschiedene Stärkegrade im Ausfall der Proben angegeben sind. Schließlich kommt noch die Blutsenkungsgeschwindigkeit dazu, die entweder nach der Methode von *Westergren* oder von *Linzenmayer* bestimmt wurde. Bei einzelnen Fällen konnten die Untersuchungen während des Ablaufs der Erkrankung wiederholt werden, so daß ein interessanter Vergleich der Veränderungen an den Serumeiweißkörpern mit denen der pathologischen Eiweißreaktionen am Einzelfall möglich war. Die Intervalle zwischen den mehrfachen Untersuchungen sind unter der Rubrik „Bemerkungen“ in der folgenden Tabelle angegeben.

Bei der kritischen Betrachtung des Serumeiweißbildes sind zunächst die angewandten Bezeichnungen klar herauszustellen. Der normale Gesamtserumeiweißgehalt schwankt nach den Angaben der Literatur zwischen 6,0 und 8,75 g%, z. B. bei *Starlinger* und *Winands* 6,93–8,75 g% (Plasmaeiweiß), bei *Peters* und *Eisenman* 6,0–8,0 g%. Werte darüber sind als Hyperproteinämie, darunter als Hypoproteinämie zu bezeichnen. Die Globulinfraktion beträgt im Höchstfall etwas über 4,0 g%, so bei *Starlinger* und *Winands* 4,03 g%, bei *Sary* und *Winternitz* 3,82 g%. Bei höheren Zahlen muß man von einer Hyperglobulinämie sprechen. Das Euglobulin liegt meist unter 0,5 g%, allerdings finden sich noch häufig Werte bis zu 1,0 g% beim Menschen und über 1,0 g% bei Tieren, z. B. bei *Bäcker* und *Kosian* 2,56 g%, bei *Handovsky* 1,54 g%. Für die Albumine werden als niedrigste Zahlen etwa 3,5 g% angegeben, wie bei *Starlinger* und *Winands* 4,21 g%, bei *Sary* und *Winternitz* 3,44 g%. Tiefer liegende Zahlen müssen Hypalbuminämie benannt werden. Damit sind die wesentlichsten Veränderungen am Serumeiweißbild gegenüber dem normalen quantitativen Aufbau abgegrenzt. Zusammenfassend ist zu bemerken, daß in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur in der vorliegenden Arbeit folgende Bezeichnungen Anwendung finden:

- | | | |
|--------------------------------------|-------------------|-------------|
| 1. Hyperproteinämie | Gesamtserumeiweiß | über 8,0 g% |
| 2. Hypoproteinämie | Gesamtserumeiweiß | unter 6,0 „ |
| 3. Hyperglobulinämie | Gesamtglobulin | über 4,0 „ |
| 4. Hypereuglobulinämie | Euglobulin | „ 1,1 „ |
| 5. Hyperpseudoglobulinämie | Pseudoglobulin | „ 3,0 „ |
| 6. Hypalbuminämie | Albumin | unter 3,5 „ |

Tabelle 2. Serumeiweißbild und

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Diagnose	Gesamtserumeiweiß g%	Euglobulin		Pseudoglobulin		Gesamtglobulin		Albumin		A.:G.- Quotient
						g%	%	g%	%	g%	%	g%	%	
<i>Gruppe I: Verschiedene Krankheiten mit</i>														
1	P. Sch.	♂	36	Ulcus ventriculi	7,43	1,11	15	2,09	28	3,20	43	4,23	58	1,32
2	A. F.	♂	49	Gastritis chronica	7,73	0,45	6	2,34	30	2,79	36	4,94	64	1,77
3	W. F.	♂	63	Carcinoma ventriculi	6,25	0,64	10	2,15	35	2,79	45	3,46	55	1,24
4	K. B.	♂	26	Icterus catarrhalis	6,98	0,71	11	2,61	37	3,35	48	3,63	52	1,08
5a	K. M.	♂	18	Icterus catarrhalis	6,78	0,50	7	2,38	35	2,88	42	3,90	58	1,35
5b	K. M.	♀	18	Icterus catarrhalis	7,26	0,18	3	2,50	34	2,68	37	4,58	63	1,71
6	M. K.	♂	56	Myokardinfarkt	6,38	0,41	6	2,39	38	2,80	44	3,58	56	1,28
7	A. Sch.	♂	71	Myodegeneratio cordis	6,31	0,31	5	2,32	37	2,63	42	3,68	58	1,40
8	J. S.	♂	48	Morbus Basedowi, Kreislauf- dekompensation	6,32	0,14	2	2,14	34	2,28	36	4,04	64	1,75
9	S. K.	♂	18	Nephritis acuta	6,80	0,96	14	1,95	29	2,91	43	3,89	57	1,34
10	M. K.	♂	64	Polycythaemia vera	6,94	0,27	4	2,61	37	2,88	41	4,06	59	1,41
11	K. B.	♂	59	Anaemia perniciosa	7,27	1,34	18	1,74	24	3,08	42	4,19	58	1,36
12	A. F.	♂	40	Leukämische Myelose	6,33	0,76	12	2,16	34	2,92	46	3,41	54	1,17
13	K. W.	♂	17	Leukämische Myelose	7,99	0,61	8	2,33	29	2,94	37	5,05	63	1,72
14	G. G.	♂	19	Reticulose	7,49	0,56	8	2,53	34	3,09	42	4,40	58	1,38
15	G. G.	♂	68	Carcinoma prostatae	6,18	0,50	8	2,54	41	3,04	49	3,14	51	1,03
16	R. Sch.	♂	72	Polyarthritis chronica	6,42	0,35	5	2,74	43	3,09	48	3,33	52	1,08
17	R. M.	♂	36	Endocarditis lenta	6,63	0,57	9	2,22	33	2,79	42	3,84	58	1,38
18	H. W.	♂	15	Vitium cordis	6,28	1,10	17	1,18	19	2,28	36	4,00	64	1,75
<i>Gruppe II: Infektionskrankheiten mit</i>														
19	F. B.	♀	16	Grippalinfekt	7,17	0,59	8	3,58	50	4,17	58	3,00	42	0,72
20	B. M.	♀	64	Polyarthritis chronica	7,21	1,23	17	3,07	43	4,30	60	2,91	40	0,68
21	W. H.	♂	20	Polyserositis (Pleuritis, Perikar- ditis)	5,41	0,34	6	2,25	42	2,59	48	2,82	52	1,09
22	K. K.	♂	43	Peritonitis tuberculosa	7,02	1,42	20	1,85	27	3,27	47	3,75	53	1,15
23	K. H.	♂	36	Tuberkul. d. Lungenspitzen, Nieren u. Wirbel	7,47	0,87	12	3,46	46	4,33	58	3,14	42	0,73
<i>Gruppe III: Herzkrankheiten mit</i>														
24	K. K.	♂	60	Myodegeneratio cordis	5,54	0,47	9	2,14	38	2,61	47	2,93	53	1,13
25	K. Sch.	♂	64	Myodegeneratio cordis, Kreislauf- insuffizienz	7,75	1,17	15	3,00	39	4,17	54	3,58	46	0,86
26	Ch. W.	♂	58	Myodegeneratio cordis, Kreislauf- insuffizienz	5,38	0,34	6	3,14	58	3,48	64	1,90	36	0,55
27	G. D.	♂	44	Myokarditis, Peritonitis	5,12	0,74	15	2,30	45	3,04	60	2,08	40	0,69
<i>Gruppe IV: Nieren- und Harnwegserkrankungen</i>														
28	M. Sch.	♀	41	Cystopyelitis	6,72	0,90	13	2,66	40	3,56	53	3,16	47	0,89
29	B. E.	♂	61	Cystenniere	7,43	1,13	15	2,79	38	3,92	53	3,51	47	0,89
30a	E. M.	♂	21	Nephritis chronica	3,57	0,47	13	1,27	36	1,74	49	1,83	51	1,05
30b	E. M.	♂	21	Nephritis chronica	4,60	0,29	7	1,87	40	2,16	47	2,44	53	1,13
30c	E. M.	♂	21	Nephritis chronica	3,64	0,52	15	1,39	38	1,91	53	1,73	47	0,89
31	E. S.	♂	34	Amyloidnephrose	4,68	0,29	7	2,27	48	2,56	55	2,12	45	0,83
32	F. M.	♂	24	Hypochlorämische Urämie	5,89	0,43	7	1,53	26	1,96	33	3,93	67	2,01
<i>Gruppe V: Blutkrankheiten mit</i>														
33a	O. P.	♂	64	Polycythaemia vera	8,83	1,23	14	3,27	37	4,50	51	4,33	49	0,96
33b	O. P.	♂	64	Polycythaemia vera	7,77	0,87	12	2,82	37	3,69	48	4,08	52	1,10
<i>Gruppe VI: Carcinome mit</i>														
34	H. K.	♂	74	Carcinoma ventriculi	7,23	0,67	9	3,77	52	4,44	61	2,79	59	0,63
35	W. Sch.	♂	67	Carcinoma ventriculi	7,05	0,74	11	2,88	40	3,62	51	3,43	49	0,94
36	A. S.	♀	54	Carcinoma uteri, Knochenmeta- stasen	5,68	0,46	8	2,14	38	2,60	46	3,08	54	1,11
37	E. Sch.	♀	51	Carcinoma uteri, Knochenmeta- stasen	11,20	0,25	2	8,12	73	8,37	75	2,83	25	0,34
38a	K. Sch.	♂	60	Carcinoma pancreatis	6,24	0,53	8	2,84	46	3,37	54	2,87	46	0,85
38b	K. Sch.	♂	60	Carcinoma pancreatis	6,64	0,80	12	3,20	48	4,00	60	2,64	40	0,66
39	K. St.	♂	48	Carcinoma pancreatis	6,35	2,00	32	2,49	39	4,49	71	1,86	29	0,41

Ausfall der Eiweißreaktionen.

Serumeiweißbild	Sublimat- fuchsin- reaktion	Formolgel- reaktion	Verdünnungs- reaktion	Antimon- reaktion	Natriumsulfat- reaktion	Koagulations- phänomen	Blut- senkungs- geschwin- digkeit	Bemerkungen
<i>normalem Serumeiweißbild.</i>								
normal	—	300'	
normal	—	210'	
normal	—	—	—	—	—	...	175'	
normal	—	—	(+)	—	—	...	45'	
normal	(+)	—	(+)	—	+	1—8	300'	Ikterus
normal	—	—	—	...	—	1—7	...	14 Tage später ohne Ikterus
normal	(+)	—	—	—	—	
normal	—	220'	
normal	—	2 ⁵ / ₅₂ mm	Nach Ausschwen- mung der Ödeme
normal	—	1 ⁰ / ₄₁ mm	
normal	—	260'	
viel Euglobulin	—	35'	
viel Euglobulin	—	32'	
normal	—	2 ⁰ / ₄₅ mm	
normal	—	25'	
normal	—	4 ⁸ / ₁₇ mm	
normal	(+)	—	(+)	...	—	...	5 ⁰ / ₈₃ mm	
normal	—	—	—	...	(+)	...	1 ⁷ / ₃₇ mm	
viel Euglobulin	—	++	...	1/3 mm	
<i>verändertem Serumeiweißbild.</i>								
Hyperglobulinämie, viel Pseudoglobulin, Hypalbuminämie	—	300'	
Hyperglobulinämie, viel Euglobulin, Hypalbuminämie	—	16'	
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie Hyperauglobulinämie	—	6 ⁵ / ₁₇ mm	
Hyperglobulinämie, viel Pseudoglobulin, Hypalbuminämie	++	(+)	—	(+)	4 ⁴ / ₈₅ mm	
<i>verändertem Serumeiweißbild.</i>								
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie	—	—	(+)	—	1 ¹⁵ / ₁₂₄ mm	
Hyperglobulinämie, viel Euglobulin	++	—	—	...	+	...	5 ⁸ / ₈₀ mm	
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie Hypoproteinämie, Hypalbuminämie	+	—	—	—	7 ⁵ / ₁₃₀ mm	
	++	—	(+)	...	+	1—8	5 ⁰ / ₉₀ mm	
<i>mit verändertem Serumeiweißbild.</i>								
geringe Hypalbuminämie Hyperauglobulinämie	—	10'	
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie	—	45'	
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie	—	3 ⁰ / ₇₀ mm	
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie	+	—	—	—	8 ⁵ / ₁₂₀ mm	4 Monate später
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie	—	5 Monate später
Hypoproteinämie, Hypoglobulinämie	—	
<i>verändertem Serumeiweißbild.</i>								
Hyperproteinämie, Hyperglobulinämie geringe Hyperglobulinämie	—	360'	
	—	380'	10 Tage später
<i>verändertem Serumeiweißbild.</i>								
Hyperglobulinämie, viel Pseudoglobulin, Hypalbuminämie	+	22'	
geringe Hypalbuminämie	+	(+)	(+)	—	+	1—6	3 ⁰ / ₅₅ mm	
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie Hyperproteinämie, Hyperpseudoglobulinämie, Hypalbuminämie	+++	—	+	...	—	...	150'	
Hypalbuminämie	(+)	1 ⁵¹ / ₁₄₂ mm	
geringe Hyperpseudoglobulinämie, Hyp- albuminämie	+	1 ⁵¹ / ₁₈₅ mm	
	+	1 ⁰⁰ / ₁₄₀ mm	2 Monate später
Hyperglobulinämie, viel Euglobulin, Hyp- albuminämie	++	+	+	(+)	1 ² / ₂₄ mm	

Tabelle 2

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Diagnose	Gesamtserum-eiweiß g%	Euglobulin		Pseudo-globulin		Gesamt-globulin		Albumin		A.:G.-Quotient
						g%	%	g%	%	g%	%	g%	%	
						Gruppe VII: Leber- und Gallenwegserkrankungen								
40	A. H.	♀	57	Cholecystitis	6,42	1,09	17	2,88	45	3,97	62	5,45	38	0,64
41	M. G.	♀	19	Cholangitis chronica	8,25	0,45	6	3,89	47	4,34	53	3,91	47	0,89
42a	J. F.	♀	49	Cholangitis chronica	8,09	0,62	8	4,11	51	4,73	59	3,36	41	0,71
42b	J. F.	♂	49	Cholangitis chronica	7,21	0,24	4	4,35	60	4,59	64	2,62	36	0,57
43a	H. R.	♀	60	Cholangitis chronica	8,68	1,69	20	4,23	48	5,92	68	2,76	32	0,47
43b	H. R.	♀	60	Cholangitis chronica	6,36	0,42	7	3,18	50	3,60	57	2,76	43	0,77
44	W. W.	♀	26	Icterus catarrhalis	7,53	0,57	8	3,24	43	3,81	51	3,72	49	0,96
45a	A. R.	♀	20	Icterus catarrhalis	7,78	1,41	18	2,54	33	3,95	51	3,83	49	0,96
45b	A. R.	♀	20	Icterus catarrhalis	8,57	1,62	19	3,46	40	5,07	59	3,50	31	0,69
Gruppe VIII: Lebermetastasen mit														
46	G. K.	♀	55	Carcinoma mammae, Lebermeta- stasen	6,71	0,58	9	3,50	52	4,08	61	2,62	39	0,64
47	J. D.	♀	66	Carcinoma ventriculi, Lebermeta- stasen	5,22	0,21	4	2,52	48	2,73	52	2,49	48	0,91
48	G. K.	♀	34	Gallengangscarcinom, Lebermeta- stasen	6,02	0,89	15	3,46	57	4,35	72	1,67	28	0,39
49	J. L.	♀	70	Carcinoma recti, Lebermetastasen	5,64	0,72	13	2,66	47	3,38	60	2,26	40	0,67
50	B. P.	♀	49	Ovarialcystom, Lebermetastasen	7,42	1,02	14	3,28	44	4,30	58	3,12	42	0,72
51	F. L.	♀	55	Gallengangscarcinom, Lebermeta- stasen	6,67	0,62	9	2,73	41	3,35	50	3,32	50	0,99
Gruppe IX: Lebercirrhosen mit														
52	J. H.	♂	34	Pfortaderthrombose, Cirrhosis hepatis	8,97	2,74	31	2,98	33	5,72	64	3,25	36	0,57
53a	K. Sch.	♂	48	Cirrhosis hepatis, paravertebraler Absceß	5,74	1,18	20	2,97	52	4,15	72	1,59	28	0,38
53b	K. Sch.	♂	48	Cirrhosis hepatis, paravertebraler Absceß	7,35	2,21	30	3,81	52	6,02	82	1,33	18	0,22
54	S. R.	♀	61	Cirrhosis hepatis	6,53	2,59	40	2,37	36	4,96	76	1,57	24	0,31
55	F. M.	♀	34	Cirrhosis hepatis	6,91	1,80	26	2,32	34	4,12	60	2,79	40	0,68
56	P. Sch.	♂	74	Cirrhosis hepatis	6,82	1,54	23	3,30	48	4,84	71	1,98	29	0,41
57	K. Sch.	♂	54	Cirrhosis hepatis	7,73	2,17	28	2,66	34	4,83	62	2,90	38	0,60
58	O. Sch.	♂	68	Cirrhosis hepatis	5,29	0,35	7	2,49	47	2,84	54	2,45	46	0,86
59	S. W.	♂	73	Cirrhosis hepatis	5,86	1,55	26	2,27	39	3,82	65	2,04	35	0,53
60	G. K.	♀	79	Cirrhosis hepatis	5,95	1,41	24	2,73	46	4,14	70	1,81	30	0,44

Tabelle 3. Serumeiweißbild und

Nr.	Name	Ge- schlecht	Al- ter	Diagnose	Gesamt- as- cites- eiweiß g%	Euglo- bulin		Pseudo- globulin		Gesamt- globulin		Albumin		A.:G- Quo- tient
						g%	%	g%	%	g%	%	g%	%	
						Gruppe VII: Leber- und Gallenwegserkrankungen								
1	B. M.	♀	63	Ovarialcarcinom	4,58	0,56	12	1,62	36	2,18	48	2,40	52	1,10
2	F. M.	♂	34	Cirrhosis hepatis, Lues III	0,50	0,18	36	0,07	15	0,25	51	0,25	49	0,99
3	O. Sch.	♂	68	Cirrhosis hepatis	1,22	0,37	30	0,28	23	0,65	53	0,57	47	0,81
4	S. R.	♀	61	Cirrhosis hepatis	0,97	0,60	62	0,18	18	0,78	80	0,19	20	0,25
5	S. W.	♂	73	Cirrhosis hepatis	0,68	0,23	34	0,23	33	0,46	67	0,22	33	0,49
6	G. K.	♂	79	Cirrhosis hepatis	0,15	0,03	24	0,07	45	0,10	69	0,05	31	0,47
7a	K. Sch.	♂	48	Cirrhosis hepatis, para- vertebraler Absceß	0,91	0,37	40	0,44	48	0,81	88	0,10	12	0,13
7b	K. Sch.	♂	48	Cirrhosis hepatis, para- vertebraler Absceß	0,90	0,32	53	0,49	55	0,81	90	0,09	10	0,12

(Fortsetzung).

Serumeiweißbild	Sublimat- fuchsin- reaktion	Formolgel- reaktion	Verdünnungs- reaktion	Antimon- reaktion	Natriumsulfat- reaktion	Koagulations- phänomen	Blut- senkungs- geschwin- digkeit	Bemerkungen
<i>1 verändertem Serumeiweißbild.</i>								
Hypalbuminämie	(+)	(+)	(+)	(+)	116/124 mm	
Hyperglobulinämie, viel Pseudoglobulin	+	(+)	(+)	—	(+)	1—8	70'	
Hyperglobulinämie, viel Pseudoglobulin, Hypalbuminämie	++	—	—	—	(+)	1—4	76/110 mm	
Hyperglobulinämie, viel Pseudoglobulin, Hypalbuminämie	+	(+)	(+)	—	—	1—8	52/80 mm	6 Wochen später
Hyperproteinämie, Hyperglobulinämie, Hypalbuminämie	+	(+)	(+)	(+)	++	1—7	36/63 mm	
Hypalbuminämie	(+)	—	—	—	—	1—7	15/32 mm	3 Wochen später
Geringe Hyperpseudoglobulinämie	+	—	(+)	—	(+)	...	20/48 mm	
Geringe Hypererglobulinämie	++	(+)	(+)	...	++	1—3	120'	
Hyperproteinämie, Hyperglobulinämie, viel Euglobulin	++	(+)	(+)	...	++	1—11	70'	4 Wochen später
<i>2 verändertem Serumeiweißbild.</i>								
Hyperpseudoglobulinämie, Hypalbuminämie	++	—	(+)	...	(+)	1—8	130'	
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie	++	—	(+)	...	—	1—7	80/120 mm	
Hyperglobulinämie, viel Pseudoglobulin, Hypalbuminämie	++	(+)	+	...	+	1—7	50/95 mm	
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie	++	—	(+)	...	—	1—6	10/22 mm	
Hyperglobulinämie	++	(+)	+	...	++	1—9	15'	
Hypalbuminämie	(+)	—	—	...	(+)	1—9	35'	
<i>3 verändertem Serumeiweißbild.</i>								
Hyperproteinämie, Hypererglobulinämie	++	+	+	+	55'	
Hypoproteinämie, Hyperglobulinämie, Hypalbuminämie	++	+	+	+	15'	
Hyperglobulinämie, Hypalbuminämie	++	+	+	++	10'	1 Woche später
Hypererglobulinämie, Hypalbuminämie	++	+	+	+	285'	
Hyperglobulinämie, Hypalbuminämie	++	+	(+)	+	45'	
Hyperglobulinämie, Hypalbuminämie	++	+	(+)	+	30/55 mm	
Hypererglobulinämie, Hypalbuminämie	++	+	+	...	+++	1—10	48/77 mm	
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie	++	—	—	...	—	1—7	2/4 mm	
Hypoproteinämie, Hypalbuminämie	++	(+)	(+)	...	++	1—9	30/50 mm	
Hypoproteinämie, Hypererglobulinämie, Hypalbuminämie	+++	(+)	+	...	++	1—9	60'	

Eiweißreaktionen im Ascites.

Asciteseiweißbild	Sublimat- fuchsin- reaktion	Formolgel- reaktion	Verdünnungs- reaktion	Antimon- reaktion	Natrium- sulfat- reaktion	Bemerkungen
Reines Gesamteiweiß	—	—	—	—	—	
Reichliches Gesamteiweiß, geringes Globulinüberwiegen	+	—	—	—	—	Fall 55 in Tab. 2
Mittleres Gesamteiweiß, Überwiegen des Globulins	+	—	—	—	—	Fall 58 in Tab. 2
Mittleres Gesamteiweiß, starkes Globulinüberwiegen	++	—	—	—	—	Fall 54 in Tab. 2
Reichliches Gesamteiweiß, Überwiegen des Globulins	++	—	—	—	—	Fall 59 in Tab. 2
Mehr wenig Gesamteiweiß, Überwiegen des Globulins	++	—	—	—	—	Fall 60 in Tab. 2
Mittleres Gesamteiweiß, starkes Globulinüberwiegen	+++	—	—	—	—	Fall 53 in Tab. 2
Mittleres Gesamteiweiß, vorwiegend Globulin	+++	—	—	—	—	Fall 53 in Tab. 2

Der verschieden starke Ausfall der *Takata*-Reaktion wird nach 4 Graden mit (+), +, ++, +++ bewertet. (+) bedeutet eine geringe Flockung in nur 3 Röhrechen und ist als fraglich positive Probe zu bezeichnen. + ist eine deutliche Flockung in 3 Röhrechen, ++ eine Flockung in mehr als 3 Röhrechen und +++ eine starke Flockung in fast sämtlichen Röhrechen. Bei den übrigen Fällungsreaktionen wird nur ein fraglich positiver Ausfall mit (+), eine einwandfreie Niederschlagsbildung oder Gelbildung mit + bezeichnet. Nur ganz vereinzelt muß bei besonders starkem Ausfall die Bezeichnung ++ angewandt werden. Die bei der *Weltmannschen* Reaktion angeführten Zahlen werden nach dem Vorschlag von *Rosegger* mit 1–11 angegeben, so daß an Stelle der von *Weltmann* ursprünglich eingeführten Angabe $7\frac{1}{2}$ die Zahl 8 steht. Verlängerungen des Koagulationsbandes über 1–8 hinaus sind als pathologisch anzusehen, ebenso Verkürzungen unter 1–6. Im folgenden werden die eigenen Ergebnisse unter Berücksichtigung der in der Literatur vorliegenden Resultate in der Form besprochen, daß von einer Reaktion aus die Beziehungen zum Serumeiweißbild, zu den übrigen Reaktionen und zur Blutsenkung erörtert werden.

Als Ergänzung der Untersuchungen am Blutserum wurden bei 7 Fällen mit Ascites, in 1 Falle zweimal in der Punktionsflüssigkeit der Gesamteiweißgehalt einschließlich der Unterfraktionen bestimmt und gleichzeitig eine oder mehrere pathologische Eiweißreaktionen geprüft. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 wiedergegeben.

Außerdem wurden bei zahlreichen anderen Fällen mehrere pathologische Eiweißreaktionen allein ohne eine gleichzeitige Bestimmung der Serumeiweißkörper durchgeführt. Die auf die einzelnen Methoden entfallenden Zahlen werden anschließend bei der jeweils besprochenen Eiweißreaktion mitgeteilt. Die Zahl der untersuchten Eiweißreaktionen geht daher über die 60 Fälle mit fraktionierter Eiweißbestimmung weit hinaus. Die unten wiedergegebenen Tafeln enthalten unter A die Fälle mit bekanntem Serumeiweißbild, unter B die Fälle ohne Bestimmung der Serumeiweißkörper und unter C sämtliche untersuchten Fälle. Die unter A zusammengestellten Fälle entstammen danach der Tabelle 2, in der die unter B gebrachten Ergebnisse nicht enthalten sind.

1. Sublimatfuchsinreaktion nach Takata.

Bei der Beurteilung der *Takata*-Reaktion müssen die verschieden starken Flockungen berücksichtigt werden. Die Reaktion fiel bei den 69 Bestimmungen 29mal negativ und 40mal positiv aus. Davon betrafen 15 negative Proben die in Gruppe I mitgeteilten Krankheiten mit normalem Serumeiweißbild und 14 die mit Veränderungen des Serumeiweißes einhergehenden Erkrankungen der übrigen Gruppen. Eine positive Reaktion, und dabei jedesmal nur eine sehr schwache Flockung, wurde bei 3 Fällen ohne Serumeiweißveränderung gefunden. Die Häufigkeit der einzelnen Flockungsgrade geht aus der nebenstehenden Zusammenstellung hervor.

	Flockungs- grad	Zahl der Fälle
a)	—	29
b)	(+)	7
c)	+	10
d)	++	20
e)	+++	3
		69

Tabelle 4. Serumeiweißbild und Stärke der *Takata*-Flockung.

Flockungsgrad	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durchschnitt		Flockungsgrad	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durchschnitt			
	g%	%	g%	%	g%	%		g%	%	g%	%	g%	%		
<i>1. Gesamteiweiß.</i>						<i>4. Gesamtglobulin.</i>									
a)	—	8,83		3,57		6,58	a)	—	4,50	60	1,74	33	3,01	46	
b)	(+)	6,78		6,24		6,55	b)	(+)	3,97	62	2,80	42	3,32	51	
c)	+	8,68		3,64		6,87	c)	+	5,92	68	1,91	47	3,94	57	
d)	++	8,97		5,12		7,07	d)	++	6,02	82	2,73	52	4,09	58	
e)	+++	11,20		5,95		7,41	e)	+++	8,37	76	4,14	70	5,40	73	
<i>2. Euglobulin.</i>						<i>5. Albumin.</i>									
a)	—	1,34	18	0,14	2	0,65	10	a)	—	5,05	67	1,83	40	3,56	54
b)	(+)	1,09	17	0,35	5	0,59	9	b)	(+)	3,10	58	2,55	38	3,24	50
c)	+	1,69	20	0,24	4	0,75	11	c)	+	3,91	53	1,72	32	2,93	43
d)	++	2,21	32	0,21	4	1,26	18	d)	++	3,84	49	1,33	18	2,98	39
e)	+++	2,59	40	0,25	2	1,41	23	e)	+++	2,83	30	1,58	25	2,01	28
<i>3. Pseudoglobulin.</i>						<i>6. A:G-Quotient.</i>									
a)	—	3,58	50	1,27	24	2,36	36	a)	—	2,01		0,68		1,22	
b)	(+)	3,18	50	2,38	35	2,73	42	b)	(+)	1,35		0,64		1,00	
c)	+	4,35	60	1,39	27	3,20	46	c)	+	1,15		0,47		0,77	
d)	++	4,11	57	2,27	33	2,83	41	d)	++	0,91		0,22		0,74	
e)	+++	8,12	73	2,37	36	3,99	31	e)	+++	0,44		0,31		0,38	

Da die Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Flockungsgrade ungleichmäßig ist, kann ein Vergleich nicht ohne weiteres angestellt werden. Trotzdem sollen die durchschnittlichen Serumeiweißwerte einschließlich des A:G-Quotienten für jeden Grad der *Takata*-Reaktion gesondert berechnet werden. Neben den Durchschnittszahlen sind die höchsten und niedrigsten Eiweißwerte der untersuchten Fälle angegeben.

Auch unter der Einschränkung, daß in gewissen Gruppen infolge der geringeren Zahl der Fälle die Schwankungsbreite kleiner ist als in anderen, läßt sich aus der vorstehenden Aufstellung folgendes ablesen: Die Stärke der *Takata*-Flockung geht dem Ansteigen des absoluten und relativen Globulinwertes und umgekehrt dem Abfallen des absoluten und relativen Albuminwertes parallel.

Dabei scheinen die Beziehungen zu den prozentualen Werten noch enger als zu den absoluten Zahlen zu sein. Eine Bindung der Stärke der Ausflockung an den

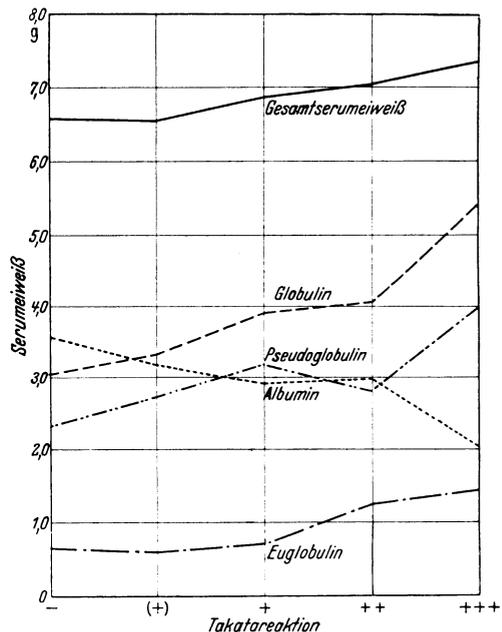


Abb. 1. *Takata*-Flockung und absolute Serumeiweißwerte.

Eiweißquotienten ist damit bewiesen. Diese Tatsache stimmt gut mit den Befunden von *Jezler* sowie von *Bauer* überein, die erst bei einem Globulinwert von über 55 bzw. 60% eine positive *Takata*-Reaktion fanden. Die Grenze bei eigenen Untersuchungen liegt etwa bei 50%; wenn das Globulin nur wenig höher als das Albumin liegt, so kann schon eine angedeutete Niederschlags-

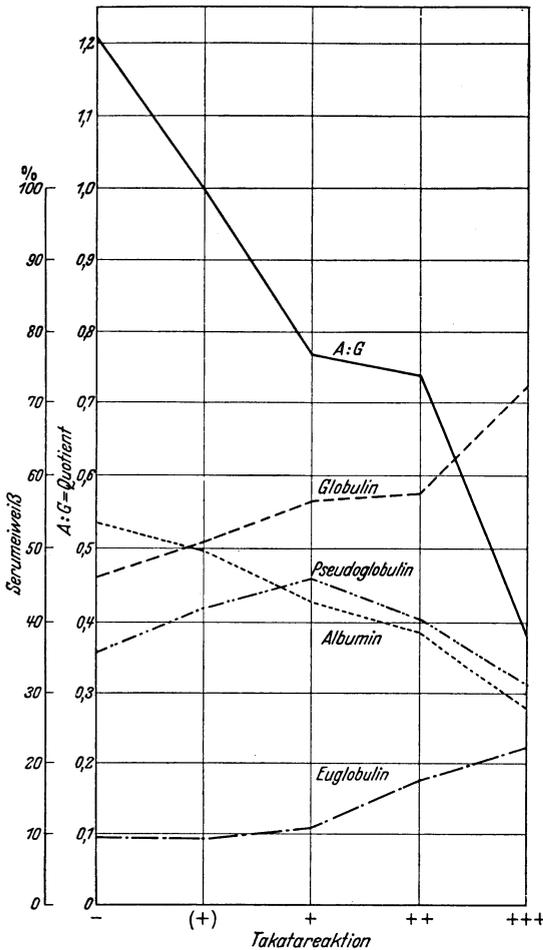


Abb. 2. *Takata*-Flockung und prozentuale Serumeiweißwerte.

bildung auftreten. Es ist selbstverständlich, daß nach beiden Seiten eine gewisse Schwankungsbreite vorhanden ist, also einerseits einmal noch bei 60% Globulin (Fall Nr. 20) keine Flockung, andererseits bei 42% (Fall Nr. 5a) schon eine geringe Niederschlagsbildung eintritt. Trotzdem ist die überragende Bedeutung des A:G-Quotienten und der relative Globulin- und Albuminanteil bei dem Zustandekommen der *Takata*-Flockung sicher. Vielleicht spielt auch die Euglobulinfraktion dabei eine gewisse Rolle, wofür das fast parallel der Flockungsstärke gehende Ansteigen der absoluten Euglobulinmenge spricht. Die Pseudoglobulinfraktion dagegen zeigt ein ganz unregelmäßiges, dem Grade der Flockung nicht paralleles Verhalten. Diese Tatsache bestätigt die Feststellung von *Gros*, daß auch das Überwiegen des Euglobulins allein ohne Absinken des Albumins eine positive Sublimatreaktion verursachen kann. Aus den folgenden graphischen Darstellungen, in denen auf der Ordinate die absoluten und relativen Eiweiß-

werte, auf der Abszisse die Stärke der Flockung eingetragen ist, geht die Bedeutung des Albumin- und Globulinwertes deutlich hervor. (s. Abb. 1 u. 2).
Stellt man die Eiweißwerte der *Takata*-negativen Fälle denen sämtlicher *Takata*-positiven Fälle ohne Berücksichtigung der Flockungsstärke und -breite gegenüber, so ergeben sich folgende Durchschnittszahlen (s. Tabelle 5).

Während der Gesamtserumeiweißspiegel bei den negativen und positiven Ausfällen etwa gleich hoch liegt, ist sowohl der absolute wie der relative Globulinwert einschließlich der beiden Unterfraktionen bei den positiven Flockungen

Tabelle 5. Serumeiweiß der Takata-negativen und Takata-positiven Fälle.

	29 Takata-negative Fälle		40 Takata-positive Fälle	
	g%	%	g%	%
Gesamtserumeiweiß	6,58		6,97	
Euglobulin	0,65	10	1,00	15
Pseudoglobulin	2,31	36	3,19	45
Gesamtglobulin	2,97	46	4,19	60
Albumin	3,60	54	2,79	40
A:G-Quotient	1,25		0,72	

deutlich höher als bei den negativen Proben. Umgekehrt liegen die absoluten und relativen Zahlen für das Albumin niedriger, wenn die Flockung positiv ist. Auch der normalerweise über 1,00 liegende Eiweißquotient ist gegenüber 1,25 auf 0,72 herabgesetzt.

Die Untersuchungen am Blutserum werden durch die am Ascites gewonnenen Resultate bestätigt. Daß die absolute Eiweißmenge keinen Einfluß auf das Zustandekommen der *Takata*-Flockung haben kann, beweisen die zum Teil stark positiven Ausfälle in gegenüber dem Serum wesentlich eiweißärmeren Ascitesflüssigkeiten. Auch hier wird die Stärke der Flockung wie im Blutserum im folgenden mit dem Eiweißbild verglichen. Bei den 7 Fällen wurden 8 Eiweißbestimmungen neben der *Takata*-Reaktion vorgenommen, die im einzelnen nach der Niederschlagsbildung so verteilt waren (s. nebenstehende Tabelle).

	Flockungsgrad	Zahl der Fälle
a)	—	1
b)	+	2
c)	++	3
d)	+++	2
		8

Die geringe Zahl der Fälle erlaubt erst im Zusammenhang mit den Ergebnissen des Blutserums bestimmte Schlüsse. Zunächst werden daher nur die Durchschnittszahlen für das Gesamteiweiß, die Unterfraktionen und den Eiweißquotienten bei den verschiedenen Flockungsgraden wiedergegeben.

Tabelle 6. Eiweißbild im Ascites und Stärke der *Takata*-Flockung.

	—		+		++		+++	
	g%	%	g%	%	g%	%	g%	%
Gesamteiweiß	4,58		0,86		0,60		0,91	
Euglobulin	0,56	12	0,27	33	0,29	40	0,34	37
Pseudoglobulin	1,62	36	0,18	19	0,16	32	0,47	52
Gesamtglobulin	2,18	48	0,45	52	0,45	72	0,81	89
Albumin	2,40	52	0,41	48	0,15	28	0,10	11
A:G-Quotient	1,10		0,90		0,40		0,13	

Wesentlich deutlicher als im Blutserum läßt sich am Ascites nachweisen, daß die absoluten Eiweißwerte keine Rolle bei der Niederschlagsbildung der *Takata*-Reaktion spielen können. Nur bei der Albuminfraktion fällt ein konstantes Absinken mit der zunehmenden Flockungsstärke auf. Gegenüber den absoluten Zahlen zeigen die prozentualen Werte des Globulins einschließlich der beiden Unterfraktionen ein allmähliches Ansteigen, die des Albumins ein gleichmäßiges Absinken mit der Zunahme der *Takata*-Flockung. Diese Ergebnisse, die zwangsmäßig am Eiweißquotienten noch klarer zum Ausdruck

kommen, beweisen, daß nicht die absoluten Eiweißmengen, sondern die prozentuale Verteilung der Globuline und Albumine für die *Takata*-Reaktion ausschlaggebend sein müssen. Die graphische Darstellung legt die erwähnten Verhältnisse besonders deutlich dar (s. Abb. 3 u. 4).

Das Serumeiweißbild der 29 *Takata*-negativen Fälle ist 15mal völlig normal, 14mal zeigt es Abweichungen in Form einer geringen Hyperglobulinämie mit etwa normalen Gesamteiweißwerten oder einer leichten Hypoproteinämie infolge einer Abnahme der Albuminfraktion. Mit Ausnahme der Fälle Nr. 20 und 29 liegt dabei meist eine Pseudoglobulinvermehrung als Ursache der Hyperglobulinämie vor. Eine ange deutete Vermehrung der Globulinfraktion oder eine leichte Abnahme der Albuminfraktion muß daher nicht unbedingt mit einer positiven *Takata*-Flockung verknüpft sein. Meist bleibt der Eiweißquotient größer als 1, nur in 6 Fällen (Nr. 19, 20, 28, 29, 31 und 33a) liegt er unter 1,0.

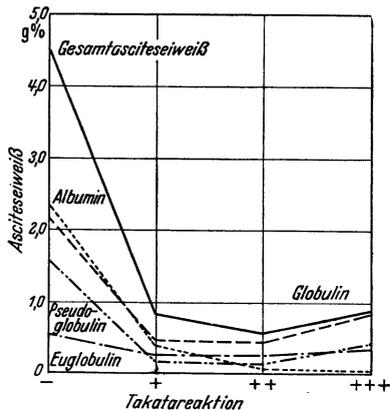


Abb. 3. *Takata*-Flockung und absolute Asciteseiweißwerte.

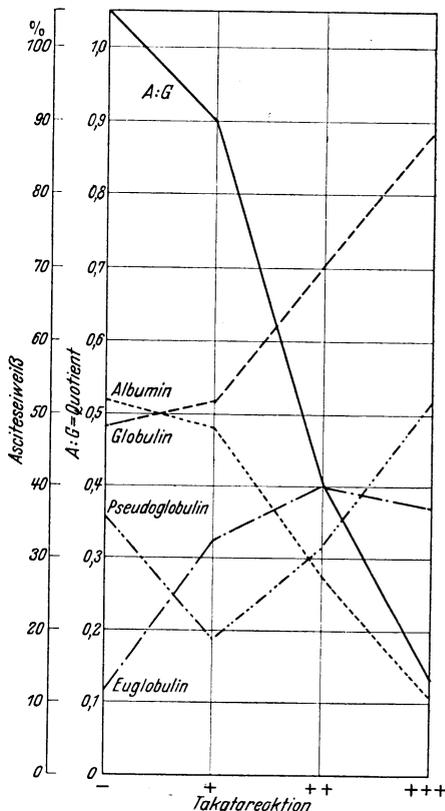


Abb. 4. *Takata*-Flockung und prozentuale Asciteseiweißwerte.

Dabei ist die Albuminfraktion noch relativ hoch, nur im Falle Nr. 31 ist sie stärker herabgesetzt.

Umgekehrt findet sich eine deutlich positive *Takata*-Reaktion bei den Fällen mit normalem Serumeiweißbild niemals, nur 3 Fälle zeigen eine eben nachweisbare Flockung. Von den 40 positiven Reaktionen sind also 37 mit Abweichungen des Serumeiweißaufbaues verbunden. Außer den 3 erwähnten Ausnahmen (Fall Nr. 5a, 6 und 16) und einem Fall mit einer Euglobulinvermehrung (Fall Nr. 22) liegt der Eiweißquotient stets unter 1,0, d. h. der prozentuale Globulinanteil beträgt mehr, der Albuminanteil weniger als 50%. In den 3 bereits genannten Fällen ist die Flockung aber nur wenig ausgesprochen, während die

deutliche, wenn auch nicht starke *Takata*-Reaktion im Falle Nr. 22 mit einem relativ hohen Euglobulingehalt einhergeht.

An einigen Fällen erlaubt die mehrfache Bestimmung der Serumeiweißkörper einen Vergleich mit dem Verlauf der gleichzeitig untersuchten *Takata*-Reaktion. Bei Fall Nr. 5 z. B. mit einem Icterus catarrhalis ist das Ansteigen des Eiweißquotienten von 1,35 auf 1,71, vor allem durch eine Albuminzunahme bei fast gleichbleibender Globulinmenge, mit einem Negativwerden der anfangs schwachen Flockung verbunden. Interessant sind auch die 3 Beobachtungen bei einer chronischen Nephritis (Fall Nr. 30), bei der die *Takata*-Reaktion erst nach dem Absinken des A:G-Quotienten infolge einer starken Verminderung des Albumins positiv wurde. Ein Pankreascarcinom (Fall Nr. 38) zeigt mit dem allmählichen Abfallen des Eiweißquotienten als Folge einer Globulinvermehrung und Albuminabnahme ein Stärkerwerden der *Takata*-Flockung. Bei einer chronischen Cholangitis (Fall Nr. 43) ist eine Globulinverminderung und ein Anstieg des A:G-Quotienten mit einer Abschwächung der Flockung verbunden. Der Verlauf der *Takata*-Reaktion läßt also auch im einzelnen Fall Parallelen zu den Verschiebungen der Eiweißkörper im Serum aufdecken. Ähnliche Beobachtungen hat auch schon *Gros*, unter anderem an einer Lebercirrhose mit Oesophagusblutungen, mitgeteilt.

Der Ort der Flockung in der Verdünnungsreihe scheint gewisse Beziehungen zu den absoluten Serumeiweißwerten zu besitzen. Jedenfalls fällt auf, daß die *Takata*-Flockung im an Eiweiß wesentlich ärmeren Ascites stets in den mehr nach links gelegenen Röhrrchen beginnt als im Blutserum. Am deutlichsten geht das aus Fall Nr. 5 und 6 der Ascitesreihe hervor, in denen die Flockung bereits im 1. Röhrrchen deutlich ist, wobei der Gesamteiweißwert nur 0,68 bzw. 0,15 g%, der Albuminwert nur 0,22 bzw. 0,05 g% beträgt. Bei Fall Nr. 3 mit 1,22 g% Gesamteiweiß und 0,57 g% Albumin beginnt die Flockung im 2. Röhrrchen. Im Blutserum sind diese Unterschiede nicht so deutlich, jedoch zeigen Fall Nr. 60 mit einer Hypoproteinämie von 5,95 g% bei 1,82 g% Albumin auch schon einen Fällungsbeginn im 2. Röhrrchen und Fall Nr. 48 mit 6,02 g% Gesamteiweiß und 1,67 g% Albumin einen Fällungsbeginn im 3. Röhrrchen, während die Flockung bei allen übrigen Reaktionen meist erst im 4. Röhrrchen deutlich wird.

Der Vergleich der *Takata*-Reaktion mit dem Serumeiweißbild ergibt an Hand der untersuchten 60 Fälle also immer eine Verminderung des Eiweißquotienten, entweder durch eine Zunahme der Globuline oder eine Abnahme der Albumine oder durch gleichzeitige derartige Veränderungen des Serumeiweißes. Einzelne Ausnahmen, die eben angeführt worden sind, lassen sich leicht klären. Eine deutlich positive Reaktion ohne Erniedrigung des Eiweißquotienten wird auf die erhebliche Zunahme des hochmolekularen Euglobulins, die negative Reaktion mit einer Herabsetzung des Quotienten auf eine relativ hohe Albuminfraktion zurückgeführt. Die Ergebnisse bestätigen die Anschauungen von *Jezler*, *Bauer* sowie *Gros* und bilden die Grundlage für die weiter unten diskutierte Aufklärung des Reaktionsmechanismus der *Takata*-Probe. Aber nicht nur der positive Ausfall überhaupt, sondern auch der Grad der Ausflockung geht auf die genannten Veränderungen des Serumeiweißes zurück, wie die oben besprochenen Befunde erstmalig ergeben.

Wie gering auch die Bedeutung der absoluten Eiweißmengen für das Zustandekommen der *Takata*-Reaktion und für die Stärke der Flockung sein mag, so bestimmen doch die absoluten Eiweißwerte den Ort der Flockung in der Verdünnungsreihe. Je niedriger der Serumeiweißspiegel ist, desto früher, d. h. mehr nach links, beginnt die Fällung in der angesetzten *Takata*-Reihe.

Im Anschluß an die Bestimmung der Serumeiweißkörper sind die übrigen pathologischen Eiweißreaktionen zur Gegenüberstellung mit der *Takata*-Probe heranzuziehen. Vergleiche zwischen der Sublimatfuchsinreaktion und den Formolgelproben sind nur von *Bing* sowie von *de Vries* an einzelnen Fällen angestellt worden. Beide Autoren haben auf das häufige gleichzeitige Auftreten beider Proben hingewiesen, ohne nähere Angaben zu machen. Bei den 69 eigenen Untersuchungen konnte die Formolgelprobe 44mal (A) angestellt werden, daneben wurden beide Reaktionen an 51 weiteren Fällen (B) untersucht, so daß 95 Fälle (C) insgesamt zur Verfügung stehen.

Tabelle 7. Vergleich der *Takata*- und Formolgelreaktion.

<i>Takata</i> - Reaktion A	Formolgel- reaktion			Gesamt- zahl der Fälle	<i>Takata</i> - Reaktion B	Formolgel- reaktion			Gesamt- zahl der Fälle	<i>Takata</i> - Reaktion C	Formolgel- reaktion			Gesamt- zahl der Fälle
	—	(+)	+			—	(+)	+			—	(+)	+	
—	7	—	—	7	—	29	3	—	32	—	36	3	—	39
(+)	5	1	—	6	(+)	3	1	—	4	(+)	8	2	—	10
+	3	5	—	8	+	9	1	1	11	+	12	6	1	19
++	7	6	7	20	++	1	2	1	4	++	8	8	8	24
+++	1	1	1	3	+++	—	—	—	—	+++	1	1	1	3
				44					51					95

Wenn die *Takata*-Reaktion negativ ausfällt, ist auch die Formolgelreaktion fast stets negativ oder in ganz vereinzelt Fällen schwach positiv. Ist die *Takata*-Flockung deutlich vorhanden, so bleibt die Gelbildung in der Mehrzahl der Fälle negativ. Sogar eine stark positive *Takata*-Reaktion braucht nicht mit einer positiven Formolprobe vergesellschaftet zu sein. Es ist daher unwahrscheinlich, daß die beiden Reaktionen durch die gleichen Serumveränderungen verursacht werden. Der meist gleichzeitige negative Ausfall ist nicht zu werten, da eben dann das Blutserum überhaupt keine Abweichungen zeigt und eine pathologische Eiweißreaktion nicht zustande kommen kann. Andererseits ist bei einer starken *Takata*-Flockung auch die Formolprobe öfter positiv als bei einer fehlenden *Takata*-Reaktion. Das hängt vielleicht damit zusammen, daß bestimmte Veränderungen im Serum den Ausfall beider Reaktionen beeinflussen können. Bei den 3 sehr starken Flockungen mit +++ fällt die Formolgelreaktion einmal negativ aus, dabei liegt der Euglobulinwert mit 0,25 g% sehr niedrig (Fall Nr. 37), einmal schwach positiv bei einem Euglobulinwert von 1,41 g% (Fall Nr. 60) und einmal deutlich positiv bei einem Euglobulinspiegel von 2,59 g% (Fall Nr. 54).

Zum Vergleich zwischen der *Takata*-Reaktion und der Verdünnungsprobe wurden 44 Fälle der großen Untersuchungsreihe herangezogen. Außerdem wurden 51 Fälle ohne bekanntes Serumeiweiß untersucht, so daß insgesamt 95mal eine Gegenüberstellung der beiden Reaktionen vorgenommen werden konnte.

Tabelle 8. Vergleich der *Takata*- und Verdünnungsreaktion.

Takata-Reaktion	Verdünnungsreaktion			Gesamtzahl der Fälle	Takata-Reaktion	Verdünnungsreaktion			Gesamtzahl der Fälle	Takata-Reaktion	Verdünnungsreaktion			Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	+			—	(+)	+			—	(+)	+	
—	5	2	—	7	—	23	8	1	32	—	28	10	1	39
(+)	3	3	—	6	(+)	1	3	—	4	(+)	4	6	—	10
+	3	5	—	8	+	9	2	—	11	+	12	7	—	19
++	3	9	8	20	++	2	1	1	4	++	5	10	9	24
+++	—	—	3	3	+++	—	—	—	—	+++	—	—	3	3
				44					51					95

Wie die Formolgelreaktion fällt auch die Verdünnungsprobe bei sämtlichen Graden der *Takata*-Flockung manchmal negativ und manchmal positiv aus. Die Anzahl der negativen Reaktionen ist naturgemäß bei fehlender *Takata*-Probe größer als bei ihrem positiven Ausfall. Am stärksten ist die Verdünnungsreaktion bei den deutlichsten *Takata*-Flockungen.

Die Antimonreaktion konnte nur bei 25 Fällen der großen Reihe geprüft werden. Dazu kamen noch 46 andere Fälle, so daß der gesamte Vergleich auf 71 Fällen basiert.

Tabelle 9. Vergleich der *Takata*- und Antimonreaktion.

Takata-Reaktion	Antimonreaktion				Gesamtzahl der Fälle	Takata-Reaktion	Antimonreaktion				Gesamtzahl der Fälle	Takata-Reaktion	Antimonreaktion				Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	+	++			—	(+)	+	++			—	(+)	+	++	
—	5	—	—	—	5	—	28	2	—	—	30	—	33	2	—	—	35
(+)	3	1	—	—	4	(+)	2	—	—	—	2	(+)	5	1	—	—	6
+	5	2	—	—	7	+	7	3	—	—	10	+	12	5	—	—	17
++	2	1	4	1	8	++	1	2	1	—	4	++	3	3	5	1	12
+++	—	—	1	—	1	+++	—	—	—	—	—	+++	—	—	1	—	1
					25						46						71

Die Antimonreaktion zeigt wie die Formolgel- und die Verdünnungsprobe keinen Parallelismus zur *Takata*-Flockung. Auch starke Niederschlagsbildungen bei der *Takata*-Reaktion können mit einer negativen Antimonprobe verknüpft sein.

Die Beziehungen zwischen der *Takata*-Reaktion und dem *Weltmannschen* Koagulationsphänomen wurden bereits von *Pellegrini* und *Barsini*, *Rosegger* sowie *Wuhrmann* und *Leuthardt* untersucht. Dabei ergab sich übereinstimmend, daß eine negative oder positive *Takata*-Reaktion bei einer Verlängerung, Verkürzung und auch bei einem völlig normalen Koagulationsband vorhanden sein kann, daß also keine engen Zusammenhänge bestehen. Im allgemeinen soll aber eine stark positive *Takata*-Flockung mit einer deutlichen Verlängerung der *Weltmann*-Probe einhergehen. *Rosegger* fand in der Regel bei positiver Sublimatreaktion Koagulationswerte zwischen 1–5 und 1–11 und nahm an, daß eine wesentliche Verkürzung des Koagulationsbandes nach links hin bei einer positiven *Takata*-Probe nur ausnahmsweise auftreten kann. Auch *Dirr* wies darauf hin, daß die *Takata*-Flockung weitgehend mit einer Rechtsverschiebung verbunden ist, er fand unter 10 Fällen 7 mal deutliche Zusammenhänge. *Wuhr-*

die beiden Reaktionen ohne Bestimmung der Eiweißkörper gleichzeitig geprüft. Insgesamt können daher 112 Fälle einander gegenübergestellt werden.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der obengenannten Autoren sind enge Beziehungen zwischen dem Ausfall der *Takata*-Reaktion und dem Koagulationsphänomen auf Grund der eigenen Fälle nicht anzunehmen. Eine negative *Takata*-Probe geht meist mit einem normalen Koagulationsband einher, selten findet sich dabei eine Verkürzung, etwas häufiger noch eine Verlängerung mäßigen Grades. Dagegen wird bei den positiven *Takata*-Flockungen wesentlich öfter eine Rechtsverschiebung beobachtet, während Linksverschiebungen nur ganz ausnahmsweise auftreten. Bei einer Cholangitis (Fall Nr. 42) dürfte die Verkürzung auf die entzündliche Komponente, die *Takata*-Reaktion auf die Leberzellschädigung zurückzuführen sein. Es läßt sich daher in Bestätigung der Feststellungen von *Rosegger* sagen, daß die negative *Takata*-Reaktion meist mit einem normalen oder verkürzten Koagulationsband, die positive *Takata*-Reaktion dagegen häufiger mit einem normalen oder verlängerten Koagulationsphänomen verknüpft ist. Engere Zusammenhänge zwischen den beiden Reaktionen lassen sich daraus aber nicht ableiten.

Die neue Natriumsulfatreaktion wurde in 29 Fällen der *Takata*-Reaktion gegenübergestellt.

Tabelle 11. Vergleich der *Takata*- und Natriumsulfatreaktion.

<i>Takata</i> -Reaktion	Natriumsulfatreaktion					Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	+	++	+++	
—	1	1	—	1	—	3
(+)	3	1	1	—	—	5
+	1	2	1	1	—	5
++	2	2	5	4	1	14
+++	1	—	—	1	—	2
						29

Beziehungen zwischen der *Takata*- und der Natriumsulfatreaktion, deren Mechanismus einwandfrei auf der Höhe des Euglobulinspiegels aufgebaut ist, können nicht festgestellt werden. Das war von vornherein zu erwarten, da die *Takata*-Probe kaum nur eine Euglobulinreaktion darstellt. Die relative Häufigkeit der Natriumsulfatfällung bei positiver *Takata*-Flockung ist nicht als Ausdruck engerer Zusammenhänge zu werten.

Ebenso ergibt der Vergleich zwischen der *Takata*-Reaktion und der Blutsenkungsgeschwindigkeit keine festen Beziehungen. So ist die Blutsenkung einerseits bei stark positiver *Takata*-Flockung oft normal, z. B. im Falle Nr. 54 mit fast 5 Stunden, andererseits bei negativer Sublimatfällung stark beschleunigt, z. B. im Falle Nr. 28 mit einer Senkungsbeschleunigung von 10 Minuten. Eine ebenso hochgradige Beschleunigung auf 10 Minuten findet sich aber auch in Verbindung mit einer starken *Takata*-Flockung wie im Falle Nr. 53. *Takata*-Reaktion und Blutkörperchensedimentierung gehen daher nicht parallel, sie haben sicher verschiedene Ursachen.

An Hand der untersuchten Fälle ist daher mit Sicherheit zu sagen, daß keine der pathologischen Eiweißreaktionen dem Ausfall der *Takata*-Probe parallel

geht. Die *Takata*-Reaktion ist also ein von den übrigen Fällungsmethoden unabhängiges diagnostisches Hilfsmittel, das sich auch in seinem Entstehungsmechanismus von ihnen unterscheidet.

2. Die Formolgelreaktionen.

Die Formolgelreaktion wurde bei den 69 Bestimmungen der großen Reihe nur 44 mal, und zwar immer nach den Vorschriften von *Gaté* und *Papacostas*, angestellt, wobei nach den Angaben von *Bing* die Zeit des Geleintritts berücksichtigt wurde, indem bei positiven Fällen die Bezeichnung (+) und + für langsamere und schnellere Niederschlagsbildung angewandt wurde. Die Häufig-

	Flockungsgrad	Zahl der Fälle
a)	—	23
b)	(+)	13
c)	+	8
		44

keit des negativen und positiven Ausfalls der Formolleukogelprobe geht aus der nebenstehenden Tabelle hervor:

23 negativen Ausfällen stehen 21 positive gegenüber. Davon entfallen auf die Gruppe I mit normalem Serumeiweiß-

aufbau 7 negative Reaktionen, die übrigen 16 und sämtliche positiven Gelbildungen betreffen die Gruppen mit verändertem Serumeiweißbild.

Die Beziehungen des Serumeiweißbildes zu dem Ausfall der Formolgelproben kommen in der folgenden Zusammenstellung zum Ausdruck:

Tabelle 12. Serumeiweißbild und Stärke der Formolgelreaktion.

Flok- kungs- grad	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durch- schnitt		Flok- kungs- grad	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durch- schnitt				
	g%	%	g%	%	g%	%		g%	%	g%	%	g%	%			
<i>1. Gesamteiweiß.</i>																
a)	—	11,20		3,64		5,96	a)	—	8,37	75	1,91	37	3,49	52		
b)	(+)	8,68		5,86		7,21	b)	(+)	5,92	72	3,27	47	4,28	60		
c)	+	8,97		5,74		7,05	c)	+	6,02	82	4,12	60	4,89	70		
<i>2. Euglobulin.</i>																
a)	—	1,17	15	0,18	2	0,51	8	a)	—	4,57	63	1,90	25	3,04	48	
b)	(+)	1,69	26	0,24	4	1,11	16	b)	(+)	3,91	53	1,67	28	2,93	40	
c)	+	2,74	40	1,18	20	2,03	29	c)	+	3,26	40	1,33	18	2,16	30	
<i>3. Pseudoglobulin.</i>																
a)	—	8,12	73	1,39	34	2,85	44	a)	—	1,71		0,34		0,97		
b)	(+)	4,35	60	1,85	27	3,17	44	b)	(+)	1,15		0,39		0,70		
c)	+	3,81	52	2,30	33	2,86	41	c)	+	0,68		0,22		0,45		
<i>4. Gesamtglobulin.</i>																
<i>5. Albumin.</i>																
<i>6. A:G-Quotient.</i>																

Der Ausfall und der Grad der Formolgelreaktion hängen nicht mit der Höhe des Gesamteiweißspiegels zusammen. Dagegen finden sich zwischen den absoluten und prozentualen Euglobulinwerten gewisse Parallelen zur Stärke der Gelbildung. Mit zunehmender Euglobulinmenge fällt auch die Formolgelprobe stärker positiv aus. Beziehungen zur Pseudoglobulinfraktion sind nicht deutlich. Die Gesamtglobulinmengen aber gehen wie die höhermolekulare Unterfraktion des Euglobulins absolut und relativ dem Grade der Gelbildung parallel. Je mehr Gesamtglobulin, und dabei in erster Linie Euglobulin, vorhanden ist, um so

stärker und schneller tritt die Verfestigung des Blutserums nach Formaldehydzusatz ein. Umgekehrt sind die Beziehungen zur Albuminfraktion, die um so niedriger ist, je stärker die Formaldehydprobe ausfällt. Allerdings zeigen die absoluten Werte des Albumins geringere Unterschiede als die des Globulins. Wenn die Formolproben im wesentlichen von der Globulinmenge abhängen, so muß das auch im Eiweißquotienten zum Ausdruck kommen, der tatsächlich mit dem Grade der Gelbildung abnimmt. Zahlreiche Fälle mit negativer Formolprobe zeigen aber auch einen sehr niedrigen Eiweißquotienten, während positive Reaktionen einen hohen A: G-Wert aufweisen können. Daher kann die Höhe des Eiweißquotienten nicht ausschlaggebend für das Zustandekommen der Formaldehydreaktion sein. Das bestätigen auch die Fälle mit Ascites, in dem trotz einer starken Erniedrigung des A: G-Verhältnisses die Formolprobe niemals positiv gefunden wird.

Die Bedeutung der Globulinfraktion, und zwar in erster Linie des Euglobulins, läßt sich aus den beiden nebenstehend wiedergegebenen Abbildungen gut erkennen.

Die auffallendste Veränderung des Serumeiweißbildes bei der positiven Formolreaktion ist danach eine Erhöhung des Globulins, und oft dabei nur eine Vermehrung der höhermolekularen Euglobulinfraktion, während die relativen Werte und der Eiweißquotient keine eindeutigen Abweichungen zeigen. Die Bedeutung der Gesamtglobulin- und Euglobulinfraktion geht auch aus den am Fall Nr. 43 gewonnenen Ergebnissen hervor, bei dem das Negativwerden der vorher positiven Formaldehydreaktion mit einem Absinken des Globulins und Euglobulins verknüpft ist.

Wie schon erwähnt, sind vergleichende Untersuchungen zwischen den Formolproben und anderen Eiweißreaktionen nur von *Bing* und *de Vries* angestellt worden. Häufig ging dabei eine positive Reaktion mit einer *Takata*-Flockung einher. An den eigenen 44 Fällen wurde stets die *Takata*-Reaktion mit untersucht. Dazu kommen noch die Reaktionen von 51 Fällen, bei denen die Eiweißwerte im Blutserum nicht bestimmt werden konnten. Insgesamt wurden also 95 Fälle untersucht.

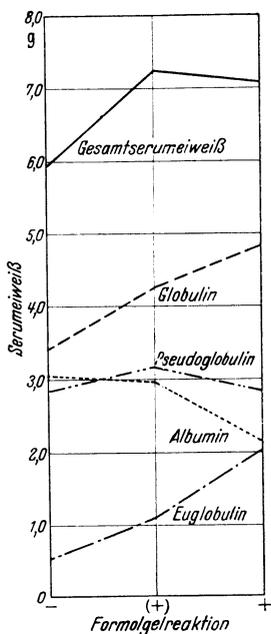


Abb. 5. Formolgelreaktion und absolute Eiweißwerte.

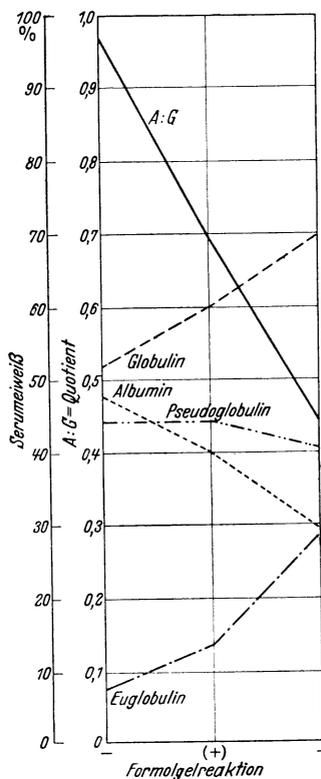


Abb. 6. Formolgelreaktion und relative Eiweißwerte

Tabelle 13. Formogel- und *Takata*-Reaktion.

Formogelreaktion A	<i>Takata</i> -Reaktion					Gesamtzahl der Fälle	Formogelreaktion B	<i>Takata</i> -Reaktion					Gesamtzahl der Fälle	Formogelreaktion C	<i>Takata</i> -Reaktion					Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	+	++	+++			—	(+)	+	++	+++			—	(+)	+	++	+++	
—	7	5	3	7	1	23	—	29	3	9	1	—	42	—	36	8	12	8	1	65
(+)	—	1	5	6	1	13	(+)	3	1	1	2	—	7	(+)	3	2	6	8	1	20
+	—	—	—	7	1	8	+	—	—	1	1	—	2	+	—	—	1	8	1	10
						44							51							95

Die Tatsache, daß die negative Formogelprobe bei den 65 Fällen sowohl mit einer negativen wie einer schwach bis außerordentlich stark positiven *Takata*-Reaktion verknüpft ist, ist der sichere Beweis dafür, daß die Ursache der beiden Reaktionen nicht identisch sein kann. Umgekehrt kann auch die positive Gelbildung einerseits mit einer negativen, andererseits mit einer positiven *Takata*-Flockung einhergehen. Bei der deutlichen und schnell eintretenden Gelbildung an den 10 Fällen ist allerdings die *Takata*-Reaktion immer, und zwar meist sehr stark positiv. Deshalb läßt sich vermuten, daß der Grund für die Gelbildung wenigstens zum Teil als Voraussetzung für die *Takata*-Reaktion mitwirkt.

Mit der Verdünnungsreaktion wurde die Formogelprobe an den gleichen 44 Fällen verglichen. Dazu kamen 51 Untersuchungen ohne Eiweißfraktionierung, so daß insgesamt 95 Fälle zur Verfügung standen.

Tabelle 14. Vergleich der Formogel- und Verdünnungsreaktion.

Formogelreaktion A	Verdünnungsreaktion			Gesamtzahl der Fälle	Formogelreaktion B	Verdünnungsreaktion			Gesamtzahl der Fälle	Formogelreaktion C	Verdünnungsreaktion			Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	+			—	(+)	+			—	(+)	+	
—	13	9	1	23	—	33	9	—	42	—	46	18	1	65
(+)	1	8	4	13	(+)	4	2	1	7	(+)	5	10	5	20
+	—	2	6	8	+	—	1	1	2	+	—	3	7	10
				44					51					95

Im Gegensatz zur *Takata*-Reaktion scheinen bei der Verdünnungsreaktion gewisse Parallelen zum Ausfall der Formoleukogelprobe zu bestehen. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle ohne Gelbildung geht mit einer negativen oder nur schwachen Verdünnungsreaktion einher, während die schwache oder stärkere Gelbildung meist auch mit einer entsprechenden Verdünnungsprobe kombiniert ist. Diese Feststellung lassen an gewisse Beziehungen zwischen den Eiweißproben denken, die wahrscheinlich auf die gleiche Ursache ihres Mechanismus zurückgehen.

Die Antimonreaktion wurde nur 25mal mit der Formaldehydprobe verglichen. An 46 weiteren Fällen wurden die Serumeiweißkörper nicht bestimmt. 71 Fälle wurden daher einander gegenübergestellt.

Wie die Verdünnungsprobe scheint auch die Antimonreaktion danach in engerer Beziehung zur Formogelprobe zu stehen. Wahrscheinlich beruhen alle

Tabelle 15. Vergleich der Formolgel- und Antimonreaktion.

Formolgelreaktion A	Antimonreaktion			Gesamtzahl der Fälle	Formolgelreaktion B	Antimonreaktion			Gesamtzahl der Fälle	Formolgelreaktion C	Antimonreaktion			Gesamtzahl der Fälle			
	-	(+)	+			++	-	(+)			+	++	-		(+)	+	++
-	11	-	-	-	11	-	34	4	-	-	38	-	45	4	-	-	49
(+)	4	3	-	-	7	(+)	5	1	-	-	6	(+)	9	4	-	-	13
+	-	1	5	1	7	+	-	1	1	-	2	+	-	2	6	1	9
					25						46						71

3 Eiweißreaktionen auf einer gemeinsamen Ursache, so daß sich ihr Ausfall im wesentlichen miteinander deckt.

Ein Vergleich der Formolgelreaktion mit der *Weltmann*-Reaktion ist noch nicht angestellt worden. Daher ist eine Gegenüberstellung beider pathologischen Eiweißproben interessant. Allerdings stehen nur 21 Fälle zur Verfügung. Sie zeigen, geordnet nach dem Ausfall der Gelbildung, folgende Koagulationsbreiten:

Tabelle 16. Vergleich der Formolgel- und *Weltmann*-Reaktion.

Formolgelreaktion	<i>Weltmann</i> -Reaktion								Gesamtzahl der Fälle
	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10	1-11	
-	1	-	1	4	3	1	-	-	10
(+)	-	-	1	2	3	3	-	1	10
+	-	-	-	-	-	-	1	-	1
									21

Bei der negativen Formolgelreaktion ist das Koagulationsband in den meisten Fällen normal, selten findet sich eine Verkürzung, relativ öfter eine Verlängerung mäßigen Grades. Ganz ähnlich ist die Verteilung bei der schwach positiven Gelbildung, während aus dem einen Fall (Nr. 57) mit positiver Formaldehydprobe und deutlicher Verlängerung des *Weltmann*-Bandes noch kein weitergehender Schluß gezogen werden darf. Beziehungen zwischen der Formolgelreaktion und dem Koagulationsphänomen können daher kaum angenommen werden.

Zur Aufklärung der Gelbildung muß auch noch der Vergleich mit der als Euglobulinreaktion aufzufassenden Natriumsulfatprobe herangezogen werden. 28mal wurden beide Reaktionen gleichzeitig untersucht, wie die folgende Zusammenstellung zeigt:

Tabelle 17. Vergleich der Formolgel- und Natriumsulfatreaktion.

Formolgelreaktion	Natriumsulfatreaktion					Gesamtzahl der Fälle
	-	(+)	+	++	+++	
-	7	5	4	-	-	16
(+)	1	1	3	6	-	11
+	-	-	-	-	1	1
						28

Die Natriumsulfatreaktion weist ähnlich wie die Verdünnungs- und Antimonprobe einen gewissen Parallelismus zur Formaldehydreaktion auf. Allerdings ist die Natriumsulfatreaktion häufig positiv, wenn die Gelbildung fehlt, anderer-

seits ist eine deutliche Natriumsulfatfällung fast stets mit einer positiven Gelprobe verknüpft. Die Euglobulinvermehrung scheint also wenigstens teilweise, wenn auch nicht ausschließlich für die Gelbildung verantwortlich zu sein.

Wie die *Takata*-Reaktion kann auch die positive Formolleukogelreaktion auf der einen Seite mit einer starken Beschleunigung der Blutsenkung, z. B. im Fall Nr. 23, auf der anderen Seite mit einer normalen Blutsenkungsgeschwindigkeit, wie im Fall Nr. 45, einhergehen. Bei dem Fehlen der Gelbildung ist die Senkung der Erythrocyten entweder normal, z. B. im Fall Nr. 58, oder stark beschleunigt, z. B. im Fall Nr. 37. Feste Zusammenhänge lassen sich daraus nicht ableiten. Trotzdem fällt auf, daß meist bei deutlicher Gelbildung auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit erhöht ist.

Aus den aufgezählten Ergebnissen geht hervor, daß die Formolgelreaktion sich deutlich von der *Takata*-Flockung abgrenzen läßt, dagegen zu der Verdünnungs- und Antimonprobe sowie der Natriumsulfatfällung gewisse Beziehungen aufweist, die an gleiche oder ähnliche Entstehungsmechanismen denken lassen. Von der *Weltmann*-Reaktion weicht die Formaldehydprobe deutlich ab.

3. Verdünnungsprobe.

Die Verdünnung des Blutserums mit destilliertem Wasser wurde ebenfalls bei 44 Kranken vorgenommen. Es wurden dabei neben dem negativen Ausfall

	Flockungsgrad	Zahl der Fälle
a)	—	14
b)	(+)	19
c)	+	11
		44

2 Stärkegrade der Serumtrübung unterschieden, die mit (+) und + bezeichnet wurden.

Im wesentlichen waren die Ausfälle so wie bei der Formolgelprobe verteilt, nur fand sich eine Trübung des Blutserums bei Wasserzusatz etwas häufiger als die Gelbildung nach Formaldehydzusatz. Die Gruppe I mit normalem Serumweißbild zeigte dabei 4 negative und 3 positive Ausfälle, während die übrigen Gruppen mit veränderter Serumweißstruktur 10 negative und 27 positive Trübungsproben aufwiesen.

Um die Bedeutung des Serumweißes für das Zustandekommen der Trübung zu klären, muß wie oben auch hier eine Zusammenstellung der Eiweißwerte vorangestellt werden (s. Tabelle 18).

Die Aufstellung ergibt mit zunehmender Trübung auch ansteigende Werte des Gesamteiweißes, des Euglobulins, des Pseudoglobulins und damit des Gesamtglobulins bei absinkenden Zahlen des Albumins im Serum. Auch die Prozentzahlen zeigen das gleiche Verhalten wie die absoluten Mengen. Daraus ergibt sich ein Absinken des Eiweißquotienten mit stärker werdender Trübung des Blutserums nach Zusatz von destilliertem Wasser. Trotzdem kann der A : G-Quotient nicht ausschlaggebend sein, da die Verdünnungsreaktion im Ascites auch bei einer starken Erniedrigung des Eiweißquotienten niemals positiv ausgefallen ist. Wesentlicher als die relativen Eiweißwerte scheinen die absoluten Mengen zu sein. Voraussetzung für die Trübung ist wahrscheinlich eine bestimmte Menge von fällbarem Eiweiß, und zwar der leichter ausfallenden Globulinfraktion. Allerdings besteht außerdem noch die Möglichkeit einer Verminderung der fällungshemmend wirkenden Albuminfraktion als Vorbedingung für das Zu-

Tabelle 18. Serumeiweißbild und Stärke der Verdünnungsprobe.

Flok- kungs- grad	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durch- schnitt		Flok- kungs- grad	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durch- schnitt			
	g%	%	g%	%	g%	%		g%	%	g%	%	g%	%		
<i>1. Gesamteiweiß.</i>							<i>4. Gesamtglobulin.</i>								
a)	—	8,09		3,64		6,22	a)	—	4,73	64	1,92	37	3,08	50	
b)	(+)	8,68		5,22		6,82	b)	(+)	5,92	71	2,61	42	3,85	57	
c)	+	11,20		5,74		7,34	c)	+	8,37	75	4,14	58	5,06	69	
<i>2. Euglobulin.</i>							<i>5. Albumin.</i>								
a)	—	1,42	20	0,18	3	0,57	9	a)	—	4,58	63	1,72	36	3,13	50
b)	(+)	1,80	26	0,21	4	0,90	13	b)	(+)	3,91	58	1,98	29	2,97	43
c)	+	2,73	40	0,25	2	1,58	23	c)	+	3,26	42	1,33	18	2,28	31
<i>3. Pseudoglobulin.</i>							<i>6. A:G-Quotient.</i>								
a)	—	4,11	51	1,39	27	2,51	41	a)	—	1,71		0,55		1,05	
b)	(+)	4,35	60	2,14	33	2,96	43	b)	(+)	1,35		0,41		0,81	
c)	+	8,12	73	2,37	33	3,48	47	c)	+	0,73		0,22		0,46	

standekommen der Trübungsreaktion. Dagegen spricht aber, daß bei niedrigen Albuminwerten wie in den Fällen Nr. 26, 30, 36, 42, 43, 51 und 58 doch recht häufig eine Trübungsreaktion nicht nachweisbar ist. Andererseits ist ein normaler Globulinwert mit positiver Trübung auch oft, in den Fällen Nr. 4, 5, 16, 24, 27, 35, 44, 47 und 49, vorhanden. Auf jeden Fall ist ein niedriger Globulinwert nie mit einer positiven Trübung verbunden, der tiefste Wert liegt im Falle Nr. 24 bei 2,61 g%, also noch im Bereich der Norm. Ein hoher Globulinspiegel ist daher wahrscheinlich Vorbedingung für den Eintritt der Trübungsreaktion. Das Euglobulin kann dabei normal oder sogar vermindert sein, wie die Fälle Nr. 37, 42 und 47 zeigen. Ein hoher, über 1,0 g% liegender Euglobulinwert kann auch mit einer fehlenden Trübung wie im Falle Nr. 22 verbunden sein, wenn das Gesamtglobulin nicht vermehrt ist.

Die Bedeutung der verschiedenen Eiweißfraktionen für das Zustandekommen der Trübungsreaktion geht aus der folgenden Darstellung hervor (s. Abb. 7 und 8).

Wie bei der Formolgelreaktion fällt am meisten der Anstieg des absoluten Globulinwertes ins Auge, während die übrigen Eiweißfraktionen nicht so eindeutig mit dem Grade der Trübung zusammenhängen. Wahrscheinlich spielt aber auch das Euglobulin eine gewisse Rolle, wenn auch weniger als das Gesamtglobulin, dessen Spiegel immer hoch liegt, sobald eine positive Verdünnungsreaktion gefunden wird. Die Bedeutung des Euglobulins geht auch aus den Fällen Nr. 5 und 43 hervor, bei denen das Sinken des Euglobulinwertes von 0,50 auf 0,18 g% bzw. von 1,61 auf 0,42 g% bei geringerem Abfallen des Gesamtglobulins mit einem Negativwerden der Trübungsreaktion verknüpft ist.

Vergleiche der Trübungsreaktion mit anderen pathologischen Eiweißproben sind von anderer Seite noch nicht mitgeteilt worden. An 44 Fällen wurden gleichzeitig die Verdünnungs- und die *Takata*-Reaktion untersucht; dazu kommen noch 51 Fälle ohne Bestimmung der Eiweißfraktionen, so daß insgesamt 95 Fälle gegenübergestellt werden.

Eine Übereinstimmung zwischen der Verdünnungs- und *Takata*-Reaktion läßt sich aus dieser Zusammenstellung nicht ableiten, wenn auch bei der fehlenden

Tabelle 19. Vergleich der Verdünnungs- und Takata-Reaktion.

Verdünnungsreaktion A	Takata-Reaktion					Gesamtzahl der Fälle	Verdünnungsreaktion B	Takata-Reaktion					Gesamtzahl der Fälle	Verdünnungsreaktion C	Takata-Reaktion					Gesamtzahl der Fälle
	-	(+)	+	++	+++			-	(+)	+	++	+++			-	(+)	+	++	+++	
-	5	3	3	3	-	14	-	23	1	9	2	-	35	-	28	4	12	5	-	49
(+)	2	3	5	9	-	19	(+)	8	3	2	1	-	14	(+)	10	6	7	10	-	33
+	-	-	-	8	3	11	+	1	-	-	1	-	2	+	1	-	-	9	3	13
						44							51							95

Trübung die Takata-Flockung oft nicht eintritt und bei der positiven Trübung andererseits häufiger positiv ist. Allerdings geht eine stark positive Verdünnungs-

probe meist auch mit einer deutlichen Takata-Flockung einher, woraus der Schluß gezogen werden kann, daß die Vorbedingung für die Trübung eine der Voraussetzungen der Takata-Probe ist. Weitere Schlußfolgerungen sind jedoch nicht möglich.

An den gleichen 44 Fällen wurde auch neben der Verdünnungsreaktion die Formolgelreaktion ausgeführt. Zusammen mit den übrigen 51 Fällen umfaßt die Reihe ebenfalls 95 Fälle.

Der Ausfall der Verdünnungsreaktion geht der Formolgelreaktion fast parallel. Nur bei den schwach positiven Trübungen fehlt bei einem Teil die Gelbildung, wie umgekehrt bei nur angedeuteter Formolgelreaktion die Trübungs-

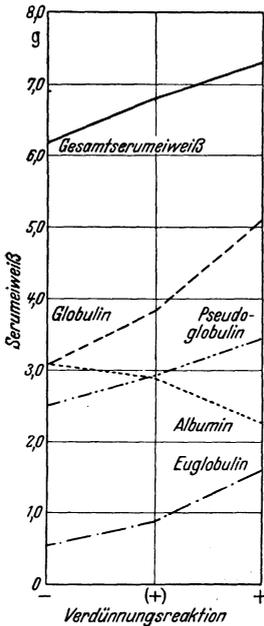


Abb. 7. Verdünnungsreaktion und absolute Serumeiweißwerte.

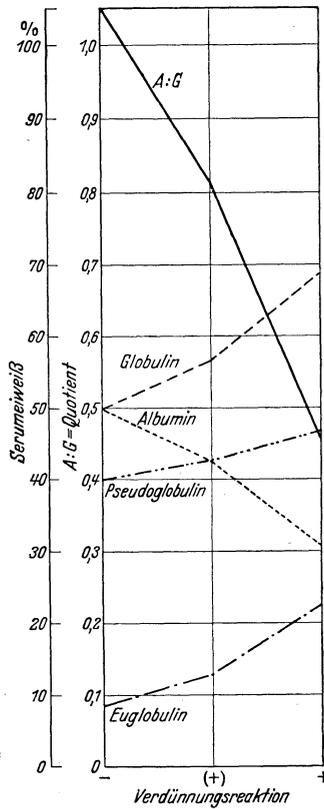


Abb. 8. Verdünnungsreaktion und prozentuale Serumeiweißwerte.

reaktion manchmal negativ bleibt. Während also die mittleren Ausfälle nicht immer übereinstimmen, gehen die völlig negativen und die einwandfrei positiven Eiweißfällungen bei beiden Reaktionen parallel. Das spricht für den gleichen Entstehungsmechanismus sowohl bei der Verdünnungs- wie bei der Formolleukogelprobe.

Tabelle 20. Vergleich der Verdünnungs- und Formolgelreaktion.

Verdünnungsreaktion A	Formolgelreaktion			Gesamtzahl der Fälle	Verdünnungsreaktion B	Formolgelreaktion			Gesamtzahl der Fälle	Verdünnungsreaktion C	Formolgelreaktion			Gesamtzahl der Fälle
	-	(+)	+			-	(+)	+			-	(+)	+	
-	13	1	-	14	-	33	4	-	37	-	46	5	-	51
(+)	9	8	2	19	(+)	9	2	1	12	(+)	18	10	3	31
+	1	4	6	11	+	-	1	1	2	+	1	5	7	13
				44					51					95

Der Vergleich der Trübungsreaktion mit der Antimonprobe konnte nur 25mal angestellt werden. 46 Fälle ohne Serumeiweißbild kommen dazu, so daß insgesamt 71 Fälle zur Verfügung stehen.

Tabelle 21. Vergleich der Verdünnungs- und Antimonreaktion.

Verdünnungsreaktion A	Antimonreaktion				Gesamtzahl der Fälle	Verdünnungsreaktion B	Antimonreaktion				Gesamtzahl der Fälle	Verdünnungsreaktion C	Antimonreaktion				Gesamtzahl der Fälle
	-	(+)	+	++			-	(+)	+	++			-	(+)	+	++	
-	8	1	--	--	9	-	30	3	--	--	33	-	38	4	--	--	42
(+)	6	2	2	--	10	(+)	7	4	--	--	11	(+)	13	6	2	--	21
+	1	1	3	1	6	+	1	-	1	-	2	+	2	1	4	1	8
					25						46						71

Auch die Antimonreaktion zeigt ein weitgehend paralleles Verhalten zur Verdünnungsprobe. In der überwiegenden Anzahl der Fälle sind beide Reaktionen entweder gleichzeitig negativ oder positiv. Sie sind daher wahrscheinlich auf den gleichen Entstehungsmechanismus zurückzuführen.

Die *Weltmannsche* Reaktion konnte nur bei 21 Fällen mit der Trübungsreaktion verglichen werden.

Tabelle 22. Vergleich der Verdünnungs- und *Weltmann*-Reaktion.

Verdünnungsreaktion	<i>Weltmann</i> -Reaktion									Gesamtzahl der Fälle
	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10	1-11		
-	1	-	-	3	-	1	-	-	-	5
(+)	-	-	2	2	6	1	-	1	-	12
+	-	-	-	1	-	2	1	-	-	4
										21

Bei dem negativen Ausfall der Verdünnungsreaktion ist das Koagulationsband meist normal, nur in einem Falle war es deutlich verkürzt, in einem anderen leicht verlängert. Die schwache Trübung kann mit einem normalen, verkürzten oder verlängerten *Weltmann*-Phänomen einhergehen. Die stärkere Trübung zeigt dagegen normale bis deutlich verlängerte Werte des Koagulationsbandes. Es scheint daher mit an Stärke zunehmender Trübung eine Verlängerung des *Weltmannschen* Bandes einzutreten, obwohl sich aus der geringen Anzahl der Fälle noch keine Gesetzmäßigkeiten ableiten lassen.

Schließlich bleibt noch der Vergleich der Verdünnungsreaktion mit der Natriumsulfatfällung übrig, der an 28 Fällen angestellt wurde.

Tabelle 23. Vergleich der Verdünnungs- und Natriumsulfatreaktion.

Verdünnungsreaktion	Natriumsulfatreaktion					Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	+	++	+++	
—	4	3	1	—	—	8
(+)	3	3	4	4	—	14
+	1	—	2	2	1	6
						28

Wie bei der Formolgelreaktion bestehen auch bei der Verdünnungsprobe gewisse Parallelen zur Natriumsulfatreaktion. Trotzdem fehlt eine Trübung manchmal, auch wenn die Euglobulinfällung deutlich ist, oder sie ist umgekehrt sehr stark bei fehlender Euglobulinprobe. Daher kann die Verdünnungsreaktion nicht allein vom Euglobulinspiegel abhängen. Das zeigt z. B. Fall Nr. 37, in dem der sehr hohe Gesamtglobulinwert von 8,37 g% trotz ganz niedrigen Euglobulins von nur 0,25 g% mit einer starken Trübung bei negativer Natriumsulfatfällung einhergeht.

Beziehungen zur Blutsenkungsgeschwindigkeit bestehen nicht. Negative Verdünnungsreaktionen zeigen normale Senkungswerte, wie im Falle Nr. 3, 36, 46 und 58, oder stärkere Beschleunigungen, z. B. in den Fällen Nr. 26, 30 und 42. Deutlich positive Trübungen können ebenfalls mit normaler Senkungsgeschwindigkeit, im Falle Nr. 39, 54 und 60, verbunden sein, oder sie weisen, was häufiger ist, eine deutliche Beschleunigung, im Falle Nr. 37, 48, 50, 53 und 57, auf. Feste Bindungen scheinen danach nicht zu bestehen, jedoch ist wie bei einer schnellen Gelbildung auch bei der deutlichen Trübung die Blutsenkung meist beschleunigt.

Die Verdünnungsreaktion ist daher sowohl von der *Takata*-Flockung wie vom *Weltmannschen* Koagulationsphänomen deutlich abzugrenzen. Sie läßt aber gewisse Beziehungen vor allem zur Formolgelprobe und zur Antimonreaktion, etwas weniger auch zur Natriumsulfatprobe vermuten.

4. Die Antimonreaktion.

Die Schwermetallsalzfällung des Serumeiweißes wurde nur an 25 Fällen vorgenommen, wobei 4 verschiedene Stärkegrade im Ausfall unterschieden wurden [—, (+), + und ++].

Die Verteilung des Ausfalls geht aus den folgenden Angaben hervor:

	Flockungsgrad	Zahl der Fälle
a)	—	15
b)	(+)	4
c)	+	5
d)	++	1
		25

In der 1. Gruppe mit normalem Eiweißbild finden sich nur negative Reaktionen, in den übrigen durch Abweichungen im Serumeiweiß charakterisierten Gruppen II negative und alle übrigen, verschieden stark positiven Fällungen.

Die Höhe der Eiweißfraktionen ist nach den eben erwähnten Fällungsstärken in der folgenden Tabelle zusammengestellt (s. Tabelle 24).

Die Stärke der Antimonfällung zeigt keine Parallelen zum Gesamteiweißgehalt des Blutserums. Die negativen und die stark positiven Antimonreaktionen besitzen etwa den gleichen Gesamteiweißspiegel. Auch das Pseudoglobulin schwankt bei sämtlichen Fällungsgraden in etwa gleichen Grenzen, so daß es

Tabelle 24. Serumeiweißbild und Stärke der Antimonreaktion.

Flok- kungs- grad	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durch- schnitt		Flok- kungs- grad	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durch- schnitt			
	g%	%	g%	%	g%	%		g%	%	g%	%	g%	%		
<i>1. Gesamtserumeiweiß.</i>						<i>4. Gesamtglobulin.</i>									
a)	—	8,25		5,38		6,38	a)	—	4,73	64	1,91	42	3,32	52	
b)	(+)	8,68		6,35		7,12	b)	(+)	5,92	71	3,27	47	4,42	62	
c)	+	8,97		5,74		7,00	c)	+	5,72	76	4,12	60	4,76	69	
d)	++	7,35		7,35		7,35	d)	++	6,02	82	6,02	82	6,02	82	
<i>2. Euglobulin.</i>						<i>5. Albumin.</i>									
a)	—	0,86	15	0,24	4	0,52	8	a)	—	3,91	58	1,72	36	3,06	48
b)	(+)	2,01	32	1,09	17	1,55	22	b)	(+)	3,75	53	1,86	29	2,73	38
c)	+	2,73	40	1,18	20	1,97	28	c)	+	3,26	40	1,58	24	2,24	31
d)	++	2,21	30	2,21	30	2,21	30	d)	++	1,33	18	1,33	18	1,33	18
<i>3. Pseudoglobulin.</i>						<i>6. A:G-Quotient.</i>									
a)	—	4,35	60	2,14	35	2,81	43	a)	—	1,35		0,55		0,96	
b)	(+)	4,33	48	1,85	27	2,86	40	b)	(+)	1,15		0,41		0,67	
c)	+	3,30	52	2,32	33	2,79	41	c)	+	0,68		0,31		0,47	
d)	++	3,81	52	3,81	52	3,81	52	d)	++	0,22		0,22		0,22	

für das Zustandekommen der Antimonprobe nicht in Betracht kommt. Dagegen steigt mit zunehmender Stärke des Niederschlags die Euglobulinfraktion deutlich an. Ähnlich ist das Verhalten des Globulins, während das Albumin absinkt. Daraus resultiert wie bei der Formogel- und Verdünnungsreaktion auch ein Absteigen des Eiweißquotienten mit zunehmender Fällungsstärke der Antimonprobe. Die Verminderung der Albuminfraktion allein kann nicht die Ursache der Fällung sein, da deutliche Hypalbuminämien einerseits wie im Falle Nr. 26 und 30 mit einer negativen und andererseits, z. B. im Falle Nr. 53, mit einer stark positiven Antimonreaktion gemeinsam auftreten. Im Gegensatz dazu liegt sowohl die Euglobulinfraktion wie auch der Gesamtglobulinwert mit mindestens 1,093 bzw. 3,274 g% stets hoch, wenn eine Antimonfällung vorhanden ist. Ausschlaggebend für das Zustandekommen der Antimonreaktion nach *Chopra* ist also eine Vermehrung der Globuline, und zwar in erster Linie des höhermolekularen Euglobulins. Der Eiweißquotient kann eine wesentliche Rolle dabei nicht spielen, da bei den Ascitesfällen mit außerordentlich stark herabgesetztem A : G-Verhältnis die Antimonreaktion negativ bleibt. Die folgende graphische Darstellung zeigt nochmals die Bedeutung der verschiedenen Eiweißfraktionen.

Die Antimonreaktion ist daher im wesentlichen an eine Erhöhung der Globulinfraktion geknüpft und besonders dann positiv, wenn die Globulinvermehrung auf einer Steigerung des Euglobulins beruht. Damit stimmen die Ergebnisse an den Fällen gut überein, bei denen die Antimonreaktion im Verlauf der Krankheit wiederholt werden konnte. Fall Nr. 30 und 42 zeigen je zweimal eine negative Antimonprobe, wobei der Gesamtglobulin- und der Euglobulinspiegel fast gleich blieb. Im Falle Nr. 43 dagegen wurde die schwach positive Antimonfällung mit dem Absinken des Euglobulins und Gesamtglobulins negativ, während sie im Falle Nr. 53 mit der Zunahme des Gesamtglobulins und Euglobulins deutlich stärker als anfangs ausfiel.

Bei 25 Fällen wurde die Antimonreaktion der *Takata*-Probe gegenübergestellt, dazu wurden 46 Fälle ohne Serumeiweißbild, insgesamt also 71 Fälle untersucht.

Tabelle 25. Vergleich der Antimon- und *Takata*-Reaktion.

Anti- mon- reak- tion A	<i>Takata</i> -Reaktion					Gesamt- zahl der Fälle	Anti- mon- reak- tion B	<i>Takata</i> -Reaktion					Gesamt- zahl der Fälle	Anti- mon- reak- tion C	<i>Takata</i> -Reaktion					Gesamt- zahl der Fälle
	-	(+)	+	++	+++			-	(+)	+	++	+++			-	(+)	+	++	+++	
-	5	3	5	2	-	15	-	28	2	7	1	-	38	-	33	5	12	3	-	53
(+)	-	1	2	1	-	4	(+)	2	-	3	2	-	7	(+)	2	1	5	3	-	11
+	-	-	-	4	1	5	+	-	-	-	1	-	1	+	-	-	-	5	1	6
++	-	-	-	1	-	1	++	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	1	-	1
						25							46							71

Schon oben wurde erwähnt, daß zwischen der Antimon- und der *Takata*-Reaktion engere Beziehungen nicht bestehen können. Bei einer negativen

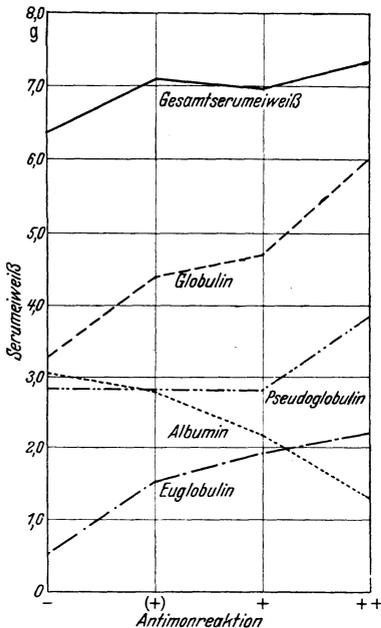


Abb. 9. Antimonreaktion und absolute Serumeiweißwerte.

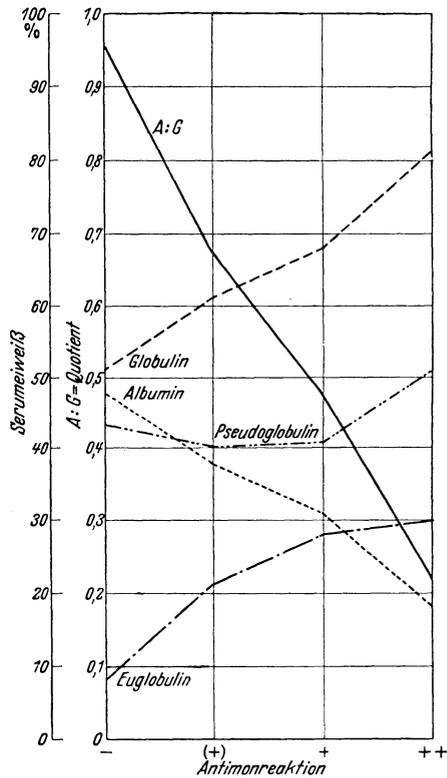


Abb. 10.

Antimonprobe kann die *Takata*-Reaktion ohne weiteres stark positiv sein. Dagegen ist allerdings bei deutlich positiver Antimonfällung auch meist eine *Takata*-Flockung nachweisbar. Das würde nur bedeuten, daß die Ursache der Antimonprobe auch die *Takata*-Flockung herbeiführen kann, die aber durch andere Ursachen ebenfalls positiv wird.

Beziehungen der Antimonprobe zu der Formolgelreaktion wurden an den gleichen 25 Fällen untersucht, mit den übrigen 46 Fällen konnten also 71 Fälle verglichen werden.

Tabelle 26. Vergleich der Antimon- und Formolgelreaktion.

Antimon- reaktion A	Formolgel- reaktion			Gesamt- zahl der Fälle	Antimon- reaktion B	Formolgel- reaktion			Gesamt- zahl der Fälle	Antimon- reaktion C	Formolgel- reaktion			Gesamt- zahl der Fälle
	-	(+)	+			-	(+)	+			-	(+)	+	
-	11	4	-	15	-	34	5	-	39	-	45	9	-	54
(+)	-	3	1	4	(+)	4	1	1	6	(+)	4	4	2	10
+	-	-	5	5	+	-	-	1	1	+	-	-	6	6
++	-	-	1	1	++	-	-	-	-	++	-	-	1	1
				25					46					71

Die Antimonreaktion zeigt in fast allen Fällen einen weitgehenden Parallelismus zur Formolleukogelprobe, so daß auf einen gemeinsamen Entstehungsmechanismus bei beiden Eiweißreaktionen geschlossen werden kann.

Es folgt der Vergleich der Antimonprobe mit der Verdünnungsreaktion an 25 Fällen mit und 46 Fällen ohne Eiweißbild, insgesamt also an 71 Fällen.

Tabelle 27. Vergleich der Antimon- und Verdünnungsreaktion.

Antimon- reaktion A	Verdünnungs- reaktion			Gesamt- zahl der Fälle	Antimon- reaktion B	Verdünnungs- reaktion			Gesamt- zahl der Fälle	Antimon- reaktion C	Verdünnungs- reaktion			Gesamt- zahl der Fälle
	-	(+)	+			-	(+)	+			-	(+)	+	
-	8	6	1	15	-	30	7	1	38	-	38	13	2	53
(+)	1	2	1	4	(+)	3	4	-	7	(+)	4	6	1	11
+	-	2	3	5	+	-	-	1	1	+	-	2	4	6
++	-	-	1	1	++	-	-	-	-	++	-	-	1	1
				25					46					71

Die Verdünnungsreaktion geht der Antimonprobe fast stets parallel, wenn sich auch etwas häufiger geringe Abweichungen finden als gegenüber der Formolleukogelprobe. Das zeigt sich besonders in einzelnen Fällen mit deutlicher Trübung, bei denen die Antimonfällung vollständig fehlt. Trotzdem sind das nur vereinzelte Ausnahmen, so daß an einer Beziehung zwischen den beiden Reaktionen nicht mehr gezweifelt werden darf.

Die *Weltmannsche* Reaktion wurde neben der Antimonfällung nur bei 7 Fällen untersucht, die im folgenden aufgezählt sind. Aus der geringen Anzahl sind jedoch irgendwelche Schlußfolgerungen nicht zu ziehen.

Tabelle 28. Vergleich der Antimon- und *Weltmann*-Reaktion.

Antimon- reaktion	<i>Weltmann</i> -Reaktion								Gesamtzahl der Fälle
	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10	1-11	
-	1	1	-	1	3	-	-	-	6
(+)	-	-	-	1	-	-	-	-	1
									7

Die negative Antimonreaktion zeigt also entweder eine Verkürzung oder einen normalen Ausfall der Koagulationsprobe, während die schwach positive Antimonfällung ein normales Koagulationsband aufweist.

Die Gegenüberstellung der Antimonreaktion und der Natriumsulfatprobe war auch nur an insgesamt 9 Fällen möglich. Sie ergab folgendes Bild.

Tabelle 29. Vergleich der Antimon- und Natriumsulfatreaktion.

Antimonreaktion	Natriumsulfatreaktion				Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	+	++	
—	3	2	3	—	8
(+)	—	—	—	1	1
					9

Die Zusammenstellung der wenigen Fälle ergibt, daß bei der negativen Antimonprobe die Natriumsulfatfällung auch deutlich positiv sein kann, daß also die Antimonprobe keine reine Euglobulinreaktion sein kann. Sie ist dann erst positiv, wenn die Euglobulinvermehrung zu einer Erhöhung des Gesamtglobulins geführt hat, ist also eine Globulinreaktion, die auch Beziehungen zur Formolgel- und Verdünnungsprobe besitzt, sich aber von der *Takata*-Reaktion und dem *Weltmannschen* Koagulationsband in ihrem Entstehungsmechanismus deutlich unterscheidet. Zusammenhänge mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit sind nicht festzustellen. Negative Antimonreaktionen können normale Blutsenkung, wie im Falle Nr. 3 und 5, und starke Beschleunigung, wie im Falle Nr. 26 und 30, zeigen, positive ebenfalls normale Senkungswerte, z. B. im Falle Nr. 54, und deutlich erhöhte Senkungszeiten, wie im Falle Nr. 53.

5. Das *Weltmannsche* Koagulationsphänomen.

An Stelle der Flockungs- oder Trübungsstärke des Eiweißniederschlags ist bei der *Weltmannschen* Probe die Länge des Koagulationsbandes ausschlaggebend. Bei nur 21 Fällen mit genau bestimmtem Serumeiweißbild konnte das Koagulationsphänomen untersucht werden.

	Länge des Koagulationsbandes	Zahl der Fälle		Länge des Koagulationsbandes	Zahl der Fälle
a)	1—4	1	e)	1—8	6
b)	1—5	—	f)	1—9	4
c)	1—6	2	g)	1—10	1
d)	1—7	6	h)	1—11	1
					21

Die durchschnittlichen Eiweißwerte der einzelnen Gruppen zeigt die folgende Tabelle (s. S. 145).

Aus der Zusammenstellung geht deutlich hervor, daß keinerlei Beziehungen des Serumeiweißbildes zu der Länge des Koagulationsbandes bestehen können. Links- und Rechtsverschiebung zeigen in der quantitativen Verteilung der Eiweißunterfraktionen oft das gleiche Bild. Hohe Gesamteiweißwerte kommen bei Verkürzung und Verlängerung vor, ebenso wird bei beiden Verschiebungen der Hitzeflockung eine Hyperglobulinämie festgestellt. Nur die Euglobulinfraktion scheint gewisse Regelmäßigkeiten aufzuweisen. Bei der Verkürzung und dem normalen Ausfall des Koagulationsphänomens liegt der Euglobulinwert niedrig,

Tabelle 30. Serumeiweißbild und Länge des Koagulationsbandes.

Länge des Bandes	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durchschnitt		Länge des Bandes	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durchschnitt			
	g ^o / _o	%	g ^o / _o	%	g ^o / _o	%		g ^o / _o	%	g ^o / _o	%	g ^o / _o	%		
<i>1. Gesamtserumeiweiß.</i>						<i>4. Gesamtglobulin.</i>									
a)	1—4	8,09		8,09		8,09	a)	1—4	4,73	59	4,73	59	4,73	59	
b)	1—6	7,05		5,64		6,35	b)	1—6	3,62	60	3,38	51	3,50	56	
c)	1—7	8,68		5,22		6,47	c)	1—7	5,92	72	2,68	37	3,69	57	
d)	1—8	8,25		5,12		6,98	d)	1—8	4,59	64	2,88	42	3,81	55	
e)	1—9	7,42		5,86		6,48	e)	1—9	4,30	70	3,35	50	3,90	61	
f)	1—10	7,73		7,73		7,73	f)	1—10	4,83	62	4,83	62	4,83	62	
g)	1—11	8,57		8,57		8,57	g)	1—11	5,07	59	5,07	59	5,07	59	
<i>2. Euglobulin.</i>						<i>5. Albumin.</i>									
a)	1—4	0,62	8	0,62	8	0,62	8	a)	1—4	3,37	41	3,37	41	3,37	41
b)	1—6	0,75	13	0,72	11	0,73	12	b)	1—6	3,43	49	2,27	40	2,85	45
c)	1—7	1,69	20	0,18	3	0,62	9	c)	1—7	4,58	63	1,67	28	2,79	43
d)	1—8	1,41	18	0,24	4	0,65	10	d)	1—8	3,91	58	2,08	36	3,16	45
e)	1—9	1,55	24	0,62	9	1,15	18	e)	1—9	3,32	50	1,82	30	2,57	39
f)	1—10	1,62	19	1,62	19	1,62	19	f)	1—10	2,90	38	2,90	38	2,90	38
g)	1—11	2,18	28	2,18	28	2,18	28	g)	1—11	3,50	31	3,50	31	3,50	31
<i>3. Pseudoglobulin.</i>						<i>6. A:G-Quotient.</i>									
a)	1—4	4,11	51	4,11	51	4,11	51	a)	1—4	0,71		0,71		0,71	
b)	1—6	2,88	47	2,66	40	2,77	44	b)	1—6	0,94		0,67		0,81	
c)	1—7	4,23	57	2,49	34	3,06	47	c)	1—7	1,71		0,39		0,85	
d)	1—8	4,35	60	2,30	33	3,16	45	d)	1—8	1,35		0,57		0,85	
e)	1—9	3,28	46	2,27	39	2,75	43	e)	1—9	0,99		0,44		0,67	
f)	1—10	2,66	34	2,66	34	2,66	34	f)	1—10	0,60		0,60		0,60	
g)	1—11	3,46	40	3,46	40	3,46	40	g)	1—11	0,67		0,67		0,67	

meist unter 1,0 g%. Ausnahmen sind aber doch relativ oft vorhanden, so daß die Bedeutung des Euglobulins für die Länge des Koagulationsbandes noch nicht bewiesen ist. Trotzdem regen diese Ergebnisse zu systematischen vergleichenden Untersuchungen zwischen der Länge des *Weltmanns*chen Bandes und der Höhe der Euglobulinfraktion im Blutserum an. Im ganzen stimmen die eigenen Resultate weitgehend mit den Erfahrungen von *Weltmann*, *Weltmann* und *Medvei*, *Rosegger*, *Skouge*, *Kretz* und *Kudlac*, *Massobrio* und *Michaelis*, *Auerbach* und *Knüchel* u. a. überein, die sämtlich ablehnen, daß quantitative Veränderungen im Serumeiweiß den Ausfall der Koagulationsprobe beeinflussen. Die folgenden graphischen Darstellungen zeigen noch einmal, daß die Eiweißfraktionen für das Zustandekommen der *Weltmann*-Reaktion keine wesentliche Bedeutung besitzen. (s. Abb. 11 u. 12).

Der Vergleich zwischen der *Weltmanns*chen Probe und der *Takata*-Reaktion wurde an 21 Fällen der großen Untersuchungsreihe neben 91 anderen ohne Serumeiweißbestimmung, also insgesamt an 112 Fällen, durchgeführt (siehe Tabelle 31).

Engere Beziehungen der *Weltmanns*chen Reaktion zu der *Takata*-Flockung sind nicht anzunehmen. So kann sowohl die Verkürzung wie auch die Verlängerung mit einer negativen oder positiven *Takata*-Reaktion verbunden sein. Allerdings ist die Anzahl der positiven Flockungen bei einer Rechtsverschiebung

des Koagulationsphänomens häufiger. Diese Tatsache stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren gut überein. So gab *Rosegger* positive *Takata*-Flockungen bei *Weltmann*-Werten zwischen 1–5 und 1–11 an. *Pellegrini*

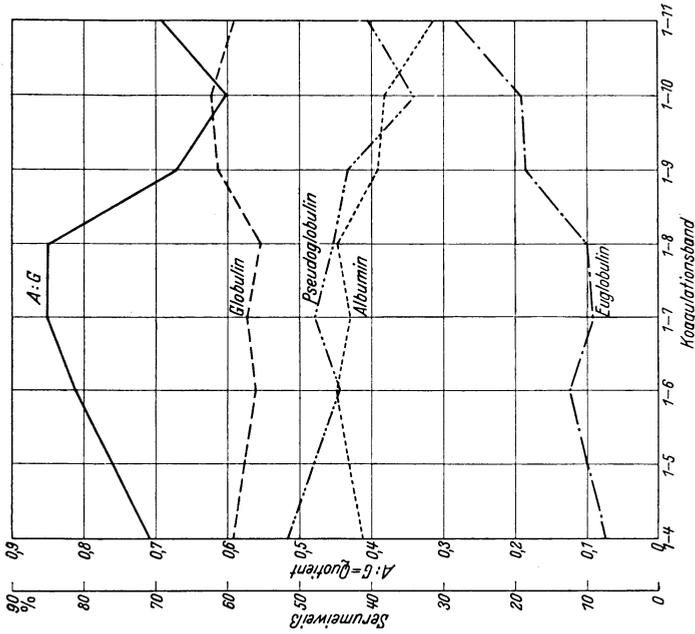


Abb. 12. *Weltmanns*che Reaktion und prozentuale Serumproteinwerte.

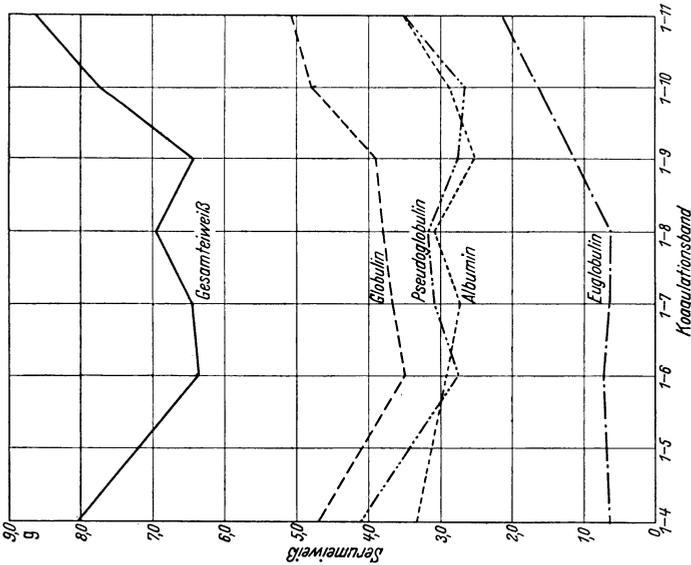


Abb. 11. *Weltmanns*che Reaktion und absolute Eiweißwerte.

und *Barsini*, *Rosegger* sowie *Wuhrmann* und *Leuthardt* stellten fest, daß im allgemeinen bei Verkürzungen des Koagulationsbandes unter 1–5 eine positive *Takata*-Reaktion fehlt. *Rosegger* fand mit größerer Wahrscheinlichkeit positive *Takata*-Flockung, wenn das *Weltmann*-Band verlängert war. *Wun-*

Tabelle 31. Vergleich der *Weltmann*- und *Takata*-Reaktion.

Weltmann-Reaktion A	Takata-Reaktion				Gesamtzahl der Fälle	Weltmann-Reaktion B	Takata-Reaktion				Gesamtzahl der Fälle	Weltmann-Reaktion C	Takata-Reaktion				Gesamtzahl der Fälle
	-	(+)	+	++			-	(+)	+	++			-	(+)	+	++	
1—4	—	—	—	1	1	1—4	5	—	—	—	5	1—4	5	—	—	1	6
1—5	—	—	—	—	—	1—5	4	—	—	—	4	1—5	4	—	—	—	4
1—6	—	—	1	1	2	1—6	18	2	2	1	23	1—6	18	2	3	2	25
1—7	1	1	1	3	6	1—7	13	1	1	3	18	1—7	14	2	2	6	24
1—8	—	1	2	3	6	1—8	13	1	1	2	17	1—8	13	2	3	5	23
1—9	—	1	—	3	4	1—9	10	4	3	3	20	1—9	10	5	3	6	24
1—10	—	—	—	1	1	1—10	2	—	—	2	4	1—10	2	—	—	3	5
1—11	—	—	—	1	1	1—11	—	—	—	—	—	1—11	—	—	—	1	1
					21						91						112

derly und *Wuhrmann* haben neuerdings an Hand nephelometrischer Untersuchungen enge Zusammenhänge zwischen dem Koagulationsband und der *Takata*-Flockung angenommen, wofür sie eine Vermehrung der mit dem Fibrinogen nicht identischen, grobdispersen Eiweißkörper im Bereiche der Fibrinogen- und vielleicht auch der Euglobulinfraktion verantwortlich machen. Die eben genannten Autoren stehen mit ihrer Anschauung allein gegenüber allen anderen Forschern, die engere Zusammenhänge zwischen den beiden Eiweißreaktionen ablehnen.

Auch die Formolgelreaktion scheint keine festen Beziehungen zur *Weltmann*-Probe zu haben.

Tabelle 32. Vergleich der *Weltmann*- und Formolgelreaktion.

Weltmann-Reaktion	Formolgelreaktion			Gesamtzahl der Fälle	Weltmann-Reaktion	Formolgelreaktion			Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	+			—	(+)	+	
1—4	1	—	—	1	1—8	3	3	—	6
1—5	—	—	—	—	1—9	1	3	—	4
1—6	1	1	—	2	1—10	—	—	1	1
1—7	4	2	—	6	1—11	—	—	1	1
									21

Wie bei der *Takata*-Reaktion finden sich im wesentlichen die positiven Gelbildungen bei normaler oder verlängerter Hitzeflockung, während sie bei der Verkürzung meist nicht eintreten.

An 21 Fällen wurde die *Weltmann*sche Reaktion mit der Verdünnungsprobe verglichen:

Tabelle 33. Vergleich der *Weltmann*- und Verdünnungsreaktion.

Weltmann-Reaktion	Verdünnungsreaktion			Gesamtzahl der Fälle	Weltmann-Reaktion	Verdünnungsreaktion			Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	+			—	(+)	+	
1—4	1	—	—	1	1—8	—	6	—	6
1—5	—	—	—	—	1—9	1	1	2	4
1—6	2	—	—	2	1—10	—	—	1	1
1—7	3	2	1	6	1—11	—	1	—	1
									21

Die Verlängerung des Koagulationsbandes ist häufig mit einer positiven Verdünnungsreaktion verbunden, während sich bei der Verkürzung im allgemeinen keine Trübung beim Zusatz von destilliertem Wasser findet.

Die Gegenüberstellung der *Weltmanns*chen Probe mit der Antimonreaktion an nur 7 Fällen ergibt folgendes Bild:

Tabelle 34. Vergleich der *Weltmann*- und Antimonreaktion.

Weltmann-Reaktion	Antimonreaktion			Gesamtzahl der Fälle	Weltmann-Reaktion	Antimonreaktion			Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	+			—	(+)	+	
1—4	1	—	—	1	1—7	1	1	—	2
1—5	—	—	—	—	1—8	3	—	—	3
1—6	1	—	—	1					
									7

Bei der geringen Anzahl der Fälle ist irgendeine Schlußfolgerung nicht möglich, zumal die Verlängerung des Koagulationsbandes in der Untersuchungsreihe überhaupt fehlt. Der eine Fall mit Verkürzung zeigt jedenfalls keine positive Antimonreaktion.

Der Vergleich der *Weltmann*-Probe mit der Natriumsulfatreaktion wurde an 21 Fällen angestellt:

Tabelle 35. Vergleich der *Weltmann*- und Natriumsulfatreaktion.

Weltmann-Reaktion	Natriumsulfatreaktion					Gesamtzahl der Fälle	Weltmann-Reaktion	Natriumsulfatreaktion					Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	+	++	+++			—	(+)	+	++	+++	
1—4	—	1	—	—	—	1	1—8	1	3	2	—	—	6
1—5	—	—	—	—	—	—	1—9	—	1	—	3	—	4
1—6	—	—	2	—	—	2	1—10	—	—	—	—	1	1
1—7	4	—	1	1	—	6	1—11	—	—	1	—	—	1
													21

Eine sichere Übereinstimmung der *Weltmanns*chen Probe mit der Natriumsulfatreaktion ergibt sich nicht. Jedoch scheint die Verlängerung des Koagulationsbandes häufiger mit einer positiven Euglobulinfällung verbunden zu sein als die Verkürzung.

Die verschiedenen Vergleiche ergeben also, daß die Verlängerung des *Weltmanns*chen Bandes wesentlich öfter zu einem positiven Ausfall der übrigen pathologischen Eiweißreaktionen führt als die Verkürzung. Faktoren, die die Flockung bei der *Takata*-Probe, die Gelbildung, die Trübung nach Verdünnung und die Niederschlagsbildung bei Antimonzusatz bewirken, spielen für die Rechtsverschiebung der Hitzeoagulation vielleicht eine gewisse Rolle. Für die Verkürzung lassen sich an Hand der Ergebnisse keine solchen Faktoren annehmen.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit und die Länge des *Weltmanns*chen Bandes zeigen keine Übereinstimmung. Sowohl bei der Verkürzung im Falle Nr. 42 wie auch bei der Verlängerung in den Fällen Nr. 50, 57 und 59 ist die Blutsenkung beschleunigt, bei normaler *Weltmann*-Probe kann sie normal oder schnell sein. Zusammenhänge bezüglich des Reaktionsmechanismus sind daher nicht wahrscheinlich.

6. Die Natriumsulfatreaktion.

Der Mechanismus der Natriumsulfatreaktion ist bekannt, da ihre Voraussetzungen davon ausgehen, daß nur das als Euglobulin bezeichnete Eiweiß des Serums bei einer Vermehrung ausfällt. Es handelt sich um eine Probe, die rein quantitativ die Menge des Euglobulins erfaßt und nur dann positive Resultate ergibt, wenn der Euglobulinspiegel hoch liegt. Daß für die Ausfällung des höchstmolekularen Serumeiweißkörpers vielleicht auch die Höhe der Albuminfraktion eine gewisse Rolle spielt, hat praktisch keine Bedeutung. Jedenfalls ergibt die früher wiedergegebene Tabelle 1, daß die Stärke der Natriumsulfatreaktion im wesentlichen von der Menge des Euglobulins abhängt. Zusammenhänge mit den übrigen Eiweißfraktionen sind unwahrscheinlich, wie auch aus Tabelle 36 hervorgeht. Der Ausfall der Natriumsulfatreaktion zeigt im einzelnen folgende Verteilung:

	Flockungsgrad	Zahl der Fälle
a)	—	8
b)	(+)	6
c)	+	7
d)	++	7
e)	+++	1
		29

Die durchschnittlichen, niedrigsten und höchsten Eiweißwerte sind bei den 29 Fällen in Tabelle 36 wiedergegeben.

Nur die absoluten und relativen Euglobulinwerte zeigen ein paralleles Verhalten zur Stärke der Natriumsulfatfällung, während die übrigen Eiweißzahlen keine Beziehungen zur Natriumsulfatreaktion erkennen lassen. Der Eiweißquotient kann, obwohl er mit zunehmendem Fällungsgrade absinkt, deshalb nicht von Bedeutung sein, weil die Probe auch bei sehr niedrigem A:G-Quotienten negativ ausfällt, wenn nur der Euglobulinspiegel niedrig bleibt, z. B. im Falle Nr. 37 mit einem Eiweißquotienten von 0,34. Außerdem finden sich bei starker Natriumsulfatfällung auch sehr hohe A:G-Werte wie im Falle Nr. 5a. Die alleinige Bedeutung der Euglobulinfraktion geht aus den beiden Darstellungen gut hervor (Abb. 13 u. 14).

Die graphische Darstellung beweist, daß neben der Euglobulinfraktion die übrigen Serumeiweißkörper auf die Stärke der Natriumsulfatreaktion keinen Einfluß besitzen. Das war zu erwarten, da die Fällung mit der 14,2proz. Natriumsulfatlösung nur die Euglobuline niederschlägt.

Da bei keiner der oben besprochenen Eiweißreaktionen das Euglobulin allein ausschlaggebend ist, kann der Vergleich der Natriumsulfatprobe auch keine

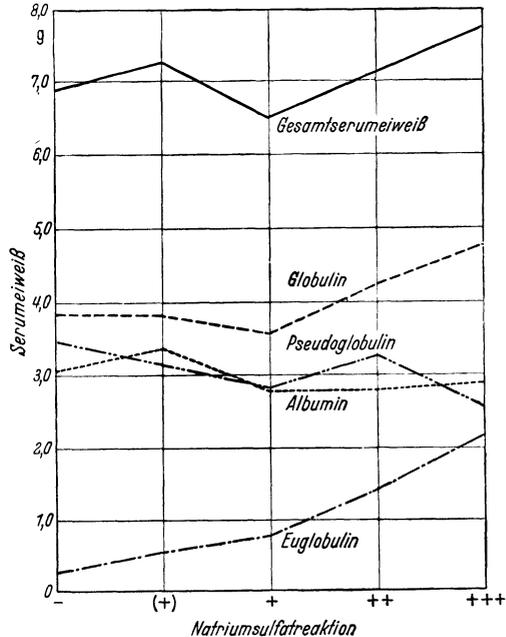


Abb. 13. Natriumsulfatreaktion und absolute Serumeiweißwerte.

Tabelle 36. Serumeiweißbild und Stärke der Natriumsulfatreaktion.

Flockungsgrad	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durchschnitt		Flockungsgrad	Höchster Wert		Niedrigster Wert		Durchschnitt				
	g%	%	g%	%	g%	%		g%	%	g%	%	g%	%			
<i>1. Gesamtserumeiweiß.</i>													<i>4. Gesamtglobulin.</i>			
a) —	11,20		5,22		6,92		a) —	8,37	75	2,68	37	3,84	54			
b) (+)	8,25		6,63		7,32		b) (+)	4,73	61	2,79	42	3,84	53			
c) +	7,75		5,12		6,55		c) +	4,35	72	2,88	42	3,68	57			
d) ++	8,68		5,85		7,22		d) ++	5,92	70	2,28	36	4,21	58			
e) +++	7,73		7,73		7,73		e) +++	4,43	62	4,43	62	4,43	62			
<i>2. Euglobulin.</i>													<i>5. Albumin.</i>			
a) —	0,42	7	0,18	2	0,30	5	a) —	4,58	63	2,45	25	3,08	46			
b) (+)	0,62	9	0,45	6	0,57	8	b) (+)	3,91	58	2,63	39	3,47	47			
c) +	1,17	15	0,50	7	0,81	13	c) +	3,90	58	1,67	28	2,87	43			
d) ++	1,69	26	1,02	14	1,40	20	d) ++	4,00	64	1,82	30	3,19	41			
e) +++	2,18	28	2,18	28	2,18	28	e) +++	2,90	38	2,90	38	2,90	38			
<i>3. Pseudoglobulin.</i>													<i>6. A:G-Quotient.</i>			
a) —	8,12	73	2,39	34	3,54	49	a) —	1,71		0,34		0,94				
b) (+)	4,11	52	2,22	33	3,29	45	b) (+)	1,38		0,64		0,93				
c) +	3,46	57	2,30	40	2,88	44	c) +	1,35		0,39		0,80				
d) ++	4,23	48	1,18	19	2,81	38	d) ++	1,75		0,44		0,79				
e) +++	2,66	34	2,66	34	2,66	34	e) +++	0,60		0,60		0,60				

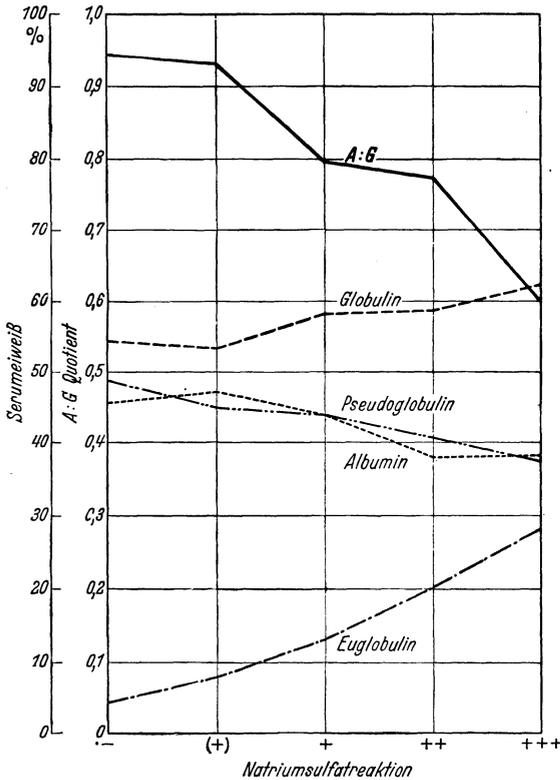


Abb. 14. Natriumsulfatreaktion und prozentuale Serumeiweißwerte.

ganz engen Beziehungen aufdecken. Immerhin ist eine gewisse Bedeutung des Euglobulins für das Zustandekommen der Formolgelproben, der Verdünnungs- und Antimonreaktion wahrscheinlich, so daß eine Gegenüberstellung interessant ist.

Die Natriumsulfatreaktion konnte nur in 29 Fällen mit der Takata-Reaktion verglichen werden (s. Tabelle 37).

Deutliche Beziehungen zwischen den beiden Eiweißreaktionen bestehen nicht, eine negative Natriumsulfatprobe kann mit einer negativen oder positiven Takata-Flockung ebenso wie die positive Natriumsulfatfällung verknüpft sein. Daß die Takata-Reaktion meist positiv ausfällt, wenn eine deutliche Natriumsulfatprobe vorhanden ist, kann dadurch bedingt sein, daß bei

Tabelle 37. Vergleich der Natriumsulfat- und Takata-Reaktion.

Natrium-sulfat-reaktion	Takata-Reaktion					Gesamt-zahl der Fälle
	—	(+)	+	++	+++	
—	1	3	1	2	1	8
(+)	1	1	2	2	—	6
+	—	1	1	5	—	7
++	1	—	1	4	1	7
+++	—	—	—	1	—	1
						29

einer Euglobulinvermehrung zwangsläufig meist auch der A : G-Quotient herabgesetzt ist.

Bei 28 Fällen wurde die Natriumsulfatreaktion mit der Formolgelprobe gemeinsam angestellt, wobei sich folgendes Bild (Tabelle 38) ergab:

Tabelle 38. Vergleich der Natrium-sulfat- und Formolgelreaktion.

Natrium-sulfat-reaktion	Formolgelreaktion			Gesamt-zahl der Fälle
	—	(+)	+	
—	7	1	—	8
(+)	5	1	—	6
+	4	3	—	7
++	—	6	—	6
+++	—	—	1	1
				28

Tabelle 39. Vergleich der Natrium-sulfat und Verdünnungsreaktion.

Natrium-sulfat-reaktion	Verdünnungsreaktion			Gesamt-zahl der Fälle
	—	(+)	+	
—	4	3	1	8
(+)	3	3	—	6
+	1	4	2	7
++	—	4	2	6
+++	—	—	1	1
				28

Wenn die Natriumsulfatreaktion negativ ist, d. h. wenn keine Euglobulinvermehrung vorhanden ist, findet sich auch meist eine negative Formolgelprobe. Ist sie dagegen positiv, liegt der Euglobulinspiegel also hoch, so kann die Formolreaktion negativ oder positiv ausfallen. Die Euglobulinzunahme allein genügt danach nicht, um eine Gelbildung hervorzurufen.

Der Vergleich mit der Verdünnungsreaktion geht aus der folgenden Zusammenstellung der untersuchten 28 Fälle (Tabelle 30) hervor:

Übereinstimmung zwischen der Natriumsulfat- und der Trübungsreaktion besteht nicht. Bei stark positiver Natriumsulfatprobe ist allerdings auch die Verdünnungsreaktion meist positiv, eine stärkere Euglobulinvermehrung geht also häufig mit einer positiven Trübung nach Wasserzusatz zum Serum einher.

Die Antimonreaktion wurde nur an 9 Fällen (Tabelle 40) der Natriumsulfatprobe gegenübergestellt:

Wie schon oben erwähnt, genügt die geringe Anzahl der Fälle nicht, um irgendwelche Schlüsse über das gegenseitige Verhalten der beiden Eiweißreaktionen zu ziehen. Bei positivem Ausfall der Natriumsulfatprobe, also bei Euglobulinvermehrung, ist die Antimonreaktion meist

Tabelle 40. Vergleich der Natrium-sulfat- und Antimonreaktion.

Natrium-sulfatreaktion	Antimonreaktion		Gesamtzahl der Fälle
	—	(+)	
—	3	—	2
(+)	2	—	2
+	3	—	3
++	—	1	1
			9

negativ, so daß das Euglobulin allein nicht ausschlaggebend für die Antimonreaktion sein kann.

Bei 21 Fällen wurde neben der Natriumsulfatfällung die *Weltmannsche* Probe untersucht:

Tabelle 41. Vergleich der Natriumsulfat- und *Weltmann*-Reaktion.

Natriumsulfatreaktion	Weltmann-Reaktion								Gesamtzahl der Fälle
	1—4	1—5	1—6	1—7	1—8	1—9	1—10	1—11	
—	—	—	—	4	1	—	—	—	5
(+)	1	—	—	—	3	1	—	—	5
+	—	—	2	1	2	—	—	1	6
++	—	—	—	1	—	3	—	—	4
+++	—	—	—	—	—	—	1	—	1
									21

Die positive Natriumsulfatreaktion, d. h. die Euglobulinvermehrung, ist häufiger mit einer Verkürzung des Koagulationsbandes verbunden als ihr negativer Ausfall, der meist normale *Weltmann*-Werte zeigt. Vielleicht bildet daher die Zunahme der Euglobulinfraktion eine gewisse Voraussetzung für die Rechtsverschiebung der Hitzeflockung. Ob umgekehrt ein sehr niedriger Euglobulin Spiegel typisch für die Verkürzung des *Weltmannschen* Bandes ist, läßt sich noch nicht sagen. Beziehungen der Natriumsulfatreaktion zur Blutsenkungsgeschwindigkeit lassen sich nicht feststellen. Bei negativen Proben ist die Senkung normal, wie im Falle Nr. 85, oder stark beschleunigt, z. B. in den Fällen Nr. 37 und 47, bei positiven Fällungen ebenso entweder normal, im Falle Nr. 5, 18 und 45, oder beschleunigt, wie im Falle Nr. 50.

7. Zusammenfassung.

Der Vergleich der verschiedenen pathologischen Eiweißreaktionen untereinander und ihre Beziehungen zum Serumeiweißbild lassen vier verschiedene Gruppen unterscheiden:

1. Die *Takata-Reaktion* ist durch eine Verschiebung der niedermolekularen zu den höhermolekularen Eiweißkörpern des Blutserums charakterisiert. Sie zeigt regelmäßig eine Verminderung des Eiweißquotienten, die im einzelnen verschiedene Ursachen haben kann.

2. Die *Formolgelreaktionen*, die *Verdünnungsprobe* und die *Antimonreaktion* sind zusammenfassend als Globulinreaktionen zu bezeichnen, da sie nur dann positiv ausfallen, wenn die gesamte Globulinfraktion erhöht ist. Dabei kann der höhermolekulare Euglobulinanteil eine besondere Rolle spielen. Trotzdem ist gewöhnlich die Vermehrung des Gesamtglobulins und nicht allein die des Euglobulins für die positiven Ausfälle der genannten Reaktionen ausschlaggebend.

3. Die *Natriumsulfatreaktion* ist so aufgebaut, daß sie nur bei einer Erhöhung der Euglobulinreaktion positiv ausfällt. Sie ist daher mit Recht als Euglobulinreaktion anzusprechen.

4. Die *Weltmannsche Reaktion* zeigt keine eindeutigen Beziehungen zu quantitativen Veränderungen der Serumeiweißstruktur. Vielleicht bestehen aber doch Zusammenhänge zwischen der Länge des Koagulationsbandes und der

Höhe der Euglobulinfraktion. Andererseits spielen dabei vielleicht auch pathologische Serumeiweißkörper eine gewisse Rolle. Die Hitzekoagulationsprobe kann daher noch nicht als Euglobulinreaktion angesprochen werden.

Aus den Serumeiweißbestimmungen der 60 genau untersuchten Fälle und dem Vergleich der verschiedenen pathologischen Eiweißreaktionen lassen sich charakteristische Serumeiweißveränderungen für die einzelnen Proben herauschälen. Ob es sich dabei immer um rein quantitative Verschiebungen handelt, ist nicht sicher, da die Eiweißkörper bei der *Howeschen* fraktionierten Natriumsulfatfällung nur nach ihrer Molekulargröße erfaßt werden. Dabei besteht die Möglichkeit, daß neben den normalen auch pathologische Eiweißstoffe mit dem gleich großen Molekül niedergeschlagen werden. Wieweit die an den eigenen Fällen gewonnenen Ergebnisse neben den Resultaten anderer Autoren in der Lage sind, den Mechanismus der pathologischen Eiweißreaktionen zu klären, wird im nächsten Abschnitt näher erörtert.

IV. Der Mechanismus der pathologischen Eiweißreaktionen.

Der Aufklärung des Mechanismus der einzelnen pathologischen Eiweißreaktionen dienen die im vorhergehenden Abschnitt niedergelegten Untersuchungsergebnisse. Wie bereits in der Einleitung betont wurde, ist die Ursache der abnormen Fällung des Serumeiweißes im einzelnen bis heute nicht geklärt. Sie ist der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und heftiger Diskussionen gewesen und trotz ausgedehnter feststehender Ergebnisse noch immer nicht einwandfrei erkannt. Die Mehrzahl der Forscher neigt der Anschauung zu, daß die leichtere Eiweißausfällung in erster Linie auf Veränderungen der Serumeiweißstruktur beruht. Verschiedene damit nicht übereinstimmende Resultate werden aber von anderen, allerdings in der Minderzahl befindlichen Autoren dagegen ins Feld geführt. Es ist daher notwendig, die Frage nach dem Mechanismus an Hand der in der Literatur veröffentlichten und der oben dargestellten eigenen Ergebnisse nochmals für jede der bearbeiteten Eiweißreaktionen einzeln aufzurollen.

1. Sublimatfuchsinreaktion.

Der ältesten pathologischen Eiweißreaktion galten auch die zahlreichsten Bemühungen um die Aufklärung des Reaktionsmechanismus. Im Mittelpunkt der Erörterungen stand immer die Frage, ob Veränderungen im Aufbau des Serumeiweißes für das Zustandekommen der Flockung verantwortlich sind. Schon *Takata* selbst hatte an eine relative Globulinvermehrung und Herabsetzung des Eiweißquotienten gedacht. Daneben aber wurden viele andere Möglichkeiten von den verschiedenen Autoren, die sich mit der Reaktion befaßt haben, erwogen. An zur abnormen Eiweißfällung führenden Ursachen wurden bisher folgende diskutiert:

- A. Quantitative Veränderungen im Serumeiweißbild.
 - a) Relative und absolute Globulinvermehrung.
 - b) Relative und absolute Albuminverminderung.
 - c) Herabsetzung des Eiweißquotienten.
 - d) Verschiebungen innerhalb der Globulinfraktion nach der grobdispersen Seite.
 - e) Gleichzeitige Verminderung der Albumine und Vermehrung der Globuline.
- B. Qualitative Veränderungen im Serumeiweißbild.

- C. Veränderungen des Reaktionsmilieus, d. h. Abweichungen der Wasserstoffionen-konzentration im Blutserum.
- D. Quantitative Veränderungen von normalerweise im Blut kreisenden, nichteweißartigen Substanzen.
- a) Ketonkörper — b) Fettsäuren — c) Lipoide — d) Ammoniak — e) Heparin.
- E. Auftreten pathologischer Substanzen im Blutserum.
- a) Abnorme Eiweißkörper — b) Retinierte, sonst mit dem Urin ausgeschiedene Stoffe.

A. Quantitative Veränderungen im Serumeiweißbild.

Wie eben schon erwähnt, hatte *Takata* als Ursache für das Zustandekommen seiner Reaktion eine relative Globulinzunahme bei einem gleichzeitigen Absinken des Eiweißquotienten angenommen. Die Mehrzahl der Untersucher ist dieser Ansicht gefolgt und hat sie durch viele neue Ergebnisse zu belegen und vertiefen gesucht.

a) **Relative und absolute Globulinvermehrung.** Eine Globulinvermehrung, relativ oder absolut, wurde außer von *Takata* später auch von *Jezler*, *Bauer*, *Storz* und *Schlunbaum*, *Zadek*, *Tietze* und *Gebert*, *Hugonot* und *Sohier*, *Vigada* und *Montanari*, *Gros*, *Schreuder*, *Dirr* und Mitarbeitern, *de Vries*, *Jeghers*, *Wayburn* und *Cherry* sowie *Jones* und *Rome* u. a. nachgewiesen, wenn die *Takata*-Reaktion positiv ausfiel. *Jezler* hat sich besonders mit dieser Frage befaßt und in allen Fällen einen Mindestwert von 55% Globulingehalt am Gesamtserumeiweiß festgestellt. Auch im Ascites fand er eine Flockung nur, wenn das Globulin mehr als 55% des Asciteseiweißes ausmachte. Bei *Takata*-negativen Fällen lag der Globulinanteil durchschnittlich bei 37%, bei *Takata*-positiven dagegen bei 64% des Gesamteiweißes in der Ascitesflüssigkeit. Die relative Globulinvermehrung war zwangsläufig bei einem Gleichbleiben des Gesamteiweißes im Serum und Ascites mit einer Herabsetzung des Eiweißquotienten verbunden. *Bauer* beobachtete an Hand seiner positiven *Takata*-Reaktionen mit 60% Globulingehalt etwa den gleichen Wert wie *Jezler*. *de Vries* teilte mit, daß die Globulinfraktion bei positiver Flockung immer erhöht ist und bei seinen eigenen Fällen zwischen 3,27 und 7,77 g% lag.

Schon *Staub* und *Jezler* hatten auf die Tatsache aufmerksam gemacht, daß bei bestimmten Tieren die *Takata*-Reaktion regelmäßig im normalen Serum positiv ausfällt. Sie stellten bei verschiedenen Tierarten einen Antagonismus zwischen der Flockungsstärke und der Höhe des Eiweißquotienten fest, der nur beim Frosch nicht nachzuweisen war. Ihre Befunde gehen aus der folgenden Tabelle hervor:

Tabelle 42. *Takata*-Flockung und Eiweißquotient im normalen Serum verschiedener Tiere und des Menschen. (Nach *Staub* und *Jezler*.)

Tierart	<i>Takata</i> -Flockung	Eiweißquotient	Tierart	<i>Takata</i> -Flockung	Eiweißquotient
a) Meerschweinchen	—	2,4	e) Kuh.	+	0,8
b) Schwein	—	1,5	f) Pferd	++	0,6
c) Mensch	—	1,5	g) Frosch	—	0,2
d) Schaf	(+)	?			

Später konnte *Hahn* an Rindern eine Vermehrung der Globulinfraktion gegenüber einem im Vergleich zum Menschen normalen Serumeiweißbild bei Kälbern feststellen; gleichzeitig damit fand sich bei den Jungtieren eine negative, bei den ausgewachsenen Rindern eine positive *Takata*-Probe. *Haarmann* ver-

glich den Aufbau des Serumeiweißes bei Pferden und Kaninchen, bei den ersteren war das Überwiegen der Globuline mit einer positiven Flockung, bei den letzteren das Überwiegen der Albumine mit einer negativen Flockung verknüpft. Auch *Biocca* beobachtete bei Hühnern, die immer eine relative Globulinvermehrung gegenüber dem menschlichen Serum aufweisen, stets eine positive *Takata*-Reaktion. Diese an verschiedenen Tieren gewonnenen Ergebnisse haben die Ansicht von *Staub* und *Jezler* bestätigt, daß eine Flockung nur bei solchen Tieren auftritt, bei denen im Normalserum ein niedriger A:G-Quotient besteht.

Sämtliche genannten Autoren führen die positive *Takata*-Reaktion im wesentlichen auf eine Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper des Blutserums zurück, die bei verschiedenen Fällungsmethoden leichter auf dem Sol- in den Gelzustand übergehen sollen. Daß der Globulingehalt allein nicht ausschlaggebend sein kann, beweist die Tatsache des Fehlens eines Niederschlages in den ersten Röhren auch bei einer stark positiven *Takata*-Probe. Wenn die absolute Globulinmenge verantwortlich wäre, so müßte die Eiweißfällung immer in den ersten Röhren und dort auch am stärksten sein, worauf schon *Horejsi* hingewiesen hat. Allerdings hat *Dirr* dagegen den Einwand erhoben, daß die optimale Flockungsbereitschaft bei einer Verdünnung des Serums auf etwa 1:50 liegt. Aber da in den allermeisten Fällen die *Takata*-Reaktion schon bei einer Verdünnung des Serums von 1:16 auszuflocken beginnt, ist der Ansicht von *Horejsi* eher zuzustimmen. Wenn auch die Globulinfraktion von Bedeutung für das Zustandekommen der *Takata*-Reaktion ist, so ist sie doch nicht allein maßgebend für die Ausflockung des Serumeiweißes.

b) Relative und absolute Albuminvermehrung. Verschiedene Autoren sahen in der Verminderung der Albuminfraktion die primäre Ursache für das Zustandekommen der *Takata*-Flockung. *Schreuder*, *Ucko*, *de Vries* sowie *Dirr* stellten niedrige Albuminwerte im Serum fest, *Maggio* dachte an Hand seiner Leberfälle ebenfalls an eine Herabsetzung der Albumine als ausschlaggebendes Moment für die positive *Takata*-Probe. *Ucko* vermutete daneben aber auch qualitative Veränderungen der Albuminfraktion, die sich in einem Mangel eines Schutzfaktors bei der Eiweißfällung äußern sollen. Die Vorstellung über die Bedeutung der Albumine geht davon aus, daß die niedermolekularen Serumeiweißkörper als Schutzkolloide bei der Flockung wirken und die Gelbildung verhindern. Bei einer Verminderung dieser hemmenden Schutzstoffe kann das Serumeiweiß durch Zusatz der verschiedenen Fällungsmittel leichter ausflocken. Trotzdem ist dazu zu bemerken, daß die Albuminfraktion ebensowenig wie der Globulinanteil allein für die *Takata*-Reaktion verantwortlich gemacht werden kann. Wenn nur die Herabsetzung des Albumins Vorbedingung für die Flockung wäre, so müßte in den letzten Röhren die Niederschlagsbildung am stärksten sein. Das ist aber niemals der Fall, praktisch zeigt das letzte Röhren fast nie eine Flockung. Aus diesem Grunde ist die Herabsetzung der Albuminfraktion allein auch nicht die Ursache der *Takata*-Reaktion.

c) Herabsetzung des Eiweißquotienten. Durch die Globulinvermehrung einerseits und die Albuminverminderung andererseits oder durch beide Veränderungen gleichzeitig wird eine Abnahme des Eiweißquotienten im Serum bewirkt, die von vielen Forschern als verantwortliche Grundlage für die *Takata*-Reaktion angesehen wird. Neben den oben schon genannten Autoren, wie

Takata, *Jezler*, *Hugonot* und *Sohier*, *Hahn*, *Haarmann*, *Biocca*, die daneben eine Globulinvermehrung als Ursache annahmen, berichteten *Schneiderbauer*, *Lazarro*, *Schreuder*, *Hafström*, *Rathéry* und *Ferroir*, *Chasnoff* und *Solomon*, *Taran* und *Lipstein*, *de Vries*, *Maggio*, *Eppinger* u. a. über die Erniedrigung des A:G-Quotienten als Ursache für das Zustandekommen der *Takata*-Flockung. *Taran* und *Lipstein* gaben noch genauer an, daß ein Eiweißquotient über 1,5 nie mit einer positiven *Takata*-Reaktion verknüpft sein könne. *Eppinger* erwähnte einen Fall von Lebercirrhose, bei dem die *Takata*-Probe erst nach dem Absinken des Eiweißquotienten auf 0,65 positiv wurde. Gegen die Bedeutung eines niedrigen A:G-Quotienten sprach sich *Skouge* aus, da er nicht in jedem Falle von Globulinvermehrung bei gleichzeitiger Albuminverminderung eine positive Sublimatreaktion fand. Seiner Ansicht schlossen sich *Schindel* und *Barth* an, die umgekehrt beim Überwiegen der Albuminfraktion eine *Takata*-Flockung beobachten konnten. Auch *Magath* erwähnte Fälle, die zwar eine Flockung, aber keine Verschiebung des Eiweißquotienten zeigten. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von *Hafström*, der aus der Literatur die Myelome zusammenstellte, bei denen die *Takata*-Reaktion vorgenommen war. Er fand dabei die interessante Tatsache, daß die *Takata*-Flockung nur positiv ausfiel, wenn der Eiweißquotient deutlich unter 1,0 lag. Bei zwei eigenen Fällen mit hohem A:G-Quotienten fehlte dagegen die *Takata*-Fällung. Im gleichen Sinne sprachen die Ergebnisse von *Jezler* und auch von *Gros*, die beide bei verschiedenen Krankheiten eine Verminderung des Eiweißquotienten und eine positive *Takata*-Reaktion fanden. Wenn auch die Einwendungen von *Skouge* sowie *Schindel* und *Barth* nicht ohne weiteres zu entkräften sind, so scheint es sich bei dem Fehlen der *Takata*-Flockung trotz erniedrigtem Eiweißquotienten und bei der positiven Sublimatreaktion mit normalem Eiweißquotienten nur um Ausnahmen zu handeln.

d) **Verschiebungen innerhalb der Globulinfraktion nach der grobdispersen Seite.** Veränderungen im Aufbau der Globulinfraktion wurden von *Glass*, *Hugonot* und *Sohier*, *d'Antona* sowie *Gros* als Ursache der *Takata*-Reaktion angenommen. *Glass* schrieb dabei vor allem dem Euglobulin besondere Bedeutung zu, er fand eine negative *Takata*-Probe bei Werten unter 0,6 g%, eine positive Reaktion bei Werten von über 3,75 g% Euglobulin. Dagegen ist jedoch einzuwenden, daß in den seltensten Fällen der Euglobulinspiegel so hoch liegt, daß also danach die *Takata*-Reaktion viel seltener positiv sein müßte. Auch *Hugonot* und *Sohier* dachten an eine Euglobulinzunahme bei dem positiven Ausfall der *Takata*-Probe. *Wuhrmann* und *Leuthardt* sowie *Wunderly* und *Wuhrmann* fanden stets eine Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper, insbesondere des Euglobulins. *Gros* hat seine Aufmerksamkeit besonders auf die Globulinunterfraktionen gerichtet und erst an multiplen Myelomen, später an 52 Lebercirrhosen und 25 Nichtleberkranken festgestellt, daß in bestimmten Fällen bei gleichbleibendem Albumingehalt das Überwiegen des Euglobulins eine *Takata*-Flockung verursachen kann. Nach der Ansicht von *Gros* führen folgende Veränderungen der Serumeiweißkörper zu einer positiven *Takata*-Reaktion:

1. eine erhebliche absolute Globulinvermehrung und Albuminverminderung ohne Abweichung der Globulinunterfraktionen:

2. eine starke Abnahme des Albumins bei etwa normaler Globulinfraktion;
3. eine geringe absolute Globulinvermehrung, und zwar des höhermolekularen Anteils, des Euglobulins und Pseudoglobulins I.

Die Abweichungen im Aufbau der Globulinfraktion erklären nach der Anschauung von *Gros* auch die Tatsache, daß bei gleichbleibendem Eiweißquotienten die *Takata*-Reaktion einmal positiv, einmal aber auch negativ ausfallen kann. Im ersteren Falle soll dann eine Vermehrung des Euglobulins und Pseudoglobulins I. im zweiten Falle des Pseudoglobulins II vorliegen.

e) **Gleichzeitige Verminderung der Albumine und Vermehrung der Globuline.**

Die eben erwähnten einzelnen Veränderungen der Eiweißfraktionen spielen vielleicht auch in ihrer Verbindung eine Rolle, da sie praktisch allein bei den verschiedenen Krankheiten nur selten vorkommen. Darauf wurde bei den Ergebnissen von *Gros* u. a. schon hingewiesen. Allerdings haben nur *Glass*, *Ucko* und *Horejsi* das gleichzeitige Auftreten von Abweichungen an beiden Hauptfraktionen des Serumeiweißes besonders betont. Diese Autoren haben den beiden Serumeiweißanteilen bei der Ausflockung verschiedene Bedeutung zugeschrieben. Die gröber dispersen Eiweißkörper, speziell das Euglobulin, koagulieren, während die niedermolekularen Substanzen, die Albumine, die Flockung hemmen. *Horejsi* hat enge Beziehungen zum Eiweißquotienten auf Grund vergleichender Untersuchungen zwischen der Stärke der Ausflockung und der Höhe des A:G-Verhältnisses abgelehnt; er beobachtete nebenstehende Werte.

Tabelle 43. *Takata*-Flockung und Eiweißquotient. (Nach *Horejsi*.)

	Flockungsgrad	Höhe des Eiweißquotienten
a)	+++	0,68—1,22
b)	++	0,55—1,47
c)	+	0,79—2,01
d)	+—	0,51—1,75
e)	—	0,80—4,00

Eine Veränderung des Eiweißquotienten ist zwar nach der Ansicht von *Horejsi* meist vorhanden, aber nicht ausschlaggebend. Vielmehr wird nach seiner Auffassung die Flockung, die durch das Globulin verursacht wird, durch eine andere als Kolloidschutz wirkende Substanz, wahrscheinlich durch das Albumin, vielleicht auch durch Lecithin, Cholesterin oder andere unbekannte Substanzen verhindert. Durch die in der *Takata*-Reihe erzielte Verdünnung wird der Kolloidschutz ungenügend, so daß das Globulin seine Wirkung ausüben kann. *Horejsi* erklärte also das Zustandekommen der *Takata*-Flockung im wesentlichen durch eine primäre Abnahme des Kolloidschutzfaktors, also wahrscheinlich des Albumins, und erst in zweiter Linie durch eine Veränderung der Globulinfraktion.

Die eigenen Ergebnisse sprechen in Übereinstimmung mit den Resultaten von *Takata*, *Jezler*, *Hugonot* und *Sohier*, *Glas*, *Ucko*, *Gros*, *Haarmann*, *Horejsi* u. a. für die überwiegende, wenn auch nicht ausschlaggebende Bedeutung der Senkung des Eiweißquotienten für den Eintritt einer positiven *Takata*-Reaktion. Mit Ausnahme eines einzigen Falles von tuberkulöser Peritonitis mit 47% Globulin (Fall Nr. 22) bei einem Eiweißquotienten von 1,13 betrug der Globulinwert bei den positiven *Takata*-Fällen stets mehr als 50%, der Eiweißquotient lag dabei immer unter 1,0. Wie schon *Skouge* betont hat, kann aber eine Erniedrigung des A:G-Quotienten mit einer negativen *Takata*-Reaktion einhergehen, wie das insgesamt 6 Fälle des eigenen Materials (Nr. 19, 20, 28, 29, 31 und 33a) zeigen. Diese Tatsache beweist aber noch nicht, daß der Ei-

weißquotient überhaupt keine Rolle spielt, da vielleicht dabei bis jetzt noch unbekannte, die Flockung hemmende Faktoren im Blutserum auftreten. Außerdem ist bei den erwähnten Fällen mit Ausnahme von Fall Nr. 31 die Albuminfraktion gar nicht oder nur wenig herabgesetzt, so daß vielleicht noch genügend Schutzkolloide vorhanden waren, um eine Flockung zu verhindern. Für die Ausfällung eines Niederschlages mit dem Sublimatreagens ist daher das relative Überwiegen oder zumindest eine relative Zunahme der Globulinfraktion Voraussetzung. Das beweisen auch die eigenen Untersuchungen am Ascites bei den 7 Fällen, an denen die *Takata*-Reaktion nur dann positiv ausfiel, wenn der Eiweißquotient unter 1,0 lag. Die absolute Höhe des Globulin- und Albuminanteils und auch des Gesamtserumeiweißspiegels ist für die Ausflockung an sich gleichgültig. Das zeigt der positive Ausfall der *Takata*-Probe bei den verschiedenen eigenen Fällen mit Serumeiweißwerten zwischen 3,64 und 11,20 g% und in anderen, an Eiweiß wesentlich ärmeren Körperflüssigkeiten als das Blutserum wie im Liquor und im Ascites, in dem die Eiweißmenge bei den eigenen Fällen zwischen 0,15 und 0,12 g% schwankte.

Für die Stärke der *Takata*-Flockung ist aber entgegen dem Befund von *Horejsi* ein Zusammenhang mit der Höhe des Eiweißquotienten bei den eigenen Fällen anzunehmen. Das geht aus der Tabelle 4 am Schluß deutlich hervor. Mit dem Abfallen des A : G-Verhältnisses nimmt auch der Flockungsgrad konstant zu (s. S. 123).

Wichtig für die Erklärung des Mechanismus ist die Tatsache, daß die *Takata*-Flockung immer nur in mehreren, meist den mittleren Röhren der Verdünnungsreihe auftritt, während in den ersten und letzten Röhren eine Niederschlagsbildung fehlt oder nach längerem Stehen wieder gelöst wird. Es ist daher die Frage zu stellen, warum die Flockung nicht vom Beginn oder bis zum Ende der Serumverdünnungen eintritt. Auf Grund einer theoretischen Erwägung kann man annehmen, daß bei einer vor dem Zusetzen der *Takata*-Reagenzien vorgenommenen Serumverdünnung die *Takata*-Reaktion auch in dem ersten Röhren positiv ausfallen muß, wie das folgende Beispiel an Fall Nr. 59 beweist. Die Sublimatfuchsinreaktion zeigt eine Ausflockung vom 4. bis zum 8. Röhren, wenn das Serum in der üblichen Weise verdünnt wird. Die Flockung beginnt also bei einer Verdünnung der ursprünglichen Gesamteiweißkonzentration von 5,86 g% auf $\frac{1}{16}$ des Ausgangswertes. Verdünnt man vor dem Ansetzen der Probe das Serum auf die gleiche Konzentration von $\frac{1}{16}$, so muß die nunmehr durchgeführte *Takata*-Flockung schon im I. Röhren beginnen. Das Experiment bestätigt die theoretischen Erwägungen, tatsächlich beginnt die Eiweißfällung in der Verdünnungsreihe um mehrere Röhren früher als bei der Verwendung des unverdünnten Serums. Wie zu erwarten, ist die *Takata*-Flockung auch im Ascites nach links verschoben, da der Eiweißgehalt sehr niedrig liegt. Aus den im vorhergehenden Abschnitt niedergelegten Ergebnissen geht einwandfrei hervor, daß der absolute Serumeiweißwert nicht die Flockung an sich beeinflußt, aus der eben erwähnten Tatsache aber ergibt sich, daß der Ort der Flockung und die Breite des Flockungsbandes in der Verdünnungsreihe dadurch bestimmt wird. Wahrscheinlich ist dafür die absolute Albuminmenge ausschlaggebend. Die Ausfällung der geringen Mengen Globulin kommt in den ersten Röhren dann zustande, wenn nicht genügend Albumin als Schutzkolloid vorhanden ist.

Die durch eine Hypalbuminämie verursachte Hypoproteinämie verlagert den Beginn der *Takata*-Flockung nach links und verbreitert das Flockungsband.

Die Untersuchungen von *Ucko*, *Gros* sowie *Haarmann* haben ergeben, daß der ausgeflockte Niederschlag der *Takata*-Probe aus einer Verbindung von Quecksilber mit Eiweiß besteht. Daß dabei nicht das gesamte Serumeiweiß ausgefällt wird, läßt sich leicht feststellen. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlages gelingt es stets, im Filtrat wenigstens der ersten Röhre durch Zusatz von Sulfosalicylsäure noch das Vorhandensein von Eiweiß nachzuweisen. Schon *Glass* hatte das Euglobulin als Koagulationsfraktion bezeichnet, allerdings hatte er bei 8 verschiedenen Euglobulinlösungen eine wechselnde Flockungsbereitschaft beobachtet. Die Untersuchungen von *Ucko* zeigen jedoch, daß das Euglobulin allein nicht in jedem Falle die Flockung verursacht. Das reine Albumin aus einem *Takata*-negativen Serum ergab zwar mit dem *Takata*-Reagens keinen Niederschlag, ebensolches aus einem *Takata*-positiven Serum aber flockte aus. Diese Ergebnisse lassen also keinen Zweifel, daß auch Albumin mit dem Quecksilbersalz als Komplexverbindung ausfallen kann. Das bestätigte auch *Haarmann*, nach dessen Ansicht die Pseudoglobuline am leichtesten, die Albumine am schwersten gefällt werden, während das Euglobulin eine Mittelstellung einnehmen soll. Die Euglobulinfraktion soll sich dabei einerseits der Fällbarkeit der Albumine, andererseits der der Pseudoglobuline angleichen können. Nach den beschriebenen Resultaten kann also jede Serumeiweißfraktion durch das Sublimat ausgefällt werden. Wahrscheinlich handelt es sich aber in einem Serum, das sämtliche Unterfraktionen, wenn auch in verschiedenen Mengen, enthält, vorwiegend um eine Fällung der höhermolekularen Eiweißkörper, während die niedermolekularen Albumine wenigstens zum Teil in Lösung bleiben.

Wenn die Zunahme der Globulinfraktion allein für die Ausflockung verantwortlich wäre, so müßte der entstehende Niederschlag im ersten Röhre, das am meisten Globulin enthält, am stärksten sein. Umgekehrt müßte die Fällung mit zunehmender Verdünnung in den letzten Röhren am stärksten ausfallen, wenn die Verminderung der Albuminfraktion allein von Bedeutung wäre. Das Fehlen der Flockung in den ersten und letzten Röhren der *Takata*-Reihe läßt sich aber dadurch leicht erklären, daß man zwei gleichzeitig und entgegengesetzt wirkende Faktoren für das Zustandekommen der Eiweißfällung annimmt, nämlich die Zunahme des Globulins auf der einen und die Abnahme des Albumins auf der anderen Seite oder allgemeiner eine Vermehrung der höhermolekularen und eine Verminderung der niedermolekularen Eiweißstoffe zur gleichen Zeit. Die bei der *Takata*-Reaktion hergestellte Reihe ist nun eine zunehmende Verdünnung sowohl der ausgeflockten wie auch der die Flockung hemmenden Eiweißkörper. Voraussetzung für die Niederschlagsbildung ist in jedem Falle, wie oben schon bewiesen wurde, die Herabsetzung des Eiweißquotienten. Es ist also in jedem *Takata*-positiven Serum relativ mehr Globulin als Albumin vorhanden. Trotzdem kann das in den ersten Röhren reichlich vorhandene Globulin nicht ausfallen, weil das noch anwesende Albumin genügt, um die Flockung zu hemmen. Mit der weiteren Verdünnung nehmen sowohl das Globulin wie auch das Albumin ab; an einem Punkt, meist etwa im 4. bis 5. Röhren, reicht das Albumin dann aber nicht mehr aus, um die Fällung zu verhindern. Schließlich ist am Ende der Verdünnungsreihe auch die Fällungs-

fraktion, das Globulin, so gering geworden, daß trotz des Mangels der Albuminhemmung eine Flockung nicht mehr stattfindet. Nach dieser Ansicht ist also das Fehlen der Niederschlagsbildung in den ersten Röhren auf die Höhe des Albuminspiegels, in den letzten Röhren auf die Erniedrigung des Globulinwertes zurückzuführen. Damit stimmt auch die Linksverschiebung der *Takata*-Flockung in eiweißarmen Körperflüssigkeiten oder im vorher verdünnten Blutserum gut überein, die sich ohne weiteres durch die Albuminverminderung erklären läßt.

Welche quantitativen Veränderungen der Serumeiweißkörper im einzelnen vorliegen, ist an sich gleichgültig, wenn nur die Tendenz einer Senkung des Eiweißquotienten besteht. Es kann sich einerseits um eine Vermehrung sowohl des Euglobulins wie des Pseudoglobulins und andererseits um eine Verminderung des Albumins handeln; meist aber liegen gleichzeitige Verschiebungen an mehreren Fraktionen vor, die durch nervöse oder hormonale Mechanismen zustande kommen. So genügt nach den Ergebnissen von *Gros* die alleinige Zunahme des Euglobulins, das infolge der Größe seines Moleküls leichter ausfällt, zum Positivwerden der *Takata*-Reaktion. Eine starke Globulinzunahme ohne Beteiligung der Euglobulinfraktion, also eine reine Pseudoglobulinvermehrung, kann aber im Einzelfall ebenso eine Flockung verursachen wie eine deutliche Herabsetzung der Albuminfraktion. Auf die gleiche Stufe wie die Vermehrung der höhermolekularen Substanzen ist das Auftreten neuer pathologischer Eiweißstoffe von gleicher oder ähnlicher Molekulargröße zu stellen.

Ist das Flockungsband bei der *Takata*-Reaktion breit, so handelt es sich meist um eine Albuminverminderung, da die Flockungshemmung in diesem Falle nur gering ist und schon in den Anfangsröhren der Verdünnungsreihe fehlt. Die Niederschläge finden sich dann vor allem in den ersten Röhren. Bei einer Globulinvermehrung liegt die Flockung mehr nach rechts in der Reihe, in den letzten Röhren. Das *Takata*-Flockungsband wird dann schmaler. Verschiedene Lage und Breite des Bandes findet sich bei gleichzeitigen Verschiebungen der beiden Hauptfraktionen des Serumeiweißes. Die *Takata*-Reaktion ist damit eine typische pathologische Eiweißreaktion, bei der primäre Veränderungen der Serumeiweißkörper sekundär eine erhöhte Flockungsbereitschaft eines Teiles dieser Eiweißstoffe bewirken.

B. Qualitative Veränderungen im Serumeiweißbild.

Da nicht immer mit den Fällungsmethoden Verschiebungen im Aufbau des Serumeiweißes erfaßt werden können, wurde von verschiedenen Autoren an eine qualitative Abweichung des Eiweißbildes gedacht. Schon *Glass* äußerte die Vermutung, daß vielleicht Änderungen in der chemischen Struktur der Eiweißkörper der *Takata*-Reaktion zugrunde liegen, da Euglobuline von verschiedenen Kranken gegenüber dem *Takata*-Reagens eine wechselnde leichtere oder schwerere Flockungsbereitschaft zeigten. *Ucko* nahm eine qualitative Änderung der Albuminfraktion an, nachdem er festgestellt hatte, daß Albumin aus einem *Takata*-positiven Serum geringere Kolloidschutzwirkung ausübt als solches aus einem *Takata*-negativen Serum. *Gros* lehnte an Hand von Dialyseversuchen Abweichungen der Euglobulinstruktur ab. Neuere Ergebnisse sprechen aber doch für eine gewisse Bedeutung abnormer Eiweißkörper bei dem Zustande-

kommen der pathologischen Eiweißreaktionen. So schrieben *Wuhrmann* und *Leuthardt* die positive Flockung Körpern zu, die mit dem Fibrinogen ausfallen, aber nicht identisch mit ihm sein sollen. *Markolf* dachte an ein Auftreten pathologischer Eiweißkörper oder eine pathologische Veränderung normaler Eiweißsubstanzen, die leichter ausfällbar sind. *Dirr* sah in der positiven *Takata*-Reaktion den Ausdruck eines abnormen Aufbaus des Serumeiweißmoleküls, da er im *Takata*-positiven Serum eine Vermehrung des Tryptophans und eine Verminderung des Cysteins gegenüber dem *Takata*-negativen Serum beobachtete. In der gleichen Richtung sind die Ergebnisse der Untersuchungen von *Wunderly* aufzufassen, der durch Zusatz von Aminosäuren und Dipeptiden ein vorher negatives Normalserum *Takata*-positiv machen konnte. Er nahm dabei Veränderungen im Sinne einer Verkleinerung der Oberflächenenergie an den Serumeiweißkörpern als Ursache für die leichtere Ausfällbarkeit an, ohne jedoch aus den Reagensglasversuchen auf die Vorgänge in vivo schließen zu können. Auf jeden Fall werden für das Zustandekommen der *Takata*-Reaktion strukturchemische Veränderungen im Feinbau der Proteine angenommen. Wahrscheinlich handelt es sich aber auch bei dem Auftreten abnormer Eiweißstoffe um den gleichen Mechanismus infolge einer Vermehrung der höhermolekularen Substanzen, deren leichtere Fällbarkeit durch die normale Albuminmenge nicht verhindert werden kann. Im wesentlichen ist damit das Zustandekommen der *Takata*-Reaktion auch bei qualitativen Serumeiweißveränderungen ein quantitatives Problem, es kommt nicht auf die Art der Eiweißkörper, sondern auf das Überwiegen höhermolekularer und das Zurückweichen der niedermolekularen hemmenden Eiweißkörper im Blutserum an.

C. Veränderungen des Reaktionsmilieus, d. h. Abweichungen der Wasserstoffionenkonzentration im Blutserum.

Während im Reagensglas die Fällbarkeit der Eiweißkörper mit Schwermetallsalzen durch Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration deutlich beeinflusst wird, scheint das p_H des Blutserums für das Zustandekommen der *Takata*-Flockung keine wesentliche Bedeutung zu haben. Jedenfalls machen weder die Acidose des Coma diabeticum noch die Alkalose eine positive *Takata*-Reaktion. Zusätze im Reagensglas, die durch eine Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration eine Niederschlagsbildung hervorrufen, können nicht als im Blute verankerte Ursache angenommen werden. Darauf ist *Ucko* in ablehnendem Sinne schon bei einer kritischen Betrachtung der Untersuchungen von *Schindel* eingegangen, der durch den Zusatz von Fettsäuren eine Verschiebung des p_H nach der sauren Seite und damit eine Ausflockung erzielte, die niemals den tatsächlichen Verhältnissen im Blutserum entspricht.

D. Quantitative Veränderungen von normalerweise im Blut kreisenden, nichteiweißartigen Substanzen.

Neben den Verschiebungen im Serumeiweißgehalt wurden auch Veränderungen anderer Substanzen im Blut von verschiedenen Forschern als Ursache der *Takata*-Reaktion angeschuldigt.

a) **Ketonkörper.** *Kallos-Defener* fand, daß eine bei Kaninchen durch Hunger und Aufenthalt in verdünnter Luft erzeugte Ketonämie die vorher negative

Takata-Probe ohne Erniedrigung des Eiweißquotienten, manchmal sogar bei Albuminvermehrung, positiv machte. *d'Alessandro* will ebenfalls immer bei positiver *Takata*-Probe eine Vermehrung der Ketonkörper, besonders der p-Oxybuttersäure, gesehen haben. *Jezler* lehnte den daraus gezogenen Schluß, daß die Vermehrung der Ketonkörper für den Ausfall der *Takata*-Reaktion verantwortlich sei, mit dem Hinweis darauf ab, daß beim Coma diabeticum mit hochgradiger Ketonämie niemals eine Flockung eintritt.

b) **Fettsäuren.** Die Bedeutung der Fettsäuren für die *Takata*-Flockung wurde zuerst von *Schindel* und *Barth* diskutiert. Sie konnten durch Zusatz von niederen Fettsäuren eine positive *Takata*-Reaktion erzeugen. *Ucko* erklärte aber die Flockung durch die veränderliche eiweißfällende Kraft des Sublimats, die im Blutserum niemals in dieser Form zu finden ist. *Gros* lehnte die Ansicht von *Schindel* und *Barth* ab, da das *Takata*-positive Serum von 20 Lebercirrhosen nach Extraktion der niederen Fettsäuren mit Chloroform und Äther immer noch eine Flockung ergab. Im Gegensatz zu den genannten Befunden der zuerst erwähnten Autoren machte nach den Ergebnissen von *Zemplén* das Hinzufügen von ungesättigten Fettsäuren eine positive *Takata*-Reaktion negativ. Während *Schindel* und *Barth* eine Zunahme der niederen Fettsäuren verantwortlich machten, nahm *Zemplén* als Ursache der *Takata*-Flockung umgekehrt eine Abnahme der ungesättigten Fettsäuren an. Bei diesen sich widersprechenden Ergebnissen ist den Fettsäuren kaum noch eine Bedeutung für die *Takata*-Reaktion zuzuschreiben, zumal in vivo niemals die Voraussetzungen des Experimentes bestehen dürften.

c) **Lipide.** *Recht* stellte fest, daß Lipide wie Cholesterin und Lecithin im Reagensglas die *Takata*-Reaktion, allerdings nicht einheitlich, beeinflussen. Ob dabei eine einfache Veränderung des Lipoidspiegels im Blut für das Zustandekommen der *Takata*-Flockung verantwortlich ist, erscheint damit noch nicht bewiesen. *Coppo* und *Gualandi* stellten fest, daß die Bindung der Lipide an die Eiweißkörper im *Takata*-positiven Serum wesentlich labiler als im Normalserum ist. Veränderungen der Lipoproteidverbindungen sollen eine pathologische Serumlabilität erzeugen, die wiederum die Ursache der *Takata*-Flockung sein soll. Wenn die Vermutungen von *Recht* sowie *Coppo* und *Gualandi* den Tatsachen entsprechen würden, so müßte man gerade bei Lipoidstoffwechselstörungen oft eine positive *Takata*-Reaktion finden. Im allgemeinen scheint aber die Flockung dabei nicht häufig zu sein, soweit überhaupt darauf geachtet worden ist.

d) **Ammoniak.** Auch die Behauptung von *Oefelein*, daß die *Takata*-Reaktion durch eine Vermehrung des Blutammoniaks zustande kommt, ist nicht bewiesen. *Oefelein* hatte im Filtrat von mit Ammonsulfat gesättigten Seren und nach Zusatz kleiner Mengen von Ammonsulfat zum Sublimatreagens eine Niederschlagsbildung erhalten, weshalb er dem NH_2 -Ion eine Bedeutung für die *Takata*-Flockung zuschrieb. Schon *Jezler* lehnte aber die Deutung *Oefeleins* ab, da es sich nicht um eine Kolloidflockung wie bei der eigentlichen *Takata*-Probe, sondern um eine Ausfällung von weißem Präcipitat handele. Es lag also bei den Versuchen von *Oefelein* überhaupt keine echte *Takata*-Reaktion mehr vor. In diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung von *Dirr* und *Platiel* wichtig, die feststellten, daß eine stärkere Vermehrung

der Aminosäuren im Blutserum bei positiver *Takata*-Probe nicht nachweisbar ist.

e) **Heparin.** *Zirm* und unabhängig davon *Medvei* und *Paschkis* haben durch Heparinzusatz ein *Takata*-positives in ein -negatives Serum umgewandelt. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß das Antiprothrombin in vivo für das Zustandekommen der *Takata*-Reaktion eine wesentliche Rolle spielt.

Wie interessant die verschiedenen Befunde und die daraus abgeleiteten Theorien der einzelnen genannten Autoren sind, so handelt es sich bei allen Versuchen nur um unphysiologische Vorgänge, wie sie sich im Blutserum auch unter pathologischen Verhältnissen kaum jemals abspielen. Das Wesen der *Takata*-Reaktion konnte jedenfalls dadurch nicht geklärt werden.

E. Auftreten pathologischer Substanzen im Blutserum.

Die naheliegende Vermutung, daß bei bestimmten Krankheiten pathologische Stoffe entstehen, die die *Takata*-Flockung erzeugen, wurde nach verschiedenen Richtungen hin untersucht.

a) **Abnorme Eiweißkörper.** Über das Auftreten pathologischer Eiweißkörper wurde bereits oben (s. S. 160) kurz bei den qualitativen Serumeiweißveränderungen gesprochen. Ein weiteres Eingehen auf diese Frage erübrigt sich daher.

b) **Retinierte, sonst mit dem Urin ausgeschiedene Stoffe.** Dagegen ist auf die Möglichkeit einer Retention krankhafter Stoffe im Blut als Ursache für die *Takata*-Flockung näher einzugehen. Sowohl *Jezler* wie auch *Wayburn* und *Cherry* dachten besonders bei Schädigungen der Nierenfunktion an eine Retention bestimmter pathologischer Stoffe. *Markolf* unterschied einen besonderen Typ der *Takata*-Flockung, den sie von der gewöhnlichen Flockung bei Vermehrung der leichter ausfällbaren Serumeiweißkörper abtrennte. Sie fand im Urin immer einen positiven Ausfall, weshalb sie die Retention harnfähiger Substanzen für diese besondere Flockungsart verantwortlich machte. Welche Stoffe dafür in Betracht kommen, ist noch nicht sicher bewiesen. Auf jeden Fall geht die *Takata*-Reaktion mit der Höhe des Reststickstoffwertes im Blut nicht parallel, wie zahlreiche eigene Untersuchungen an den obengenannten Fällen einwandfrei ergaben.

Trotz verschiedener abweichender Einzelergebnisse besteht über die Bedeutung der Verschiebungen an den Serumeiweißkörpern für das Zustandekommen der *Takata*-Reaktion kein Zweifel mehr. Sollte tatsächlich in einzelnen Fällen eine andere Ursache zur Eiweißausfällung führen, so müßte erst der Nachweis erbracht werden, ob es sich dabei um eine echte *Takata*-Flockung, d. h. um das Ausfallen einer Quecksilbereiweißverbindung handelt. Die *Takata*-Reaktion ist also mit Recht als eine pathologische Eiweißreaktion zu bezeichnen.

2. Die Formolgelreaktion.

Der Mechanismus der beiden Formolleukogelproben wurde bisher nur von wenigen Forschern aufzuklären gesucht, da die Proben an sich nicht häufig durchgeführt worden sind.

Kürten sowie *Lloyd* und *Paul* nahmen als Ursache für die Umwandlung des Serumsols in ein Gel eine Vermehrung der Euglobulinfraktion an. Tatsächlich

gelang es *Lloyd* und *Paul*, durch Anreicherung eines Normalserums mit Euglobulin von einem pathologischen Serum eine positive Formolprobe zu erzielen. *Nattan-Larier* machten dagegen durch Ultrafiltration mit Entfernung des Euglobulins und *Napier* durch Ausfällung und Abfiltrieren der Euglobuline ein vorher positives Serum negativ. Allerdings dachten *Lloyd* und *Paul* bereits an zwei verschiedene Faktoren, da das reine Euglobulin in physiologischer Kochsalzlösung keine Gelbildung zeigt, nach Zusatz von Serumalbumin, Serumpseudoglobulin oder Eialbumin aber eine positive Formolgelprobe ergibt. Das Euglobulin sollte ein unspezifischer Faktor für die Formaldehydreaktion sein. *Chopra*, *Chaudhury* und *De* nahmen infolge ihrer Ergebnisse über den Wert des p_H bei der Ausfällung eher eine Veränderung des Fibrinogens als eine des Euglobulins an. Dazu ist aber zu bemerken, daß das Fibrinogen bei der im Blutserum vorgenommenen Untersuchung keine wesentliche Rolle spielen kann.

Wie bei der *Takata*-Reaktion wurden im Reagensglas verschiedene Stoffe zugesetzt, um den Einfluß auf den Ausfall der Formolproben zu studieren. *Nicolas*, *Gonzales* und *Armangué* sowie *Lloyd* und *Paul* stellten eine Hemmung der Gelbildung durch Harnstoff, Ammoniak und verschiedene Ammoniumsalze, wie das Oxalat, Phosphat und Carbonat, und weiter durch Aminosäuren fest. Eine Beschleunigung der Gelbildung konnten dagegen *Gonzales* und *Armangué* durch Zusatz von Ammonium- und Natriumsulfat, Natriumchlorid und Kaliumbromid beobachten. Die experimentell erzeugten Verhältnisse im Reagensglas sind aber nicht auf die in vivo zu übertragen.

Zu einer Klärung der Formolreaktionen haben besonders die Untersuchungen von *Bing* beigetragen, der zunächst einmal fand, daß durch eine Verdünnung des Serums die Gelbildung verzögert wird. Er sowie *Kürten* stellten immer eine Zunahme des Globulins gegenüber dem Albumin fest, wenn die Formolprobe positiv war. Beide Autoren nahmen daher als Ursache eine Hyperglobulinämie an und bezeichneten die Formolgelprobe als „Globulinreaktion“. *Bing* sah dabei an Hand von 31 klinischen Fällen einen Parallelismus zwischen der Höhe des Globulinspiegels und der Schnelligkeit der Gelbildung. Bei einem Globulinwert von über 7 g% soll die Reaktion etwa nach 10 Minuten, von über 5 g% nach 3 Stunden positiv und unter 3,5 g% meist negativ sein. Eine Gelbildung kann allerdings noch bis zu einem Ablauf von 48 Stunden eintreten. Der Ansicht von *Bing*, daß allein die Hyperglobulinämie eine positive Formolgelreaktion verursacht, widersprach *Jersild*, da er bei einem Fall mit deutlicher Vermehrung der Globuline eine negative Formaldehydprobe nachwies. *Bing* führte diesen Einzelbefund auf eine Vermehrung des Pseudoglobulins II zurück und schrieb damit dem höhermolekularen Euglobulin eine größere Bedeutung als dem Pseudoglobulin zu. *de Vries* bestätigte an 28 positiven Proben bei 125 Fällen die Ansicht von *Bing*, daß die Hyperglobulinämie unbedingte Voraussetzung für die positive Formolgelreaktion sei, er lehnte aber Zusammenhänge mit den Globulinunterfraktionen ab. Er gab als niedrigsten Globulinwert mit positivem Ausfall 3,6 g% an, einen Wert, der die Grenze zwischen negativer und positiver Formolprobe darstellen soll. Gleichzeitig wies *de Vries* darauf hin, daß eine Albuminabnahme ohne Vermehrung der Globuline keine Gelbildung hervorruft. Auch seine Befunde zeigten eine Abhängigkeit des zeitlichen Ablaufes von der Höhe des

Globulins; bei Werten zwischen 6—7 g% trat das Gel schon nach $\frac{1}{2}$ —4 Minuten, bei Werten von 4,5 g% erst nach etwa 1 Stunde auf.

Die eigenen Untersuchungen sind zahlenmäßig zu gering, um sichere Schlüsse ziehen zu können. Sie stimmen jedoch gut mit den Erfahrungen von *Bing* und *de Vries* überein. Immer lag mit Ausnahme eines einzigen Falles (Nr. 22) die Globulinfraktion über dem von beiden Autoren festgestellten Grenzwert von 3,6 g%, wenn die Formolgelreaktion positiv ausfiel. Die eben erwähnte Ausnahme zeigte einen normalen Globulinwert von 3,27 g%, dabei war aber der Wert des Euglobulins mit 1,42 g% erhöht. Diese Tatsache spricht dafür, daß wenigstens in gewissen Fällen auch die Vermehrung des Euglobulins allein ohne Vermehrung des Gesamtglobulins eine Gelbildung anregen kann. Umgekehrt scheint die Formolreaktion bei einer Erhöhung des Globulins nicht immer positiv auszufallen, wenn die Euglobulinfraktion niedrig ist, wofür Fall Nr. 37 mit sehr hohem Gesamtglobulin bei auffällig niedrigem Euglobulinwert von 0,25 g% spricht. Die Vermehrung des Pseudoglobulins scheint dabei auf das Zustandekommen der Formolgelreaktion keinen Einfluß zu besitzen, wie der extrem hohe Wert von 8,12 g% im gleichen Falle zeigt.

Sämtliche bisher gesammelten Erfahrungen sprechen also dafür, daß der Mechanismus der Formolgelreaktionen wesentlich einfacher als der der *Takata*-Probe ist und im allgemeinen auf einer Zunahme des Gesamtglobulins, in einzelnen Fällen wohl auch der Euglobulinfraktion allein beruht. Diese Tatsache hat *Bing* und *Jessen* veranlaßt, die Gelbildung nach Formaldehydzusatz als Methode zur groben quantitativen Bestimmung des Globulins im Blut zu verwenden. Der positive Ausfall soll immer das Zeichen einer Hyperglobulinämie sein, die nur unter pathologischen Umständen bei den später genannten Krankheiten auftritt.

3. Die Verdünnungsreaktionen.

Die Ursache der Trübung des Blutserums bei verschiedenen Verdünnungen mit destilliertem Wasser ist noch nicht sicher geklärt. *Brahmachari*, der zuerst die Verdünnungsprobe angewandt hat, brachte die Trübung mit der Euglobulinfraktion in Zusammenhang. *Bing* nahm an, daß die Trübung durch die Ausfällung des Euglobulins bedingt ist. Damit würde übereinstimmen, daß die Verdünnungsreaktion oft auch in völlig normalen Seren positiv ist, da fast jedes Blutserum Euglobulin enthält. Die eigenen Ergebnisse allerdings sprechen für eine überwiegende Bedeutung des Gesamtglobulins und erst in zweiter Linie des Euglobulins. Eine Trübung tritt immer nur bei normalen oder erhöhten Globulinwerten ein, eine stärkere Niederschlagsbildung findet sich stets nur bei einem hohen Euglobulinwert, der im niedrigsten Falle 0,87 g% betrug (Fall Nr. 23). Warum einzelne Fälle mit hoher Euglobulin- und meist auch hoher Gesamtglobulinfraktion keine Trübung ergeben, ist nicht sicher zu erklären. Allerdings war bei den beiden in Betracht kommenden Fällen Nr. 22 und 25 die Albuminfraktion normal, so daß vielleicht dadurch ähnlich wie bei der *Takata*-Flockung eine Hemmung eintritt, die auf der Kolloidschutzwirkung der Albumine basiert.

Der Mechanismus der Verdünnungsreaktion scheint daher in erster Linie auf der Globulinfraktion, vielleicht auch der Euglobulinfraktion des Blutserums zu beruhen. Nur ausnahmsweise spielen vielleicht auch das Pseudoglobulin in

der Richtung der Fällung und das Albumin in der Richtung der Lösung eine gewisse untergeordnete Rolle. Die Probe nach *Brahmachari* und ihre Modifikationen sind daher Globulinreaktionen. Dafür spricht auch der weitgehende Parallelismus im Ausfall der Verdünnungsprobe und der Formolgelreaktion.

4. Sonstige Globulinreaktionen.

Auch die übrigen, seltener angewandten Eiweißreaktionen, wie die Hämolyseprobe nach *Ray*, die Antimonreaktion nach *Chopra*, die Formolstibosenreaktion nach *Nattan-Larier* und *Grimard-Richard*, die Sulfarsenolprobe nach *Camino-petros*, die Magnesiumchlorid- und die Serumgoldsolreaktion nach *Bauer*, sollen Fällungen sein, die auf eine Vermehrung des Globulins, speziell des Euglobulins, zurückgehen. Der Beweis für die Bedeutung des Euglobulins steht aber noch aus. *Bauer* selbst bezeichnete seine Proben als reine Globulinreaktionen, da er annahm, daß der Zusatz von Magnesiumchlorid die Hitzeflockung der Albumine, nicht aber der Globuline verhindert. Je mehr Globulin, und zwar vor allem leichter fällbares Euglobulin, vorhanden ist, desto leichter soll die Hitzekoagulation vor sich gehen. Damit stimmen die eigenen Ergebnisse an Hand der Antimonreaktion gut überein, die die Globulinfraktion im ganzen und dabei wenigstens teilweise den höhermolekularen Euglobulinanteil für das Zustandekommen der Schwermetallsalzfällung verantwortlich machen.

5. Die Natriumsulfatreaktion.

Die oben angegebene neue Natriumsulfatreaktion beruht allein auf einer Vermehrung des Euglobulins, da die angewandte 14proz. Natriumsulfatlösung nur das eben als Euglobulin bezeichnete Serumeiweiß ausflockt und nur unter den Voraussetzungen einer Euglobulinvermehrung einen deutlichen Ausfall herbeiführt. Sie ist damit die in ihrem Mechanismus klarste und einfachste pathologische Eiweißreaktion und sollte bei künftigen Prüfungen der übrigen fraglichen Euglobulinreaktionen immer zum Vergleich herangezogen werden.

6. *Weltmannsches* Koagulationsphänomen.

Die *Weltmannsche* Reaktion ist in ihrem Mechanismus gegenüber den anderen pathologischen Eiweißproben noch am wenigsten aufgeklärt, obwohl zahlreiche Untersuchungen von verschiedensten Seiten angestellt worden sind. Dabei hat sich das Interesse in erster Linie auf verschiedene Bestandteile des Serums gerichtet. An einzelnen Möglichkeiten sind bisher erörtert worden:

- A. Quantitative Veränderungen der Serumeiweißkörper.
- B. Qualitative Veränderungen der Serumeiweißkörper.
- C. Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration.
- D. Veränderungen der Salze im Blutserum.

A. Quantitative Veränderungen der Serumeiweißkörper.

Als Ursache für das Zustandekommen von Veränderungen der Hitzekoagulation nahm *Weltmann* selbst zwei verschiedene Faktoren an, die er rein theoretisch als exsudativen und als fibrösen Faktor des Blutserums bezeichnete, ohne nähere experimentelle Grundlagen dafür zu erbringen. Er wies jedoch bereits nach, daß der absolute Eiweißgehalt des Blutserums nicht für den Ausfall

seiner Reaktion ausschlaggebend sein kann, da die 100fache Verdünnung an Stelle der üblichen 50fachen nur eine ganz geringe Verlängerung des Koagulationsbandes zeigt. Die im Reagensglas erzeugten Schwankungen des Eiweißgehaltes mit Absinken auf die Hälfte kommen praktisch aber nur in ganz vereinzelt Fällen vor, und zwar nur bei Nierenerkrankungen mit hohem Eiweißverlust durch den Urin. Dabei sind nun eigenartigerweise die Befunde denen des Experiments entgegengesetzt. Eine Erhöhung des Eiweißes im Reagensglas bewirkt eine geringe Verkürzung, eine Verminderung dagegen eine leichte Verlängerung des Koagulationsbandes, worauf *Weltmann*, *Weltmann* und *Medvei* und auch *Rossegger* hingewiesen haben. Die gleichen Autoren stellten aber auch fest, daß umgekehrt bei Nephrosen häufig eine Linksverschiebung, bei Myelomen und Lebercirrhosen eine Rechtsverschiebung der Hitzekoagulation besteht. Dieser Gegensatz beweist, daß der absolute Serumeiweißwert kein wesentlicher Faktor für den Ausfall der *Weltmann*-Reaktion sein kann. In diesem Sinne haben sich auch *Skouge*, *Kretz* und *Kudlac*, *Massobrio* und *Michaelis* sowie *Auerbach* ausgesprochen.

Auerbach und auch *Knöchel* lehnten eine Bedeutung der Eiweißunterfraktionen für die Länge des *Weltmann*-Bandes ab. *Weltmann* und *Medvei* stellten an Hand von Dialyseversuchen nach der Ausfällung von Globulin eine mäßige Verlängerung des Koagulationsbandes fest und nahmen daher an, daß die Eigenschaften, die die Länge des Bandes bedingen, an die Albuminfraktion gebunden sind. *Auerbach* konnte an sechs verschiedenen Ammonsulfatfraktionen keine Unterschiede in der Länge des Koagulationsbandes nachweisen. Auch *Kyriakis* lehnte ab, daß Verschiebungen innerhalb der einzelnen Eiweißfraktionen für den Ausfall der *Weltmann*schen Probe von Bedeutung sind. *Pellegrini* und *Barsini* fanden keine Parallelen zwischen dem Fibrinogengehalt und der Länge des Bandes, dagegen schrieben sie dem Globulin einen gewissen Einfluß auf die Ausdehnung der Hitzeflockung zu. Auf das häufige gleichzeitige Vorkommen einer Verlängerung des *Weltmann*-Phänomens mit einer Erniedrigung des Eiweißquotienten wiesen *Massobrio* und *Michaelis* hin, ohne daraus jedoch festere Beziehungen zum A : G-Verhältnis abzuleiten.

Eine interessante Theorie haben *Dirr* und *Logel* entwickelt. Sie nahmen an, daß das zugesetzte Calciumchlorid zunächst zur Umladung oder Entladung des Eiweißmoleküls verbraucht und erst danach zum Eintritt in das Eiweißmolekül verwandt wird. Erst wenn ein Überschuß von Calcium vorhanden ist, entsteht das unlösliche Calciumalbuminat. Die Bindung des überschüssigen Calciums an das Eiweißmolekül erfolgt erst nach einer Dehydrierung des Eiweißes durch Erhitzen, so daß das Eiweiß aus der hydrophilen in die hydrophobe Form übergeht und schließlich als Kalkverbindung ausfällt. Bei den Euglobulinen soll nun die Dehydratation und die sekundäre Calciumbindung viel leichter vor sich gehen als bei den Albuminen, die der Wasserabspaltung größeren Widerstand entgegensetzen und auch keine negativen Gruppen besitzen, um das Calcium zu binden. Daher soll das Überwiegen des Euglobulintypus eine Verlängerung, das des Albumintypus eine Verkürzung des Koagulationsbandes bewirken.

Die eigenen Ergebnisse stimmen zum Teil mit der Ansicht von *Dirr* und *Logel* überein insofern, als bei allen Verlängerungen des *Weltmann*-Bandes auf 1—9 und darüber der Euglobulinwert hoch, stets über 0,62 g% liegt. Nicht

alle Erhöhungen der Euglobulinfraktion bedingen aber eine Rechtsverschiebung der Hitzekoagulation. Das Euglobulin allein kann daher auch nicht entscheidend für die Länge des Koagulationsbandes sein. Ein Vorherrschen des Albumintypus als Ursache einer Verkürzung läßt sich am eigenen Material nicht nachweisen. Auch die klinischen Ergebnisse sprechen dagegen, da bei Infektionskrankheiten, die meist mit einer Linksverschiebung einhergehen, gerade die Globuline und nicht die Albumine überwiegen. Umgekehrt kann ein Überschuß der Globuline, der im allgemeinen mit einer Verminderung der Albumine verknüpft ist, im Falle der Infektionskrankheiten mit einer Verkürzung, im Falle des multiplen Myeloms dagegen mit einer Verlängerung einhergehen. Daraus ist zu schließen, daß weder das Globulin noch das Albumin rein quantitativ eine bedeutende Rolle spielen können. Mit einfachen quantitativen Verschiebungen in der Serumeiweißstruktur ist der Ausfall der *Weltmanns*chen Hitzekoagulation nicht zu erklären.

B. Qualitative Veränderungen der Serumeiweißkörper.

Da die mengenmäßige Zusammensetzung des Blutserumeiweißes nicht zur Erklärung der *Weltmanns*chen Reaktion ausreicht, dachte *Rosegger* an Änderungen im Aufbau der einzelnen Eiweißkörper oder an das Auftreten von pathologischen Eiweißstoffen im Kreislauf. *Eppinger* vermutete, daß bei Lebererkrankungen atypische Eiweißkörper im Blut erscheinen, wofür auch die spektroskopischen Untersuchungen von *Fuchs* und *Kaunitz* sprechen. *Rosegger* machte auf Grund dieser Vermutungen qualitative Abweichungen in der Serumeiweißstruktur verantwortlich für die Länge des Koagulationsbandes. Er baute auf dieser Voraussetzung seine Theorie auf, nach der jedem Serumeiweißgemisch eine quantitativ bestimmte Bindungsfähigkeit für Calcium zukommt, die sog. Calciumempfindlichkeit. Durch die Erhitzung des Serumcalciumgemisches werden die Eiweißkörper sensibilisiert, und es fällt die Verbindung Eiweiß-Calcium aus. Die Hitzesensibilisierung unterbleibt, wenn die vorhandene Calciummenge in bezug auf die spezifische Calciumavidität zu gering ist. Da nun die Bindungsfähigkeit verschiedener Serumeiweißgemische verschieden sein soll, wechselt auch die Flockungsbereitschaft. Die ungleiche Bindungsfähigkeit für Calcium schrieb *Rosegger* qualitativen Veränderungen der Serumeiweißkörper zu. Diese Anschauung trifft sicher für den pathologischen Ausfall der *Weltmanns*chen Reaktion beim multiplen Myelom zu, vielleicht besteht sie auch bei den Leberkrankheiten und anderen Erkrankungen zu Recht, obwohl sichere Beweise dafür noch ausstehen.

C. Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration.

Die Änderung der Wasserstoffionenkonzentration spielt im Reaktionsmechanismus des Koagulationsphänomens eine wichtige Rolle, da mit der Abnahme der elektrischen Ladung auch die Stabilität abnimmt und eine Eiweißflockung eintritt. Trotzdem fand *Rosegger* weder bei der Acidose noch bei der Alkalose eine Veränderung des *Weltmanns*chen Bandes. *Auerbach* stellte fest, daß die Koagulation bei entzündlichen Erkrankungen unter höherer Wasserstoffionenkonzentration, bei Leberschädigungen unter niedrigerer Wasserstoffionenkonzentration als normalerweise einsetzt. Ausschlaggebend für die Länge des Flockungsbandes kann aber der p_{H} -Wert nicht sein.

D. Veränderungen der Mineralien im Blut.

Da die *Weltmann*-Reaktion eine zunehmende Calciumverdünnung bei gleichbleibender Serumeiweißverdünnung darstellt, wurde ursächlich an Abweichungen des Calciumspiegels im Blutserum gedacht, *Kaiser* schrieb der Höhe des Calciumwertes eine bestimmte Wirkung auf die Länge des Koagulationsbandes zu, *Rosegger* widerlegte allerdings seine Vermutung mit stichhaltigen Gründen. Schon *Weltmann* und *Medvei* hatten weder durch perorale Kalkzufuhr noch durch Calciuminjektionen den Ausfall der Hitzekoagulation beeinflussen können. Im Reagensglas zugesetzte Natriumchloridlösung verhindert die Flockung um so eher, je höher die Salzkonzentration ist, wie die Untersuchungen von *Weltmann* und *Medvei* sowie von *Rosegger* ergaben. *Kretz* und *Kullac* fanden aber bei Krankheiten mit verschiedener Länge des Koagulationsbandes keine Unterschiede im Kochsalzgehalt des Blutserums. Wie das Natrium verhindert auch das Kalium in vitro das Zustandekommen der *Weltmann*-Flockung, klinisch aber lassen sich keine Zusammenhänge mit dem Kaliumspiegel aufdecken. Die Mineralien des Blutserums scheinen danach keine wesentliche Rolle für die *Weltmannsche* Reaktion zu spielen.

Die theoretischen Vermutungen über den Mechanismus der *Weltmann*-Probe sind bisher noch nicht durch sichere Tatsachen belegt worden. Daher steht eine völlige Klärung der *Weltmannschen* Reaktionen noch aus. Am wahrscheinlichsten bilden qualitative Veränderungen im Serumeiweiß die Grundlage für eine abweichende Hitzekoagulation. Fraglich ist die Bedeutung der Euglobulinfraktion für die Länge des Koagulationsbandes.

7. Zusammenfassende Bemerkungen.

Der Mechanismus der einzelnen pathologischen Eiweißreaktionen ist nicht einheitlich. Daher ist auch ein übereinstimmender Ausfall der verschiedenen Proben nicht zu erwarten, wie der im vorigen Abschnitt dargelegte Vergleich zwischen den einzelnen Reaktionen ergibt. Die Grundlage der abnormen Fällungsbedingungen ist wohl immer in Abweichungen der Serumeiweißstruktur zu suchen, die quantitativer oder qualitativer Natur sein können. Bei der *Takata*-Reaktion sind meist gleichzeitige, entgegengesetzte Verschiebungen im Sinne einer Globulinvermehrung und einer Albuminverminderung für die Ausflockung verantwortlich, es handelt sich also um eine komplizierte Eiweißreaktion. Zahlreiche andere pathologische Eiweißproben gehen nur auf Veränderungen der Globulinfraktion zurück und sind daher als Globulinreaktionen zu bezeichnen. Dazu gehören die Formolgelproben, die Verdünnungs- und die Antimonreaktion sowie im weiteren Sinne auch diejenigen Methoden, die vielleicht vorwiegend auf einer Vermehrung der Euglobulinfraktion beruhen wie die Sulfarsenobenzolreaktion, die Magnesiumchlorid- und die Serumgoldsolprobe. Die Natriumsulfatreaktion ist mit Sicherheit eine Euglobulinreaktion. Der *Weltmannschen* Probe scheinen nicht rein quantitative, sondern qualitative Veränderungen an den Serumeiweißkörpern zugrunde zu liegen. Im wesentlichen handelt es sich aber bei allen Reaktionen um eine Zunahme der größeren und Abnahme der kleineren Serumeiweißmoleküle, so daß ein Übergang der Eiweißkörper aus dem Sol in das Gel unter Bedingungen erfolgt, bei denen sonst eine Ausflockung nicht stattfindet.

V. Die Veränderungen des Serumeiweißbildes und die Genese der Serumproteine.

Die im vorigen Abschnitt wiedergegebenen Untersuchungen des Experimentes und der Klinik über den Mechanismus der verschiedenen Methoden lassen keinen Zweifel mehr bestehen, daß die Ursache der pathologischen Eiweißreaktionen primär in einer Veränderung der Serumeiweißkörper zu suchen ist. Das wesentlichste Moment für den pathologischen Ausfall der Proben scheint dabei eine Verschiebung der niedermolekularen nach den höhermolekularen Eiweißkörpern zu sein. Entweder handelt es sich um eine Vermehrung der größeren oder um eine Verminderung der kleineren Eiweißmoleküle. Solche Veränderungen finden sich bei verschiedenen Erkrankungen in Form einer Hyperglobulinämie oder einer Hypalbuminämie. Die Vermehrung der grobdispersen Serumeiweißstoffe kann dabei absolut oder relativ sein. Dann ist der Gesamteiweißwert im Blutserum entweder normal, erhöht im Sinne einer Hyperproteinämie oder erniedrigt im Sinne einer Hypoproteinämie. In fast jedem Falle ist eine Senkung des sog. Eiweißquotienten, der das zahlenmäßige Verhältnis der niedermolekularen zu den hochmolekularen Eiweißkörpern des Blutserums zum Ausdruck bringt, in mehr oder weniger starkem Maße Voraussetzung für den positiven Ausfall der Eiweißreaktionen. Nur für einzelne Proben genügt die einfache Vermehrung des Gesamteiweißes oder einzelner grobdisperser Fraktionen, damit eine Koagulation der Eiweißkörper eintritt. Das ist in der Tatsache begründet, daß die Fällbarkeit des kolloidal gelösten Eiweißes von zwei entgegengesetzten Faktoren bestimmt wird. Erstens nimmt die Fähigkeit zum Übergang aus dem Sol- in den Gelzustand zu, wenn die Molekulargröße der löslichen Substanzen steigt, und zweitens wird die Ausfällung erleichtert, wenn die als Schutzkolloide fungierenden niedermolekularen Stoffe vermindert sind. Es genügt also entweder nur die Hyperglobulinämie oder nur die Hypalbuminämie, um eine positive Eiweißreaktion zu erhalten. Noch stärker wird allerdings der Ausfall, wenn beide Veränderungen gleichzeitig vorhanden sind. Da klinisch die Abweichungen der Serumeiweißkörper von der Norm fast ausschließlich nur in Form einer Hyperglobulinämie und Hypalbuminämie gefunden werden, ist es eine Selbstverständlichkeit, die Niederschlagsbildung des Eiweißes als Untersuchungsobjekt zu bewerten. Wenn umgekehrt eine Hypoglobulinämie und eine Hyperalbuminämie in der Pathologie eine wesentliche Rolle spielten, so wäre wahrscheinlich die Löslichkeit als Kriterium für die verschiedenen Methoden herangezogen worden. Verschiebungen der Serumeiweißkörper nach der niedermolekularen Seite hin sind aber so selten, daß sie klinisch ohne Bedeutung bleiben.

Die Hyperproteinämie und die Hyperglobulinämie ist in erster Linie ein Symptom des multiplen Myeloms. Die Zusammenstellungen von *Keilhack* sowie von *Bing* ergeben das Überwiegen der *Kahlerschen* Krankheit als Ursache der Gesamteiweiß- und Globulinvermehrung, die sich außerdem weniger oft bei verschiedenen akuten und chronischen Infekten, besonders bei der Kala-Azar, bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, z. B. bei myeloischen Leukämien, bei Nierenerkrankungen mit Urämie und bei einzelnen Carcinomen finden. Die Hypalbuminämie dagegen ist eine wesentlich seltenere Erscheinung, die bisher nur bei Lebererkrankungen und Nierenkrankheiten mit einem starken Eiweißverlust im Urin, also vorwiegend bei Nephrosen, beobachtet worden ist.

Bei sämtlichen mit einer Veränderung der Serumeiweißkörper einhergehenden Krankheitsbildern ist daher der positive Ausfall der pathologischen Eiweißreaktionen eine häufige Erscheinung. Dabei wird die Ursache für die erhöhte Ausfällbarkeit gewisser Eiweißkörper nicht immer die gleiche sein. Beim multiplen Myelom sind es in erster Linie die hochmolekularen Stoffe, entweder das Euglobulin oder auch pathologische Eiweißkörper von gleicher Molekulargröße, die vermehrt sind. Infekte gehen mit einem Anstieg der Globuline, oft mehr der kleineren Moleküle des Pseudoglobulins, einher. Die Lebererkrankungen sind durch eine Verminderung der Albumine charakterisiert ähnlich wie die Nierenerkrankungen, obwohl die Ursache für die gleichen Veränderungen des Serumeiweißes in beiden Fällen nicht einheitlich ist.

Da die Untersuchung der Serumeiweißkörper in der gewöhnlich angewandten Form der Fällungsanalyse relativ grob ist und nur eine einzige Eigenschaft, eben die Koagulationsfähigkeit, berücksichtigt, kann eine Einsicht in die feinere Struktur der einzelnen Eiweißstoffe damit nicht gewonnen werden. Wenn eine Hyperglobulinämie festgestellt wird, so heißt das noch nicht unbedingt, daß alle als Globuline gefällten Eiweißkörper auch normale Globuline sind. Es ist möglich, daß sich unter ihnen auch pathologische Eiweißsubstanzen befinden, die die gleiche Fällbarkeit wie die echten Globuline besitzen. Diese krankhaften Stoffe können entweder das gleiche oder ein höheres Molekulargewicht besitzen, da die Koagulationsfähigkeit mit steigender Molekulargröße zunimmt. Manche Einzelbefunde der klinischen Forschung sprechen dafür, daß tatsächlich nicht immer nur eine quantitative, sondern oft eine qualitative Störung im Aufbau des Serumeiweißes vorliegt. *Keilhack* hat an Hand seiner Untersuchungen über den Gehalt des normalen und pathologischen Eiweißes im Knochenmark zunächst rein hypothetisch geäußert, daß beim multiplen Myelom nicht normale, sondern pathologische Eiweißkörper die Ursache für die Hyperproteinämie und Hyperglobulinämie abgeben. Später haben *Bonsdorff*, *v. Groth* und *Packalén* beim Abkühlen eines hyperproteinämischen Serums von einem Myelomkranken einen krystallinen Eiweißkörper erhalten, der nicht mit den normalen Globulinen identisch war. *Packalén* wies dabei sowohl spezifische präcipitogene wie anaphylaktogene Eigenschaften der Krystalle nach, die mit denen der Serumglobuline nicht übereinstimmten. *Wintrobe* und *Buell* fanden bei einem Fall von Myelomkrankheit einen Eiweißstoff, der durch eine spontane Ausflockung vor den normalen Bluteiweißkörpern ausgezeichnet war. *Bing* gewann durch Ausfrieren von Serum zweier Myelompatienten Eiweißkrystalle, die auffälligerweise ein niedrigeres Molekulargewicht als die normalen Eiweißkörper besaßen. Mitteilungen über den Ausfall der pathologischen Eiweißreaktionen liegen jedoch nicht vor; theoretisch müßte ein negatives Resultat bei den Fällen von *Bing* erwartet werden. *Jacobson* erhielt bei 4 von 7 Myelomen einen Eiweißstoff aus Blutserum, der mit *Hayemscher* Lösung eine weiße Fällung ergab, die im normalen Blutserum nicht eintritt. *MacFarlane* stellte mit Hilfe der Ultrazentrifuge fest, daß in verschiedenen pathologischen Seren noch unbekannte Eiweißfraktionen auftreten. So fand er bei einem Myelom 22% des Gesamtserumeiweißes als pathologische, nicht mit den bekannten Eiweißkörpern zu vergleichende Substanz. Von einer ganz anderen Richtung kam *Dirr* zu der Anschauung, daß abnorme Eiweißstoffe unter gewissen Umständen im Blut kreisen.

Die Bausteinanalyse des normalen und des Takata-positiven Serumeiweißes zeigte auffällige Unterschiede; so war im letzteren das Tryptophan vermehrt und das Cystin vermindert, während das Arginin und das Tyrosin unverändert blieben. Auf Grund dieser Befunde äußerten auch *Lang* sowie *Wuhrmann* und *Leuthardt* die Ansicht, daß pathologische Eiweißstoffe die positiven Ausfälle der Eiweißreaktionen verursachen können.

Die aufgezählten, bisher nur an einzelnen Fällen nachgewiesenen Befunde sprechen dafür, daß die als Hyperglobulinämie aufgefaßte Serumeiweißveränderung nicht immer durch eine Vermehrung der normalen Globuline, sondern durch das Auftreten einer pathologischen Substanz mit ähnlichem oder höherem Molekulargewicht zustande kommt. Wahrscheinlich ist vor allem das multiple Myelom mit einer solchen abnormen Eiweißbildung verknüpft. Die genauere Analyse dieser krankhaften Eiweißkörper muß der künftigen Forschung überlassen bleiben.

Die festgestellten Veränderungen im Aufbau des Serumeiweißes, die einen positiven Ausfall der Eiweißreaktionen bedingen, werfen auch die Frage nach ihrer Entstehung auf. Schon das Auftreten bei den verschiedensten Erkrankungen spricht gegen eine einheitliche Ursache. Wie für die krankhaften Störungen gilt das auch für die Genese der normalen Serumeiweißkörper. Bevor man daher an eine Erklärung der pathologischen Zusammensetzung des Serumeiweißes gehen kann, muß man die Bildung der normalen Eiweißstoffe kennen. Zahlreiche Forscher haben sich mit der Genese der Globuline und Albumine befaßt, ohne daß bis jetzt eine einheitliche Auffassung erzielt worden ist.

Die Untersuchungen über die Bildungsstätten der Bluteiweißkörper erstreckten sich anfangs auf das infolge der Gerinnungsfähigkeit leichter zu erfassende Fibrinogen, während die Serumeiweißstoffe selbst zunächst nicht Gegenstand der Forschung waren. Von den über das Fibrinogen gewonnenen Ergebnissen wurden dann indirekte Schlüsse auf die Produktion des Globulins und Albumins gezogen. Aus den zahlreichen Arbeiten seien nur die von *Doyon*, *Nolf*, *Whipple* und *Hurwitz*, *Mann* und Mitarbeitern neben vielen anderen erwähnt, die die Leber als alleinige Bildungsstätte des Fibrinogens und wahrscheinlich auch der beiden anderen Eiweißkörper ansahen. Spätere Untersuchungen schränkten aber die Bedeutung der Leber für die Produktion der Serumeiweißkörper wieder ein oder sprachen doch dafür, daß auch andere Organe eine gewisse Rolle spielen.

Die Verschiebungen der einzelnen Serumeiweißfraktionen wurden früher auch einer Umwandlung der niedermolekularen in höhermolekulare Stoffe zugeschrieben. So behauptete *Moll*, durch Erhitzen von Blutserum auf 56° sowie von Serumalbumin auf 60° bei alkalischer Reaktion das Albumin in Globulin verwandeln zu können. Es war jedoch nicht schwer nachzuweisen, daß es sich dabei nicht um ein natürliches echtes Globulin, sondern um ein denaturiertes Albumin gehandelt hat, was besonders *Berger* betont hat. *Fischer* hielt ebenfalls eine Umwandlung des Albumins zu Globulin auf dem Umwege über eine Antiprothrombinbindung für möglich. *Moll* glaubte auch, daß die normalen Serumeiweißkörper direkt aus dem resorbierten Nahrungseiweiß hervorgingen. *Abderhalden* und *Samueli* lehnten aber diese Anschauung auf Grund ihrer Erfahrungen ab, da sie nach Gliadinfütterung bei Pferden keine Vermehrung der Glutaminsäure feststellen konnten. *Bennhold* wies im gleichen Sinne au

die klinische Erfahrung hin, nach der die Eiweißzufuhr bei Nephrosen keine Erhöhung des Bluteiweißes herbeiführt. *Berger* und auch *Naegeli* äußerten sich ebenfalls gegen die Herkunft der Serumeiweißkörper aus dem Nahrungseiweiß.

Umgekehrt nahmen *Herzfeld* und *Klinger* einen Abbau der gröber dispersen zu niedermolekularen Eiweißkörpern an, wobei sie die größten Moleküle als Abbaustoffe von zerfallenden Gewebszellen ansahen. *Bennhold* führte gegen die Zerfallstheorie an, daß die biologisch hochwertigen, funktionell wichtigen Eiweißstoffe kaum als Schlackensubstanzen betrachtet werden könnten. Auch die Ergebnisse der Untersuchungen von *Morawitz* widersprechen der Theorie, da die Eiweißregeneration nach Aderlässen im Tierversuch durch eine primäre Einschwemmung von Albuminen und nicht von Globulinen gekennzeichnet ist.

Die Umwandlungshypothesen sind daher durch die verschiedensten experimentellen und klinischen Tatsachen einwandfrei widerlegt worden und brauchen daher nicht mehr berücksichtigt zu werden. Der Übergang einer Eiweißfraktion in die andere besitzt deshalb für die obengenannten Veränderungen des Serumeiweißes keine Bedeutung. Wichtiger sind die Ergebnisse von experimentellen Untersuchungen über die Herkunft der Serumeiweißstoffe aus bestimmten Organen oder Geweben. Es liegt nahe, dabei zunächst an die Organe oder Organsysteme zu denken, die bei der Produktion der morphologischen Elemente des Blutes eine Rolle spielen. Von der Annahme, daß die Blutkörperchen und die Bluteiweißkörper in den gleichen Organen gebildet werden, gingen auch die bereits obenerwähnten Forscher aus, die die Leber in den Mittelpunkt der Fibrinogenbildung stellten. Daneben wurde die Möglichkeit einer Plasmaeiweißproduktion auch in der Milz, im Dünndarm und im Knochenmark erwogen.

Eine Beziehung zwischen den Bluteiweißkörpern und den hämatopoetischen Organen haben zuerst *P. Th. Müller* sowie *Morawitz* und *Rehn* vermutet. *Moll* hatte schon früher eine Globulinvermehrung bei Leukocytosen festgestellt, ohne nähere Zusammenhänge anzunehmen. Auch *Morawitz* hatte bei Krankheiten mit Leukocytenvermehrung eine Zunahme des Fibrinogens und Euglobulins beobachtet. *Müller* fand nun eine Vermehrung des Fibrinogens im Knochenmark nach der Injektion von abgetöteten Bakterien bei Kaninchen und schloß daraus, daß das Knochenmark Bluteiweiß zu bilden vermag. *Morawitz* und *Rehn* kamen zur gleichen Anschauung auf Grund ihrer Untersuchungen an Hunden, bei denen nach Aderlässen und darauffolgender Injektion des defibrinierten Serums die Regeneration der Bluteiweißkörper mit einer myeloiden Reaktion im Knochenmark verknüpft war. Alle drei Forscher nahmen an, daß neben dem Fibrinogen auch die Globuline und die Albumine im Knochenmark entstehen. *Henriques* und *Klausen* fanden bei einer experimentellen Phosphorvergiftung an Kaninchen und nach der Unterbindung des Ductus choledochus am Kaninchen und Hund eine deutliche Abnahme des Albumins und eine geringe Zunahme des Globulins. Aus diesen Befunden schlossen die Autoren, daß das Albumin in der Leber, das Globulin dagegen an einer anderen, nicht bekannten Stelle gebildet wird. *Jürgens* und *Gebhardt* sahen nach einer Ausschaltung und Schädigung der Leber durch die Anlage einer *Eckschen* Fistel am Hund eine Vermehrung der Globuline, die durch eine sekundäre Fleischintoxikation noch gesteigert wurde. Die Werte des Albumins verhielten sich dabei umgekehrt zu denen des Globulins.

Die erhöhte Globulinbildung wurde von den Forschern nicht der geschädigten Leber, sondern anderen extrahepatischen Organen, vielleicht dem Knochenmark, zugeschrieben. In weiteren Versuchen an Gänsen beobachteten *Jürgens* und *Gebhardt* nach einer Pyrifereinjektion ein Ansteigen des Globulinwertes, nach der totalen Leberexstirpation nur eine geringe Vermehrung der Globuline bei einer starken Abnahme der Albuminfraktion. Wird nach der Entleberung künstliches Fieber mit Pyrifere erzeugt, so bleibt das Albumin niedrig, während das Globulin wieder zum Anfangswert ansteigt. Bei der im Pyriferefieber vorgenommenen Entleberung sinkt das Albumin ebenso, während das Globulin im allgemeinen vermehrt ist. Daraus schlossen *Jürgens* und *Gebhardt* das Bestehen einer extrahepatischen Globulinbildung, während sie sich einer Äußerung über den Ort der Albuminproduktion enthielten. *Keilhack* kam auf Grund seiner Untersuchungen an Kaninchen, bei denen im Knochenmark sehr viel Fibrinogen nachgewiesen wurde, zu der Anschauung, daß Zusammenhänge zwischen dem Eiweiß des Knochenmarkes und des Blutes bestehen, da die Werte des Gesamteiweißes sich im Blut und Mark umgekehrt verhielten. Ein hoher Plasmaeiweißwert ist mit einem niedrigen Eiweißgehalt des Knochenmarkes verknüpft, bei niedrigem Bluteiweißspiegel finden sich hohe Eiweißmengen im Mark. *Penetti* konnte im Tierversuch durch Unterbindung des Ductus choledochus und durch Hydrazinsulfatvergiftung auf dem Umwege über eine Leberschädigung eine Abnahme des Albumins unter einem gleichzeitigen Absinken des Eiweißquotienten erzielen. *Kaunitz* fand ebenso bei an Hunden experimentell erzeugten Lebercirrhosen eine Senkung des A : G-Quotienten bei zunächst gleichbleibendem Gesamteiweißspiegel. *Chanutin*, *Hortensine*, *Cole* und *Ludwig* nahmen bei Ratten partielle Leberexstirpationen vor und stellten einen Tag danach eine Verminderung sämtlicher Bluteiweißfraktionen fest. Während das Fibrinogen und Globulin schon nach 2 Tagen wieder den Normalwert erreichte, blieb die Herabsetzung des Albumins 4 Wochen bestehen. Die Forscher schlossen daraus, daß die Leber eine wesentliche Rolle bei der Produktion der Bluteiweißstoffe nicht spielen kann; sie maßen dem Unterschied in der Regeneration der verschiedenen Unterfraktionen keine Bedeutung bei. Aber gerade im Zusammenhang mit den Ergebnissen von *Jürgens* und *Gebhardt* ist die lang anhaltende Verminderung des Albumins ein weiterer Hinweis auf die Entstehung der niedermolekularen Serumeiweißkörper in der Leber. Im Zusammenhang mit den eben erwähnten Ergebnissen sind auch die Beobachtungen von *Horikawa* zu unterstreichen, der bei Hunden und Kaninchen eine Senkung der Albuminfraktion durch die Milzextirpation erzielen konnte.

Die experimentellen Untersuchungen ergeben mit Sicherheit, daß für die Produktion der Serumeiweißkörper die Leber allein nicht in Frage kommt. Jedenfalls die höhermolekulare Fraktion der Globuline kann sowohl bei Leberschädigung wie bei Leberexstirpation ansteigen, wofür höchstwahrscheinlich eine Bildung innerhalb des Knochenmarksraumes verantwortlich ist. Die Albuminfraktion allerdings scheint nach den vorliegenden Ergebnissen bei den Leberfunktionsstörungen immer niedrig zu liegen, so daß man eine Beziehung des Albumins zur Leberfunktion vermuten kann. Pathologische Eiweißreaktionen sind leider bei allen Tierversuchen nicht vorgenommen worden, so daß eine Aufklärung ihres Mechanismus von dieser Seite her vorläufig nicht zu erwarten ist.

Durch die klinischen Befunde am Menschen unter physiologischen und pathologischen Umständen werden die experimentell gewonnenen Ergebnisse noch unterstrichen. Über den Einfluß verschiedener, noch im Bereich des Physiologischen liegenden Zustände auf die Serumeiweißkörper hat *Jürgens* zusammenfassend berichtet. So beschrieb er eine geringe Vermehrung der Globuline nach starker Schweißabsonderung und bei Wärmestauung, z. B. nach der Anwendung von Moorbädern, die er als Ausdruck einer Knochenmarksreizung ansah. Für diese Anschauung sprachen neben der Erhöhung des Globulins und Fibrinogens auch die Beschleunigung der Blutsenkung, die Reticulocytenkrise, die Leukocytose und die Vermehrung der Thrombocyten, die sich nach stärkerer Wärmeeinwirkung häufig finden. Auch die Gravidität zeigt meist eine deutliche Zunahme der höhermolekularen Serumeiweißkörper in Kombination mit einer beschleunigten Senkungsreaktion und Leukocytose.

Mehr oder weniger hochgradige Abweichungen vom normalen Serumeiweißbild finden sich bei zahlreichen Krankheiten. Im einzelnen ist eine Darstellung der Serumeiweißveränderungen hier nicht möglich. Eine ausführliche Wiedergabe der wichtigeren Befunde aus der Literatur haben *Hatz* und *Koranyi* veröffentlicht. Aus dieser Zusammenstellung und neueren Mitteilungen können hier nur die für die pathologischen Eiweißreaktionen bedeutungsvollen Erkrankungen berücksichtigt werden. In erster Linie sind es entzündliche, meist mit Fieber einhergehende pathologische Prozesse, die durch eine Zunahme der Globuline charakterisiert sind. So wird nach den Befunden von *Sia* und *Wu* vor allem bei der Kala-Azar sehr häufig, bei der Lues manchmal eine Hyperproteinämie bzw. Hyperglobulinämie stärkeren Grades beobachtet. *Kürten* fand bei Endocarditis lenta relativ oft eine deutliche Globulinvermehrung. *Bing* hat sich besonders mit dieser Frage beschäftigt und insgesamt 132 Fälle mit einem Globulinwert über 3,0 g% mitgeteilt. Erhöhungen der Globulinfraction geringeren Grades stellte er bei 25 akuten Infekten, stärkeren Ausmaßes bei 44 chronischen Infekten, vor allem bei Sepsis lenta und tuberkulösen Prozessen fest. Alle übrigen Infektionskrankheiten zeigten nur einen leichten Anstieg des Globulinspiegels im Blutserum. In einzelnen Fällen ist auch ein carcinomatöser Prozeß mit einer Hyperglobulinämie oder einer Hyperproteinämie verknüpft, wie die Untersuchungen von *Loeper*, *Forestier* und *Tonnet* ergeben haben. Die Urämie scheint ebenfalls manchmal mit einer Vermehrung der Globuline einherzugehen, wofür die Ergebnisse von *Salvesen*, *Gormsen* und *Bing* sprechen. Neben den Infekten führen vor allem verschiedene Erkrankungen des hämatopoetischen Systems zu Veränderungen der Serumeiweißstruktur. *Keilhack* wies auf die leukämischen und aleukämischen Myelosen hin, *Bing* nannte die lymphatische Leukämie, die Agranulocytose, die chronische Leukopenie und den Morbus Banti als Krankheiten, die mit einer Hyperglobulinämie verbunden sind. Wie die Kala-Azar bei den Infektionskrankheiten, so überragt das multiple Myelom bei den Erkrankungen der hämatopoetischen Organe an Häufigkeit und Ausmaß der Hyperproteinämie alle übrigen pathologischen Prozesse. Die hochgradigste Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper im Blutserum ist ein typisches Symptom des Myeloms allein.

Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei der Hyperproteinämie der *Kahlerschen* Krankheit, die in der Klinik erstmals von *Perlzweig*, *Delruh*

und *Geschickter* beschrieben worden ist, nicht um eine echte Hyperglobulinämie, sondern um eine Produktion pathologischer Eiweißkörper, was die oben bereits erwähnten Tatsachen vermuten lassen. Es ist daher die zugrunde liegende Serumeiweißveränderung mit *Apitz* besser als Paraproteinämie zu bezeichnen, um sie von der einfachen Hyperproteinämie bei Infektionskrankheiten abzugrenzen. Nach dieser Auffassung sind beide Veränderungen des Serumeiweißes, die gleiche pathologische Eiweißreaktionen bedingen, nicht miteinander identisch. Das Symptom der Hyperproteinämie bzw. Paraproteinämie beim multiplen Myelom läßt an Zusammenhänge mit dem anatomischen Substrat dieser Erkrankung denken. Nachdem schon *Magnus-Levy* die Ursache der Bluteiweißvermehrung in Knochenmarksveränderungen vermutete, schrieben *Fleischhacker* und *Klima* den Myelomzellen die Fähigkeit einer Eiweißbildung zu, die sie in Form einer Tropfenansammlung im Protoplasma sahen. *Henning* hat dann auf Grund seiner Knochenmarksbefunde in Anlehnung an die Theorie von *Rohr*, der die Plasmazelle für ein retikuläres Element hält, die Auffassung vertreten, daß die beim Myelom in erhöhter Menge auftretenden Globuline vom Reticulum des Knochenmarkes gebildet werden. *Rohr* sowie *Undritz* haben sich dieser Meinung angeschlossen. Aus den am multiplen Myelom erhobenen Befunden wurde nun der Schluß gezogen, daß die Plasmazellen bzw. das Reticulum auch die normalen Serumeiweißkörper zu produzieren vermögen. Das ist sicher nicht richtig, da die zahlreichen obenerwähnten Tatsachen dafür sprechen, daß es sich beim multiplen Myelom um die Produktion einer pathologischen Eiweißsubstanz handelt, die normalerweise nicht im Blute kreist. Dieser krankhafte Eiweißkörper, der höchstwahrscheinlich Globulineigenschaften besitzt, ein Molekulargewicht der gleichen Größenordnung hat und unter den gleichen Bedingungen ausfällt, wird von den Myelom- bzw. pathologischen Plasmazellen gebildet. Vielleicht sind die Plasmazellen auch bei anderen Krankheiten in der Lage, ähnliche Eiweißkörper zu produzieren, wofür die Befunde von *Bing* sprechen, der bei allen Erkrankungen mit Hyperglobulinämie eine Vermehrung der Plasmazellen oder der Reticuloendothelzellen im Knochenmark fand. *Bing* und *Plum* sowie *Fleischhacker* haben auf Grund dieses Parallelismus zwischen den Plasmazellen im Knochenmark und den Globulinwerten im Blut ebenso wie *Markoff*, *Jersild*, *Groth*, *Wuhrmann* und *Leuthardt*, *Rohr*, *Undritz* und *Gsell* die Bildung des normalen Serumeiweißes in die Plasmazellen verlegt. *Apitz* hat sich bereits gegen diese Anschauung an Hand seiner histologischen Untersuchungen ausgesprochen, auch *Keilhack* hat gemeinsam mit *Linck* eine ähnliche ablehnende Stellung eingenommen. Auf Grund aller bis jetzt bekannten Tatsachen ist anzunehmen, daß die Plasmazellen beim multiplen Myelom und vielleicht auch bei gewissen anderen Krankheiten abnorme Serumeiweißkörper zu bilden in der Lage sind. Damit ist über die Entstehung der normalen Globuline und Albumine nichts ausgesagt.

Gegenüber der Hyperproteinämie und Hyperglobulinämie ist das Symptom der Hypalbuminämie eine seltene Erscheinung in der Klinik. Nur bei manchen Lebererkrankungen und Nierenkrankheiten findet sich eine solche Verminderung der Albumine. Bei den renalen Störungen ist gewöhnlich die Hypalbuminämie mit einer Hypoproteinämie verknüpft. Die Ursache für die Abnahme der niedermolekularen Serumeiweißkörper ist bei den Leber- und Nierenkrankheiten sicher

verschieden und nur bei den letzteren wenigstens teilweise geklärt. Bei der Nephritis und noch mehr bei der Nephrose liegt der Gesamteiweißgehalt sehr niedrig, wie erstmals *Csatary* und nach ihm *Nya* und *Viglezio*, *Becquerel* und *Rodier*, *Limbeck* und *Pick* und viele andere nachwiesen. Dabei wurde fast immer ein niedriger Albuminwert und ein normaler oder leicht erhöhter Globulinwert gefunden. Die eigenen Serumeiweißmengen stimmen damit überein. Die folgende Tabelle 44 enthält die Durchschnittswerte (c) sowie die höchsten (a) und

Tabelle 44. Vergleich der Serumeiweißwerte bei Krankheiten mit normalem Eiweißbild, bei Nieren- und Lebererkrankungen.

	Gesamtserumeiweiß g%	En- globulin g%	Pseudo- globulin g%	Gesamt- globulin g%	Albu- min g%	A: G- Quo- tient
1. 18 verschiedene Krankheiten mit normalem Serumeiweißbild	a) 7,99 b) 6,18 c) 6,83	1,34 0,14 0,61	2,75 1,18 2,31	3,35 2,28 2,87	5,05 3,14 3,96	1,77 1,03 1,40
2. 5 Bestimmungen bei einer Nephritis und Nephrose	a) 4,68 b) 3,17 c) 3,93	0,52 0,29 0,38	2,27 1,27 1,64	2,56 1,70 2,02	2,44 1,47 1,92	1,13 0,83 0,95
3. 9 Fälle von Lebercirrhose	a) 7,73 b) 5,29 c) 6,47	2,59 0,35 1,64	3,81 2,27 2,77	6,02 2,84 4,41	2,79 1,33 2,05	0,86 0,22 0,49

niedrigsten (b) Zahlen des Serumeiweißes 1. bei 18 verschiedenen Kranken ohne Veränderung des Serumeiweißspiegels, 2. von 5 Bestimmungen bei Nephritis oder Nephrose und 3. von 9 Lebercirrhosen.

Die tabellarische Zusammenstellung ergibt bei den Nierenkrankheiten gegenüber dem normalen Albumindurchschnittswert von 3,96 g% bei einer Herabsetzung des Gesamtserumeiweißdurchschnitts von 6,83 auf 3,93 g% die wesentlich niedrigere Zahl von 1,92 g% Albumin. Ganz ähnliche Befunde, nur zum Teil mit gleichzeitig leicht erhöhten Globulinwerten, haben auch *Stahrlinger* und *Winands* sowie *Westergren*, *Theorell* und *Widström* neben zahlreichen anderen Forschern erhoben.

Bei den Erkrankungen der Leber, besonders bei cirrhotischen Störungen, findet sich meist ebenfalls eine Hypalbuminämie, die aber nicht so regelmäßig von einer Hypoproteinämie wie bei den Nierenschädigungen begleitet ist. Außer bei einigen klinischen Untersuchungen haben die Eiweißkörper bei den Leberschädigungen wenig Beachtung gefunden. *Starlinger* und *Winands*, *Rusznjak*, *Barath* und *Kürthy* sowie *Péla* beobachteten eine mehr oder weniger leichte Herabsetzung der Albuminwerte bei verschiedenen Erkrankungen der Leber und Gallenwege mit niedrigen oder normalen Gesamteiweißwerten. Die eigenen Befunde, die an anderer Stelle ausführlich in ihrer Bedeutung für die Genese der Serumalbumine gewürdigt werden, bestätigen die eben genannten Beobachtungen. An 9 Fällen mit Lebercirrhose fand sich durchschnittlich eine ähnliche Verminderung des Albumins wie bei den Nierenkrankheiten mit dem mittleren Wert von 2,05 g%, während die Globulinfraktion eine deutliche Erhöhung auf

4,41 g% zeigte. Der Gesamtserumeiweißwert lag mit 6,47 mg% nur wenig unter dem normalen Durchschnitt. Die bei weitem nicht so wie beim multiplen Myelom ausgesprochene Hyperglobulinämie beruht meist auf einer Vermehrung der Euglobulin- und Pseudoglobulinfraktion, wobei der höhermolekulare Anteil relativ mehr ansteigt.

Noch seltener als die Hypalbuminämie ist die Vermehrung der Albumine in Form der Hyperalbuminämie, die praktisch kaum eine Rolle spielt und bisher nur von *Jürgens* näher untersucht worden ist. Dieser Autor fand bei der essentiellen Thrombopenie eine Albuminzunahme, die nach Röntgenbestrahlung der Milz und nach der Milzexstirpation wieder zurückging. Auch bei einzelnen Fällen von Skorbut und Panmyelophthase beobachtete *Jürgens* eine geringe Hyperalbuminämie bei gleichzeitiger Verminderung der Globuline. Auf Grund dieser Befunde nahm er an, daß hämorrhagische Diathesen oft durch eine solche Erhöhung des Eiweißquotienten gekennzeichnet sind.

Die Analyse der Serumeiweißstruktur beim normalen Menschen und bei verschiedenen Krankheiten genügt nicht zur Aufklärung der Genese der Serumeiweißstoffe und ihrer pathologischen Veränderungen. Daher sind auch die an anderen Organen beobachteten Befunde der Klinik mit heranzuziehen. So stellten erstmalig *Beumer* und *Bürger* Unterschiede im Eiweißgehalt des Knochenmarkes bei Gesunden und Kranken fest. Sie fanden bei einem normalen Menschen 7,133 g%, bei einer perniziösen Anämie 14,944 g% und bei einer Pankreasatrophie mit mangelhafter Blutregeneration nur 3,860 g% Gesamteiweiß im Knochenmark und schlossen daraus, daß Regenerationsvorgänge zu einem Anstieg, degenerative Prozesse dagegen zu einem Absinken im Eiweißgehalt des Markes führen. *Keilhack* untersuchte daraufhin die verschiedenen, dem Blutserum entsprechenden Eiweißunterfraktionen des Knochenmarkes bei verschiedenen Kranken. Aus den dabei gewonnenen Ergebnissen geht hervor, daß der Eiweißgehalt des Knochenmarkes fast immer der Regenerationsfähigkeit des roten Markanteils parallel geht. Der Vergleich zwischen dem Eiweißgehalt im Mark und im Serum veranlaßte *Keilhack* zu der Vermutung, daß ein hoher Globulinwert im Mark zwangsläufig mit einem niedrigen Globulingehalt des Serums verknüpft ist und umgekehrt, daß also zwischen den Globulinen des Knochenmarkes und des Blutes gewisse Zusammenhänge wahrscheinlich sind. Da die Regeneration des Blutes in erster Linie durch eine Reaktion des erythropoetischen Systems im Knochenmark gekennzeichnet ist, schrieb *Keilhack* dem erythropoetischen Apparat neben der Bildung der roten Blutkörperchen auch die Produktion der Globuline zu. Für die Albumine ließen sich ähnliche Zusammenhänge nicht aufdecken, weshalb ihre Entstehung in einen Raum außerhalb des Knochenmarkes verlegt werden muß. *Jürgens* verglich die einzelnen Serumeiweißfraktionen im peripheren Blut und im bei der Sternalpunktion gewonnenen Knochenmarksblut, wobei immer zu bedenken ist, daß das Sternalblut stets eine nicht kontrollierbare Mischung von Blut und losgerissenem Knochenmarksgewebe darstellt. Immerhin zeigten die Resultate, daß bei manchen Fällen mit perniziöser Anämie, Leukämie und Thrombopenie im Knochenmarksblut mehr Globuline als im Venenblut nachzuweisen sind, während das Albumin in beiden Flüssigkeiten keinen Unterschied aufweist. *Poli* und *Teroni* und neuerdings auch *Fleischhacker* haben die Beobachtungen von *Jürgens*

an weiterem Material bestätigt. Diese Befunde lassen sich in Übereinstimmung mit der von *Keilhack* entwickelten Anschauung so deuten, daß das Knochenmark Globulin zu bilden vermag.

Um die Abweichungen des Serumeiweißspiegels bei Nierenerkrankungen zu klären, haben *Bayliss*, *Kerridge* und *Russel* die Theorie, daß das Serumalbumin infolge seines niedrigeren Molekulargewichtes leichter als das Serumglobulin durch die Nieren ausgeschieden wird, durch entsprechende Versuche belegt. Tatsächlich werden in den geschädigten Nieren die Serumeiweißkörper nach ihrer Molekulargröße durchgelassen. *Koranyi* hat diese Ergebnisse mit Hilfe einer Präcipitationsreaktion bestätigt, mit der er nachweisen konnte, daß sowohl durch die gesunde wie auch die kranke Niere parenteral zugeführtes niedermolekulares Hühnereiweiß leichter als hochmolekulares menschliches Eiweiß ausgeschieden wurde. Er nahm daraufhin an, daß das Albumin infolge seines kleineren Moleküls leichter die Glomerulusepithelmembran durchdringen kann als das aus großen Molekülen bestehende Globulin. Durch einen solchen Albuminverlust im Harn wird die Hypalbuminämie bei Nierenschädigungen leicht erklärt. Warum dabei die Globulinwerte meist etwas höher als normal liegen, ist noch nicht bekannt. *Erben* und *Elwyn* dachten an eine regulierende, kompensatorische Einrichtung, die einen Schutz gegen einen zu starken Eiweißverlust darstellt, da die Globuline von der Niere nicht durchgelassen werden.

Die Hypalbuminämie bei Lebererkrankungen ist nicht auf einen Albuminverlust durch die Nieren zurückzuführen. Bisher ist ihre Ursache noch nicht diskutiert worden. Wenn man aber die experimentellen Befunde von *Henriques* und *Klausen*, *Jürgens* und *Gebhardt*, *Penetti*, *Kaunitz*, *Chanutine*, *Hortenstine*, *Cole* und *Ludwig* sowie die klinischen Serumeiweißuntersuchungen einschließlich der oben wiedergegebenen Werte kritisch betrachtet, so scheint das Fehlen oder eine funktionelle Schädigung der Leber tatsächlich häufig mit einer Verminderung der Albumine einherzugehen. Es liegt daher sehr nahe, die Albuminproduktion der Leber zuzuschreiben, die wahrscheinlich als Bausteine die Bruchstücke des Nahrungseiweißes verwendet und aus ihnen die kleineren Moleküle des Serumeiweißes aufbaut.

Die verschiedenen Serumeiweißveränderungen lassen in Übereinstimmung mit den sonstigen experimentellen und klinischen Ergebnissen eine heterotope Entstehung der Serumeiweißkörper vermuten, wie *Keilhack* schon 1938 auf Grund seiner Untersuchungen über das Knochenmarkseiweiß geäußert hat. Das normale Globulin wird wahrscheinlich vorwiegend im Knochenmark gebildet, wo sowohl das Euglobulin wie auch das Pseudoglobulin entstehen. Ob noch andere Organe für die Globulinproduktion in Betracht kommen, ist bisher nicht geklärt. Vielleicht sind dabei die erythropoetischen Elemente des Knochenmarkes in der Lage, neben den Erythrocyten auch die höhermolekularen Serumeiweißkörper zu bilden. Das normale Albumin entsteht dagegen wahrscheinlich in der Leber, deren reticuloendotheliale Zellen als histologisches Substrat der Eiweißbildung in Frage kommen. Vielleicht besitzt auch das Reticulum anderer Organe, z. B. der Milz, die Fähigkeit der Albuminproduktion. Eine ähnliche Anschauung hat neuerdings auch *van Waveren* vertreten, der eine getrennte Genese der beiden Eiweißfraktionen annahm und die Bildung der Albumine in die Leber, die der Globuline in das Reticuloendothel verlegte. Für eine heterotope

Genese der Globuline und Albumine sprechen auch die isolierten Reaktionen der beiden verschiedenen Eiweißstoffe bei krankhaften Einwirkungen. So ist die Veränderung der Globulinfraction bei Infektionskrankheiten eine recht häufige Erscheinung, während Abweichungen der Albuminfraction viel seltener und bei anderen nichtinfektiösen Prozessen auftreten. Der häufigen Hyperglobulinämie, wahrscheinlich infolge einer Knochenmarksreizung, steht die seltenere Hypalbuminämie, wohl als Folge einer Leberschädigung oder einer Nierenerkrankung, gegenüber. Die ganz vereinzelt auftretende Hyperalbuminämie scheint auf eine gesteigerte Milzfunktion zurückgehen zu können. Unabhängig von diesen rein quantitativen Veränderungen des normalen Serum-eiweißes gibt es sicher eine Bildung von pathologischen Eiweißstoffen, die im Serum des gesunden Menschen nicht nachweisbar sind. In erster Linie handelt es sich dabei um das multiple Myelom, bei dem das histologische Element der Eiweißproduktion die junge abartige Plasmazelle darstellt. Ob auch andere plasmacelluläre Erkrankungen wie das extramedulläre Plasmocytom, die Plasmazellenkämie, das plasmacelluläre Granulom oder auch nur die plasmacellulären Reaktionen zu einer Bildung von krankhaften Serumeiweißkörpern befähigt sind, harret noch der Klärung. Vielleicht spielen qualitative Abweichungen in der Struktur der Eiweißkörper, nur anderer Art als beim Myelom, neben den quantitativen Störungen auch bei den Lebercirrhosen und anderen mit Hyperglobulinämie und Hypalbuminämie einhergehenden Krankheiten eine gewisse Rolle, wofür die oben schon erwähnten Arbeiten von *Dirr*, *Wuhrmann* und *Leuthardt* sowie *Kaunitz* und *Kent* bestimmte Anhaltspunkte ergeben.

Die hier entwickelte Anschauung über die Bildung der verschiedenen Serumeiweißkörper geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor, wobei betont wird, daß es sich um eine Arbeitshypothese handelt, die einerseits auf zahlreichen bewiesenen Tatsachen aufgebaut ist, andererseits aber auch zur weiteren Klärung noch nicht bekannter Fragen anregen soll. Wieweit dadurch die Theorie über die Genese der Serumproteine weitere Bestätigung oder Abänderungen erfährt, wird die Zukunft zeigen.

Tabelle 45. Genese der normalen Serumeiweißkörper.

	Globuline	Albumine
Entstehungsort	Knochenmark	Leber und Milz
Bildungszellen	Junge erythropoetische Zellen	Reticuloendotheliale Zellen

Wie deutlich sich auch die getrennten Reaktionen der Albumine und Globuline bei bestimmten Krankheitsprozessen gegeneinander abzeichnen, so gibt es doch eine übergeordnete gemeinsame Regulation, die einen Ausgleich zwischen den beiden Eiweißfraktionen zu überwachen hat. Dafür spricht das Ansteigen der Globuline bei dem Absinken der Albumine und umgekehrt die Abnahme der Albumine bei einer Vermehrung der Globuline. *Erben*, *Elwyn* sowie *Koranyi* sahen bei der Albuminurie in der Verschiebung der Serumeiweißkörper nach der grobdispersen Seite hin einen kompensatorischen Schutzvorgang gegenüber dem Eiweißverlust durch die Nieren. Damit läßt sich aber nur ein Teil der regulatorischen Vorgänge bei den Veränderungen des Serumeiweißes erklären. Auch ohne Albuminurie finden sich ausgleichende Prozesse im Aufbau des Serumeiweißes,

so daß meist ein etwa normaler Gesamteiweißgehalt bestehenbleibt. Aus Untersuchungen über das Verhalten der Serumeiweißkörper, die *Keilhack* an Kaninchen unter verschiedenen Stoffwechselbedingungen angestellt hat, geht hervor, daß der Organismus sowohl bei normaler Ernährung, im Hunger als auch im Fieber bestrebt ist, seinen Serumeiweißspiegel möglichst konstant zu halten. Diese Tendenz der Erhaltung des normalen Gesamteiweißwertes hat höchstwahrscheinlich ihren Grund in der großen Bedeutung des Serumeiweißes, die *Bennhold* und auch *Kylin* veranlaßte, von einem spezifischen Organ zu sprechen. Die zahlreichen Funktionen der Serumeiweißkörper im Organismus, wie die Koagulationsfähigkeit, das Transportvermögen, die Bindung feinsten Substanzen, die Bildung von Abwehrkörpern, die Erhaltung des kolloid-osmotischen Druckes und anderes mehr, lassen eine stärkere Abnahme des Eiweißgehaltes im Blut ohne schwere Störungen nicht zu. Als Beispiel möge nur die Entstehung von Ödemen infolge einer Senkung des kolloidosmotischen Druckes nach einer Abnahme des Serumeiweißes genannt sein. Die Erhaltung eines konstanten Serumeiweißspiegels ist daher Voraussetzung eines normalen Ablaufes zahlreicher Prozesse im gesunden Organismus. Der dabei zugrunde liegende Ausgleich zwischen den Globulinen und Albuminen kommt höchstwahrscheinlich durch einen übergeordneten, entweder humoral oder nervös gesteuerten Mechanismus zustande, der im einzelnen noch unbekannt ist. Wieweit tatsächlich dem Nervensystem oder einzelnen endokrinen Organen die Regulation der Serumeiweißkörper untersteht, muß der künftigen Forschung überlassen bleiben.

Henriques und *Klausen* dachten an eine Regulierung der Bluteiweißbildung durch die Vermittlung des Nervensystems. Sie stellten nämlich fest, daß bei Aderlässen eine Senkung des Eiweißquotienten durch eine Abnahme des Albumins um 30%, des Globulins um 47% eintritt, die aber fehlt, wenn bei den Tieren vorher ein Genickstich gemacht wurde. *Podhrazsky* dagegen schrieb die Regulation der Bluteiweißkörper dem endokrinen System zu. Nach seinen Untersuchungen an Hunden sind dabei in erster Linie das Hypophysenzwischenhirnsystem, vielleicht daneben auch andere endokrine Drüsen für die Regulierung des Serumeiweißbildes verantwortlich zu machen.

Ihren klinischen Ausdruck finden die Störungen in der Bildung der Serumeiweißkörper in dem Auftreten der verschiedenen pathologischen Eiweißreaktionen. Da einerseits die Serumeiweißveränderungen nicht einheitlich sind, andererseits auch der Mechanismus der einzelnen Methoden verschieden ist, kann ein übereinstimmender Ausfall der zahlreichen Methoden bei bestimmten Krankheitsprozessen nicht erwartet werden. Trotzdem lassen sich aus dem Ausfall der Eiweißreaktionen gewisse Schlüsse für die Diagnose ziehen. Welche Bedeutung die Methoden bei der Erkennung der einzelnen Krankheiten besitzen, soll im nächsten Abschnitt erörtert werden.

VI. Die Bedeutung der Eiweißreaktionen für die Klinik.

Die Notwendigkeit leicht und schnell ausführbarer Untersuchungen des Blutserums für die Diagnose bestimmter Krankheiten ist dadurch bewiesen, daß der Einführung der *Takata*-Reaktion in kurzen Abständen die Veröffentlichung zahlreicher anderer Methoden folgte, noch ehe man überhaupt wußte, wie die Reaktionen zustande kommen. Auch die verschiedenen Modifikationen der

ursprünglichen Verfahren zeigen das Interesse an, das ihnen sofort entgegengebracht wurde. Man hoffte, rein spezifische, für bestimmte Krankheiten charakteristische Reaktionen in die Hand zu bekommen. Dieser Wunsch der Klinik nach speziellen diagnostischen Verfahren ist allerdings nicht erfüllt worden. Die Aufklärung des Mechanismus der pathologischen Eiweißreaktionen, die, wie aus dem vorstehenden Abschnitt hervorgeht, bisher nur zum Teil erreicht werden konnte, läßt jedenfalls keinen Zweifel mehr darüber bestehen, daß nicht eine der Methoden spezifisch ist. Die den pathologischen Ausfällen zugrunde liegenden Ursachen, quantitative Verschiebungen oder qualitative Veränderungen des Serumeiweißbildes, sind in keinem Falle für eine einzige Krankheit charakteristisch. Sämtliche Eiweißreaktionen sind daher unspezifisch. Es ist auch nicht zu erwarten, daß durch Modifikationen eine solche Methode spezifische Ausfälle ergeben kann.

Die diagnostische Bedeutung der pathologischen Eiweißreaktionen liegt daher wie die der Fiebermessung, des Blutbildes und der Blutsenkungsgeschwindigkeit auf dem Gebiete der Erfassung des unspezifischen Status (*Schilling*). Wenn eine Reaktion positiv ist, so kann man schließen, daß das Serum von einem kranken Menschen stammt. Welche Erkrankung nun tatsächlich vorliegt, ist damit noch nicht zu entscheiden. Der Wert einer solchen pathologischen Reaktion nimmt aber durch die Heranziehung einer zweiten derartigen Methode für die Erkennung bestimmter Krankheiten mehr oder weniger zu. Wieweit man also durch die gleichzeitige Durchführung verschiedener pathologischer Eiweißreaktionen die klinische Diagnostik mancher Erkrankungen bereichern kann, ist der Gegenstand der folgenden Erörterung. Theoretisch besteht zunächst einmal die Möglichkeit, daß sämtliche Eiweißreaktionen nebeneinander positiv ausfallen. Dabei hebt sich die *Weltmannsche* Methode insofern ab, als sie nach zwei Richtungen von der Norm abweichen kann. Der positive Ausfall aller übrigen Reaktionen kann daher mit einer Verlängerung oder Verkürzung des *Weltmannschen* Koagulationsbandes kombiniert sein. Daraus ergeben sich zwei Möglichkeiten. Andererseits können ohne Rücksicht auf das Koagulationsphänomen einzelne Reaktionen positiv sein, während alle anderen negativ sind. Ebenso kann ein Teil der Methoden Flockung aufweisen, ein anderer Teil dagegen die Niederschlagsbildung vermissen lassen. Daraus ergeben sich unzählige Kombinationen, die mit der Zahl der Methoden immer weiter zunehmen. Da aber die Veränderungen des Serumeiweißes im allgemeinen nur bei gewissen Krankheiten, dann meist in einer einheitlichen Form auftreten, wird nur eine geringe Anzahl der theoretisch möglichen Kombinationen praktisch nachzuweisen sein.

1. Erkrankungen der Leber.

Welche Erkrankungen durch die pathologischen Eiweißreaktionen am ehesten diagnostisch zu erfassen sind, geht schon aus den obenstehenden Erörterungen über die Veränderungen des Serumeiweißbildes hervor. Im Vordergrund des klinischen Interesses haben dabei schon immer die Lebererkrankungen, und zwar in erster Linie die Lebercirrhosen gestanden. Gerade bei den Erkrankungen der Leber, insbesondere der Leberzellen, seltener der Gallenwege, sind die Serumeiweißveränderungen in Form einer Hypalbuminämie und einer relativen Hyper-

globulinämie deutlich vorhanden. Dadurch wird nun besonders häufig ein pathologischer Ausfall der Eiweißreaktionen bewirkt. Daher ist die von *Takata* angegebene Sublimatfuchsinreaktion nach den Veröffentlichungen von *Staub* und *Jezler* immer wieder, wenn auch nicht mit vollem Recht, als Leberfunktionsprüfung oder doch als Zeichen einer Leberschädigung angesehen worden.

Tatsächlich ist die Lebercirrhose die Krankheit — vielleicht mit Ausnahme des seltenen Myeloms —, die am häufigsten mit einer positiven *Takata*-Reaktion verbunden ist. Die Angaben über die Häufigkeit gehen aus der folgenden Tabelle hervor, sie stimmen bei den verschiedenen Autoren im großen und ganzen gut überein.

Tabelle 46.

<i>Jezler</i>	1930	80%	<i>Ragius</i>	1937	98%
<i>Schindel</i> und <i>Barth</i>	1934	84%	<i>Gontea</i> und <i>Stroescu</i>	1937	100%
<i>Oliva</i> und <i>Pescarmona</i>	1935	94%	<i>Zemplén</i>	1938	85%
<i>Takata</i>	1935	90%	<i>Heinrici</i>	1938	92%
<i>Rappolt</i>	1935	85%	<i>Wayburn</i> und <i>Cherry</i>	1938	92%
<i>Magath</i>	1936	64%	<i>Horejsi</i>	1938	83%
<i>Gertler</i> und <i>Lachenicht</i>	1937	67%			

Bei anderen Lebererkrankungen findet sich nicht mit solcher Regelmäßigkeit eine positive *Takata*-Reaktion, sie ist jedoch auch dabei noch häufig vorhanden. So wurden von mehreren Autoren für die seltenen primären und häufigen sekundären Lebercarcinome bzw. Lebermetastasen die nebenstehenden Zahlen veröffentlicht:

Tabelle 47.

<i>Oliva</i> und <i>Pescarmona</i>	1935	82%
<i>Gertler</i> und <i>Lachenicht</i>	1937	60%
<i>Wayburn</i> und <i>Cherry</i>	1938	17%

Auch ich konnte in einem hohen Prozentsatz der Fälle bei Lebermetastasen einen besonders starken Ausfall der *Takata*-Reaktionen feststellen. Außer diesen beiden Erkrankungen findet sich noch bei der subakuten gelben Leberatrophie und beim Icterus catarrhalis oft eine *Takata*-Flockung. Für die Leberatrophie geben *Oliva* und *Pescarmona* einen Prozentsatz von 66%, für den katarrhalischen Icterus *Gohr* und *Niedeggen* einen Prozentsatz von ebenfalls 66%, *Wayburn* und *Cherry* nur von 11% an. Bei der Cholangitis wurden stark unterschiedliche Werte mitgeteilt, von *Gertler* und *Lachenicht* 57%, *Mongani* 13% und *Wayburn* und *Cherry* 6%.

Bei keiner der aufgeführten Leberkrankheiten tritt die *Takata*-Reaktion so regelmäßig auf wie bei der Lebercirrhose. Alle Autoren sind sich darüber einig, daß dem positiven Ausfall eine Schädigung des Leberparenchyms zugrunde liegt. Voraussetzung für die pathologische Eiweißreaktion ist dabei aber nicht der Leberzellschaden an sich, sondern seine Ausdehnung, die eine Funktionsstörung der Leber bewirkt haben muß. Die klinische Erfahrung, daß die *Takata*-Probe in fortgeschrittenen Fällen von Lebererkrankungen fast immer positiv ist und bei der Besserung vorübergehender Leberkrankheiten wieder negativ werden kann, spricht eher für quantitative Veränderungen und nicht für qualitative, abwegige Vorgänge bei der Serumeiweißbildung. Denn wenn bei der Lebercirrhose tatsächlich pathologische Eiweißkörper gebildet würden, so wäre zu erwarten, daß auch schon bei beginnenden Prozessen mit teilweiser Strukturveränderung der Leber die Eiweißreaktionen positiv sind. Das ist praktisch

Bei keiner der aufgeführten Leberkrankheiten tritt die *Takata*-Reaktion so regelmäßig auf wie bei der Lebercirrhose. Alle Autoren sind sich darüber einig, daß dem positiven Ausfall eine Schädigung des Leberparenchyms zugrunde liegt. Voraussetzung für die pathologische Eiweißreaktion ist dabei aber nicht der Leberzellschaden an sich, sondern seine Ausdehnung, die eine Funktionsstörung der Leber bewirkt haben muß. Die klinische Erfahrung, daß die *Takata*-Probe in fortgeschrittenen Fällen von Lebererkrankungen fast immer positiv ist und bei der Besserung vorübergehender Leberkrankheiten wieder negativ werden kann, spricht eher für quantitative Veränderungen und nicht für qualitative, abwegige Vorgänge bei der Serumeiweißbildung. Denn wenn bei der Lebercirrhose tatsächlich pathologische Eiweißkörper gebildet würden, so wäre zu erwarten, daß auch schon bei beginnenden Prozessen mit teilweiser Strukturveränderung der Leber die Eiweißreaktionen positiv sind. Das ist praktisch

niemals der Fall, im Gegenteil wurde von allen Forschern immer wieder darauf hingewiesen, daß beginnende und manchmal auch fortgeschrittene Fälle von Lebercirrhose mit negativer *Takata*-Probe einhergehen. Diese Tatsache ist leichter so zu erklären, daß die normale Albuminproduktion in der Leber erst dann gestört wird, wenn ein großer Teil der Leberzellen geschädigt worden ist.

Wenn die übrigen diagnostischen Erkenntnisse an eine Lebererkrankung denken lassen, so bekräftigt die *Takata*-Reaktion diese Vermutung. Allerdings spricht der positive Ausfall nicht unbedingt für eine Leberschädigung, da auch andere Veränderungen als die herabgesetzte Albuminproduktion dafür ursächlich in Frage kommen. Deshalb ist es wichtig, neben der *Takata*-Probe die übrigen Eiweißreaktionen heranzuziehen. Die Formolgelreaktion in ihren beiden Ausführungen scheint bei der Diagnose der Lebererkrankung keine wesentliche Rolle zu spielen. Sie kann zwar positiv ausfallen, wie die eigenen Fälle zeigen, aber ebenso negativ sein, da sie nicht mit der für die Leberfunktionsstörung charakteristischen Albuminverminderung, sondern mit der Erhöhung der Globulinfraction zusammenhängt. *Bing* teilte je einen Fall von Lebercirrhose und von chronischer Hepatitis mit, die mit einer positiven Formolgelprobe einhergehen.

Die Formaldehydproben spielen daher bei der Diagnose der Lebercirrhose nur eine untergeordnete Rolle und kommen für die Erkennung der übrigen Leberkrankheiten überhaupt nicht in Betracht. Am häufigsten ist noch der schwach positive Ausfall der Formolgelreaktion bei der Lebercirrhose.

Die Verdünnungsreaktion ist bei Lebererkrankungen noch nicht systematisch geprüft worden. Aus den eigenen Untersuchungen geht hervor, daß sie bei Lebercirrhosen wie die Formaldehydproben häufig positiv ist, aber auch negativ sein kann. Auch bei der Metastasenleber findet sich recht oft eine meist nur geringe Trübung nach Zusatz von destilliertem Wasser zum Serum. Bei den übrigen Leberkrankheiten ist die Verdünnungsprobe nur selten angedeutet positiv.

Nach den Angaben von *Bauer* sollen die von ihm eingeführte Magnesiumchloridreaktion und die Serumgoldsolreaktion bei Leberschädigung positive Ergebnisse zeigen, dabei soll die zuletzt genannte Probe oft positiv ausfallen, wenn die *Takata*- und Magnesiumchloridproben negativ sind. Die Untersuchungen *Bauers* sind von anderer Seite noch nicht bestätigt worden, immerhin ist daraus zu entnehmen, daß eine Lebererkrankung auch mit positiven *Bauerschen* Proben einhergehen kann.

Über die Hämolyseprobe, die Antimon-, Formolstibosen- und die Sulfarsenolreaktion bei Leberkrankheiten liegen noch keine genauen Befunde vor. Die bei den eigenen Fällen vorgenommene Antimonsalzflockung zeigte bei den Lebercirrhosen meist positive, bei den anderen Lebererkrankungen fast stets negative Ausfälle.

Das *Weltmannsche* Koagulationsband ist wie die *Takata*-Reaktion Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Schon *Weltmann* selbst hatte die Verlängerung des Flockungsbandes bei Lebercirrhose festgestellt. *Weltmann* und *Sieder*, *Kretz* und *Kudlac*, *Schneiderbauer*, *Teufl*, *Auerbach*, *Skouge*, *Mas-sobrio* und *Michaelis*, *Klima* und *Bodart* u. a. bestätigten diesen Befund. Wie die Angaben von *Teufl* zeigen, ist bei der Lebercirrhose die Verlängerung des

Koagulationsbandes meist hochgradig und nicht nur gering. Das zeigt die folgende Zusammenstellung von *Teufl*:

Länge der Koagulationsbandes	7	8	9	10	11
Zahl der Fälle	5	5	17	13	2

Nach *Massobrio* und *Michaelis* fehlt die Verlängerung des Koagulationsbandes bei beginnenden Lebercirrhosen, ein Befund, der mit dem Auftreten der *Takata*-Reaktion erst bei fortgeschrittenen Prozessen übereinstimmt. Trotzdem ist die Verschiebung der Hitzeflockung nach rechts bei der Cirrhose ein so typisches Zeichen, daß *Rosegger* einerseits bei einer Verkürzung die Verdachtsdiagnose auf eine Lebercirrhose abgelehnt und andererseits aus einer Verkürzung bei klinisch sicherer Lebercirrhose das Bestehen einer Komplikation geschlossen haben wollte. Der gleiche Autor gab allerdings in 2 Fällen eine geringe Linksverschiebung an. Immerhin ist eine Verlängerung des *Weltmanns*chen Bandes in höherem Grade verdächtig auf das Bestehen einer Lebercirrhose, zumal wenn sie mit einer positiven *Takata*-Reaktion einhergeht.

Bei den übrigen Schädigungen des Leberparenchyms hatte schon *Weltmann* wie bei der Cirrhose eine deutliche, wenn auch meist geringgradige Verlängerung des Koagulationsbandes beobachtet. Nach den später erhaltenen Ergebnissen scheint eine extreme Rechtsverschiebung ebenfalls immer für einen schweren Leberzellschaden zu sprechen. Den Grad und die Häufigkeit der *Weltmann*-Reaktion beim Icterus catarrhalis zeigt folgende Tabelle mit den Werten von *Weltmann* und *Sieder* sowie von *Teufl*:

Länge des Koagulationsbandes	6	7	8	9	10	11
Zahl der Fälle: a) <i>Weltmann</i> und <i>Sieder</i>	4	12	20	18	3	—
b) <i>Teufl</i>	—	2	12	28	1	—

Diese Zusammenstellung ergibt, daß die Verlängerung bei der Lebercirrhose meist etwas höhere Grade als beim Icterus catarrhalis erreicht. Die gleichen Erfahrungen wurden von *Nannini* und *Marini* sowie von *Rosegger* gesammelt. Mit zunehmendem Icterus soll nach dem zuletzt genannten Autor auch die Verbreiterung des Flockungsbandes stärker werden. Höhergradige Verlängerungen wurden nur bei akuten und subakuten Leberatrophien festgestellt, wofür *Weltmann* und *Sieder* eine weitgehende Zerstörung der Leberstruktur verantwortlich machten. Im Gegensatz dazu ist die Metastasenleber durch eine deutliche Verkürzung gekennzeichnet, wobei *Teufl* sowie *Rosegger* Werte von 1—3 oder 1—4 angaben. Auch bei primären Lebertumoren erhoben *Klima* und *Bodart* den gleichen Befund. Ebenso gehen die entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege mit einer starken Linksverschiebung einher.

Die Natriumsulfatreaktion fällt bei der Lebercirrhose und erst recht bei den übrigen Lebererkrankungen nicht einheitlich aus. Sie ist nur positiv, wenn die Euglobulinfraktion hoch liegt, ein Befund, der für die Leberschädigung nicht charakteristisch ist und meist rein kompensatorisch auftritt. Für die Diagnose der Lebercirrhose sagt daher die Natriumsulfatprobe nichts aus.

Ergänzend ist noch auf die bekannte Tatsache hinzuweisen, daß die Blut-senkungsgeschwindigkeit bei Lebercirrhosen häufig beschleunigt ist, aber ebenso oft normal sein kann, während beim Icterus catarrhalis eher eine Verlangsamung gefunden wird.

Die Lebererkrankungen zeigen nach den besprochenen Ergebnissen einen verschiedenen Ausfall der pathologischen Eiweißreaktionen. Der häufigste und typischste Befund, wie er meist, jedoch nicht immer auftritt, geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor:

Tabelle 48. Lebererkrankungen und Eiweißreaktionen.

	Takata-Reaktion	Formolreaktion	Verdünnungsreaktion	Weltmann-Reaktion	Na ₂ SO ₄ -Reaktion	Blut-senkung
1. Lebercirrhose	++	(+)	(+)	stark verlängert	(+)	meist schnell
2. Lebermetastasen	+	—	—	verkürzt	—	schnell
3. Icterus catarrhalis und akute gelbe Leberatrophie	+	—	—	verlängert	—	langsam
4. Entzündliche Erkrankungen der Gallenwege	—	—	—	verkürzt	—	schnell

Eine stark positive *Takata*-Reaktion spricht daher im Verein mit einer Verlängerung des *Weltmanns*chen Bandes höheren Grades für eine Lebercirrhose, einen Icterus catarrhalis oder eine akute gelbe Leberatrophie. Durch den positiven Ausfall der übrigen Globulin- bzw. Euglobulinreaktionen wird die Diagnose der Cirrhose erhärtet, während bei dem Fehlen dieser Proben eher an einen Lebertumor oder Icterus catarrhalis gedacht werden muß. Eine negative *Takata*-Reaktion mit Verkürzung des Koagulationsbandes und einer Senkungsbeschleunigung ist der eindeutigste Beweis für eine entzündliche Erkrankung der Gallenwege, wenn nicht eine Lebergeschwulst besteht.

2. Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Neben den Leberkrankheiten zeigen vor allem noch die Erkrankungen der Niere pathologische Ausfälle der Eiweißreaktionen. So fand schon *Jezyer* in 80% der Fälle von akuter Glomerulonephritis eine positive *Takata*-Flockung. *Rosegger* stellte dabei allerdings nur gelegentlich eine positive Sublimatprobe fest. Er nahm an, daß meist erst beim Übergang der akuten in die chronische Nephritis die *Takata*-Reaktion positiv wird. Auch der oben mitgeteilte eigene Fall von chronischer Nephritis (Nr. 30) zeigte erst im fortgeschrittenen Stadium ein Positivwerden der *Takata*-Flockung. Bei den Nephrosen ist ein solch positiver Ausfall nach den Befunden von *Auerbach* sowie *Rosegger* nur selten. *Gros* teilte zwar 2 Fälle von Nephrose mit positiver *Takata*-Probe mit, es handelte sich dabei aber nicht um reine Fälle, bei dem einen bestand außerdem eine Lungentuberkulose, bei dem anderen ein Sigmacarcinom, so daß die Flockung auch durch diese Veränderungen erklärt werden kann. Auch der von *Schneiderbauer* veröffentlichte Fall einer Nephrose bei chronischer Polyarthrit is ähnlich aufzufassen. Im allgemeinen ist also bei einer reinen Nephrose die *Takata*-Reaktion negativ, während sie bei der Nephritis positiv ausfallen kann. Außerordentlich interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung von *Wuhrmann*, der bei einer Nephrose nach dem Übergang in eine Glomerulonephritis die negative *Takata*-Probe positiv werden sah. Ob dafür Unterschiede im Aufbau des Serumeiweißes verantwortlich zu machen sind, ist bisher noch nicht geklärt, aber nicht von der Hand zu weisen. Vielleicht genügt der einfache

Albuminverlust bei der Nephrose noch nicht, um die Voraussetzungen für das Zustandekommen der pathologischen Eiweißreaktionen herbeizuführen, sondern es muß noch eine Globulinvermehrung als Folge des entzündlichen Prozesses in Form der Nephritis hinzutreten. Bei allen übrigen Nieren- und Harnwegserkrankungen wurde eine positive *Takata*-Reaktion nicht gefunden, wie auch die eigenen Fälle (Nr. 28—32) beweisen.

Die Formolgelreaktion, die Verdünnungsprobe, die Antimonreaktion und die Natriumsulfatfällung haben bei Nierenerkrankungen noch keine Anwendung erfahren, bei der eigenen Nephritis (Fall Nr. 30) fielen sie ausnahmslos negativ aus. Das nimmt nicht wunder, da die Erhöhung der Globulinfraktionen bei dieser Krankheit nicht genügend ausgesprochen ist, um positive Globulinreaktionen herbeizuführen.

Das *Weltmanns*che Koagulationsband hat dagegen für die Diagnose der Nierenerkrankungen größere Bedeutung. Schon *Weltmann* stellte fest, daß sich die Nephritis und die Nephrose durch die Länge des Flockungsbandes deutlich unterschieden. Während die akute Glomerulonephritis mittlere Flockungswerte zwischen 1—6 und 1—8 zeigt, tritt bei längerem Bestehen der Nierenentzündung eine Verlängerung ein. Die Nephrose dagegen geht stets mit einer Verkürzung des *Weltmann*-Bandes einher, worauf vor allem *Rosegger* hingewiesen hat. Die Bedeutung der Unterschiede geht aus der Zusammenstellung von *Rosegger* gut hervor:

Länge des Koagulationsbandes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Zahl der Fälle: a) Nephritis	1	—	1	1	2	8	3	5	2
b) Nephrosklerose	—	—	—	—	1	1	1	2	—
c) Nephrose	4	2	3	1	3	—	1	—	—

Wie die akute Nephritis ist auch die Nephrosklerose nicht mit wesentlichen Veränderungen der Hitzeflockung verknüpft. Ebenso zeigt die Urämie etwa normale Koagulationswerte, während beim Hypernephrom von *Teufl* sowie von *Klima* und *Bodart* eine starke Verkürzung beobachtet wurde. Die Erkrankungen der ableitenden Harnwege besitzen keinen wesentlichen Einfluß auf die Länge des Koagulationsbandes.

Die typischen Ausfälle der pathologischen Eiweißreaktionen sind zusammenfassend in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 49. Nieren- und Harnwegserkrankungen und pathologische Eiweißreaktionen.

	<i>Takata</i> - Reaktion	For- mol- reaktion	Verdün- nungs- reaktion	<i>Weltmann</i> - Reaktion	Na ₂ SO ₄ - Re- aktion	Blut- senkung
1. Akute Nephritis	—	—	—	normal	—	schnell
2. Chronische Nephritis	+	—	—	verlängert	—	schnell
3. Nephrose	—	—	—	verkürzt	—	schnell
4. Nephrosklerose und Urämie	—	—	—	normal	—	schnell
5. Entzündliche Harnwegserkrankungen	—	—	—	normal od. verkürzt	—	schnell

Eine positive *Takata*-Reaktion in Verbindung mit einer Verlängerung des *Weltmanns*chen Bandes und negativen Globulinreaktionen ist typisch für die Nephritis. Für die Nephrose ist die starke Linksverschiebung der Hitzekoagula-

tion charakteristisch. *Auerbach* und *Rosegger* betonten zwar die Kombination von positiver *Takata*-Reaktion mit einer Verkürzung des Koagulationsbandes, die nur bei Nephrosen gefunden würde, während sonst bei einer solchen Verkürzung immer die Sublimatfällung negativ sei. Nach den Angaben von *Rosegger* handelte es sich dabei aber um Grenzfälle, da in 2 Röhrchen eine deutliche, im 3. nur eine angedeutete Flockung beobachtet wurde. Es ist also noch nicht sicher bewiesen, daß eine hochgradige Verkürzung mit einer positiven *Takata*-Reaktion verbunden sein kann. Erst recht nicht ist es sicher, daß diese Kombination spezifischer Ausdruck einer Nephrose ist. Alle übrigen Nierenkrankungen sind diagnostisch durch die pathologischen Eiweißreaktionen nicht zu erfassen.

3. Geschwülste.

Neben den Erkrankungen der Leber und Nieren kommt in erster Linie für das Auftreten von pathologischen Eiweißreaktionen das multiple Myelom in Betracht. Eine positive *Takata*-Reaktion bei der *Kahlerschen* Krankheit haben zu etwa gleicher Zeit *Bauer* sowie *Gros* erstmalig mitgeteilt. Aus einer Zusammenstellung von *Hafström* geht hervor, daß bisher von verschiedenen Autoren insgesamt 20 Myelomfälle mit positiver *Takata*-Reaktion veröffentlicht worden sind. *Hafström* selbst betonte jedoch an 2 eigenen Fällen, daß die Sublimatprobe auch beim Myelom negativ ausfallen kann, und zwar dann, wenn der Eiweißquotient etwa normal oder nur wenig erniedrigt ist. Da das Myelom meist mit einer Veränderung des Serumeiweißbildes einhergeht, wird höchstwahrscheinlich auch die darauf beruhende *Takata*-Reaktion sehr häufig positiv gefunden, wenn überhaupt darauf geachtet wird.

Mit der Formolgelprobe beim multiplen Myelom hat sich besonders *Bing* befaßt und dabei immer einen positiven Ausfall festgestellt, wenn eine Hyperglobulinämie bestand. Auch *Gutman* und *Wise* sowie *de Vries* beobachteten eine Gelbfärbung im Serum Myelomkranker nach Formolzusatz. *Nielsen* teilte 3 Fälle mit positiver Formolgelprobe mit. *Bing* wies aber darauf hin, daß die Formolgelreaktion auch fehlen kann, wenn eine Euglobulinvermehrung nicht vorhanden ist, womit er den von *Jersild* mitgeteilten widersprechenden Fall erklärte. Wie die *Takata*-Reaktion können also auch die Formolproben negativ sein, wenn das Myelom nicht die charakteristischen Serumeiweißveränderungen hervorgerufen hat. In der Mehrzahl der Fälle werden die Reaktionen aber doch positiv ausfallen. Über die Verdünnungsreaktion bei der *Kahlerschen* Krankheit liegen Mitteilungen in der Literatur noch nicht vor, auch eigene Fälle standen nicht zur Verfügung, so daß ein Urteil über die Häufigkeit der Probe der Zukunft vorbehalten bleiben muß. Voraussichtlich wird aber auch diese Eiweißreaktion beim Myelom häufig positiv sein. Ähnliche Resultate werden bei darauf gerichteter Aufmerksamkeit auch die Antimon- und die Natriumsulfatreaktion ergeben.

Die *Weltmannsche* Reaktion scheint bei der *Kahlerschen* Krankheit nicht einheitlich auszufallen. *Teufl*, *Klima* sowie *Klima* und *Bodart* fanden in je einem Falle eine deutliche Verkürzung, *Fleischhacker* und *Klima* sowie *Rosegger* dagegen eine beträchtliche Verlängerung des Koagulationsbandes. *Rosegger* wies darauf hin, daß die häufige Rechtsverschiebung der *Weltmann*-Flockung in Kombination mit einer positiven *Takata*-Reaktion differentialdiagnostischen Wert

für die Abtrennung des Myeloms von Knochenmarksmetastasen besitze, für die eine Linksverschiebung der Hitzekoagulation charakteristisch sei. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist beim multiplen Myelom meist hochgradig beschleunigt.

Die übrigen Geschwülste führen meist nicht zu einem pathologischen Verhalten der Eiweißreaktionen. Die Sonderstellung der Lebermetastasen wurde durch die Besprechung unter den Leberkrankheiten hervorgehoben und braucht nicht nochmals erwähnt zu werden. Erst die regressiven Veränderungen in den malignen Tumoren beeinflussen den Ausfall der Hitzekoagulation im Sinne einer Verkürzung, so daß eine Senkungsbeschleunigung und eine deutliche Linksverschiebung neben Infekten an eine bösartige Geschwulst denken läßt, wenn alle übrigen Eiweißreaktionen negativ bleiben.

Der häufigste Ausfall der pathologischen Eiweißproben bei den malignen Geschwülsten ist in der folgenden Tabelle niedergelegt:

Tabelle 50. Geschwülste und pathologische Eiweißreaktionen.

	<i>Takata</i> - Reaktion	For- mol- reaktion	Verdün- nungs- reaktion	<i>Weltmann</i> - Reaktion	Na ₂ SO ₄ - Re- aktion	Blut- senkung
1. Maligne Geschwülste	—	—	—	verkürzt	—	schnell
2. Multiples Myelom	+	+	+	meist ver- längert	+	stark be- schleunigt

4. Blutkrankheiten.

Für die Diagnose der Blutkrankheiten spielen die pathologischen Eiweißreaktionen praktisch keine Rolle. Positive Ausfälle einzelner Reaktionen sind bei verschiedenen Erkrankungen unter gewissen Umständen beobachtet worden. So wurde mehrfach eine positive *Takata*-Flockung bei der myeloischen Leukämie, bei der Lymphogranulomatose, bei der perniziösen Anämie und beim hämolytischen Ikterus gefunden (*Gros, Klima, Rosegger*). Die Formolgelreaktion wurde bei hämatologischen Erkrankungen nicht untersucht, nur *Bing* fand sie bei einer lymphatischen Leukämie einmal positiv. Auch über die Ergebnisse der Verdünnungsreaktion ist bisher nichts mitgeteilt worden. Dagegen sind die Erfahrungen mit der *Weltmann*schen Hitzekoagulation etwas größer. Sowohl die perniziöse Anämie wie auch der hämolytische Ikterus führen manchmal eine mäßiggradige Verlängerung des Koagulationsbandes herbei, so daß im Verein mit einer positiven *Takata*-Probe das gleiche Bild wie bei der Lebercirrhose entsteht (*Weltmann* und *Medvei, Teufl, Rosegger*). Andererseits zeigen beide Krankheiten, worauf *Klima* und *Rosegger* hingewiesen haben, sehr oft auch ein Fehlen der pathologischen Eiweißreaktionen. Zum Teil hat die Verbreiterung des Koagulationsbandes ihre Ursache wohl in der Hämolyse, die an sich immer eine Rechtsverschiebung bewirkt. Alle übrigen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems sind mit Hilfe der pathologischen Eiweißreaktionen diagnostisch nicht zu erfassen. In einem Falle von abdomineller Purpura (*Schönlein-Henoch*) wies *Bing* eine stark positive Formolgelreaktion nach; es scheint sich dabei nur um eine Einzelbeobachtung gehandelt zu haben, die ihre Ursache in einer erheblichen Hyperglobulinämie hatte. Soweit die Proben überhaupt eine Bedeutung für die Erkennung der Blutkrankheiten besitzen, gehen die dafür zu verwertenden Befunde aus der folgenden Zusammenstellung hervor:

Tabelle 51. Blutkrankheiten und pathologische Eiweißreaktionen.

	Takata-Reaktion	Formolreaktion	Verdünnungsreaktion	Weltmann-Reaktion	Na ₂ SO ₄ -Reaktion	Blutsenkung
1. Myeloische Leukämie . . .	(+)	—	—	normal	—	schnell
2. Lymphatische Leukämie . .	—	+	—	normal	—	schnell
3. Lymphogranulomatose . . .	(+)	—	—	normal	—	schnell
4. Perniziöse Anämie	(+)	—	—	normal od. verlängert	—	schnell
5. Hämolytischer Ikterus . . .	(+)	—	—	normal od. verlängert	—	schnell

5. Kardiovaskuläre Erkrankungen.

Krankheiten des Kreislaufapparates haben für das Zustandekommen der pathologischen Eiweißreaktionen keine Bedeutung. Wenn solche Proben positiv sind, so handelt es sich meist um eine als Folge der Kreislaufschwäche eingetretene Stauungsleber, die eine Veränderung im Serumeiweißaufbau herbeigeführt hat. So sind die vereinzelt Fälle von Kreislaufkrankheiten mit positiver *Takata*-Probe aufzufassen. Die übrigen Eiweißreaktionen fallen fast stets negativ aus. Nur die *Weltmanns*che Hitzekoagulation besitzt einen diagnostischen Wert für gewisse kardiovaskuläre Erkrankungen. Typisch für den Myokardinfarkt ist eine hochgradige Verkürzung auf Werte von 1—3 des Koagulationsbandes, die eine Unterscheidung von der Angina pectoris mit normaler Hitzekoagulation erlaubt, wie *Teufl*, *Klima*, *Rosegger* festgestellt haben. Nach Ansicht von *Klima* und *Bodart* soll die starke Linksverschiebung des Koagulationsbandes im Verein mit einer beschleunigten Blutkörperchensenkung und einer Leukocytose sogar beim Fehlen eines elektrokardiographischen Befundes für einen Myokardinfarkt sprechen, wenn die Anamnese eine Angina pectoris annehmen läßt. Entzündliche Erkrankungen am Herzen — Myokarditis und Endokarditis — machen wie alle Entzündungsprozesse eine Linksverschiebung der *Weltmanns*chen Reaktion neben der Senkungsbeschleunigung, bewirken aber im übrigen keine pathologischen Eiweißreaktionen. Das gleiche Bild zeigt auch die Thrombophlebitis. Die Stauungsleber bei verschiedenen Formen der Kreislaufschwäche bewirkt nach den Ergebnissen von *Kisch* sowie *Schneiderbauer* um so eher eine Veränderung der Eiweißreaktionen, je länger die Dekompensation besteht.

Tabelle 52. Stauungsleber und positive *Takata*-Probe.

	Häufigkeit der positiven <i>Takata</i> -Reaktion
1. <i>Schindel</i> und <i>Barth</i>	18%
2. <i>Rappolt</i>	3,7%
3. <i>Oliva</i> und <i>Pescarmona</i>	7,1%
4. <i>Wayburn</i> und <i>Cherry</i>	13,2%

So sind wahrscheinlich die schwankenden Angaben der verschiedenen Autoren über die Häufigkeit der *Takata*-Reaktion bei der Stauungsleber zu erklären, die in nebenstehender Tabelle zum Ausdruck kommen.

Unter den eigenen Befunden war eine positive Sublimatfuchsinreaktion bei einer Stauungsleber sehr selten. Vielleicht hat in einem Teil der Fälle bei den Autoren mit hohen Prozentzahlen doch eine echte Lebercirrhose bestanden. Über die Globulinreaktionen bei Stauungsleber sind Erfahrungen in der Literatur nicht niedergelegt, in den eigenen Fällen blieben sie im allgemeinen negativ.

Die *Weltmannsche* Probe ist bei der chronischen Leberstauung fast immer verlängert, allerdings nicht so stark wie bei der Cirrhose. Nach *Teufl* spricht eine Verschiebung bis 9 für Stauung, über 9 hinaus für eine Cirrhose der Leber. Wenn die Senkungsgeschwindigkeit leicht beschleunigt ist, muß eher an eine Stauungsleber gedacht werden.

Wieweit die Eiweißreaktionen für die Diagnose der Kreislaufkrankheiten in Betracht kommen, geht aus der folgenden Darstellung hervor:

Tabelle 53. Kreislaufkrankheiten und pathologische Eiweißreaktionen.

	<i>Takata</i> - Reaktion	Formol- reaktion	Verdün- nungs- reaktion	<i>Weltmann</i> - Reaktion	Na ₂ SO ₄ - Re- aktion	Blut- senkung
1. Myokardinfarkt	—	—	—	stark ver- kürzt	—	schnell
2. Myo- und Endokarditis. . .	—	—	—	verkürzt	—	schnell
3. Leberstauung	—	—	—	verlängert	—	normal
	od. (+)					

6. Lungenkrankheiten.

Für die Diagnose der Lungenkrankheiten, vorwiegend der croupösen Pneumonie und exsudativen Lungentuberkulose, die mit starkem Gewebsabbau verbunden sind, wurde die erste pathologische Eiweißreaktion von *Takata* in die Klinik eingeführt. Die ursprüngliche Methode hat jedoch kaum praktische Anwendung gefunden. Mit der allgemein üblichen, von *Staub* und *Jezler* vorgenommenen Modifikation der *Takata*-Probe ist die diagnostische Bedeutung für die Erkennung der Lungenkrankheiten erheblich gesunken. Bei der lobären Pneumonie wird nur selten eine positive *Takata*-Reaktion gefunden. *Gros* teilte 2 Fälle von chronischer Pneumonie mit. Auch die übrigen Globulinreaktionen fallen nur vereinzelt positiv aus, meist sind sie negativ. Nur die *Weltmann*-Reaktion hat diagnostischen Wert, da die Pneumonie anfangs eine starke Verkürzung bis zu 1 und während der Ausheilung wieder einen schnellen Rückgang der Linksverschiebung aufweist. Bronchopneumonien zeigen meist eine geringere Verkürzung, während alle anderen Reaktionen nicht pathologisch ausfallen. Auch der Lungenabsceß, der Lungeninfarkt und die chronische Bronchitis sind durch eine Linksverschiebung der Hitzekoagulation charakterisiert, worauf besonders *Rosegger* hingewiesen hat. Die Pleuritis, bei der sämtliche Eiweißreaktionen negativ bleiben, führt zu einer Verkürzung des *Weltmannschen* Bandes, die bei Schwartenentwicklung in eine Verlängerung übergeht (*Dißmann, Schneiderbaur* u. a.).

Tabelle 54. Lungentuberkulose und positive *Takata*-Probe.

Eine größere Bedeutung haben die Eiweißreaktionen bei der Lungentuberkulose. Die Häufigkeit einer positiven Sublimatflockung bei verschiedenen Autoren zeigen die nebenstehenden Angaben.

	Häufigkeit der positiven <i>Takata</i> -Reaktion
1. <i>Schneiderbaur</i>	52 ⁰ / ₀
2. <i>Oliva</i> und <i>Pescarmona</i> . .	5,2 ⁰ / ₀
3. <i>Wayburn</i> und <i>Cherry</i> . .	8,9 ⁰ / ₀
4. <i>Pongor</i>	83,5 ⁰ / ₀

Die Zahlen weichen so erheblich voneinander ab, daß Kontrolluntersuchungen an einem großen Material notwendig erscheinen. *Schneiderbaur* wies darauf

hin, daß nur fibröse Formen der Lungentuberkulose mit einer positiven *Takata*-Reaktion einhergehen. Die Globulinreaktionen werden bei Tuberkulose im allgemeinen nicht positiv. Dagegen hat die *Weltmanns*che Reaktion für die Erkennung der Form einer Lungentuberkulose erhebliche Bedeutung, wie die Untersuchungen von *Weltmann* und *Paula*, *Makitra* und *Tyndal*, *Voigtländer*, *Ekhart*, *Pongor*, *Schneiderbauer* u. a. ergeben haben. Die fibröscaseöse Phthise ist mit einer geringen Verkürzung bis auf 3 oder 4 verbunden, bei exsudativen Prozessen ist die Linksverschiebung beträchtlicher. Die fibroulcerösen Formen der Lungentuberkulose zeigen eine etwa normale Hitzekoagulation. Bei rein fibrösen und cirrhotischen Vorgängen findet sich niemals eine Verkürzung, meist eine Verbreiterung geringen Grades.

Außer der *Weltmann*-Reaktion spielen die pathologischen Eiweißreaktionen für die Diagnose der Lungenkrankheiten kaum eine Rolle. Sie fallen im allgemeinen so aus, wie die folgende Tabelle zeigt:

Tabelle 55. Lungenkrankheiten und pathologische Eiweißreaktionen

	<i>Takata</i> - Reaktion	For- mol- reaktion	Verdün- nungs- reaktion	<i>Weltmann</i> - Reaktion	Na ₂ SO ₄ - Re- aktion	Blut- senkung
1. Pneumonie	—	—	—	verkürzt	—	schnell
2. Lungentuberkulose:						
a) fibrös-cirrhotisch	—	—	—	verlängert	—	etwa nor- mal
b) exsudativ	—	—	—	verkürzt	—	stark be- schleunigt
c) gemischt exsudativ-fibrös	—	—	—	normal od. ver- schleiert	—	normal

7. Infektionskrankheiten.

Bei verschiedenen Infektionskrankheiten sind die pathologischen Eiweißreaktionen als diagnostisches Hilfsmittel neben anderen Methoden von einer gewissen Bedeutung. Die Lungentuberkulose wurde bereits im vorigen Abschnitt näher besprochen. Bei anderen Infekten ist die positive *Takata*-Reaktion allerdings eine Seltenheit. Es wurden nur einzelne Fälle von Polyarthritiden mit Endokarditis, Mesaortitis luica, Malaria, Leishmaniose und Lues von verschiedenen Autoren, wie *Gros*, *Hugonot* und *Sohier* u. a., mitgeteilt. Im allgemeinen fällt die *Takata*-Reaktion auch bei diesen Infektionskrankheiten negativ aus. Nur beim Lymphogranuloma inguinale scheint nach den Untersuchungen von *Jones* und *Rome* an 49 Fällen die Sublimatflockung recht häufig zu sein.

Im Gegensatz zur *Takata*-Probe spielen die Globulinreaktionen bei Infekten, besonders bei Krankheiten außereuropäischer Länder, eine größere Rolle für die klinische Diagnostik. So wurde bisher bei der Kala-Azar von *Spackmann*, *Napier*, *Fox* und *Mackie*, *Sia* und *Wu*, *Quemener*, *Presti-Semineiro*, *Lloyd* und *Paul*, *Chung*, *Giraud*, *Ciaudu* und *Bernard* u. a., bei der Schistosomiasis japonica von *Faust* und *Meleney*, bei der Trypanosomiasis gambiense von *Ledentu* und *Vaucel*, *Delbreireil*, *Morrison* und *Dye*, bei der Lepra von *Napier* sowie *Gillier* und bei der Malaria von *Lloyd* und *Paul*, *Napier* sowie *Benhamou* und *Gille* fast regelmäßig eine positive Formolgelreaktion festgestellt. *Gutman*

und *Wise* beschrieben eine Gelbildung nach Formaldehydzusatz auch beim Lymphogranuloma inguinale, *Kürten* bei der Endocarditis lenta in einem hohen Prozentsatz der Fälle. Auch *Bing*, der bei 25 akuten und 44 chronischen Infekten eine positive Formolgelreaktion beobachtete, wies auf die Häufigkeit der Sepsis lenta dabei hin. Von ihm wurden auch Fälle von Syphilis mit einer positiven Formaldehydprobe mitgeteilt. *May*, *Troisier* und *Bariety* sowie *Giraud* bestätigten den Befund von *Kürten* an mehreren eigenen Fällen. Trotzdem ist die Formolgelreaktion so selten positiv, daß sie für die klinische Diagnostik, wenigstens in Europa, nur ausnahmsweise von Wert sein kann. Das ergeben die Untersuchungen von *Bing*, der von 3697 Seren nur bei 7, also in nur 2⁰/₁₀₀, eine Gelbildung nach Formalinzusatz fand. In den Frühstadien der Kala-Azar soll die Antimonreaktion positiv ausfallen, während die Formaldehydprobe noch negativ ist, worauf *Chopra*, *Bhattacharya* sowie *Bose*, *Dastidar* und *Bagehi* hingewiesen haben. Nach den theoretischen Erwägungen ist zu erwarten, daß auch die Natriumsulfatreaktion bei den genannten Krankheiten positive Resultate ergibt; sie ist dabei allerdings noch nicht geprüft worden.

Die *Weltmannsche* Reaktion besitzt für die Erkennung der Infektionskrankheiten eine größere Bedeutung. Im allgemeinen findet sich anfangs eine geringe Verkürzung, später eine postinfektiöse, ebenfalls geringgradige Verlängerung. Beim Typhus abdominalis tritt erst in der 3. Krankheitswoche parallel zur Beschleunigung der Blutsenkung eine Verkürzung ein, worauf *Kretz* und *Kullac*, *Teufl*, *Pellegrini* und *Barsini* aufmerksam gemacht haben. Der Eintritt einer Verlängerung des *Weltmannschen* Bandes kündigt die Heilung des Typhus an, wie *Rosegger* feststellte. Der gleiche Autor fand bei 2 Fällen trotz der eben genannten Veränderungen der Hitzekoagulation eine negative *Takata*-Reaktion. Nach *Teufls* Erfahrungen ist die Prognose bei einer starken Verlängerung von 1—9 eher ungünstig. Beim Paratyphus ist das Verhalten des Koagulationsphänomens ähnlich wie beim Typhus, ebenso bei der *Bangschen* Krankheit. Der Scharlach führt nach den Ergebnissen von *Kretz* und *Kullac* im allgemeinen keine Veränderung der Hitzekoagulation herbei, trotzdem kann die *Takata*-Reaktion in der 3. Krankheitswoche positiv werden, eine Tatsache, aus der *Rosegger* auf einen latenten Nierenschaden geschlossen hat. Die Angina verkürzt das Koagulationsband, die Grippe ebenfalls meist nur in geringem Grade. Bei der Malaria wies *Tschilow* an Hand von 46 Fällen bereits im Beginn eine Verlängerung des *Weltmann*-Bandes nach. Die in späteren Stadien der Malaria immer vorhandene deutliche Rechtsverschiebung führte *Rosegger* auf den gesteigerten Blutzerfall zurück. Für die Diagnose der Sepsis hat die *Weltmannsche* Reaktion keine Bedeutung, da zahlreiche Momente gleichzeitig im Sinne einer Verkürzung oder einer Verlängerung auf die Hitzekoagulation einwirken, wie die Untersuchungen von *Teufl* und auch *Rosegger* ergeben haben.

Die nicht immer nachweisbaren pathologischen Eiweißreaktionen verteilen sich auf die einzelnen Infektionskrankheiten etwa nach folgender Zusammenstellung (s. Tabelle 56).

Die nur die wesentlichsten Punkte herausgreifende, nicht alle Einzelheiten wiedergebende Darstellung der Bedeutung der pathologischen Eiweißreaktionen für die klinische Diagnostik zeigt einerseits, daß bei vielen Krankheiten eine oder

mehrere Eiweißproben positiv sein können, andererseits aber auch, daß sie bei den gleichen Erkrankungen völlig fehlen können. Der Wert für die Erkennung spezifischer Prozesse ist daher nur gering. Größer ist die Bedeutung der Eiweißreaktionen für den unspezifischen Status (*Schilling*), worauf schon am Anfang dieses Abschnittes hingewiesen wurde. Bei gesunden Menschen ist eine pathologische Eiweißfällung noch nicht beobachtet worden. Der positive Ausfall einer oder mehrerer Reaktionen spricht daher mit Sicherheit für das Bestehen eines pathologischen Vorganges oder Zustandes im Organismus. In dieser Beziehung sind die pathologischen Flockungen des Serumeiweißes den Veränderungen des Blutbildes, der Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Körpertemperatur,

Tabelle 56. Infektionskrankheiten und pathologische Eiweißreaktionen.

	<i>Takata</i> - Reaktion	Formol- reaktion	Verdün- nungs- reaktion	<i>Weltmann</i> - Reaktion	Na ₂ SO ₄ - Re- aktion	Blut- senkung
1. Lues	— oder +	—	—	normal	—	normal od. schnell
2. Lymphogranuloma inguinale	— oder +	+	—	...	—	schnell
3. Lepra	—	+	+	...	+	schnell
4. Typhus abdominalis . . .	—	—	—	verkürzt	—	schnell
5. Malaria	— oder +	+	—	verlängert	—	schnell
6. Kala-Azar	+	+	+	...	+	schnell
7. Endocarditis lenta	oder +	+	+	verschleiert, verkürzt oder ver- längert	—	schnell

des dicken Tropfens und des Guttadiaphots gleichzusetzen. Während die Sublimatfällung und die Globulinreaktionen nur das Bestehen einer Krankheit an sich anzeigen, weist die *Weltmannsche* Probe je nach ihrem Ausfall in zwei Richtungen. Bei einer Verkürzung des Koagulationsbandes ist an exsudative und infiltrative Vorgänge, an länger dauernde Infekte, an Nekrobiosen in Tumoren oder Infarkten oder an Nierenkrankheiten, besonders Nephrosen, zu denken. Eine Verlängerung dagegen spricht für fibröse und cirrhotische Prozesse, für Schwartenbildung, für hämolytische Erscheinungen und für Leberparenchymschäden. Die positive *Takata*-Reaktion findet sich in erster Linie bei Funktionsstörungen des Lebergewebes, bei Nephritis, beim multiplen Myelom und bei manchen außereuropäischen Erkrankungen. Die Globulinreaktionen (Formolgelreaktion, Verdünnungsprobe, Antimonreaktion, Natriumsulfatreaktion usw. fallen beim multiplen Myelom, bei der Sepsis und bei gewissen Tropenkrankheiten besonders stark positiv aus. Wenn auch der diagnostische Wert der einzelnen Eiweißfällungsmethoden relativ gering ist, so läßt sich durch die gleichzeitige Untersuchung mehrerer oder sämtlicher Reaktionen doch eine Vertiefung der klinischen Erkenntnisse erzielen. Die als Abschluß wiedergegebene Tabelle unterstreicht nochmals die Bedeutung der pathologischen Eiweißreaktionen für die klinische Diagnostik. Aus einem bestimmten Ausfall der Eiweißproben läßt sich mit Wahrscheinlichkeit auf gewisse Krankheiten schließen.

Tabelle 57. Pathologische Eiweißreaktionen in ihrer Bedeutung für die Krankheitsdiagnostik.

Takata-Reaktion	Formolreaktion	Verdünnungsreaktion	Antimonreaktion	Na ₂ SO ₄ -Reaktion	Weltmann-Reaktion	Blut-senkung	Krankheit
+	+	+	+	+	verkürzt oder verlängert	schnell	multiples Myelom, Lymphogranuloma inguinale
+	(+)	(+)	(+)	(+)	verlängert	schnell	Lebercirrhosen, Lebermetastasen
+	—	—	—	—	verkürzt	schnell	Lebermetastasen
+	—	—	—	—	verlängert	normal oder schnell	Lebercirrhose, Icterus catarrhalis, gelbe Leberatrophie, Nephritis, perniziöse Anämie, hämolytischer Ikterus
—	+	+	+	+	verkürzt	schnell	Kala-Azar, Lymphogranuloma inguinale, Endocarditis lenta

VII. Zusammenfassung.

Um den Mechanismus verschiedener, heute in der Klinik unter der Bezeichnung „pathologische Eiweißreaktionen“ mehr oder weniger häufig angewandter Laboratoriumsmethoden aufzuklären, werden an 60 Fällen gleichzeitig mehrere solcher Eiweißproben neben einer genauen Bestimmung des Serumeiweißbildes untersucht. Als pathologische Eiweißreaktionen werden nur Methoden anerkannt, die tatsächlich in einer abartigen Reaktionsweise des Serumeiweißes begründet sind. Das sind in erster Linie die allgemein eingeführte Sublimatfuchsinreaktion nach *Takata*, die in außerdeutschen und außereuropäischen Ländern häufiger geübte Formolgelprobe, die in den Tropen oft angewandte Verdünnungsreaktion und andere ähnliche, seltener gebrauchte Reaktionen, weiter die Hitzekoagulationsprobe nach *Weltmann*, die Magnesiumchlorid- und die Serumgoldsolreaktion. Daneben wird eine neue eigene Eiweißreaktion erstmalig näher beschrieben, die nur Veränderungen des höchstmolekularen Serumeiweißanteiles, des Euglobulins, erfaßt, die sog. Natriumsulfatreaktion.

Der Vergleich der verschiedenen Eiweißreaktionen untereinander und die Gegenüberstellung der einzelnen Ausfälle in den Reaktionen zum Serumeiweißbild läßt an Hand der 60 Fälle nachweisen, daß das Zustandekommen der Eiweißfällung tatsächlich auf Veränderungen der Serumproteine selbst zurückgeht. Dabei handelt es sich wahrscheinlich mit Ausnahme der *Weltmannschen* Reaktion stets um eine Verschiebung der kleineren zu den größeren Molekülen des Serumeiweißes hin, wenn eine Ausflockung oder Gelbildung eintritt. Im einzelnen lassen sich nach dem Mechanismus der Eiweißproben vier verschiedene Reaktionsweisen herauschälen;

1. Die Abnahme des Eiweißquotienten durch eine gleichzeitige Vermehrung der Globuline und Verminderung der Albumine führt zu einer positiven *Takata*-Reaktion.

2. Die absolute Zunahme der Globulinfraktion, die manchmal nur auf einer Erhöhung des Euglobulins beruht, bewirkt das Zustandekommen der Globulinreaktionen, zu denen die Formaldehydproben, die Verdünnungs- und die Antimonreaktion sowie ähnliche Proben zu rechnen sind.

3. Die Vermehrung der Euglobulinfraktion, auch ohne eine Erhöhung des Gesamtglobulins, ist die Voraussetzung für die neu eingeführte Natriumsulfatmethode, die daher folgerichtig als Euglobulinreaktion zu bezeichnen ist.

4. Neben den rein quantitativen Veränderungen spielen vielleicht qualitative Abweichungen im Serumeiweißaufbau für den pathologischen Ausfall der *Weltmannschen* Reaktion eine ursächliche Rolle. Eine sichere Aufklärung des Mechanismus bei der Hitzekoagulation kann aber nicht erzielt werden.

Die eigenen Ergebnisse ergänzen die in der Literatur veröffentlichten Mitteilungen anderer Forscher und bestätigen die bereits von der Mehrzahl angenommenen Zusammenhänge der pathologischen Eiweißreaktionen mit dem Serumeiweißbild. Ein einheitlicher Ausfall der verschiedenen Reaktionen ist nicht zu erwarten, wenn man bedenkt, daß mindestens die eben erwähnten vier verschiedenen Reaktionsmechanismen existieren. Trotzdem ist die Ursache für die pathologische Ausflockung stets in Veränderungen der Serumeiweißkörper zu suchen.

Solche Abweichungen im Aufbau der Serumeiweißkörper finden sich vorwiegend bei Erkrankungen von Organen, die Beziehungen zur Bildung und zum Abbau der Serumproteine haben. Das sind auf der einen Seite die Leber und das Knochenmark, auf der anderen Seite die Nieren. Vor allen Dingen sind daher Krankheiten der Leber, des hämopoetischen Systems und der Nieren mit Störungen der Serumeiweißstruktur verknüpft. Dabei sind in erster Linie die Lebercirrhose, das multiple Myelom und die Nierenentzündungen durch eine Veränderung im Serumeiweißstoffwechsel charakterisiert. Es handelt sich erstens entweder um eine Vermehrung oder Verminderung des Serumgesamteiweißes im Sinne einer Hyper- und Hypoproteinämie, zweitens um eine Zunahme der Globulinfraktion in Form einer Hyperglobulinämie oder drittens um eine Verminderung der Albuminfraktion als Hypalbuminämie. Andere Abweichungen des Serumeiweißbildes werden nur ausnahmsweise beobachtet.

Im Zusammenhang mit zahlreichen experimentellen Ergebnissen wird die Bedeutung der Serumeiweißveränderungen bei pathologischen Prozessen für die Genese der Serumproteine diskutiert. Sowohl die Befunde des Tierversuches wie die der Klinik sprechen für eine heterotope Entstehung der normalen Serumeiweißkörper. Auf Grund aller bisher bekanntgewordenen Tatsachen wird eine Hypothese über die Genese der Serumproteine entwickelt. Höchstwahrscheinlich werden die niedermolekularen Eiweißstoffe, die Albumine, in der Leber gebildet, während die höhermolekularen Globuline im Knochenmark entstehen. Daneben und völlig unabhängig von diesen physiologischen Vorgängen spielt sich die Produktion von pathologischen Eiweißkörpern bei vereinzelt krankhaften Prozessen ab, vorwiegend beim multiplen Myelom und vielleicht auch bei anderen plasmacellulären Erkrankungen. Die abnormen Eiweißstoffe werden wahrscheinlich nicht von einem bestimmten Organ, sondern vom plasmacellulären System gebildet.

Da die verschiedenen pathologischen Eiweißreaktionen auf die genannten Serumeiweißveränderungen zurückgehen, können sie nicht als spezifische, für einzelne Krankheiten, typische Untersuchungsmethoden angesehen werden. Es ist daher nicht möglich, mit irgendeiner der beschriebenen Proben eine bestimmte Krankheit diagnostisch zu erfassen, z. B. kann die *Takata*-Reaktion allein auch

in ihren verschiedenen Modifikationen niemals für die Diagnose einer Lebercirrhose verwertet werden. Erst im Zusammenhang mit den übrigen Eiweißreaktionen und den sonstigen klinischen Befunden gewinnt eine solche Untersuchungsmethode ihren Wert für die Klinik. In erster Linie sind daher die Eiweißreaktionen Ausdruck des unspezifischen Status, erst danach besitzen sie eine gewisse Bedeutung für die Diagnose mancher Krankheiten, vor allem wenn gleichzeitig mehrere Proben angestellt werden. Wie sich der Ausfall der verschiedenen Reaktionen auswerten läßt, ist an mehreren großen Krankheitsgruppen ausführlich dargestellt.

Die Untersuchungen unterstreichen die Bedeutung der pathologischen Eiweißreaktionen für die Klinik und regen zu einer noch häufigeren Anwendung gerade der bis jetzt weniger geübten Methoden an, nachdem der Reaktionsmechanismus weitgehend aufgeklärt ist. Damit sind die pathologischen Eiweißreaktionen ein fester, unentbehrlicher Bestandteil der klinischen Diagnostik geworden. Über die rein praktische Bedeutung in der Klinik hinaus aber lassen sich theoretische Fragen der Eiweißchemie und Probleme des Eiweißstoffwechsels im normalen und pathologischen Organismus durch die Eiweißflockungsreaktionen weiter erforschen. So bieten die zunächst nur von der praktischen Seite eingeführten Methoden die Möglichkeit, einen tieferen Einblick in die chemische Struktur des Serumeiweißes, die Löslichkeits- und Ausflockungsverhältnisse sowie andere Eigenschaften der einzelnen Eiweißkörper zu gewinnen.

Außerdem regen sie zu einer Beschäftigung mit Problemen des menschlichen Eiweißstoffwechsels, insbesondere mit der Bildung und dem Abbau der Serumeiweißstoffe, an, wie schon aus den früheren Bemerkungen hervorgeht.

Wie die Klinik und Forschung gemeinsam an einer Aufklärung der pathologischen Eiweißreaktionen gearbeitet haben, so werden beide auch in gleichem Maße die Früchte ihrer regelmäßigen Anwendung tragen.

IV. Lebercirrhose und Hämatopoese¹.

Von

H. W. Hotz-Zürich.

Mit 17 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur.	199
Einleitung	201
I. Allgemeines über die Beziehungen von Leber und Milz zu Blut und Knochenmark	204
II. Blut- und Knochenmarksveränderungen bei Lebercirrhosen	206
1. Historischer Überblick	207
2. <i>Laënnecsche</i> Lebercirrhose.	210
a) Makrocytäre Anämie	210
α) Blutbefunde	211
β) Knochenmarksbefunde.	214
γ) Makrocytäre Anämie und Stadium der Lebercirrhose	219
δ) Beziehungen der makrocytären Anämie zu Bilirubin- und Eisenspiegel im Serum	220
ε) Anämieverlauf	220
ζ) Makrocytäre Anämie und Leberbehandlung	221
b) Polyglobulie	222
c) Hämorrhagische Diathese und Blutungsanämie.	223
3. Splenomegale Cirrhose	230
4. Hämochromatose.	236
a) Eisenstoffwechsel, Blutabbau und Porphyrinstoffwechsel.	236
b) Blut- und Knochenmarksveränderungen	238
c) Blutungsanämien und hämorrhagische Diathese	239
5. Lebercirrhose und perniziöse Anämie.	241
a) Kasuistik (24 Fälle)	242
α) 16 Fälle mit <i>Laënnecscher</i> Cirrhose.	243
β) 4 Fälle mit splenomegaler Cirrhose	256
γ) 4 Fälle mit Cirrhose bei allgemeiner Hämochromatose	260
b) Blut- und Knochenmarksbefunde	265
α) Blutbild	265
β) Knochenmark	267
c) Hämolyse und Serumeisen	268
d) Verhalten der Anämie unter Lebertherapie	268
e) Besonderheiten im Verlaufe der Anämie.	270
f) Magensekretion und Darmresorption	271
g) Funikuläre Spinalerkrankung	272
6. Pathogenese der hämatopoetischen Störungen bei Lebercirrhosen	272
III. Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe bei experimenteller Cirrhose	283
IV. Schlußbetrachtung	285

¹ Aus der Medizinischen Univ.-Klinik Zürich (Direktor: Professor Dr. W. Löffler).

Literatur.

- Alder, A.*: Diskussion zu Naegeli: Die Beziehungen des Magen-Darmkanals zur Blutbildung. Helvet. med. Acta **4**, 588 (1936).
- Anschütz, W.*: Über den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der allgemeinen Hämochromatose und der Pankreasschrumpfung. Dtsch. Arch. klin. Med. **62**, 411 (1899).
- Babonniez, L.*, u. *L. Tixier*: Sur un cas de cirrhose compliquée d'anémie pernicieuse. Gaz. méd. Nantes **31**, 61 (1913).
- Benhamou, E.*, u. *A. Nouchi*: Les aspect du sang dans les cirrhoses du foie. Presse méd. **1927 II**, 1027.
- Bleichröder*: Über Lebercirrhose und Blutkrankheiten. Virchows Arch. **177**, 435 (1904).
- Bork, K.*: Zur Lehre von der allgemeinen Hämochromatose. Virchows Arch. **269**, 178 (1928).
- Bürger, M.*, u. *H. Habs*: Über Störungen der Cholesterin- und Fettresorption bei Lebercirrhose. Klin. Wschr. **1927 II**, 2125.
- u. *W. Winterseel*: Über Störungen der Fett- und Cholesterinresorption und das Schicksal des Cholesterins im Darmkanal bei Kranken mit Lebercirrhose. Z. exper. Med. **66**, 463 (1929).
- Castle, W. B.*, u. *G. R. Minot*: Pathological physiology and clinical description of the anemias. Oxford University Press. New York 1936.
- Cheney, G.*: The morphology of the erythrocytes in cirrhosis and other disorders of the liver. California Med. **39**, 90 (1933).
- Döhnert, H. R.*, u. *W. Tischendorf*: Die Blutzellbildung im Oberschenkelmark bei Lebercirrhose. Fol. haemat. (Lpz.) **58**, 1 (1937).
- Dünner, L.*, *H. Hirschfeld* u. *M. Gerdaldy*: Zur Pathogenese und Klinik der nichttropischen Sprue (Fettresorptionskrankheit). Klin. Wschr. **1934 I**, 138.
- Duyn, J. van*: Macrocystic anemia in disease of the liver. Arch. int. Med. **52**, 839 (1933).
- Eppinger, H.*: Hepatolienale Erkrankungen. Berlin: Springer 1920.
- Die Leberkrankheiten. Wien: Springer 1937.
- Falzoj, M.*: Contributo alla conoscenza degli stati anemia nella cirrosi epatica atrofica e nelle nefropatie croniche, con particolare riguardo ai loro eventuali rapporti con la ritenzione organica delle sostanze aromatiche. Giorn. Clin. med. **10** (1939).
- Fellinger, K.*, u. *R. Klima*: Lebercirrhose und Anämie. Z. klin. Med. **126**, 547 (1934).
- Gamna, C.*: Contributo alla patologia ed alla clinica della cirrosi pigmentaria. Minerva med. (Torino) **6**, 797 (1926).
- L'anisocitosi dei globuli rossi del sangue. Minerva med. (Torino) **6** (1926).
- Über Veränderungen der roten Blutkörperchen bei Lebererkrankungen. Klin. Wschr. **1933 I**, 348.
- Gänßlen*: Formen und Behandlung der Hyperchromanämien. Aussprache. Med. Klin. **1938**, Nr. 7/9, 15.
- Gardner, G. H.*, u. Mitarb.: Studies on the pathological histology of experimental carbon tetrachloride poisoning. Bull. Hopkins Hosp. **36**, 107 (1925).
- Goldhamer, S. M.*: Liver extract therapy in cirrhosis of the liver. Arch. int. Med. **53**, 54 (1934).
- *R. Isaacs* and *C. C. Sturgis*: The role of liver in hematopoiesis. Amer. J. med. Sci. **188**, 193 (1934).
- Goodhart, G. W.*: Proc. roy. Soc. Med. **25**, 1713 (1932).
- Günther, H.*: Formprobleme am menschlichen Erythrocyten. Fol. haemat. (Lpz.) **35**, 306 (1928).
- Hayem*: Le sang et ses alterations anatomiques. Paris: Masson édit. 1889.
- Heath, C. W.*: Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage: Leber und Blutbildung. Fol. haemat. (Lpz.) **51**, 391 (1934).
- Heilmeyer, L.*: Formen und Behandlung der Hyperchromanämien. Umfrage. Med. Klin. **1939**, Nr. 7/9.
- Blutfarbstoffwechselstudien. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 123, 365 u. 515 (1931).
- u. *L. Albus*: Die hämolytische Hypersplenie. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 89 (1963).

- Heilmeyer, L.* u. *K. Plötner*: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena: Gustav Fischer 1937.
- Heinle, R. W., W. B. Castle* and *F. A. Rose*: Interpretation of the macrocytic anemia in experimental liver injury. *Fol. haemat. (Lpz.)* **64**, 174 (1941).
- Henning, N.*: Formen und Behandlung der Hyperchromanämien. *Aussprache. Med. Klin.* **1938**, Nr. 7/9, 26.
- Higgins, G. M.,* and *J. Stasney*: The peripheral blood in experimental cirrhosis of the liver. *Fol. haemat. (Lpz.)* **54**, 129 (1936).
- Hirschfeld, H.,* u. *L. Dünner*: Zur Diagnose und Pathogenese der Milzatrophy. *Z. klin. Med.* **1933**, H. 5, 536.
- Hoff, F.*: Formen und Behandlung der Hyperchromanämien. *Aussprache. Med. Klin.* **1938**, Nr. 7/9, 33.
- Holler, G.,* u. *O. Kudelka*: Resultate von Bestimmungen des Erythrocytendurchmessers beim Menschen unter physiologischen und pathologischen Zuständen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **35**, 97 (1928).
- Hotz, H. W.*: Die einheimische Sprue. Stuttgart: Ferdinand Enke 1940.
- Lebercirrhose und perniziöse Anämie. *Schweiz. med. Wschr.* **1941** **II**, 1173.
- u. *F. Lüthy*: Funikuläre Spinalerkrankung bei einheimischer Sprue. *Helvet. med. Acta* **6**, 415 (1939).
- u. *K. Rohr*: Die einheimische Sprue. *Erg. inn. Med.* **54**, 174 (1938).
- Isaacs, R.*: The bone marrow in patients with cirrhosis of the liver. *Trans. amer. Soc. exper. path.* **20**, 155 (1930).
- Klima, R.*: Sternalpunktion und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1938.
- Koller, F.*: Das Vitamin K und seine klinische Bedeutung. Leipzig: G. Thieme 1941.
- Kühl, G.*: Untersuchungen über den Blutumsatz an einem Falle von allgemeiner Hämochromatose (Bronzediabetes). *Dtsch. Arch. klin. Med.* **144**, 331 (1924).
- Lamson, P. D.,* and *R. Wing*: Early cirrhosis of the liver produced in dogs by carbon tetrachloride. *J. of Pharmacol.* **29**, 191 (1926).
- Lauda, E.*: Physiologie der Milz. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933.
- Leva, J.*: Über alimentäre Lipämie. *Berl. klin. Wschr.* **1909** **I**, 961.
- Löffler, W.* u. *F. Koller*: Beitrag zur Entwicklung der parenteralen Lebertherapie. *Schweiz. med. Wschr.* **1940**, 234.
- Luckner, H.,* u. *F. Tilger*: *Z. exper. Med.* **99**, 126 (1936).
- Malamos, B.*: Das rote Blutbild bei Lebererkrankungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **177**, 209 (1935).
- Markoff, N.*: Erythropoetische Knochenmarksfunktion bei Lebercirrhose und Hämochromatose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **183**, 289 (1938).
- Meyenburg, H. v.,* u. *P. Robert*: Über Lebercirrhose, insbesondere ihre Häufigkeit und Ätiologie. *Schweiz. med. Wschr.* **1932** **I**, 533.
- Mosse, M.*: Über Polycythämie mit Urobilinikerus und Milztumor. *Dtsch. med. Wschr.* **1907**, 2175.
- Naegeli, O.*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Springer 1931.
- Differentialdiagnose in der inneren Medizin. Leipzig: Georg Thieme 1937.
- Oettel, H.*: Der Entstehungsmechanismus von Blutungen bei anikterischen Lebercirrhosen. *Z. klin. Med.* **140**, 105 (1941).
- Perelli, C.*: *Minerva med. (Torino)* **8**, 729 (1928).
- Perrin*: L'anémie des cirrhotiques. *Zit. nach Benhamon* u. *Nouchi*.
- Remen, L.*: Perniziöse Anämie und Lebercirrhose. *Med. Klin.* **28**, 514 (1932).
- Richter, C., A. C. Try* and *M. S. Kim*: Action of human „pernicious anemia liver extract“. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 1093 (1932).
- Rindfleisch, W.*: Über Bronzediabetes mit Hämoglobinurie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **125**, 188 (1918).
- Rohr, K.*: Knochenmarksmorphologie des menschlichen Sternalpunktates. *Neuer Dtsch. klin. Erg.-Bd.* **4** (1936/37).
- Formen und Behandlung der Hyperchromanämien. *Aussprache. Med. Klin.* **1938**, Nr. 7/9, 18.

- Rohr, K.*: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: G. Thieme 1940.
- Rosenberg, D. H.*, and *A. Walters*: Macrocytic anemia in liver disease, particularly cirrhosis. Amer. J. med. Sci. **192**, 86 (1936).
- Rossier, J.*: Etude sur l'état de la moelle osseuse dans la cirrhose hépatique. Ann. d'Anat. path. **9**, 245 (1932).
- Rößle*, in *Hencke-Lubarsch*: Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol. **1 II** (1930).
- Roth, O.*: Zur Kenntnis der perniziösen Anämie. Z. klin. Med. **79**, 266 (1914).
- Zur Pathogenese und Klinik der Hämochromatose. Dtsch. Arch. klin. Med. **117**, 224 (1915).
- Seinet, J.*: Über Pankreashämosiderose und ihr Zusammenhang mit einer Anämie. Inaug.-Diss. Zürich 1928.
- Schittenhelm, A.*: Formen und Behandlungen der Hyperchromanämien. Aussprache. Med. Klin. **1938**, Nr. 7/9, 36.
- Schulten, H.*: Formen und Behandlung der Hyperchromanämien. Aussprache. Med. Klin. **1938**, Nr. 7/9, 29.
- Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig: G. Thieme 1939.
- u. *B. Malamos*: Über Veränderungen der roten Blutkörperchen bei Lebererkrankungen. Klin. Wschr. **1932 II**, 1338.
- Schwenkenbecher, W.*: Häufigkeit und diagnostische Bedeutung der Leuko- und Thrombopenie bei splenomegalen Krankheitsbildern. Z. klin. Med. **137**, 693 (1940).
- Shumacker, H. B.*, and *M. M. Wintrobe*: Morphologie changes in the blood associated with experimentally produced hepatic damage. Bull. Hopkins Hosp. **58**, 343 (1936).
- Stahel, W.*: Zur Klinik und Therapie der Perniciosa. Inaug.-Diss. Zürich 1935.
- Stasney, J.*, and *G. M. Higgins*: The blood-forming organs in experimental cirrhosis of the liver. Fol. haemat. (Lpz.) **55**, 93 (1936).
- Strauß, H.*: Prüfung der Fettresorption durch Erzeugung von alimentärer Lipämie. Klin. Wschr. **1929 II**, 2047.
- Tischendorf, W.*: Über die Veränderungen von Knochenmark und Blutbildung bei Leber- und Gallenleiden. Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 261 (1938).
- Vanotti, A.*: Porphyrine und Porphyrinkrankheiten. Berlin: Springer 1937.
- Wegener, H.*: Über zwei Fälle von familiärer Hämochromatose. Z. klin. Med. **107** (1928).
- Wendt, H.*: Über Störungen der Fettresorption bei Lebercirrhose und anderen Erkrankungen. Klin. Wschr. **1929 II**, 1566.
- Formen und Behandlung der Hyperchromanämien. Aussprache. Med. Klin. **1938**, Nr. 7/9, 22.
- Wiechmann, E.*: Schwankungsbreite und Schwankungsart der Durchmesser menschlicher Erythrocyten. Dtsch. Arch. klin. Med. **151**, 257 (1927).
- u. *Schürmeyer*: Untersuchungen über den Durchmesser der roten Blutkörperchen. Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 364 (1935).
- Wintrobe, M. M.*: Relation of disease of the liver to anemia. Arch. int. Med. **57**, 289 (1936).
- and *H. S. Shumacker*: The occurrence of macrocytic anemia in association with disorder of the liver. Bull. Hopkins Hosp. **52**, 387 (1933).
- Wright, D. O.*: Macrocytic anemia and hepatic cirrhosis. Amer. J. med. Sci. **189**, 115 (1935).
- Wuhrmann, F.*: Über Laennecsche Lebercirrhose. Schweiz. med. Wschr. **1941 II**, 1169.
- Ziegler, K.*: Über die Morphologie der Blutbereitung bei perniziöser Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **99**, 431 (1910).
- Zypkin, S. M.*: Zur Pathogenese der Bluterkrankungen. Virchows Arch. Suppl.-Bed. **174** (1904).

Einleitung.

Leber und Milz nehmen nicht nur am Blutabbau regen Anteil, sondern spielen auch zufolge ihrer Beziehungen zum Knochenmark bei der Blutregeneration eine wichtige Rolle. Dies trifft ganz besonders bei gewissen krankhaften Zuständen dieser Organe zu. Die Kenntnisse der Wechselwirkungen zwischen Leber, Milz und Knochenmark wurden durch die Untersuchungen insbesondere *Ep-*

pingers, die sich vorwiegend auf die Störungen des intermediären Hämoglobin-stoffwechsels beziehen, gefördert. Ihm verdanken wir vor allem die Betrachtungsweise dieser drei Organsysteme als funktionelle Einheit. In mancher Hinsicht blieben die komplizierten Verhältnisse aber ungeklärt. Durch die Möglichkeit der intravitale Knochenmarksuntersuchung mittels der Sternalpunktion haben sich nun in den letzten Jahren der Erforschung dieser Zusammenhänge neue Wege eröffnet. Zudem hat die Frage der Beziehung zwischen Lebererkrankungen und Blutbildung durch die Entdeckung der Leberwirkung auf die perniziöse Anämie von einem anderen Gesichtspunkt aus erneut an Interesse gewonnen. Nachdem es sich nämlich herausgestellt hatte, daß die Leber das Hauptdepotorgan für das Antiperniciosaprinzip bildet, erhob sich unwillkürlich die Frage, ob nicht in gewissen Fällen perniziöser Anämie eine gleichzeitig vorliegende Leberaffektion — es handelt sich hierbei speziell um die Lebercirrhose — als Ursache der Blutkrankheit in Betracht zu ziehen wäre.

Bei der Mehrzahl von Leberaffektionen lassen sich hämatologische Störungen nachweisen. Wenn wir uns die Aufgabe gestellt haben, speziell den Einfluß der Lebercirrhose auf die Hämatopoese zu untersuchen, so liegt dies darin begründet, daß bei diesem Leberleiden besondere Verhältnisse in bezug auf Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe zu bestehen scheinen, indem die Cirrhose weit häufiger und in ausgesprochenerem Maße zu derartigen Störungen führt als die übrigen Leberaffektionen. Die Beurteilung der hämatologischen Befunde stößt allerdings infolge der häufig vorhandenen Komplikationen, wie entzündlicher Affektionen im Bereiche der Gallenwege, Pneumonien, maligner Neubildungen usw., gelegentlich auf gewisse Schwierigkeiten. Dies trifft speziell für die ad exitum kommenden Fälle zu, die gerade im Hinblick auf die autoptische Bestätigung der Diagnose und die Möglichkeit der genauen Erfassung der Schwere des cirrhotischen Prozesses von besonderer Wichtigkeit sind. Des weiteren bildet die klinische Diagnose der beginnenden Cirrhose häufig ein schwieriges Problem. Man wird sich ferner bewußt sein müssen, daß man bei der Cirrhose nicht einer isolierten Lebererkrankung, sondern einer hepatolienalen Affektion gegenübersteht, bei der der Milzfaktor entsprechend zu berücksichtigen ist. Die Komplexität des Problems wird vervollständigt durch die Rückwirkungen, welche die Cirrhose bekanntlich auf den Verdauungstrakt, insbesondere auf Magen und Darm ausübt, Organe, die für die Blutbildung ebenfalls von Bedeutung sind.

Das *eigene Beobachtungsgut*, das unseren Untersuchungen zugrunde liegt, umfaßt 140 Cirrhosefälle der Züricher Mediz. Universitätsklinik aus den letzten 10 Jahren. Einen Hinweis auf die Häufigkeit des Vorkommens der *Laënnec*-schen Lebercirrhose bei uns möge die genaue Verarbeitung der ad exitum gekommenen Fälle der Jahre 1939 und 1940 durch *Wuhrmann* und *Constam* geben, die eine Gesamtzahl von 150 umfaßt. Eine statische Erfassung der klinisch diagnostizierten Cirrhosen stößt durch die Unsicherheit der Diagnosestellung besonders der inzipienten Fälle auf große Schwierigkeiten. Ferner konnten für unsere Zwecke die Cirrhosen ohne autoptische Bestätigung nur so weit berücksichtigt werden, als ihre Diagnose auf Grund des klinischen Befundes eindeutig war. Alle unsicheren Fälle wurden eliminiert. Ferner mußte eine große Zahl von Fällen ausgeschaltet werden, da infolge von Komplikationen keine eindeutigen Verhältnisse vorlagen.

Die Autopsien wurden durchwegs im Path.-Anat. Institut der Universität Zürich durchgeführt¹. Er ergibt sich hieraus der Vorteil einer einheitlichen Beurteilung des pathologisch-anatomischen Befundes.

Die Lebercirrhose wird nach *v. Meyenburg* definiert als ein *eigenartiger chronisch fortschreitender diffuser Prozeß in der Leber, der durch Parenchymschwund einerseits und Bindegewebsvermehrung und Neubildung von Leberzellen und Gallengängen andererseits zu einem tiefgreifenden Umbau des Lebergewebes führt und mit chronischer Entzündung einherzugehen pflegt*.

Es schien zweckmäßig, die Blut- und Knochenveränderungen der verschiedenen Formen der *Lebercirrhose* getrennt zu besprechen, da sie gewisse Besonderheiten erkennen lassen. Wir werden berücksichtigen:

1. *Die Laënnecsche Cirrhose*, die weitaus häufigste Form, und definieren sie mit *v. Meyenburg* per exclusionem als *jene Cirrhoseform, bei der die morphologischen und ätiologischen Merkmale der anderen Cirrhoseformen fehlen*.

Je nach dem Orgengewicht spricht man von atrophischen (unter 1400 g), normotrophischen (1400—1600 g) und hypertrophischen (über 1600 g) *Laënnecschen* Cirrhosen. Die alte Einteilung in eine atrophische (= *Laënnecsche*) und eine hypertrophische (= *Hanotsche*) Cirrhose ist mangels wesentlicher Unterscheidungsmerkmale allgemein verlassen worden.

2. *Die splenomegale Cirrhose*. Der anatomische Leberfund entspricht in der Regel demjenigen einer *Laënnecschen* Cirrhose, wobei nicht selten die hypertrophische Form vertreten ist. Im klinischen Verhalten weichen die splenomegalen Cirrhosen insofern von demjenigen der gewöhnlichen *Laënnecschen* Cirrhosen ab, als sie häufig mit einem über längere Zeit sich erstreckenden Ikterus einhergehen und nur selten Ascites aufweisen. Vielfach läßt sich bei diesen Fällen auch kein Alkoholismus nachweisen.

3. *Die Cirrhose bei Hämochromatose*. Auch hier findet man meist eine hypertrophische Cirrhose mit glatter Oberfläche. Das histologische Bild entspricht weitgehend demjenigen der *Laënnecschen* Form. Charakteristisch ist der rotbraune Farbton des Organes, der beim Liegenlassen an der Luft ins Blaugraue wechselt. Diese Färbung rührt bekanntlich von dem außerordentlichen Reichtum an eisenhaltigem Pigment her, das sich vorwiegend zwischen den Bindegewebsfasern, in den Leberparenchyminseln und in den *Kupfferschen* Sternzellen findet. Die Milz ist auffallenderweise häufig sehr pigmentarm.

Eine spezielle Berücksichtigung der Fett- und Pigmentcirrhose erübrigt sich, da es sich hierbei nur um *Laënnecsche* Lebercirrhosen mit einem über das übliche Maß hinausgehenden Fett- und Pigmentreichtum handelt.

Vom hämatologischen Standpunkte aus interessiert insbesondere auch eine *Klassifikation der Lebercirrhosen nach der Schwere*. Pathologisch-anatomisch hat sich die Stadieneinteilung nach dem Grad der Bindegewebsvermehrung in beginnende, mittelschwere und schwere Formen am besten bewährt (*Fiessinger*).

Der *beginnenden* Cirrhose entspricht histologisch das „stade insulaire“ von *Fiessinger*, gekennzeichnet durch eine Verbreiterung des Bindegewebes der *Glissonschen* Scheiden, wobei die Bindegewebsbezirke noch voneinander getrennt, inselartig im Lebergewebe verteilt sind. Der Läppchenaufbau bleibt im wesentlichen erhalten. Makroskopisch läßt sich dieses Stadium meist nicht erkennen. Beim *mittelschweren* Stadium dringen die Bindegewebsfasern

¹ Für die freundliche Überlassung der Sektionsprotokolle zur Einsichtnahme spreche ich auch an dieser Stelle Herrn Prof. *v. Meyenburg* (Direktor des Path.-Anat. Institutes der Universität Zürich) meinen besten Dank aus.

in stärkerem Maße in das Lebergewebe ein und treten miteinander in Verbindung. *Fiesinger* spricht deshalb von „stade interinsulaire“. Der Aufbau des Lebergewebes ist gestört. Das „stade annulaire“ der *schweren* Cirrhose zeigt das bekannte histologische Bild der vollentwickelten Lebercirrhose mit den ganz eigenartig angeordneten Bindegewebszügen und schweren Störungen des Aufbaues des Leberparenchyms.

Diese nach anatomischen Gesichtspunkten durchgeführte Stadieneinteilung läßt sich selbstverständlich nicht ohne weiteres auf die klinischen Verhältnisse übertragen, denn hier ist in erster Linie für die Schwere der Krankheit ausschlaggebend, in welchem Maße das funktionstüchtige Leberparenchym ausgeschaltet ist. Immerhin hat sich diese anatomische Stadieneinteilung doch auch für klinische Zwecke als gut verwertbar erwiesen, indem sie einen Anhaltspunkt für die Schwere des Leidens gibt.

Bei den klinischen Fällen läßt sich nach *Eppinger* eine Unterscheidung in *kompensierte* und *dekompensierte* Cirrhosen durchführen. Den ersteren dürfte in der Regel das insuläre und interinsuläre Stadium entsprechen, wobei zu erwähnen ist, daß sich das insuläre Stadium der beginnenden Cirrhose dem klinischen Nachweis jedoch sehr häufig entzieht bzw. nur vermutungsweise diagnostizieren läßt.

Bei unserem Versuch, die Veränderungen des Blutes und des Knochenmarkes mit der Schwere der Cirrhose zu vergleichen, werden wir so vorgehen, daß wir bei den autoptisch untersuchten Fällen die anatomische Stadieneinteilung zur Anwendung bringen, bei den nur klinisch beobachteten Fällen jedoch kompenzierte und dekompensierte Cirrhosen unterscheiden. Eine Beziehung auf die Dauer der Erkrankung, wie sie z. B. von *Fellinger* und *Klima* versucht wurde, ist unseres Erachtens nicht durchführbar, weil die anamnestischen Angaben viel zu ungenau sind.

I. Allgemeines über die Beziehungen von Leber und Milz zu Blut und Knochenmark.

Die engen Beziehungen zwischen Leber, Milz und Knochenmark erhellen schon aus der Tatsache, daß Leber und Milz im frühembryonalen Zustande als *Blutbildungsstätten* funktionieren. Auch postembryonal kennt man die *extramedulläre Blutbildung* in Leber und Milz. Wir erinnern an die myeloische Metaplasie bei Myelosen, Knochenmarkscarcinosen, Osteosklerosen, dann bei Kinderanämien, perniziöser Anämie (wo sie sich aber immer in mäßigen Grenzen hält), bei infektiösen Krankheiten u. a. Von *Wintrobe* wurden Blutbildungsherde in Leber und Milz auch bei Leberaffektionen verschiedener Natur mit makrocytärer Anämie beschrieben. Die Leber spielt aber nicht nur unter den Gesichtspunkten der extramedullären Myelo- und Erythropoese bei der Blutbildung eine Rolle. Sie greift auch in ihrer Funktion als *Depotorgan für das Antiperniciosaprinzip* in den Stoffwechsel desselben und damit auch in die Blutbildung ein. Inwieweit bei Leberkrankheiten, insbesondere bei Cirrhose, eine klinische Auswirkung dieser Tatsache entstehen kann, wird später erörtert werden.

Eine wichtige Rolle spielen Leber und Milz im Rahmen der *Blutmauserung*. Der physiologische Abbau der Erythrocyten erfolgt zur Hauptsache im reticuloendothelialen System von Leber und Milz. Dabei entstehen die bekannten Abbauprodukte des Hämoglobinmoleküls, Bilirubin und Eisen. Das letztere wird

normalerweise sofort wieder zum Hämoglobinaufbau verwendet, so daß es nicht zu histologisch nachweisbaren Eisenablagerungen kommt. Eisendepots in Leber und Milz, wie man sie in besonders hochgradigem Ausmaß bei der Hämochromatose kennt, sind Ausdruck einer Abscheidung überschüssigen oder nicht mehr verwertbaren Eisens. Wie sich der Vorgang des Erythrocytenunterganges abspielt, ob durch Hämolyse, Fragmentation oder Phagocytose, ist nicht sicher gestellt. Strittig ist auch die Frage, ob sich der Erythrocytenuntergang rein passiv abspielt (passive Hämolyse) oder ob Leber und Milz eine aktive Zerstörungsarbeit leisten (aktive Hämolyse). *Lauda* befaßt sich in kritischen Ausführungen eingehend mit diesem Problem und kommt zum Schluß, daß die Milz — die als aktives hämolytisches Organ in erster Linie in Frage käme — nur bereits im Abbau begriffene rote Blutkörperchen zerstört, daß es, mit anderen Worten, nur eine passive Milzhämolyse gibt. Normalerweise dürfte sich zwar der Blutzerfall in Form der Fragmentation der Erythrocyten in der Blutbahn abspielen, wobei dem reticuloendothelialen System insbesondere in Milz und Leber nur die Aufgabe der Schlackenauflösung zukommt. Unter gewissen pathologischen Bedingungen kann aber das Mitspielen einer aktiven Milzhämolyse kaum bestritten werden.

Für die Klinik ist schließlich die sehr wahrscheinlich auf *hormonalem* Wege erfolgende *Beeinflussung des Knochenmarks durch die Milz* von großer Bedeutung. *Die Milz hemmt alle drei blutbildenden Systeme.* Die unter pathologischen Verhältnissen durch gesteigerte Milzfunktion bewirkte Knochenmarkshemmung wird nach *Naegeli* mit *Hypersplenie* bezeichnet. Im Blut manifestiert sie sich durch Leukopenie, Anämie und Thrombopenie. Häufig wirkt sich der hemmende Einfluß der Milz im Einzelfalle nicht gleichmäßig auf das gesamte Knochenmark aus, sondern bevorzugt eines der drei Systeme. Dementsprechend resultieren Krankheitsbilder mit Überwiegen der Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie.

Daß die Milz schon unter physiologischen Bedingungen einen hemmenden Einfluß auf das Knochenmark ausübt, geht aus den Zeichen vermehrter Knochenmarkstätigkeit nach Splenektomie hervor. Neben einer nicht obligaten Polyglobulie treten nach der Entmilzung im peripheren Blut stets reichlich *Howell-Jolly-Körperchen*, häufig auch kernhaltige Erythrocyten auf. Die Resistenz der roten Blutkörperchen nimmt zu, wahrscheinlich infolge vermehrter Ausschwemmung jugendlicher, resistenterer Elemente. Weniger charakteristisch sind die Veränderungen, die sich im weißen Blutbild abspielen. Hyperleukocytosen nach Splenektomie sind beschrieben worden, stellen aber keineswegs einen konstanten Befund dar. Im Differentialbild findet man häufig eine Lymphocytose, gelegentlich eine Eosinophilie. Der Zustand des aufgehobenen bzw. verminderten Milzeinflusses auf das Knochenmark wird als A- bzw. *Hyposplenie* bezeichnet.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß das massenhafte Auftreten von *Howell-Jolly-Körperchen* nicht nur als Folge der Splenektomie, sondern auch bei *Milzatrophy* beobachtet wird. *Dünner* und *Gerald* haben erstmals auf die diagnostische Bedeutung dieses Symptoms hingewiesen. Wir selbst hatten Gelegenheit, bei mehreren Spruefällen auf diese Weise *intra vitam* eine Milzatrophy zu diagnostizieren, wobei die Sektion jeweils die Richtigkeit dieser Annahme bestätigte.

Ergänzend möchten wir noch auf die Rolle der Milz als Erythrocytendepot hinweisen. Nach Bedarf kann sie dasselbe in die Blutbahn entleeren und auf diese Weise unter Umständen zu Polyglobulie führen. Bekannt ist auch die durch Milzkontraktion bedingte Adrenalinpolyglobulie.

Es wurde oben auf die Rolle von Leber und Milz beim Vorgang des physiologischen Blutunterganges hingewiesen. Wenn auch anzunehmen ist, daß unter physiologischen Bedingungen Leber und Milz dabei eine vorwiegend passive Haltung einnehmen (passive Hämolyse), so kann doch kein Zweifel bestehen, daß sie unter gewissen pathologischen Bedingungen aktiv hämolytisch wirken und damit in hervorragendem Maße in den Vorgang der *Blutmauserung* eingreifen. Bei der Besprechung der Cirrhoseanämien werden wir uns noch eingehender mit der Blutmauserung zu befassen haben und insbesondere mit der Frage, ob eine erhöhte hämolytische Aktivität für gewisse Anämien verantwortlich gemacht werden kann. Wir möchten deshalb hier kurz auf die Methoden hinweisen, die uns einen Einblick in die Mauserungsgröße geben.

Den besten Aufschluß über die *Zerfallsgröße der Erythrocyten* gewinnt man durch die Bestimmung der Ausscheidung der Abbauprodukte des Hämoglobinkomplexes, des Urobilins im Stuhl. Wenn auch der Abbau zum Urobilin nicht den einzig möglichen Weg der Hämoglobinerstörung darstellt, so überwiegt er quantitativ doch derart, daß ein Rückschluß aus der ausgeschiedenen Urobilinemenge auf den Grad der Hämolyse erlaubt ist. Beim Gesunden beträgt die tägliche Urobilinausscheidung etwa 100–150 mg.

Schwieriger gestaltet sich die Erfassung der *Erythrocytenneubildung*. Die Beurteilung der Blutregeneration erfolgt in erster Linie durch die morphologische Untersuchung von Blut und Knochenmark. Man kennt das Auftreten basophiler und polychromatischer Erythrocyten als Zeichen einer überstürzten Knochenmarkregeneration. Genauere Anhaltspunkte gibt die Auszählung der vitalgranulierten Roten (Reticulocyten) insbesondere dann, wenn man die Reifungsreihe nach *Heilmeyer* berücksichtigt. Normalerweise beträgt die Zahl der Vitalgranulierten 7–12 $\frac{1}{100}$, wobei sich nur die Gruppen 3 und 4 (unvollständige Netzform, Körnchenform) im strömenden Blut vorfindet. In Fällen gesteigerter Neubildung treten die Vitalgranulierten in erheblich größerer Menge auf, wobei auch die Gruppen 1 und 2 erscheinen. Endlich gewinnt man durch die Untersuchung des Knochenmarks mittels Sternalpunktion wertvolle Aufschlüsse über dessen Regenerationstätigkeit. Bei den ad exitum gekommenen Patienten wird man auch den pathologisch-anatomischen Befund (Ausdehnung des Rotmarks) zur Beurteilung der Intensität der Erythropoese heranziehen.

II. Blut- und Knochenmarksveränderungen bei Lebercirrhosen.

Unter den hämatologischen Veränderungen, die bei den Cirrhosen in Erscheinung zu treten pflegen, stehen diejenigen der roten Blutzellen im Vordergrund. In der Mehrzahl der Fälle entwickelt sich im Verlaufe der Erkrankung, auch bei fehlendem Blutverlust, eine mehr oder weniger deutliche *Anämie*, die häufig einen hyperchrom-makrocytären, seltener auch einen perniziösen Typus aufweist. Ist das Krankheitsbild durch Blutungen kompliziert, so kann die Anämie einen sekundären Charakter annehmen. Nur in einer Minderzahl von

Fällen bleibt die Entwicklung einer Blutarmut dauernd aus, aber auch dann lassen sich mit großer Regelmäßigkeit an den Erythrocyten morphologische Veränderungen im Sinne einer Vergrößerung ihres Durchmessers (Makroplanie) nachweisen. Nicht so selten — es trifft dies hauptsächlich bei inzipienten Cirrhosen zu — findet man die Zahl roter Blutkörperchen gegenüber der Norm erhöht (Polyglobulie).

Es lassen sich demnach im wesentlichen folgende 5 Formen von Veränderungen des roten Blutbildes auseinanderhalten: 1. *Makrocytäre (meist hyperchrome) Anämie*. 2. *Makrocytose ohne Anämie*. 3. *Perniziöse Anämie*. 4. *Blutungsanämie*. 5. *Polyglobulie*.

Während die Störungen des roten Blutsystems durch das Vorkommen von Anämien erheblicheren Grades eine wichtige klinische Bedeutung erlangen können, spielen die zwar mit großer Regelmäßigkeit zu beobachtenden Veränderungen der weißen Blutzellen kaum mehr als eine gewisse diagnostische Rolle. So ist die *Leukopenie* bei unkomplizierten Cirrhosen eine fast obligate Erscheinung. Auf die diagnostische Bedeutung der *vergrößerten Monocytengranulation* hat insbesondere *Naegeli* aufmerksam gemacht.

Schließlich ist noch die *Thrombopenie* als ein häufiges hämatologisches Symptom der Cirrhose zu nennen. Die Verminderung der Plättchenzahl kann insofern bedeutungsvoll werden, als sie die Ursache oder zumindest Teilursache schwerer *hämorrhagischer Diathese* bilden kann.

In den folgenden Ausführungen werden wir nach einer kurzen Übersicht über die bisher erschienene Literatur vorerst die Blut- und Knochenmarksveränderungen der *Laënnecschen* Cirrhose, dann der splenomegalen Cirrhose und endlich der Hämochromatose besprechen. Eine besondere Berücksichtigung wird die Frage der Cirrhoseperniciosa finden, zumal es sich dabei um ein zur Zeit noch umstrittenes Problem handelt. Anf Grund unserer Beobachtung von zahlreichen einschlägigen Fällen glauben wir einen wesentlichen Beitrag zur Lösung dieser Frage liefern zu können.

1. Historischer Überblick.

Schon frühzeitig erweckten die hämatologischen Veränderungen bei Leberkrankheiten, insbesondere bei Lebercirrhose, das Interesse der Untersucher. Während anfänglich meist nur vereinzelte Beobachtungen den Publikationen zugrunde lagen, finden sich in der neueren Literatur mehrere Arbeiten, die sich auf ein ausgedehntes Krankengut berufen.

Als erster scheint *Gram* 1883 auf das Vorkommen von *Blutarmut* bei Lebererkrankungen hingewiesen zu haben. Schon ihm fiel der *vergrößerte Erythrocytendurchmesser* bei Ikterus und Lebercirrhose auf. Wenige Jahre später, 1889, fand *Hayem* bei einem Kranken mit hypertrophischer, alkoholischer Cirrhose eine *hyperchrome Anämie*, die er als *Perniciosa* ansprach. In der Folge wurden von verschiedener Seite Fälle mit perniziöser oder „perniciosa-ähnlicher“ Anämie bei Cirrhose mitgeteilt (*Perrin, Talley, Babonniez* und *Tixier, Roth, Remen*). Es fällt auf, daß in diesen ersten Arbeiten vielfach von einer perniziösen Cirrhoseanämie die Rede ist, zumal das Vorkommen einer echten Perniciosa bei bzw. infolge Lebercirrhose noch heute zur Diskussion steht. Aus den mitgeteilten Blutbefunden geht allerdings nicht immer einwandfrei hervor, ob es sich tatsächlich um perniziöse Anämien entsprechend unserer Begriffsfassung (s. S. 242) gehandelt hat.

Seit 1932 mehren sich die Mitteilungen über Blutveränderungen bei Lebercirrhosen und beziehen sich nun auch meist auf eine größere Anzahl von Krankenbeobachtungen. In

einer 1932 aus der *Naegelischen* Klinik Zürich erschienenen Arbeit befaßte sich *Masina* insbesondere mit den Veränderungen des leukocyitären Blutbildes. Er betonte das konstante Vorkommen von *Leukopenie*, die häufig mit *Monocytose* kombiniert ist, wobei die Monocyten meist eine *vergrößerte Granulation* aufweisen. Oft kommt es zu Anämien, die am häufigsten posthämorrhagisch, hypochrom, seltener „endogen-toxisch“ bedingt und dann öfters leicht hyperchrom und makrocytär sind. *Schulten* und *Malamos* untersuchten die Größenverhältnisse der Erythrocyten bei Leberkranken und fanden sehr oft eine Vergrößerung des Durchmessers.

Hervorzuheben ist eine größere Arbeit von *Fellinger* und *Klima* aus dem Jahre 1934, die sich auf ein Beobachtungsgut von 62 *Laënnecschen* und 8 splenomegalen Cirrhosen bezieht. Als wesentliches Ergebnis geht aus ihr hervor, daß in einem großen Prozentsatz von Lebercirrhosen, ohne exogenen Blutverlust, Anämien von mehr oder weniger deutlich hyperchromem Typus auftreten, und zwar erst in den späteren Stadien der Krankheit. Infolge häufig gefundener Steigerung des Farbstoffwechsels einerseits und meist vermehrter Erythropoese andererseits fassen die Autoren diese Anämien als hämotoxisch (vermehrter Blutkörperchenuntergang) bedingt auf. Daneben dürften nach ihrer Ansicht, besonders in vorgeschrittenen Stadien der Krankheit, auch myelotoxische Einflüsse eine Rolle spielen.

In Ergänzung der obenerwähnten Untersuchungen von *Schulten* und *Malamos* über die Größenverhältnisse der Erythrocyten bei verschiedenen Leberkrankheiten bearbeitete *Malamos* dieses Problem später nochmals eingehend. Bei Cirrhosekranken fand er einen mittleren Durchmesser von maximal $9,73 \mu$ bei wenig gesteigerter Variationsbreite. Das Erythrocytenvolumen war zum Teil stark vergrößert. Es fielen ferner auf deutlich ausgeprägte Makrocytose, häufig stark ovaläre Zellen und stark erhöhter Färbeindex.

Eppinger fand in etwa der Hälfte seiner Cirrhosefälle Anämien mit gelegentlich schubweisem Einsetzen, die er im wesentlichen als hämolytisch bedingt auffaßt.

Während in den älteren Hand- und Lehrbüchern der Hämatologie die Veränderungen des roten Blutbildes bei Lebercirrhose kaum Berücksichtigung fanden (vgl. z. B. das Lehrbuch von *Naegeli* 1931), erwähnt *Schulten* in seinem kürzlich erschienenen Lehrbuch der klinischen Hämatologie die Anämien bei Lebererkrankungen im allgemeinen und bei Cirrhosen im besonderen. Es wird auf die Vergrößerung des Erythrocytendurchmessers, oft auch des Volumens und auf die häufige Zunahme des Farbstoffgehaltes der roten Blutzellen hingewiesen.

1937 befaßte sich auch *Naegeli* in seinem Buch „Differentialdiagnose in der inneren Medizin“ eingehend mit den Blutveränderungen bei Lebercirrhosen: „Recht wichtig ist der Charakter der Erythropoese, der nicht selten zu runder Makroplanie mit leichter Hyperchromie führt, Zustände, die früher oft mit *Perniciosa* verwechselt worden sind. Mit zu dem Allerwichtigsten gehört die so häufig vorhandene Erniedrigung der neutrophilen Leukocyten, so daß dann auch die Gesamtzahl der weißen Blutzellen meist andauernd deutlich erniedrigt ist. Für den genaueren Kenner der Blutmorphologie ist der hohe Prozentsatz der Monocyten ein Verdachtsmoment, und dies um so mehr, wenn die Monocyten, wie das bei Leberaffektionen und ganz speziell bei den Cirrhosen vorkommt, eine ungewöhnlich grobe Granulierung aufweisen, Befunde, die ich seit über 20 Jahren sehr beachte und die in dreiviertel der klinischen Cirrhosefälle vorliegen. Die Neutrophilen zeigen oft Vakuolen im Protoplasma, ein Befund, der bei vielen hepatocellulären Schädigungen recht häufig vorkommt. Es kann daher keinem Zweifel unterliegen, daß heute für eine relativ frühe Erkennung einer Cirrhose die genaue Erhebung des Blutbefundes mit von der größten Bedeutung ist.“

Aus der französischen Literatur ist eine Arbeit von *Benhamou* und *Nouchi* zu erwähnen. Auch diese Autoren fanden bei ihren Cirrhosekranken häufig Anämien entweder vom hyperchrom-makrocytären oder vom hypochrom-mikrocytären Typus. Im Knochenmark stellten sie bei beiden Formen eine vermehrte Erythropoese fest. Als einen weiteren Typus der Blutveränderungen bei Lebercirrhosen heben *Benhamou* und *Nouchi* die *Polyglobulie* hervor, die nach ihren Erfahrungen meist mit einer Hyperchlorhydrie des Magensaftes einhergeht.

Ein sehr reges Interesse wurde auch von amerikanischer Seite dem Problem Lebererkrankung und Anämie entgegengebracht, was aus dem Erscheinen zahlreicher Arbeiten hervorgeht. Neben den morphologischen Veränderungen des roten Blutbildes finden die Beziehung zur perniziösen Anämie und das Verhalten bei Lebertherapie besondere Berücksichtigung.

1923 berichtete *Cheney* über Blutuntersuchungen bei 23 Fällen von Lebercirrhosen des *Laënnecschen* Typus und bei 34 Fällen anderweitiger Leberaffektionen. Durchwegs konnte er eine Anämie meist mäßigen Grades mit einem mittleren Erythrocytendurchmesser von $8,3\mu$ beobachten. Aus dem gleichen Jahre datiert eine Publikation von *van Duyn*, in welcher er über einen Fall von Lebercirrhose mit hyperchromer Anämie perniziösen Charakters referiert. Bei 3 Patienten mit Lebererkrankungen (diffuse chronische und akute Hepatitis, fragliche alkoholische Cirrhosen und Cirrhose mit akuter Hepatitis) bestanden makrocytäre Anämien. Unter 28 reinen Cirrhosefällen endlich fanden sich 5 mit einer Anämie vom makrocytären Typus. An einem größeren Beobachtungsgut von 43 Leberkranken, über welches *Wintrobe* und *Shumacker* berichten, betrug die Zahl der Fälle mit Makrocytose 11, d. h. 25%. Zu einem außerordentlich hohen Prozentsatz (91,9) makrocytärer Blutbilder kommen *Rosenberger* und *Walters* (1936) auf Grund von Untersuchungen an 67 Fällen akuter, subakuter und chronischer Leberaffektionen. Das Hauptkontingent bilden Lebercirrhosen (48 Fälle), daneben figurieren toxische Hepatitis (7 Fälle), akute gelbe Leberatrophie (3 Fälle) Pankreaskopfcarcinom mit Verschlußikterus (3 Fälle), metastatisches Lebercarcinom (3 Fälle). Von den 48 Lebercirrhosen gingen 43 mit einer makrocytären Anämie einher, was einem Hundertsatz von 89,7 entspricht. Das Erythrocytenvolumen schwankte bei diesen Fällen zwischen $75,4$ und $142,5\mu^3$ bei einem Mittel von $110,8\mu^3$. Auf das Vorkommen von Spontanremissionen wird hingewiesen. Auch bei den 7 Fällen mit toxischer Hepatitis, von welchen nur 2 anämisch waren, fand sich eine Makrocytose, das Erythrocytenvolumen war hier jedoch weniger stark vergrößert als bei Cirrhosen ($100,6$ — $107,8\mu^3$). Die Patienten mit Pankreaskopf- und metastatischen Lebercarcinomen waren alle hyperchrom anämisch. Der Fall mit akuter gelber Leberatrophie zeigte ebenfalls eine deutliche Makrocytose.

Über Lebertherapie bei Cirrhose berichtet *Goldhammer* (1934) auf Grund eines operativ bestätigten Falles mit perniziösem Blutbild und erhaltener Salzsäuresekretion. Auf intravenöse Extraktbehandlung erfolgte ein Ansprechen der Anämie wie bei kryptogenetischer Perniciososa.

Sehr beachtenswert ist eine Arbeit von *Wintrobe* aus dem Jahre 1936. Unter 132 Fällen verschiedener Leberaffektionen fanden sich in 77,3% Anämien, die, abgesehen von den Fällen mit Hämorrhagien oder mit infektiösen Komplikationen, entweder normocytär (30,3%) oder makrocytär (32,6%) waren, wobei die letzteren hauptsächlich bei lang dauernden Leberaffektionen, und zwar insbesondere bei Cirrhosen, auftraten. Nach der Auffassung des Autors sind diese makrocytären Formen, die gelegentlich einen schubweisen Verlauf mit Spontanremissionen und Rückfällen zeigen können, ähnlich, wenn nicht sogar identisch mit Perniciososa. Entsprechend der Beobachtung *Goldhamers* fand auch *Wintrobe* eine gute Ansprechbarkeit dieser Anämien auf Lebertherapie.

Unter 48 Cirrhosefällen sahen auch *Isaacs* und *Walters* auffallend zahlreiche (43) mit makrocytärer Anämie, die ebenfalls Spontanremissionen und Ansprechbarkeit auf Lebertherapie zeigten. Erfolgreiche Leberbehandlung wird ferner von *Sturgis*, *Goldhammer* und *West* erwähnt.

Von weit geringerem Umfange ist die Literatur über die Veränderungen des Knochenmarkes bei Lebererkrankungen.

Unter den ausschließlich *pathologisch-anatomischen Arbeiten* sind diejenigen von *Schur* und *Levy* (1900), *Zyppin*, *Bleichröder*, *Röfle*, *Rossier*, *Fellinger* und *Klima* sowie *Döhnert* und *Tischendorf* zu nennen. Diese Untersuchungen resultierten im wesentlichen in der Feststellung, daß bei Lebercirrhosen sehr häufig eine *erythropoetische Reaktion* des Knochenmarks eintritt, die sich in einer Umwandlung des normalen Fettmarkes in rotes Zellmark manifestiert.

Eine Vertiefung unserer Knochenmarkskennntnisse verdanken wir der intravitalen *Sternalmarkpunktion*. Die bereits pathologisch-anatomisch gemachte Feststellung einer häufigen Vermehrung der Erythropoese konnte im allgemeinen bestätigt werden. Darüber hinaus ergaben sich eine Reihe neuer wichtiger Befunde.

Nach *Rohr* ist die Erythropoese bald hypo-, bald hyperplastisch. Eine sehr starke Erythroblastenvermehrung kann hauptsächlich bei Fällen beobachtet werden, die durch Blutungen kompliziert sind. Die vielfach großen Erythroblasten zeigen häufig ein basophiles Protoplasma. Oft sind auch die phagocytierenden Reticulumzellen vermehrt.

Klima fand regelmäßig eine Vermehrung der Erythroblasten mit oft mangelhaft ausgereiften Kernen. *Tischendorf* beschreibt bei Cirrhosen ohne Ascites eine starke retikuläre Hyperplasie bei lebhafter Erythropoese, bei solchen mit Ascites außerdem eine reaktive myeloische Zellbildung. Eine Knochenmarkshyperplasie fanden auch *Benhamou* und *Nouchi*, mit einer Inversion der Beziehung Granulocyten-Erythroblasten zugunsten der letzteren. *Falzoj* erwähnt ebenfalls das Vorkommen erythroblastischer Hyperplasie.

2. Laënnec'sche Lebercirrhose.

Zum Ausgangspunkt unserer Darstellung wählen wir die Beschreibung der hämatologischen Veränderungen bei Lebercirrhosen des *Laënnec'schen* Typus, weil die hier erhobenen Befunde die Grundlage für das Verständnis der Blut- und Knochenmarksveränderungen der übrigen Cirrhoseformen bilden. Entsprechend unseren allgemeinen Ausführungen über die Hämatopoese bei Lebercirrhosen beanspruchen die Störungen der Erythropoese (Anämien) und der Thrombopoese (Thrombopenie) sowie die Erscheinungen hämorrhagischer Diathese vom klinischen Standpunkte aus das Hauptinteresse.

Die Häufigkeit des Auftretens *anämischer Zustände* bei Lebercirrhosen wird im allgemeinen eher unterschätzt. Nach den Erfahrungen *Eppingers* geht rund die Hälfte aller Cirrhosen mit Blutarmut einher. Amerikanische Statistiken weisen eine noch größere Häufigkeit auf. So fanden *Wintrobe* in 84%, *Rosenberg* und *Walters* sogar in 89% der Fälle eine Anämie. Die angeführten Zahlen schließen die blutungsbedingten Anämien ein. Unter den 62 von *Fellinger* und *Klima* zusammengestellten Cirrhosen des *Laënnec'schen* Typus ohne nachweisbaren Blutverlust gingen 40 mit Anämie einher, was einem Hundertsatz von rund 65 entspricht. Wurden nur die vollentwickelten Cirrhosen berücksichtigt, so zeigten sogar 80% der Patienten eine deutliche Anämie.

Die Schwierigkeit einer genauen statistischen Erfassung der Häufigkeit von Anämien liegt in dem Umstand begründet, daß die Lebercirrhosen zunehmender Schwere auch in vermehrtem Maße zu Blutarmut neigen. Die Statistik wird dementsprechend durch die Zusammensetzung des Beobachtungsgutes in bezug auf das Cirrhosestadium stark beeinflußt, was auch aus den angeführten Zahlen von *Fellinger* und *Klima* deutlich hervorgeht.

Unter unserem gesamten Beobachtungsgut von 140 hämatologisch verarbeiteten *Laënnec'schen* Cirrhosen fanden sich 86 mit einer deutlichen Anämie. Davon waren 23 blutungsbedingt. Bei 63 konnte kein Blutverlust nachgewiesen werden.

a) Makrocytäre Anämie.

Die nicht durch Blutverlust bedingte Cirrhoseanämie ist durch eine meist hyperchrome Makrocytose der Erythrocyten charakterisiert. Diese Eigenschaft des Blutbildes gab vielfach zu Verwechslungen mit der perniziösen Anämie Anlaß. Dem geübten Untersucher bietet die Unterscheidung des beiden Blutbilder aber keine Schwierigkeit. Während die makrocytäre Cirrhoseanämie morphologisch durch die runde Makroplanie der Erythrocyten gekennzeichnet ist, bilden die elliptischen Megalocyten das Charakteristikum der perniziösen Blutbildes. Auch die Knochenmarksbefunde der beiden Anämieformen verhalten sich verschieden. Diese Trennung der makro- und megalocytären Anämien wird insbesondere von den amerikanischen Autoren nicht durchgeführt. Sie verwenden den Begriff des Megalocyten nicht und sprechen auch bei der Perniciosa von einer „macrocytic anemia“. Aus diesem Umstande erklärt sich die in den Ar-

beiten amerikanischer Untersucher immer wieder auftretende Tendenz, die makrocytäre Cirrhoseanämie zu Unrecht mit der perniziösen zu identifizieren.

Die makrocytäre Cirrhoseanämie ist nur *selten schwer*. Eine hochgradige Blutarmut wird in der Regel nur nach abundanten Blutungen und bei der perniziösen Anämieform beobachtet. Häufig kann ein gewisser Parallelismus zwischen Grad der Anämie und Schwere des cirrhotischen Prozesses festgestellt werden. Eine strenge Übereinstimmung besteht aber nicht. Nicht selten findet man auch bei fortgeschrittenen Cirrhosen nur eine leichte Anämie. Inzipiente Fälle zeigen meist keine Blutarmut, gelegentlich sogar Polyglobulie. Eine Eigentümlichkeit der makrocytären Anämie beruht auf ihrem gelegentlich zu beobachtenden *schubweisen Verlauf*. Rezidive und Remissionen können innerhalb kurzer Fristen aufeinanderfolgen.

α) Blutbefunde.

Rotes Blutbild. Der meist *hyperchrome Charakter* der Anämie resultiert aus der verhältnismäßig stärkeren Verminderung der Erythrocyten als des Hämoglobingehaltes. Die *Zahl der roten Blutkörperchen* bewegt sich in der Mehrzahl der Fälle zwischen 3 und 4 Millionen pro cmm. Eine Verminderung der Erythrocyten unter 3 Millionen ist nicht häufig, unter 2 Millionen selten. Die Hyperchromie ist meist nur mäßig stark ausgeprägt, entsprechend einem Färbeindex zwischen 1,1 und 1,3. Werte bis zu 1,5 kommen aber vor. In der Regel steigt der Färbeindex mit der Schwere der Anämie. Bei leichten Anämien findet man gelegentlich einen Färbeindex um 1. Hypochrom ist die nicht durch Blutungen bedingte Cirrhoseanämie wohl nur ausnahmsweise. Vielfach dürfte in derartigen Fällen ein Blutverlust doch bestanden und sich dem Nachweis entzogen haben.

Die *Makrocytose*. Nachdem *Gram* wohl als erster auf die Zunahme der Erythrocytengröße bei Leberaffektionen aufmerksam geworden war, wurde diese Veränderung der roten Blutkörperchen insbesondere bei Lebercirrhose später wiederholt bestätigt. Der geübte Untersucher erkennt die Makrocyten im mikroskopischen Bilde ohne weiteres. Im Zweifelsfalle gewinnt man durch einen Vergleich des fraglichen Präparates mit einem normalen Blutausschlag leicht Aufschluß über die Größenverhältnisse.

Der Makrocyt zeichnet sich, abgesehen von seiner Größe, durch die runde Form und die gute Hämoglobinfüllung aus. Er ist ausgesprochen oxyphil und unterscheidet sich dadurch von den jugendlichen, polychromatischen, ebenfalls großen Erythrocyten, die man bei lebhafter Regeneration antrifft. Unschwer lassen sich die Makrocyten auch gegenüber den Megalocyten der perniziösen Anämie abgrenzen, indem die letzteren eine elliptische Form aufweisen (s. Abb. 1).

Das rote Blutbild der in Rede stehenden Anämie weist keine gleichmäßige Makrocytose sämtlicher Erythrocyten auf. Stets finden sich auch normal große Blutkörperchen und Mikrocyten. Da insbesondere die letzteren jedoch an Zahl stark zurücktreten, ist die Anisocytose wenig ausgeprägt. Poikilocyten treten nur selten auf. Auch polychromatische und basophil punktierte Elemente kommen nur spärlich vor. Erythroblasten werden nur ausnahmsweise beobachtet. Die *Peticulocyten* (vitalgranulierten Erythrocyten) sind fast durchwegs gegenüber der Norm leicht vermehrt. Bei unseren Fällen fanden wir am häufigsten Werte zwischen 10 und 30%. Eine Abhängigkeit der Reticulocytenzahl von der Schwere der Anämie besteht im allgemeinen nicht. Die Aufstellung von Reifungsreihen nach *Heilmeyer* läßt nach unseren Erfahrungen eine deutliche Verschiebung nach der unreifen Seite vermissen.

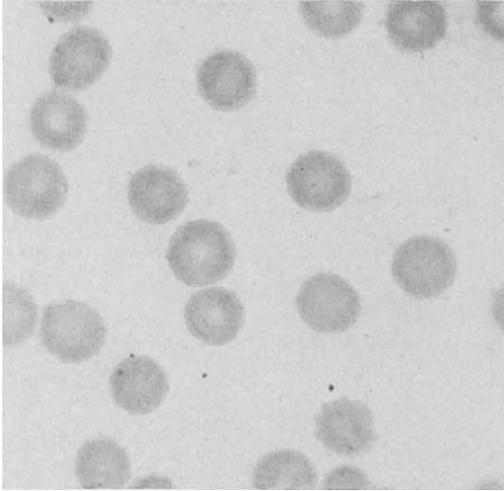


Abb. 1a.

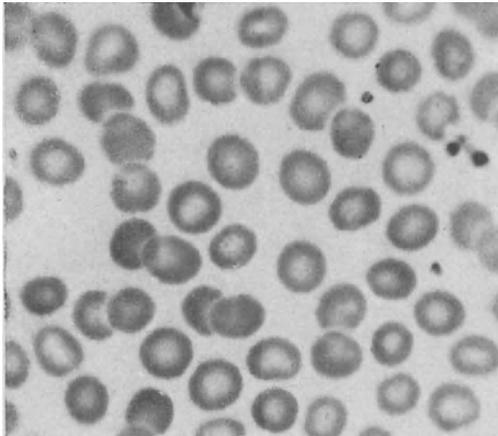


Abb. 1b.

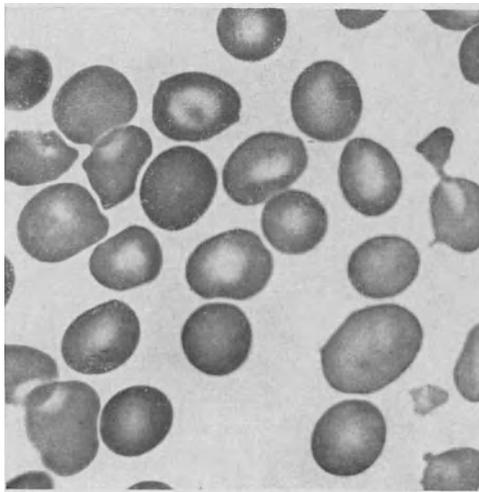


Abb. 1c.

Die *Erythrocytenmessung* ergibt Makrocyten bis zur Größe von $12\ \mu$ im Durchmesser (*Holler* und *Kudelka*, eigene Beobachtungen). *Gamna* fand bei schweren Cirrhosen bis zu 40 bis 50% der Erythrocyten mit einem Diameter von über $9\ \mu$. Entsprechend dem Überwiegen der makrocytären Elemente ist der *mittlere Durchmesser* der Erythrocyten meist *beträchtlich vergrößert*. *Gram* beobachtete einen Maximalwert von $8,9\ \mu$, *Malamos* einen solchen von $9,73\ \mu$. Als Maß der Anisocytose wird häufig die *Variationsbreite* angegeben. Sie ist meist nur mäßig erhöht. *Malamos* fand im Mittel $3,9\ \mu$ gegenüber $2,68\ \mu$ in der Norm und 4 bis über $6\ \mu$ bei der perniziösen Anämie.

Die Bestimmung sowohl des mittleren Durchmessers als auch der Variationsbreite vermag nur einen ungenügenden Einblick in die Größenverhältnisse der Erythrocyten zu geben, da die Verteilung der Zellen in den einzelnen Größenklassen nicht zum Ausdruck kommt. Die beste Methode der Darstellung der Erythrocytengröße ist die allerdings sehr zeitraubende Aufstellung von *Price-Jones-Kurven*. Im allgemeinen wird entsprechend der Makrocytose ohne stärkere Mikrocytose eine Verschiebung der Kurve nach rechts angegeben (*Goodhart*, *Perelli*, *Malamos* u. a.).

Abb. 2 zeigt eine Reihe von *Price-Jones-Kurven* von Fällen leichter bis mittelschwerer makrocytärer Cirrhoseanämie. Gegenüber der Normalkurve sind sie

Abb. 1 a—c. a) Makrocytäres rotes Blutbild bei *Laënnec'scher* Lebercirrhose. b) Normales rotes Blutbild. c) Megalocytäres Blutbild (kryptogenetische Perniciosa).

flacher und breiter, das Maximum liegt um 8μ oder darüber, die Basis ist nach rechts verschoben.

Weißes Blutbild. Die *Laënnecsche* Cirrhose führt *unabhängig vom Bestehen oder Fehlen einer Anämie* zu *charakteristischen Veränderungen des weißen Blutbildes*, auf die hier im Zusammenhange näher eingegangen werden soll.

Die Leukocytenzählung ergibt in der Mehrzahl der Fälle — entzündliche Komplikationen ausgeschlossen — eine deutliche *Tendenz zu Leukopenie*. Werte zwischen 6000 und 4000 werden am häufigsten gefunden. Eine gewisse Parallele zwischen Schwere der Cirrhose und Grad der Leukopenie ist unverkennbar. Andererseits besteht auch eine Beziehung zur Anämie, indem die ausgesprochensten

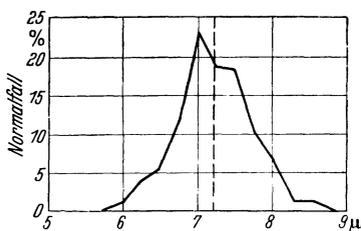


Abb. 2a.

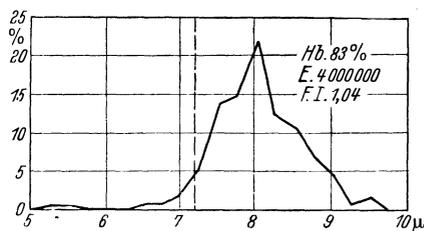


Abb. 2b.

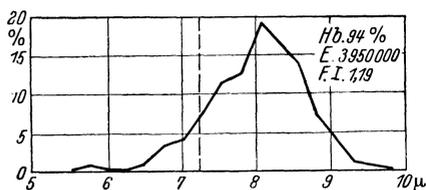


Abb. 2c.

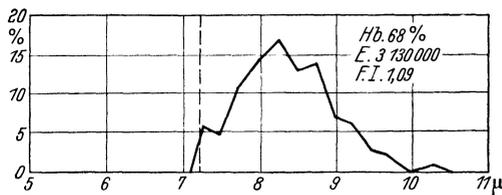


Abb. 2d.

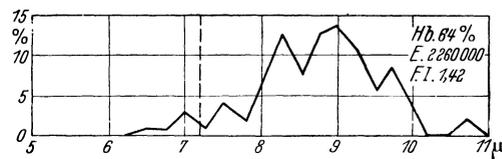


Abb. 2e.

Abb. 2 a—e. Price-Jones-Kurven. a) Normalfall. b) Makrocytose. c) Leichte makrocytäre Anämie. d) Mittelschwere makrocytäre Anämie. e) Schwere makrocytäre Anämie.

Leukopenien bei den schwer anämischen Fällen vorkommen. Ascitesbildung scheint die Leukocytenzahl nicht zu beeinflussen. Inwieweit die Leukopenie in Abhängigkeit zu der bei Cirrhose häufig vorhandenen Milzvergrößerung steht, läßt sich schwer beurteilen. *Masina*, der dieser Frage speziell nachgegangen ist, fand keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Grad der Leukopenie und der Größe bzw. dem Gewicht der Milz, eine Feststellung, die wir bestätigen können.

Im Differentialbild der Leukocyten fällt die mit großer Regelmäßigkeit vorhandene leichte *prozentuale* Vermehrung der Stabkernigen auf. Werte zwischen 20 und 30% sind am häufigsten¹.

Bei anämischen Fällen können Myelocyten in vereinzelten Exemplaren im peripheren Blut gefunden werden. Die Eosinophilen und Basophilen zeigen keine charakteristischen Veränderungen. Gelegentlich besteht eine leichte Eosinophilie (bis zu 10%) ohne ersichtliche Ursache. Auch die Monocytenprozentzahl zeigt kein konstantes Abweichen von der Norm. Neben normalen Zahlen kommen

¹ Wir zählen alle Neutrophilen als stabkernig, die keine deutliche fadenförmige Kernsegmentierung aufweisen mit Ausnahme der durch Projektion vorgetäuschten „Pseudostabkernigen“. Bei dieser Definition des Stabkernigen erhält man einen Normalwert von durchschnittlich 15%.

sowohl Verminderung als auch Vermehrung vor. Die Lymphocyten sind nach *Masina* oft leicht vermehrt, meist normal, seltener vermindert. Wir können diese Befunde nicht voll bestätigen, indem wir in der Mehrzahl der Fälle sowohl eine relative wie auch absolute *Lymphopenie* mäßigen Grades sahen. Daneben fanden sich auch normale Werte und selten Lymphocytosen bis zu 40–50%. Die letzteren bilden jedoch die Ausnahme und betreffen meist ausgesprochen leukopenische Fälle.

In qualitativer Hinsicht weisen die Monocyten typische Veränderungen auf, nämlich *vergrößerte Granulation* (Abb. 3). *Masina* ist auf Veranlassung *Naegelis* dieser Trage speziell nachgegangen und fand stets bei mehr als der Hälfte aller Monocyten pathologisch grobe Granula, wobei dieselben in den altkernigen Monocyten am häufigsten waren.

Auf die regelmäßig vorhandene leichte Linksverschiebung der Neutrophilen wurde bereits hingewiesen. Eine Tendenz zu Übersegmentierung ließ sich bei wenigen unserer Fälle nachweisen. Vakuolisierung des Protoplasmas der Neutrophilen findet sich ziemlich häufig. Die Vakuolen sind gewöhnlich klein, spärlich und nur in vereinzelt Zellen vorhanden.

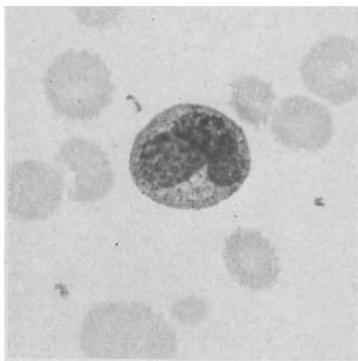


Abb. 3. Vergrößerte Monocytengranula
(*Laënnec'sche* Lebercirrhose).

Die normale *Reaktionsfähigkeit des weißen Blutbildes auf entzündliche Komplikationen* bleibt erhalten. Pneumonien Cholecystitiden usw. können zu ganz erheblichen Leukocytosen führen. Tuberkulose bewirkt, wie üblich, keine Leukocytosenvermehrung. Lymphopenie ist hier die Regel. Im Gefolge stärkerer Blutverluste sieht man häufig mäßige Leukocytosen, desgleichen bei apoplektischen Insulten. Auch im Coma hepaticum besteht meist eine Leukocytose mit

Neutrophilie und starker Linksverschiebung (s. S. 229). Da bei unkomplizierten Lebercirrhosen eine Vermehrung der weißen Blutzellen nie vorkommt, kann *beim Bestehen einer Leukocytose mit Sicherheit auf eine hinzugetretene Komplikation geschlossen werden.*

Auf das Verhalten der *Thrombocyten* werden wir weiter unten im Kapitel über die hämorrhagische Diathese und Blutungsanämie zu sprechen kommen.

β) Knochenmarksbefunde.

Die Kenntnisse der Knochenmarksveränderungen bei Lebercirrhosen stützen sich auf die Ergebnisse einerseits der pathologisch-anatomischen und andererseits der intravitalen Untersuchung mittels der Sternalpunktion. Der Wert der autoptisch erhobenen Befunde beruht vornehmlich darauf, daß sie einen Aufschluß über das Verhältnis von Fettmark zu Rotmark, d. h. über die Ausdehnung des hämatopoetisch aktiven Markanteils geben, während die zellmorphologische Beurteilung, sei es an Schnitt-, sei es an Ausstrichpräparaten, infolge der sehr rasch einsetzenden postmortalen Veränderungen auf Schwierigkeiten stößt. Die Vorteile, welche die bioptischen Knochenmarksuntersuchungen in bezug auf die Erkennung feinerer Strukturveränderungen der Markelemente bietet, ist hinlänglich bekannt und braucht deshalb nicht näher hervorgehoben zu werden. Es ist selbstverständlich, daß eine vergleichende Berücksichtigung sowohl der

pathologisch-anatomischen als auch der Sternalpunktionsbefunde den bestmöglichen Einblick in die Knochenmarksveränderungen gestattet.

a) Pathologisch-anatomische Untersuchungen. Wie aus den ziemlich zahlreichen pathologisch-anatomischen Untersuchungen übereinstimmend hervorgeht, zeichnet sich die Lebercirrhose ohne Berücksichtigung der klinisch-hämatologischen Befunde ganz allgemein durch eine auffallend häufige *Vermehrung des Rotmarkes*, d. h. des erythropoetischen aktiven Markanteils in den langen Röhrenknochen aus.

Die ersten entsprechenden Beobachtungen scheinen von *Schur* und *Loewy* sowie *Zyplikin* zu stammen. Sie sprechen von einer Vermehrung des „Lymphoidmarkes“ in den Röhrenknochen. *Bleichröder* fand unter 13 Cirrhosefällen 12mal eine Umwandlung des normalen Fettmarkes in rotes Zellmark in mehr oder minder großer Ausdehnung. An Hand eines großen Untersuchungsmaterials von 100 Fällen beobachtete *Rößle* bei atrophischer Cirrhose 27mal rote und graurote Hyperplasie des Knochenmarks und 4mal gemischtes Mark, bei hypertrophischer Form 25mal Hyperplasie, 3mal gemischtes und 2mal braunes Mark. Nach den Erfahrungen *Rößles* sind Cirrhosen mit Milzvergrößerungen von über 200 g 3mal häufiger mit Knochenmarkshyperplasie verbunden als Fälle mit einem Milzgewicht unter 200 g.

In einer eingehenden Studie beschäftigte sich *Rossier* aus dem Institut von *Askanazy* mit den Knochenmarksveränderungen bei Lebercirrhose und fand sogar in etwa 90% der Fälle ein hyperplastisches Mark, beruhend auf einer myeloblastisch-erythroblastischen Reaktion.

Mit Recht wird man die Frage aufwerfen, ob diese Markhyperplasie in einem kausalen Konnex mit der Leberaffektion stehe oder ob sie nicht vielmehr eine unspezifische Reaktion auf konkomitierende Einflüsse darstelle, wobei in erster Linie an die bei schweren Cirrhosen sozusagen stets vorhandene kardiale Dekompensation zu denken wäre. Es wird sich später Gelegenheit bieten, diesen Fragenkomplex eingehend zu erörtern, einstweilen sei festgehalten, daß vergleichende pathologisch-anatomische Knochenmarksuntersuchungen bei verschiedenen Krankheitszuständen durchaus im Sinne eines engen Zusammenhanges zwischen Leberaffektion und Knochenmarkshyperplasie sprechen.

Döhnert und *Tischendorf* haben bei 288 Fällen verschiedenster Erkrankungen (Tuberkulose, Tumoren, Herz- und Gefäßkrankheiten, Leberaffektionen) vergleichende pathologisch-anatomische Knochenmarksuntersuchungen vorgenommen. Dabei zeigte sich, daß die Lebererkrankungen hinsichtlich der Knochenmarkshyperplasie durchaus eine Sonderstellung einnehmen, indem sie als einzige der untersuchten Krankheitsgruppen in über 50% der Fälle reichlich Rotmark im Oberschenkelschaft aufwiesen.

Die bisher von pathologisch-anatomischer Seite mitgeteilten *histologischen* Knochenmarksbefunde besitzen aus den früher erwähnten Gründen nur einen bedingten Wert. Es kommt hinzu, daß genügende Paralleluntersuchungen zwischen dem pathologisch-histologischen Aufbau des Knochenmarkes und den klinisch-hämatologischen Befunden fehlen. Die vergleichende Berücksichtigung des Blutbildes ist aber für das Verständnis der Markveränderungen unerläßlich. Wir beschränken uns deshalb auf die Anführung einiger Befunde, die uns von Interesse erscheinen. Es ist in diesem Zusammenhange die schon oben zitierte Arbeit von *Döhnert* und *Tischendorf* zu nennen, in welcher die Blutzellenbildung im Oberschenkel bei Lebercirrhose Berücksichtigung findet. Die genannten Autoren beobachteten einerseits Veränderungen im Sinne einer serös-hämorrhagischen Entzündung (Hyperämie), Öffnung der Gefäßbahn, Austritt von Flüssigkeit und Zellen in das Markgewebe und andererseits regressiv-proliferative Vorgänge (Desmolyse und Zellneubildung). Die Proliferation zeigte zum Teil vorwiegend erythroblastischen (besonders bei Fällen mit Blutungen und Kreislaufinsuffizienz), zum Teil vorwiegend myeloblastischen Charakter (bei

komplizierenden Infekten). Bei allen Fällen fanden sich einheitlich Erythro- und Pigmentophagen und auffallend reichlich Eosinophile und erythroblastische Herde. Das Vorkommen von Erythrophagocytose wird auch von *Peabody* und *Bronn* erwähnt.

Die Angaben über den Megakaryocytengehalt sind wechselnd. Nach *Rossier* sind die Knochenmarksriesenzellen insbesondere bei splenomegalen Cirrhosen vermindert, nach *Döhnert* und *Tischendorf* hingegen durchwegs in normaler Zahl vorhanden.

Über den Eisengehalt des Knochenmarks bei Lebercirrhosen finden sich nur vereinzelte Mitteilungen. Ein vermehrtes Vorkommen eisenhaltigen Pigments wird von *Bleichröder* erwähnt. *Röfle* beschreibt unter 100 Fällen 5mal eine mit bloßem Auge erkennbare Hämosiderose. Geringe Hämosiderose wird auch von *Rossier* in 22 von 24 Fällen *Laënnec'scher* Cirrhose angegeben.

b) Ergebnisse der intravitalen Markuntersuchungen mittels Sternalpunktion. Die von pathologisch-anatomischer Seite gemachte Feststellung einer meist vorhandenen Knochenmarkshyperplasie mit vorwiegender Beteiligung des erythroblastischen Anteils findet durch die Ergebnisse der Sternalpunktion eine vielfache Bestätigung (*Tischendorf*, *Benhamou* und *Nouchi*, *Klima* u. a.). Nach *Rohr* besteht ein hyperplastisch-erythroblastisches Mark insbesondere bei Fällen, die mit Blutungen kompliziert sind oder eine hämolytische Komponente aufweisen. Cirrhosen ohne Blutverlust zeigen hingegen oft ein hypoplastisches Mark mit starker Ausdehnung des Fettanteils. Das Vorkommen von Fettmark wird auch von *Naegeli* betont. In qualitativer Beziehung zeigen sich Veränderungen der Erythropoese im Sinne einer Verschiebung nach der unreifen Seite mit mangelhafter Kernreifung, lockerer Chromatinstruktur und Auftreten breit-leibiger, stark hämoglobinhaltiger Normoblasten (*Klima*). *Rohr* beschreibt das Vorkommen großer basophiler Erythroblasten, *Tischendorf* findet reichlich Proerythroblasten, zahlreiche Mitosen und Kernsprössung der Normoblasten. Weniger eindrucklich sind die Veränderungen der myeloischen Knochenmarkselemente. Nach *Tischendorf* führt Ascitesbildung zu reaktiver myeloischer Zellbildung und häufiger Vakuolisierung der Myelocyten als Zeichen toxisch-degenerativer Vorgänge. Übereinstimmend wird von fast allen Untersuchern eine mehr oder minder starke *retikuläre Hyperplasie* beschrieben, welche insbesondere die phagocytierenden Makrophagen betrifft.

Wir verfügen über Sternalmarksbefunde von 12 Fällen mit *makrocytärer Cirrhoseanämie*. Es handelt sich durchwegs um fortgeschrittene Stadien der Lebererkrankung. Bei den 10 ad exitum gekommenen Fällen bestand eine annuläre Cirrhose.

Die Punktion ergab fast durchwegs reichlich grau- bis gelblichrotes Mark mit mehr oder weniger reichlichem Fettgehalt. Die Schnittpräparate zeigen ein zellreiches Mark mit wechselndem Fettgehalt (s. Abb. 4).

Die Ausstrichpräparate lassen fast ausnahmslos eine deutliche *Erythroblastose* mit einem Erythroblastenanteil zwischen 50 und 100% erkennen. Häufig finden sich Erythroblastennester. Nur in der Minderzahl der Fälle beträgt der erythroblastische Anteil weniger als 50%. Das Hauptkontingent der Erythroblasten wird in der Regel durch die oxyphilen Formen gebildet. Stets finden sich aber auch reichlich polychromatische und basophile Zellen. Die letzteren sind oft auffallend groß (Makroblasten) und zeigen bisweilen einen fein strukturierten Kern mit Nucleolen (Proerythroblasten), der gelegentlich an Megaloblasten erinnert (Abb. 5).

Die Reticulocyten sind entsprechend den Befunden im peripheren Blut meist erhöht. Die am häufigsten beobachteten Werte schwanken zwischen 20 und 30‰, ausnahmsweise finden sich aber Vermehrungen bis zu 50‰.

Das Ausmaß der Erythroblastose besteht in keiner direkten Beziehung zur Schwere der Anämie. So fanden wir die stärkste erythroblastische Umwandlung (114%) bei einem Patienten mit 93% Hb und 3,19 Mill. Roten. Umgekehrt wies ein anderer Fall bei einer beträchtlichen Anämie (Hb 48%, Erythrocyten 1,7 Mill.) nur 24% Erythroblasten auf.

In Mitose begriffene Erythroblasten werden nur selten beobachtet, Karyorrhexis fehlt.

Die Myelopoese zeigt einen meist vorwiegend stabkernigen Charakter. Bei entzündlichen Komplikationen mit peripherer Leukocytose erfolgt eine myelocytäre Verschiebung. Die Myeloblasten sind selten leicht vermehrt. Markeosinophilie findet sich bei den früher erwähnten Fällen mit Bluteosinophilie.

Die Lymphocytenprozentzahlen bewegen sich meist zwischen 8 und 10. Bisweilen findet man eine Vermehrung bis zu 20%.

Die Megakaryocyten sind nach unseren Erfahrungen meist in normaler Menge vorhanden oder leicht vermindert und zeigen auch in qualitativer Beziehung keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Ge-

legentlich besteht aber auch eine Vermehrung der Knochenmarksriesenzellen.

Neben der Erythroblastose stellt die *retikuläre Hyperplasie* den auffallendsten

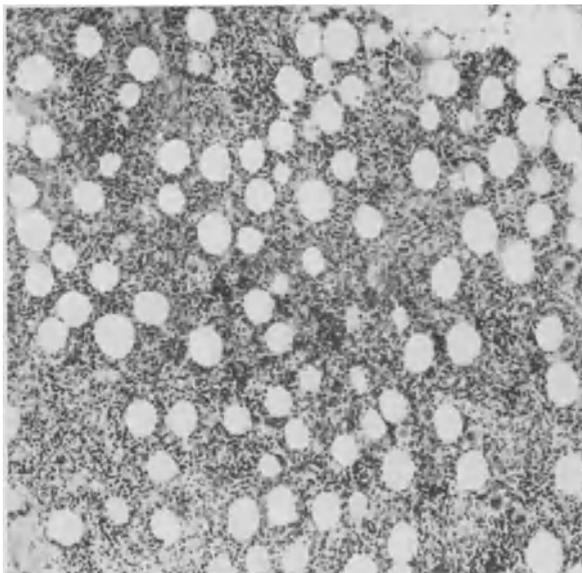


Abb. 4a.

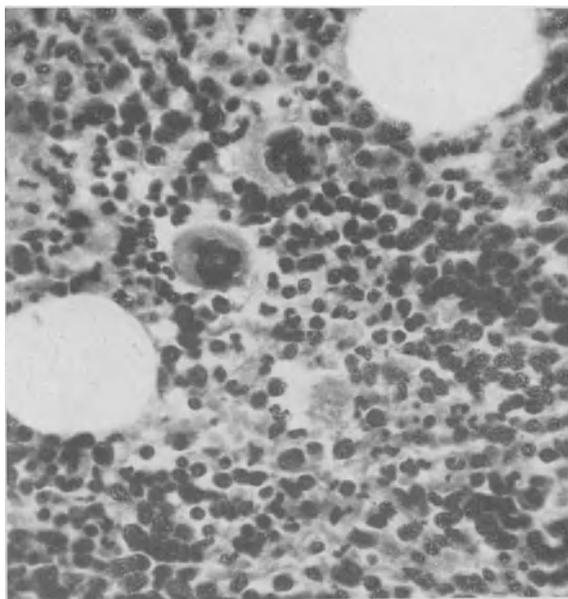


Abb. 4b.

Abb. 4 a—b. *Läennecsche* Lebercirrhose. Hyperplastisch-erythroblastisches Knochenmark bei leichter makrocytärer Anämie. Ziemlich reichlicher Fettgehalt. a) Übersicht. Schnittpräparat (Vergrößerung 100fach). b) Stärkere Vergrößerung (440fach).

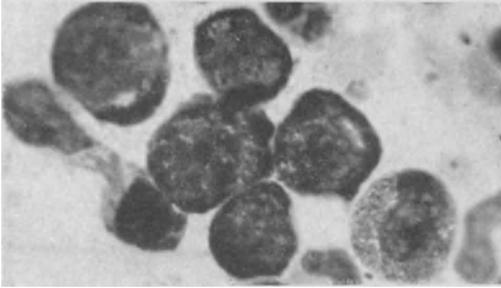


Abb. 5. *Laënnec'sche* Lebercirrhose. Makroblasten (Vergrößerung 1000fach).

Befund des Cirrhoseknochenmarkes dar. Häufig finde sich eine beträchtliche Vermehrung der Makrophagen mit Pigment-, Fett-, seltener auch Zellphagocytose sowie der lymphoiden und plasmacellulären Reticulumzellen, die oft in Nestern auftreten (siehe Abb. 6).

Der Eisengehalt des Cirrhosemarkes ist nach unseren Erfahrungen stark wechselnd. Ge-

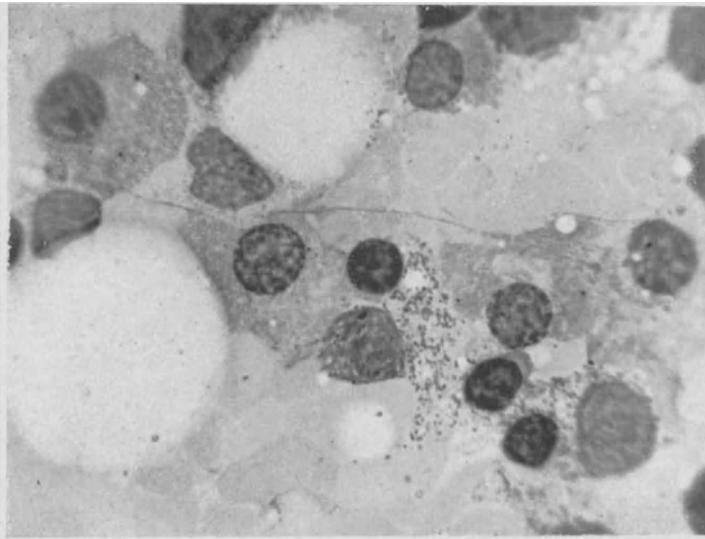


Abb. 6a.

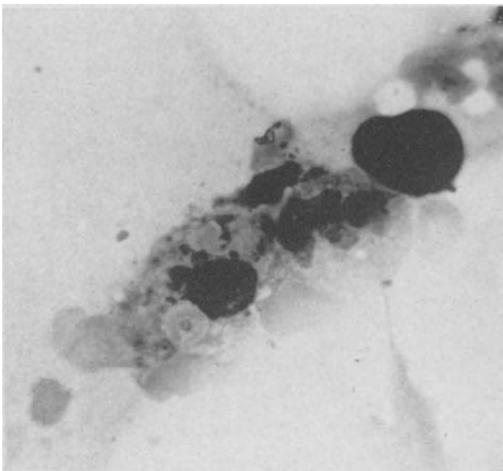


Abb. 6b.

legentlich besteht aber eine ganz erhebliche Hämosiderose, wie z. B. Abb. 7 zeigt.

Beachtenswert ist nun die Tatsache, daß auch die *Lebercirrhosen ohne Anämie*

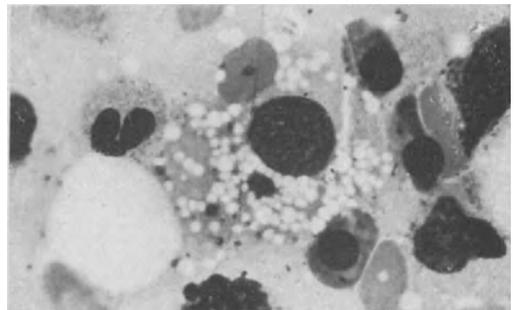


Abb. 6c.

Abb. 6 a—c. *Laënnec'sche* Lebercirrhose. a) Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen. b) Pigment- und Erythrocytenphagocytose. c) Fettphagocytose.

Knochenmarksveränderungen aufweisen, die sich mit den oben beschriebenen weitgehend decken, nämlich *Markhyperplasie, Erythroblastose und Vermehrung der Peticulumzellen*.

Die Hyperplasie des Knochenmarkes ist durchschnittlich wohl etwas weniger deutlich als bei den mit Anämie einhergehenden Fällen, auch tritt der Fettanteil eher stärker hervor. Die vorwiegend die oxyphilen und polychromatischen Elemente betreffende Vermehrung des erythroblastischen Anteils beträgt in der großen Mehrzahl der Fälle über 40%. In einer Beobachtung fanden wir die beträchtliche Zahl von 130%. Im allgemeinen handelt es sich um eine *Normoblastose*.

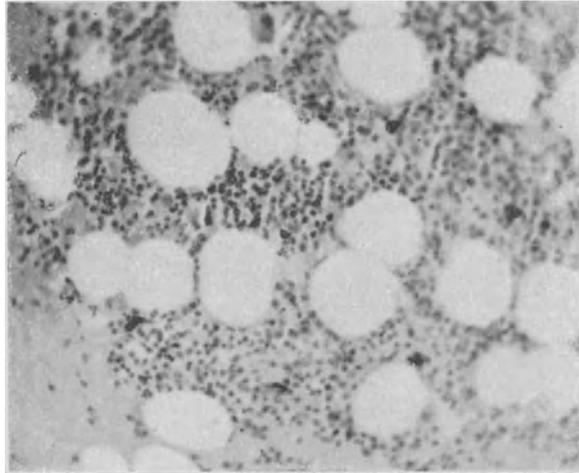


Abb. 7. *Laënnec'sche* Lebercirrhose. Hämosiderose des Knochenmarks. Schnittpräparat Eisenfärbung (Vergrößerung 200fach).

Gelegentlich findet man aber auch Makroblasten, selten auch Proerythroblasten mit feinstrukturierten Kernen. Daß dieser erythroblastischen Markhyperplasie auch eine *funktionell gesteigerte Erythropoese* entspricht, beweisen die meist deutlich vermehrten Reticulocytenwerte im Knochenmark und Blut.

Ein wesentlicher Unterschied im morphologischen Knochenmarksbild zwischen kompensierten und dekompenzierten Cirrhosen besteht nicht.

γ) Makrocytäre Anämie und Stadium der Lebercirrhose.

Es wurde schon mehrfach darauf hingewiesen, daß eine Abhängigkeit der Anämie vom Stadium der Lebererkrankung unverkennbar ist insofern, als es insbesondere die fortgeschrittenen, dekompenzierten Cirrhosen sind, die mit Blutarmut einhergehen, während eine solche in den Frühstadien meist fehlt.

Fellinger und *Klima* fanden unter 62 *Laënnec'schen* Cirrhosen 18 mit normalem oder annähernd normalem Blutbild. Von diesen betrafen 14 inzipiente Cirrhosen. Demgegenüber wiesen von 40 anämischen Fällen 39 vollentwickelte Lebercirrhosen auf. Umgekehrt zeigten 17 Frühfälle 14mal ein normales Blutbild, 1mal Anämie und 2mal Polyglobulie, während von 48 fortgeschrittenen Cirrhosen 39 anämisch waren (81%).

Auf Grund unseres Beobachtungsgutes ergeben sich bei ausschließlicher Berücksichtigung der *Laënnec'schen* Cirrhosen folgende Beziehungen zwischen Stadium der Lebererkrankung und Blutbefund:

dekompenzierte *Laënnec'sche* Cirrhosen 44, davon anämisch 27, nichtanämisch 13, leicht polyglobulisch 4;

kompenzierte *Laënnec'sche* Cirrhosen 29, davon anämisch 2, nichtanämisch 12, leicht polyglobulisch 15.

Es geht demnach auch aus unseren Beobachtungen eindeutig hervor, daß *Anämien fast ausschließlich bei fortgeschrittenen, dekompenzierten Lebercirrhosen* auftreten, während die *Frühfälle nur selten anämisch* sind. Diese neigen vielmehr ziemlich häufig zu einer leichten Vermehrung der Erythrocytenzahl. Anderer-

seits weist nur etwa die *Hälfte der dekompensierten Cirrhosen eine Anämie* auf. Bei Berücksichtigung ausschließlich der autoptisch verifizierten annulären Cirrhosen beträgt die Zahl der anämischen Fälle allerdings mehr als die Hälfte (12 von 17 Fällen). Die atrophische Form ist ferner etwas häufiger vertreten als die hypertrophische. In vereinzeltten Fällen findet man auch in den fortgeschrittenen Stadien eine leichte Polyglobulie, wobei aber stets eine schwere Herzinsuffizienz als Komplikation vorliegt.

Vielfach lassen sich auch bei den nichtanämischen Frühfällen Makrocytose der Erythrocyten, Thrombopenie und Leukopenie im peripheren Blutbild, Erythroblastose im Knochenmark nachweisen, hämatologische Symptome, die auf das Vorliegen einer Lebercirrhose hinweisen.

Auf die Bedeutung der Milz in bezug auf das hämatologische Geschehen werden wir bei der Besprechung der splenomegalen Cirrhosen näher eingehen.

δ) Beziehung der makrocytären Anämie zum Bilirubin- und Eisenspiegel im Serum.

Besteht eine nachweisbare Beziehung der Anämie zum Serumbilirubinspiegel? Nach unseren Untersuchungsergebnissen gehen Cirrhosen mit Hyperbilirubinämie etwas häufiger mit Anämie einher als solche mit normalen Serumbilirubinwerten. Es besagt dies aber kaum mehr, als daß — wie bekannt — die schweren Cirrhosen, die meist auch einen erhöhten Bilirubinwert aufweisen, häufiger anämisch sind als die leichten. Eine Beziehung zwischen Schwere der Anämie und Höhe des Serumbilirubinwertes besteht nicht. Verhältnismäßig hochgradige Anämien können ohne wesentliche Steigerung des Farbstoffgehaltes einhergehen und umgekehrt. Auch *Fellinger* und *Klima* fanden keinen sicheren Zusammenhang zwischen Anämiegrad und Höhe des Bilirubinwertes. Hingegen fiel ihnen das häufige Zusammentreffen zwischen Hyperbilirubinämie und Erhöhung des Färbindex auf. Diese Tatsache finden auch wir bis zu einem gewissen Grade bestätigt. Sie dürfte wohl damit zu erklären sein, daß sowohl die Steigerung des Bilirubinwertes als auch die Hyperchromie mit der Schwere der Lebercirrhose zunehmen. Vorwiegend hämolytische Anämien sind bei der *Laënnec'schen* Cirrhose selten. Wir werden uns bei der Besprechung der splenomegalen Cirrhosen (s. S. 230) und der Pathogenese der Cirrhoseanämien (s. S. 273 und 277) mit der Bedeutung der hämolytischen Erscheinungen noch eingehend zu befassen haben.

In bezug auf das Verhalten des *Serumeisenspiegels* lassen sich keine gesetzmäßigen Veränderungen erkennen. Unabhängig vom Bestehen einer Anämie finden sich sowohl bei kompensierten wie auch dekompensierten Cirrhosen neben Normalwerten auch leicht erhöhte und etwas häufiger erniedrigte Eisenwerte.

ε) Anämieverlauf.

Die Abhängigkeit des hämatologischen Befundes vom Entwicklungsgrad der Lebercirrhose läßt erkennen, daß vor allem der Zeitpunkt der Untersuchung darüber entscheidet, ob im Einzelfalle ein mehr oder weniger normales Blutbild, eine leichte Polyglobulie oder eine Anämie festgestellt wird. Abgesehen von dieser an die Grundkrankheit gebundenen Evolution des Blutbefundes beobachtet man gelegentlich ein schubweises *Exacerbieren und Remittieren* der Anämie

(*Wintrobe, Posenberg und Walters, Fellinger und Klima*). Es handelt sich meist um vollentwickelte Cirrhosen mit Ascites, bei welchen die Anämieschübe offenbar mit vorübergehenden Verschlechterungen des Grundleidens in Zusammenhang stehen. Im Zustande des Anämierelapses kann eine Erhöhung des Serum-bilirubins und der Urobilinausscheidung beobachtet werden (*Fellinger und Klima*). Nach unseren Erfahrungen sind derartige schubweise Verschlechterungen der makrocytären Anämie, zumindest in größerem Ausmaße, selten. Viel häufiger findet man sie bei der perniziösen Form der Cirrhoseanämie (siehe S. 270). Leichtere Schwankungen des Hämoglobinwertes und der Erythrocytenzahl sind bei langer Beobachtungsdauer aber die Regel. Zum Teil mögen diese, besonders bei Fällen mit großem Ascites und schwerer Herzinsuffizienz, mit Störungen im Wasserhaushalt zusammenhängen. Es wurde schon früher darauf hingewiesen, daß man gelegentlich nach größeren Ascitesentlastungspunkten eine vorübergehende Vermehrung der Erythrocytenzahl sieht. Andererseits beweist die häufige Beobachtung von Spontanreticulocytenkrisen kleineren Ausmaßes, daß auch eigentliche myelogene Remissionen vorkommen. Dabei findet man nach eigenen Erfahrungen derartige vorübergehende Spontanremissionen nicht selten bei progredientem Verlauf schwerer Cirrhosen.

Im allgemeinen wohnt der makrocytären Cirrhoseanämie keine stärkere progrediente Tendenz inne. Sie erreicht deshalb auch nur in Ausnahmefällen einen schweren Grad, sofern nicht eine hinzutretende Blutung die Situation schlagartig ändert.

3) Makrocytäre Anämie und Leberbehandlung.

Der Versuch, die hyperchrom-makrocytäre Cirrhoseanämie mit Leberverabreichung therapeutisch zu beeinflussen, erscheint durchaus gerechtfertigt, zumal gewisse Ähnlichkeiten des hämatologischen Befundes mit demjenigen der

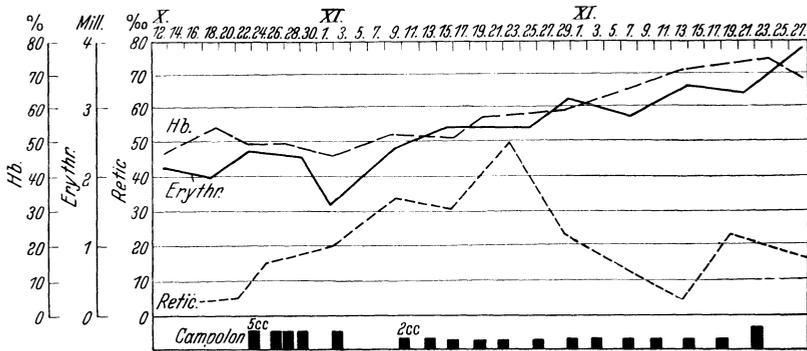


Abb. 8. Makrocytäre Cirrhoseanämie. Unspezifische Reticulocytenkrise unter Leberbehandlung. Allmähliche Besserung der Anämie.

perniziösen Anämie zweifellos bestehen, dann aber auch von der Überlegung ausgehend, daß mit der Applikation von Leberextrakten gewissermaßen eine Substitutionstherapie erfolgen könnte. Es fehlt denn auch nicht an Mitteilungen über Leberbehandlung der Cirrhoseanämien. Die erzielten Resultate lauten teilweise günstig (*Wintrobe, Stugris und Goldhamer, Markoff*), indem eine deutliche

Besserung der Anämie unter Auftreten einer Reticulocytenkrise beobachtet wurde. Von anderen Untersuchern wurden hingegen keine eindeutigen Erfolge gesehen (*Rosenberg* und *Walters*). Wir selbst haben bei 7 Fällen hyperchrommakrocytärer (nichtperniziöser) Cirrhoseanämie zum Teil recht ansehnliche Besserungen mit Leberbehandlung erzielt. Gegenüber der spezifischen Leberwirkung bei perniziöser Anämie vollzieht sich der Hämoglobin- und Erythrocytenanstieg aber meist nur ganz allmählich (Abb. 8). Wenn eine Reticulocytenkrise eintritt, so übersteigt sie nur selten 30–60/100 (unspezifische Reticulocytenkrise). Gelegentlich kann eine leichte Rückbildung der Makrocytose unter dem Einfluß der Leberbehandlung beobachtet werden. Im Knochenmark erfolgt in der Regel eine Umwandlung der großen Erythroblasten in Normoblasten.

b) Polyglobulie.

Eine kleinere Anzahl *Laënnec*scher Cirrhosen geht mit erhöhten *Erythrocyten-* und *Hämoglobinwerten* einher. Meist handelt es sich aber um eine bescheidene Polyglobulie, und nur ausnahmsweise bietet sich das Bild einer eigentlichen Polycytämie.

In der Literatur finden sich mehrere Hinweise auf das Vorkommen von Polyglobulie bei Cirrhose. Die erste Mitteilung scheint von *Türk* aus dem Jahre 1903 zu stammen. Wenige Jahre später berichtete *Mosse* über einen Fall von Polycytämie bei einer nicht ganz eindeutigen hepatolienalen Affektion. Der Autor faßte dieselbe als eine primäre Knochenmarkserkrankung mit sekundärer, durch vermehrten Blutzerfall bedingten Milzvergrößerung auf, zog aber die Möglichkeit einer alkoholischen Genese der Leberaffektion in Erwägung. Wir vermuten, daß es sich um einen Fall splenomegaler Cirrhose gehandelt hat, doch läßt sich diese Diagnose auf Grund der mitgeteilten klinischen Daten nicht mit Sicherheit stellen. *Heß* und *Saaxl* konnten den Befund einer Polyglobulie bei Cirrhose „mehrmals“ erheben. In der 62 Fälle *Laënnec*scher Cirrhose umfassenden Zusammenstellung von *Fellinger* und *Klima* figurieren 4 Beobachtungen mit erhöhten Hämoglobin- und Erythrocytenwerten zwischen 110 und 120% bzw. 6 und 7,2 Millionen. Es handelt sich durchwegs um Frühfälle mit einer Krankheitsdauer zwischen 4 Wochen und 10 Monaten. *Eppinger* beobachtete eine Erhöhung der Erythrocytenzahl über 6 Millionen in 6% seiner Cirrhosefälle.

Nach unseren Erfahrungen stellt die Polyglobulie bei Lebercirrhose kein häufiges Vorkommnis dar (19 Fälle). Sie bewegt sich außerdem in bescheidenen Grenzen. Eine eigentliche Polycytämie konnten wir nie beobachten.

Blutbefunde. Die Erythrocytenwerte betragen in der Mehrzahl der Fälle zwischen 5 und 6 Millionen, nur verhältnismäßig selten besteht eine eindeutige Polyglobulie von über 6 Millionen. Der höchste von uns gefundene Wert belief sich auf 6,88 Millionen bei 112% Hämoglobin. Meist ist der Hämoglobinwert entsprechend der Erythrocytenzunahme vermehrt, so daß ein Färbeindex um 1 resultiert. Nur ausnahmsweise besteht eine relativ stärkere Vermehrung der Roten mit einem Färbeindex unter 0,9. In qualitativer Beziehung läßt das rote Blutbild meist eine leichte Makroplanie erkennen. Die Reticulocyten liegen im Bereiche der Norm oder sind etwas vermehrt (6–16/100). Nur selten besteht eine Leukopenie. Meist ist die Leukocytenzahl normal oder leicht erhöht. Eine gewisse gleichsinnige Verschiebung zwischen Leukocyten- und Thrombocytenzahl ist unverkennbar, indem bei Leukopenie durchwegs auch eine Thrombopenie vorliegt. Die Fälle mit normaler Gesamtleukocytenzahl oder Leukocytose lassen eine Plättchenverminderung in der Regel vermischen. Das Differentialbild der weißen Blutzellen zeigt fast durchwegs eine leichte Linksverschiebung.

Knochenmarksbefunde. Wir verfügen nur über 5 sternalpunktierte Fälle. Von diesen zeigten 4 eine deutliche *Vermehrung der Erythropoese* mit meist leicht erhöhten Reticulocytenwerten. In einer Beobachtung fanden wir eine Reticulocytose von 58⁰/₁₀₀. Die früher beschriebene *retikuläre Hyperplasie* mit oft starker Pigmentphagocytose ist auch den Cirrhosen mit Polyglobulie eigen.

Von *Benhamou* und *Nouchi* wurde hervorgehoben, daß polyglobulische Cirrhosen stets mit *Hyperacidität des Magensaftes* verbunden seien. Wir können diese Beobachtung nicht bestätigen, verfügen allerdings nur über 6 Patienten mit fraktionierter Untersuchung des Mageninhaltes. Von diesen wiesen nur 2 Hyperacidität auf. Ein weiterer Fall war normacid. Die übrigen 3 Patienten gingen mit Hypacidität bzw. Anacidität einher.

Bemerkenswert sind die Beziehungen, die sich zum Ausfall der *Blutsenkung* ergeben. Schon *Fellinger* und *Klima* wiesen darauf hin, daß die Senkungsreaktionen bei den polyglobulischen Cirrhosen nicht nur *nicht erhöht*, sondern *oft verzögert* ist. Nach unseren Feststellungen besteht nur bei jenen Fällen eine Beschleunigung, die mit entzündlichen Komplikationen behaftet sind, während die übrigen eine normale oder verzögerte Senkung aufweisen.

Fellinger und *Klima* fanden die Polyglobulie vorwiegend bei inzipienten Lebercirrhosen. Wenn wir unser Beobachtungsgut diesbezüglich prüfen, so ergibt sich folgendes:

Von 5 autoptisch kontrollierten Fällen zeigten sämtliche den Befund einer *insulären Cirrhose*. Unter den 14 klinischen Beobachtungen herrschte das *kompensierte Stadium* mit 10 Fällen vor. Nur bei 4 Patienten bestand eine *dekompensierte Lebercirrhose*.

Wir kommen somit ebenfalls zum Schluß, daß es vorwiegend die *inzipienten, nichtdekompensierten Cirrhosen* sind, bei welchen eine *Tendenz zu Polyglobulie* nachweisbar ist. Damit erklärt sich auch die obenerwähnte Tatsache einer meist fehlenden Beschleunigung der Senkungsreaktion. Die Erythrocytenvermehrung stellt außerdem einen senkungshemmenden Faktor dar, der die bisweilen auffallend niedrigen Werte erklärt. Auf die Bedeutung der kardialen Dekompensation als Ursache der Polyglobulie werden wir später zu sprechen kommen (s. S. 259).

Die Polyglobulie stellt wohl meist nur einen vorübergehenden Zustand dar, der mit dem Fortschreiten der cirrhotischen Leberprozesses verschwindet und schließlich einer makrocytären Anämie Platz macht. *Fellinger* und *Klima* hatten die Gelegenheit, 2 Patienten mit Polyglobulie über längere Zeit zu beobachten. Bei beiden bestand die letztere nur im Beginn der Leberaffektion und ging im weiteren Krankheitsverlauf in eine hyperchrome Anämie über.

c) Hämorrhagische Diathese und Blutungsanämie.

Eine abnorme Blutungsbereitschaft wird bei fortgeschrittenen Lebercirrhosen wohl kaum je vermißt. Vielfach bleibt sie aber dauernd oder zumindest zeitweise klinisch *latent* und läßt sich dann nur durch spezielle Untersuchungen, am einfachsten durch den Stauungsversuch nach *Rumpel-Leede*, erfassen. Erscheinungen *manifesten* hämorrhagischer Diathese finden sich sozusagen ausschließlich bei schwer dekompensierten Cirrhosen, so in den terminalen Stadien und

bei den gelegentlich vorkommenden schubweisen Exacerbationen. Läßt sich unter der Behandlung eine Besserung der letzteren erzielen, so kann häufig auch ein Rückgang der Blutungen beobachtet werden.



Abb. 9a. Punktförmige Hautblutungen an den unteren Extremitäten.

Abb. 9 a—b. Manifeste hämorrhagische Diathese bei Laënnec'scher Lebercirrhose.

Auch nach unseren Erfahrungen an Hand von 12 Fällen mit manifesten Blutungen auf dem Boden einer hämorrhagischen Diathese geht die erwähnte Abhängigkeit vom Grade der Dekompensation eindeutig hervor. Durchwegs handelte es sich um schwer dekompensierte Lebercirrhosen mit stark erhöhtem Senkungseinstundenwert und meist auch mit Ascitesbildung. Es sei in diesem Zusammenhange auch auf die bei 2 Patienten gefundenen auffallend niedrigen Cholesterinwerte im Blutserum hingewiesen. Über entsprechende Beobachtungen berichtet auch *Oettel*. Den klinischen Befunden einer durchwegs schweren Leberfunktionsstörung entsprachen die pathologisch-anatomischen Feststellungen bei den ad exitum gekommenen 5 Fällen, indem 4 das histologische Bild einer annulären Cirrhose darboten und nur 1 Patient das interinsuläre Stadium zeigte.

Bei manifester hämorrhagischer Diathese findet man gelegentlich Bilder, die auf Grund der petechialen Haut- und der Schleimhautblutungen stark an die *Werlhofsche* Krankheit erinnern. In anderen Fällen zeigen die Hautblutungen einen ausgesprochenen fleckförmigen Charakter (s. Abb. 9), wobei sie mit Vorliebe im Gesicht sowie an Vorderarmen und Händen, seltener auch am Stamm lokalisiert sind und eine dunkelblaurote Farbe aufweisen. In zwei eigenen Beobachtungen erinnerte der Typus der hämorrhagischen Diathese mit dem prompten Ansprechen auf Ascorbinsäurebehandlung stark an Skorbut. Nicht selten führt die abnorme Blutungsbereitschaft auch zu schwerer *Epistaxis*, die dann häufig eine erhebliche Anämie zur Folge hat. Seltener sind *diffuse Blutungen* aus der *Magen- oder Darmschleimhaut*. Auch isolierte *Hämaturien* kommen gelegentlich vor.

Gefürchtet sind die *massiven Blutungen akuter Natur* aus dem *Magendarmkanal*, die meist aus geplatzten Oesophagusvaricen, häufig auch aus frischen Magen-, seltener auch Dünndarmulcera oder hämorrhagischen Erosionen der Magenschleimhaut stammen. Der bedrohliche Charakter dieser Blutungen liegt

in dem Umstande begründet, daß infolge der vorhandenen hämorrhagischen Diathese eine Blutstillung meist nicht mehr zustande kommt.

Die *Ursache der hämorrhagischen Diathese* bei Lebererkrankungen im allgemeinen und bei Cirrhose im speziellen ist nicht restlos geklärt. Es handelt sich um einen komplexen Vorgang, bei welchem Thrombopenie, Gefäßschaden und Gerinnungsstörung die Hauptrolle spielen. Angesichts der engen gegenseitigen Wechselwirkungen stößt die Entscheidung, welcher dieser drei Faktoren im Einzelfalle im Vordergrund steht, vielfach auf Schwierigkeiten. Immerhin lassen sich bisweilen doch aus dem klinischen Befund und unter Umständen auch ex iuvantibus gewisse Rückschlüsse auf den pathogenetisch maßgebenden Faktor ziehen.

Nach unseren Erfahrungen wird die Bedeutung der *Thrombopenie* im allgemeinen eher unterschätzt. Bei fast sämtlichen unserer Cirrhosefälle mit mani-



Abb. 9b. Flächenhafte Hautblutungen an den Vorderarmen.

fester hämorrhagischer Diathese fanden wir die Plättchenzahl unter 100 000, ja häufiger sogar unter dem kritischen Wert von 20 000—30 000. Es dürfte unseres Erachtens demnach die abnorme Blutungsneigung zumindest bei einem Teil der Fälle vorwiegend durch Thrombopenie bedingt sein. Die wohl stets vorhandene Gefäßschädigung und Gerinnungsstörung erklären die Tatsache, daß vielfach schon vor Erreichung der kritischen Thrombocytenzahl Blutungen in Erscheinung treten. Als Beispiel einer vorwiegend thrombopenischen hämorrhagischen Diathese sei folgender Fall angeführt:

Fall B. E., 43jähriger Maler (108/182/1935). Seit etwa einem halben Jahr anfallsweise heftiges Nasenbluten. Später auch Blutungen aus dem Mund.

Befund: Blutungen aus Zahnfleisch und Nase. Normochrome, makrocytäre Anämie (Hämoglobin 40%, Erythrocyten 1,92 Mill., Färbeindex 1,05) mit vereinzelt Normoblasten. Leukopenie von 3000. *Thrombocyten* 18000. Rumpel-Leede nach 7 Min. positiv. Keine Hautblutungen. Als Ursache der Thrombopenie findet man eine *Lebercirrhose* mit eben *palpabler Milz*. Leber 12 cm parasternal, derb.

Unter Behandlung mit Redoxon und Coagulen werden die Blutungen seltener, die Thrombocyten steigen auf 70000 an (spontan?). Die Anämie reagiert weder auf Eisen noch auf Campolon. Die Reticulocyten schwanken dauernd zwischen 18 und 20%.

Über die Natur des die hämorrhagische Diathese begünstigenden Gefäßfaktors ist man nur ungenügend orientiert. *Eppinger* nimmt eine Capillarschädigung an, die mit dem Leberleiden wahrscheinlich in direkter Beziehung steht. Nach *Oettel* spielen beim Zustandekommen dieses Capillarschadens Falschweiße, die aus der erkrankten Leber stammen, neben verschiedenen Stoffwechselgiften die ausschlaggebende Rolle. Die Beobachtung von skorbutähnlichen Fällen mit gutem Ansprechen auf Redoxonbehandlung veranlaßt uns, auch die Möglichkeit einer C-Avitaminose als Ursache in Erwägung zu ziehen.

Fall H. A., 50-jähriger Chauffeur (92/20/1937). Pat. erkrankte etwa 2 Wochen vor Spital-eintritt an Schmerzen in beiden Oberschenkeln und Schwellung beider Beine. Eine Woche später traten vorerst nur vereinzelte, hernach zahlreiche, zum Teil konfluierende, stecknadelkopfgroße Hautblutungen im Bereiche der ödematösen Partien auf. Neigung zu Durchfällen. Pat. ernährte sich in den letzten Jahren fast ausschließlich von Alkohol.

Die Untersuchung ergab einen verwahrlosten Mann von reduziertem Ernährungszustand mit Symptomen kardialer Dekompensation. Haut subikterisch (Bilirubin im Serum 1,7 mg^o%, vorübergehend Bilirubinurie). Zahlreiche Teleangiektasien im Gesicht. Beinödeme beidseits und ausgedehnte kleinleckige, zum Teil konfluierende Hautblutungen. Schleimhautblutungen im Mund. Cariöse Zähne mit starker Gingivitis.

Leber vergrößert (11 cm medioclaviculär), deutlich palpabel, von derber Konsistenz. Milz nicht fühlbar. Senkungseinstundenwert 35 mm.

Magensaft hypacid. Benzidinprobe im Stuhl neg., Polyneuritis alcoholica.

Blutbefund: Erhebliche normochrom-makrocytäre Anämie (Hämoglobin 48%, Erythrocyten 2,34 Mill.) mit gesteigerter Regeneration (Polychromasie, Reticulocyten 94 /₁₀₀), Leukopenie von 5000. Thrombocyten 110000. Rumpel-Leede positiv. Blutungszeit 12 Min., Gerinnungszeit nach *Bürker* 2 Min.

Auf intensive Redoxonbehandlung (täglich 6 ccm i.v.) verschwanden die Haut- und Schleimhautblutungen rasch, gleichzeitig trat auch eine auffallende Besserung des Allgemeinzustandes ein. Die Anämie ließ sich durch gleichzeitige Eisentherapie fast vollständig beheben. Eine überschießende Vitamin C-Ausscheidung durch den Urin erfolgte erst nach Verabreichung von insgesamt 108 ccm Redoxon.

Wir zweifeln nicht daran, daß im vorliegenden Falle die hämorrhagische Diathese in der Hauptsache durch eine C-Avitaminose bedingt war. Als unterstützende Faktoren fallen die Thrombopenie mittleren Grades sowie die kardiale Stauung in Betracht. Eine unmittelbare Beziehung zwischen Lebercirrhose und C-Mangel ist unwahrscheinlich. Es ist vielmehr eine exogene Avitaminose infolge ungenügender Ernährung bei gleichzeitiger Resorptionsstörung (hypacide Gastritis, Durchfälle) anzunehmen. Auf die Tatsache des Vorliegens kardialer Dekompensationserscheinungen bei allen unseren Fällen mit hämorrhagischer Diathese möchten wir besonders hinweisen. Unseres Erachtens spielen dieselben beim Zustandekommen des Gefäßschadens eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Seit langem sind *Gerinnungsstörungen* bei schweren Leberaffektionen und insbesondere auch bei Cirrhosen bekannt. Zeitweise glaubte man sie auf einen Fibrinogenmangel zurückführen zu können. Wir wissen heute, daß die bei dekompensierten Lebercirrhosen sozusagen obligate Gerinnungsverzögerung auf *Hypoprothrombinämie* beruht. *Koller* hat sich mit dieser Frage an Hand der Cirrhosefälle unserer Klinik eingehend befaßt. Unter 17 klinisch einwandfreien oder autoptisch verifizierten *Laënnec'schen* Cirrhosen fand er keinen einzigen Fall mit normalen Gerinnungsverhältnissen. Die Prothrombinzeit nach *Quick* war durchwegs verlängert, wenn auch gelegentlich nur in geringem Maße. In der Mehrzahl der Fälle schwankten die gefundenen Werte zwischen 19 und

25 Sekunden (normal 11 Sekunden), was einer Prothrombinkonzentration von 56—37% (Normalwert 100%) entspricht. Da der kritische Wert des Prothrombingehaltes, bei welchem Blutungen aufzutreten pflegen, 20% beträgt, kann somit die Gerinnungsstörung allein im allgemeinen für die Entstehung einer manifesten hämorrhagischen Diathese nicht verantwortlich gemacht werden. Die letztere ergibt sich eben erst aus dem Zusammenspiel mit den beiden obenerwähnten Faktoren, dem Gefäßschaden und der Thrombopenie.

Von Interesse ist nun weiter die Tatsache, daß unter 8 von *Koller* beobachteten Cirrhosefällen die auf Hypoprothrombinämie beruhende Gerinnungsverzögerung 4mal überhaupt nicht, 3mal unvollkommen und nur 1mal optimal durch Verabreichung von Vitamin K beeinflußt werden konnte. Die Tatsache der weitgehenden Unbeeinflussbarkeit der Hypoprothrombinämie bei Lebercirrhosen durch Vitamin K fanden wir bei weiteren Beobachtungen durchaus bestätigt. Es ergibt sich daraus der Schluß, daß die Gerinnungsstörung nicht so sehr auf einer Resorptions-K-Avitaminose, als vielmehr auf einer Störung der Prothrombinbildung in den geschädigten Leberzellen beruhen muß.

Die schweren akuten Blutungen aus dem Magendarmtrakt sind meist ein ominöses Zeichen, da sie in der Regel das nahe Ende anzeigen. Die resultierende *akute Blutungsanämie* pflegt im Verlaufe weniger Tage zum letalen Ausgang zu führen. Die selteneren *chronischen Blutungsanämien* entwickeln sich meist infolge rezidivierender Epistaxis oder Zahnfleischblutungen auf dem Boden der hämorrhagischen Diathese. Auch Hämorrhoiden kommen als Blutungsquelle in Betracht. Wir beobachteten ferner 2 Fälle, bei welchen eine lang dauernde Hämaturie zu Anämie führte. Ein außergewöhnliches Vorkommnis stellt der folgende Fall dar, bei welchem große Muskelhämatome bei vorwiegend thrombopenisch bedingter hämorrhagischer Diathese die Ursache der Blutungsanämie darstellten.

Fall G. L., 60jährig (108/15/1934). Der 60jährige schwere Alkoholiker zeigt den typischen Befund einer dekompensierten Lebercirrhose: Deutlicher Ikterus (Serumbilirubin 9,7 mg%, Bilirubin im Urin positiv). Aufgetriebenes Abdomen, Ascites, Leber leicht vergrößert, Milz nicht palpabel. Histaminrefraktäre Achylie, Senkung 52 mm in der ersten Stunde. Leichte normochrom-makrocytäre, allmählich progrediente Anämie (Hb 76%, Erythrocyten 4 Mill., F. J. 0,95). *Thrombopenie* von 8000. Rumpel-Leede positiv. Als Folgen der hämorrhagischen Diathese vorerst nur Nasenbluten. Einige Tage ante exitum plötzlich schwere Blutung in die Muskulatur des rechten Oberarmes mit Hämoglobinabfall von 50 auf 26% im Verlaufe von 24 Stunden. Der Färbeindex sinkt auf 0,72.

Sektion: Schwere *Laënnecsche* Lebercirrhose mit Ikterus und Verfettung der Leber. Chronische Milzschwellung, Ascites. Blutungen in die rechte Oberarm- und linke Thoraxmuskulatur.

Wenn von *Blutungsanämien bei Lebercirrhosen* die Rede ist, so werden sie fast stets als hypochrom bezeichnet. Demgegenüber haben schon *Fellinger* und *Klima* darauf hingewiesen, daß der Färbeindex oft auch nach beträchtlichen Blutverlusten über 1 bleibt. Es trifft dies nach den Beobachtungen der genannten Autoren hauptsächlich für jene Fälle zu, die schon vor Eintritt der Hämorrhagie eine ausgesprochene Neigung zu Hyperchromie zeigen. Nach unseren Erfahrungen bilden hypochrome Blutungsanämien bei Lebercirrhosen die Ausnahme. In der Mehrzahl der Fälle sinkt der Färbeindex nicht unter 1.

Von 18 Patienten zeigten nur 4 eine eindeutig hypochrome Anämie (Färbeindex zwischen 0,87 und 0,65). Zweimal handelte es sich um chronische Blutungen (lang dauernde Hämorrhoidalblutungen, Zahnfleischblutungen mit Epistaxis). Die beiden anderen Patienten hin-

gegen wiesen akuten Blutverlust auf. Die übrigen 14 Fälle zeigten unabhängig davon, ob der Blutverlust chronisch oder akut verlief, eine mehr oder weniger deutliche hyperchrome Anämie.

Das rote Blutbild verändert sich in morphologischer Beziehung in direktem Anschluß an den akuten Blutverlust kaum. Bei schon vorher bestandener Makrocytose — und dies trifft fast immer zu — bleibt sie bestehen. Patienten, welche die Blutung zumindest einige Tage überstehen, lassen im Blutbild die einsetzende Regeneration am Anstieg der Reticulocyten und am Auftreten von Polychromasie erkennen. Gelegentlich findet man auch basophil punktierte Erythrocyten. Selten kommt es zur Ausschwemmung von Normoblasten. Die Regeneration verläuft in der Regel nicht sehr intensiv, soweit sie überhaupt genügend lange verfolgt werden kann. Wir sahen einmal eine maximale Reticulocytose von 171‰ bei 2 Millionen Erythrocyten. Selbst hier fiel der Färbeindex nicht unter 1,29. In der Mehrzahl der Fälle überschreitet die Reticulocytenvermehrung nicht $50\text{--}60\text{‰}$.

Im weißen Blutbild hat die akute Blutung in ungefähr der Hälfte der Fälle eine mäßig starke, selten eine hochgradige neutrophile *Leukocytose* (in eigener Beobachtung 24000) zur Folge. Abgesehen von den Fällen mit erheblicher Leukocytose unterscheidet sich das Differentialbild kaum von demjenigen nicht-blutender Cirrhosen. Man findet stets eine deutliche Linksverschiebung, die Prozentzahl der Monocyten ist inkonstant, die Lymphocyten sind prozentual meist deutlich vermindert. In über zwei Drittel der Fälle fanden wir eine Thrombopenie unter 100000 und in etwa einem Drittel um 30000 oder darunter.

Auch das Blutbild der *chronischen Blutungsanämie* zeichnet sich in der Regel durch die Persistenz der hyperchromen Makrocytose aus. In unserem Beobachtungsgut fanden sich nur vereinzelte Fälle mit einem Färbeindex unter 1. Das fast konstante Ausbleiben einer Hypochromie ist hier noch auffallender als bei den akuten Blutverlusten. Die Regeneration der roten Blutzellen verläuft wenig intensiv. Die Reticulocytenwerte sind nie stark erhöht (in eigener Beobachtung auf maximal 35‰), die Polychromasie ist wenig ausgesprochen. Basophil punktierte Erythrocyten und Normoblasten kommen ausnahmsweise in vereinzelt Exemplaren vor. Eine Leukocytose wird meist vermißt.

Das *Knochenmarksstudium* der *akuten Blutungsanämien* bestätigt die schon auf Grund des Blutbefundes hervorgegangene *wenig lebhaftere Erythrocytenregeneration*. Die Fälle, die wir innerhalb der ersten Woche nach Beginn der Blutung zu sternalpunktierten Gelegenheit hatten, weisen einen gegenüber den nichtblutungsbedingten Cirrhoseanämien eher geringeren erythroblastischen Anteil auf, wobei die oxyphilen Erythroblasten überwiegen. Mitosen sind selten. Die Zahl der Knochenmarksreticulocyten entspricht ungefähr derjenigen des peripheren Blutes, übersteigt demnach nur selten 60‰ . Bei peripherer posthämorrhagischer Leukocytose läßt sich auch eine vermehrte, meist stabkernige Myelopoese erkennen.

Bei den chronischen Blutungsanämien tritt die Vermehrung der erythropoetischen Knochenmarkstätigkeit etwas stärker hervor, bleibt aber auch hier in bescheidenen Grenzen. Wir fanden in der Regel einen Erythroblastenanteil zwischen 20 und 30%, ausnahmsweise von 60%. Auch hier überwiegen unter den Erythroblasten die oxyphilen Formen. Zahlreiche Mitosen (25‰) sahen wir bei einem Fall. Die Myelopoese ist wie bei den akuten Blutungen vorwiegend neutrophil-stabkernig.

Besonderes Interesse beansprucht das Verhalten der *Megakaryocyten* bei den exquisit thrombopenischen Fällen. Wir fanden hier die Knochenmarksriesenzellen meist in normaler, gelegentlich in etwas verminderter Zahl. Nur ein Hämochromatosefall mit hochgradiger Thrombopenie (5000) zeichnete sich durch ein völliges Fehlen der Megakaryocyten aus.

Im übrigen bietet das Knochenmark dieser Fälle gegenüber den makrocytären, nichtblutungsbedingten Cirrhoseanämien keine Besonderheiten.

Eine spezielle Berücksichtigung erfordern schließlich noch die hämatologischen Befunde jener Fälle von Lebercirrhose, die im Coma hepaticum, d. h. im Zustande schwerster Leberinsuffizienz ad exitum kommen. Das Coma hepaticum im Verlaufe der Lebercirrhose, das große Ähnlichkeit mit dem terminalen Stadium der akuten Leberdystrophie hat, zeichnet sich stoffwechselchemisch bekanntlich durch eine meist beträchtliche Hyperbilirubinämie, durch Erhöhung des Reststickstoffes (hauptsächlich auf Kosten einer Vermehrung der Polypeptide und Aminosäuren), der Xanthontoteine und vielfach durch eine Erniedrigung des Blutzuckerspiegels und der Alkalireserve aus. Die Prothrombinkonzentration im Serum ist meist erheblich erniedrigt (40—60%).

Wenn schon die Lebercirrhose überhaupt infolge leichter Hypoprothrombinämie, Thrombopenie und Gefäßschäden häufig zu hämorrhagischer Diathese neigt, so ist dies im Coma hepaticum, offenbar auf Grund der exquisiten Erniedrigung der Prothrombinkonzentration, noch in weit stärkerem Maße der Fall. Häufig bilden Erscheinungen hämorrhagischer Diathese die Vorboten des Komas, welches dann infolge Komplikation mit massiven Blutungen aus dem Magendarmtrakt usw. rasch zum Tode führt.

Hämatologisch zeigen Komafälle mit Regelmäßigkeit eine *neutrophile Leukocytose* (10000—20000 und darüber) mit starker Linksverschiebung. Häufig besteht schon im präkomaatösen Stadium eine Leukocytose. Bisweilen findet man als Ausdruck der Knochenmarksreizung einige Myelocyten im peripheren Blutbild. Die Monocytengranulation ist meist ausgesprochen vergrößert. Auch die Neutrophilen weisen vielfach mittelgrobe bis grobe Granula auf und lassen eine Vakuolisierung ihres Protoplasmas erkennen.

Demgegenüber wird das rote Blutbild durch die speziellen Stoffwechselverhältnisse das Coma hepaticum nicht wesentlich beeinflusst und zeigt in der Regel den Befund einer hyperchrom-makrocytären Anämie. Eine tiefer greifende Beeinflussung der Erythropoese ist in Anbetracht der meist nur sehr kurzen Dauer dieses Endzustandes der Lebercirrhose a priori auch nicht zu erwarten. Stärkere Anämien, ebenfalls vom hyperchrom-makrocytären Typus, finden sich nach größeren Blutverlusten. Daß die Regenerationsfähigkeit des erythropoetischen Knochenmarkanteils auch in diesen Fällen schwerster Leberzellinsuffizienz erhalten ist, beweisen u. a. die Reticulocytenzahlen, die auch bei nichtblutenden Komapatienten vielfach über die Norm erhöht sind. Wir heben diese Tatsache deshalb hervor, weil *Fellinger* und *Klima* von einer Lähmung des Knochenmarkes in den Endstadien der Cirrhose sprechen.

Die im Zustande des Komas vorgenommenen Sternalpunktionen ergeben fast durchwegs ein *hyperplastisch-erythroblastisches Mark*. Bei starker peripherer Leukocytose ist das Mark meist myelocytär verschoben. Vergrößerte Granu-

lation der Myelocyten wird ziemlich häufig beobachtet. Die retikuläre Hyperplasie ist nach unseren Erfahrungen bei Komafällen besonders stark ausgeprägt. Mit Regelmäßigkeit findet man eine weitgehende Verfettung der Knochenmarkselemente, die sich hauptsächlich durch Vakuolisierung der Myelocyten, lymphoiden

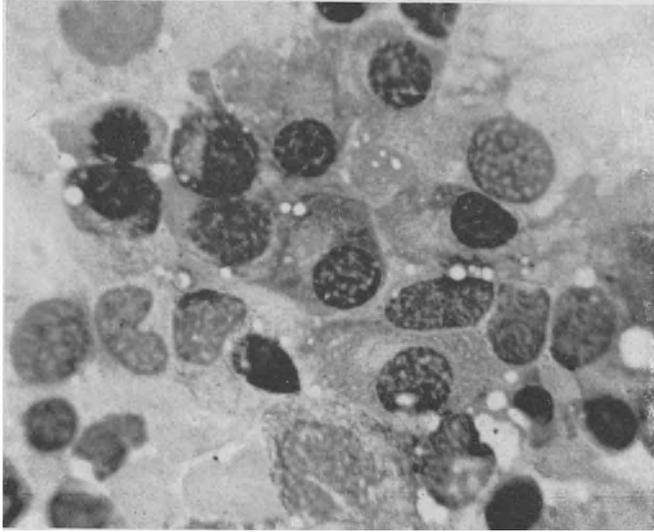


Abb. 10. *Laënnec'sche* Lebercirrhose. Coma hepaticum. Vermehrung der plasmacellulären Reticulumzellen mit Vakuolisierung (Vergrößerung 1000fach).

und zum Teil auch plasmacellulären Reticulumzellen kundgibt (s. Abb. 10). Von einer Lähmung des Knochenmarkes im Sinne von *Fellinger* und *Klima*, die bei Cirrhosen mit Koma wohl in erster Linie zu erwarten wäre, kann demnach auch auf Grund der Sternalpunktionsbefunde keineswegs gesprochen werden.

3. Splenomegale Cirrhose.

Unter den Lebercirrhosen läßt sich eine Gruppe abgrenzen, die durch einen *auffallend großen Milztumor* gekennzeichnet ist. Man spricht von splenomegaler Cirrhose. Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, handelt es sich hierbei pathologisch-anatomisch nicht eigentlich um eine spezielle Form der Lebercirrhose, indem der Leber- und auch Milzbefund demjenigen einer Cirrhose des *Laënnec'schen* Typus durchaus entspricht. Das Unterscheidungsmerkmal beruht lediglich auf der Milzgröße, ist also ein quantitatives. Nach *Eppinger* zeigt die Milz allerdings häufig charakteristische Veränderungen in Form einer ausgesprochenen Fibroadenie mit Blutungen um die Gefäße.

Die Abgrenzung einer speziellen Gruppe der splenomegalen Cirrhosen entspricht vor allem einem klinischen Bedürfnis, da diese Fälle in mehrfacher Hinsicht ein besonderes Verhalten zeigen. Häufig steht der Milztumor insbesondere im Beginn der Krankheit im Vordergrund des klinischen Befundes. Alkoholabusus als Ursache der hepatolienalen Affektion wird oft vermißt. Ein vielfach über längere Zeit sich erstreckender Ikterus sowie das seltene Vorkommen eines Ascites bilden weitere Unterscheidungsmerkmale gegenüber der *Laënnec'schen*

Cirrhose. Der Ikterus ist in der Regel zumindest partiell hämolytisch bedingt, was aus der meist indirekten Reaktion nach H. v. d. B., der fehlenden Bilirubinurie, der erheblichen Urobilinausscheidung durch den Stuhl, der Pleiochromie der Galle und nicht zuletzt aus der günstigen Wirkung der Splenektomie auf die hämolytischen Symptome (*Eppinger*) hervorgeht. Die Resistenz der Erythrocyten ist bei Fällen splenomegaler Cirrhose nicht vermindert, sondern im Gegenteil häufig leicht erhöht (*Eppinger*, eigene Beobachtungen).

Die *hämatologischen Veränderungen*, die bei splenomegalen Cirrhosen in Erscheinung treten, stimmen grundsätzlich mit denjenigen der *Laënnecschen* überein. Unterschiede vorwiegend gradueller Natur äußern sich durch das teilweise stärkere Mitspielen der hypersplenischen Komponente.

Unsere Erfahrungen beziehen sich auf 19 Fälle¹ splenomegaler Lebercirrhose, von welchen 7 eine nichtblutungsbedingte, 6 eine durch Blutverlust verursachte und ebenfalls 6 keine Anämie aufwiesen.

Die *ohne Blutungen einhergehenden Anämien* zeigen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle den *hyperchrom-makrocytären Typus*. Gegenüber der *Laënnecschen* Cirrhose zeichnen sie sich durch eher größere *Häufigkeit und Schwere* aus. *Eppinger* beschreibt einen Fall mit nur 1,9 Millionen Roten bei 50% Hämoglobin. Die Erythrocytenwerte der 8 von *Fellinger* und *Klima* mitgeteilten splenomegalen Cirrhosen schwanken zwischen 4,0 und 1,9 Millionen, wobei der Färbeindex mit 2 Ausnahmen (0,9 und 1,0) zum Teil beträchtlich über 1 liegt (maximal 1,5). Nach den Beobachtungen der beiden genannten Autoren sind die Färbeindices im Durchschnitt etwas höher als bei den *Laënnecschen* Cirrhosen und zeigen mit zunehmendem Anämiegrad eine steigende Tendenz. Unter unseren 7 Fällen finden sich 2 mit einer Anämie von weniger als 50% Hämoglobin. Der Färbeindex liegt bei 3 Patienten um 0,9, bei den übrigen über 1. Der höchste gefundene Wert beträgt 1,37.

Das gegenüber den *Laënnecschen* Cirrhosen häufigere Vorkommen einer schweren Anämie erklärt sich durch das stärkere Hervortreten hypersplenisch bedingter Hämolyse. Vielfach besteht ein hämolytischer Ikterus (bei 3 unserer 7 Fälle) mit oft beträchtlicher Bilirubinämie (6,4 mg% in einer eigenen Beobachtung) und gesteigerter Urobilinausscheidung durch die Faeces.

Die *Makrocytose* des roten Blutbildes ist bei den meisten Fällen splenomegaler Cirrhoseanämie deutlich ausgeprägt, bleibt aber nach unseren Erfahrungen hinter derjenigen der *Laënnecschen* Cirrhose eher etwas zurück. Sie läßt sich auch bei fehlender Anämie nachweisen. Zeichen gesteigerter Blutregeneration (Vermehrung der Reticulocyten, der polychromatischen Erythrocyten usw.) pflegen nur bei den mit deutlicher Hämolyse einhergehenden Fällen in stärkerem Maße hervorzutreten.

Im allgemeinen gilt eine ausgesprochene Neigung zu *Leukopenie* als typische Veränderung des weißen Blutbildes splenomegaler Cirrhosen. Die häufigsten Werte liegen zwischen 2000 und 4000. In einer eigenen Beobachtung bestand zeitweise eine Leukopenie von 1800. Demgegenüber sahen wir bei 2 Patienten Leukocytosen von 10000 bzw. 13000 bei Fehlen entzündlicher Komplikationen. Der eine dieser beiden Fälle zeigte im nichtanämischen Stadium sogar 16000 Leucocyten. Von diesen Ausnahmen abgesehen zeichnet sich die splenomegale

¹ Exklusive 4 Fälle splenomegaler Cirrhose mit perniziöser Anämie.

Cirrhose gegenüber der gewöhnlichen *Laënnecschen* aber zweifellos durch eine durchschnittlich noch stärkere Leukopenie aus. Die Prozentzahl der Stabkernigen fanden wir fast durchwegs vermehrt (bis zu 45%), diejenige der Lymphocyten meist vermindert. Auffallend häufig besteht eine leichte Eosinophile (6–8%). Die Monocytengranula sind meist vergrößert.

Auf *entzündliche Komplikationen* reagiert das weiße Blutbild auch der splenomegalen Cirrhosen im allgemeinen mit Leukocytose. Es gibt aber Fälle, bei welchen die Knochenmarkshemmung offenbar derart stark ist, daß eine normale Reaktion der Granulopoese ausbleibt. So bewirkte bei einer Patientin ein interkurrent aufgetretenes Gesichtserysipel nur einen vorübergehenden Leukocytenanstieg von 3600 auf 7500. Als typisches Beispiel einer splenomegalen Cirrhose sei der Fall hier aufgeführt.

Fall G. Ph., 44jährige Hausfrau (95/65/1939). Die Patientin, die in früheren Jahren zweimal ein Gesichtserysipel durchgemacht hatte, wurde wegen eines akuten Brechdurchfalles eingewiesen. Für Alkoholabusus fehlten Anhaltspunkte.

Befund: Reduzierter Allgemeinzustand, auffallende Blässe von Haut und Schleimhäuten. Leber bei tiefer Inspiration eben palpabel, Milz 16 cm in der Diagonale messend, sehr derb. Senkung 50 mm in der ersten Stunde. Serumeiweiß 6,45%, Takata positiv, Bilirubin 0,43, Calcium 8,8, anorganische Phosphate 2,4 mg%, Serumeisen 123 γ %. Magensaft subacid.

Blutbefund: Hämoglobin 61%, Erythrocyten 3,36 Mill., Färbeindex 0,91. Reticulocyten $12\frac{1}{2}/_{100}$. Rotes Blutbild *stark makroplan*, vereinzelte polychromatische Erythrocyten. Leukopenie von 2300 mit $\frac{1}{2}$ % Myelocyten, $11\frac{1}{2}$ % Stabkernigen, 53% Segmentkernigen, 8% Eosinophilen, $\frac{1}{2}$ % Basophilen, 11% Monocyten (Granula vergrößert) und $15\frac{1}{2}$ % Lymphocyten. Thrombocyten 40000.

Sternalmark: Hyperplastisch, leicht erythroblastisch (35%). Erythroblasten groß, meist reif. Plasmacelluläre und lymphoide Reticulumzellen vermehrt. Reticulocyten $13/_{100}$ -Resistenzprüfung der Erythrocyten: Beginn der Hämolyse bei 0,40 und Maximum bei 0,24% NaCl. Blutungszeit $3\frac{1}{2}$ Min., Gerinnungszeit nach *Bürker* 21 Min.

Interkurrent machte die Pat. ein *Gesichtserysipel* mit Temperaturanstieg bis 40° durch. Die Leukocytenzahl stieg auf 7600 an, um nach Abklingen des Erysipels unter Dagénanbehandlung rasch auf 1800 abzufallen.

Ein Behandlungsversuch der Anämie mit peroraler Eisenmedikation blieb erfolglos, was im Hinblick auf den Anämietypus zu erwarten war. Eine gewisse Beeinflussung der Erythropoese konnte hingegen durch intensive Campolonbehandlung erzielt werden. Es stellte sich eine bescheidene Reticulocytenkrise von maximal 34% ein (unspezifische Krise), die von einem vorübergehenden Anstieg der Erythrocyten bis 4,2 Mill. gefolgt war.

Nach der Entlassung traten zu Hause Durchfälle mit Blutabgang auf. Pat. wurde in schwer anämischem kachektischem Zustande erneut eingewiesen. *Hämorrhagische Diathese* mit profusen Darmblutungen und Anämie beherrschten nun das Krankheitsbild.

Blutbefund: Hämoglobin 15%, Erythrocyten 1,5 Mill., Färbeindex 0,5, Leukocyten 3800, Thrombocyten 50000.

Sternalpunktat: Stark hyperplastisches, unreif verschobenes Knochenmark mit einem Erythroblastenanteil von 40%. Vermehrung des plasmacellulären und lymphatischen Reticulums. Blutungszeit 14 Min., Gerinnungszeit nach *Bürker* $11\frac{1}{2}$ Min., nach *Quick* (Prothrombinzeit) 30 Sek. Serumeiweiß 5,25%, Bilirubin 1,8 mg%, Gesamtcholesterin 84, freies Cholesterin 26 mg%, Esterquote 69%, Serumeisen 40 γ %.

Nach vorübergehender Besserung unter Bluttransfusionen stellten sich zunehmender Ikterus und Benommenheit ein. Exitus letalis im Coma hepaticum.

Sektion: Splenomegale Lebercirrhose (annuläres Stadium) mit hochgradiger Leberatrophie (620 g). Milz 350 g, Kapsel und Trabekel wenig verdickt, Pulpahyperplasie. Ascites von 700 ccm. Ikterus. Rotes Mark im ganzen Femurschaft. Proctitis haemorrhagica.

Eine besondere Beachtung gebührt dem Verhalten der *Thrombocyten* im Hinblick auf die wichtige Rolle, welche die Plättchenverminderung im Ent-

stehungsmechanismus der hämorrhagischen Diathese bei Lebercirrhosen im allgemeinen spielt. A priori ist unter dem Einfluß des Milztumors eine gegenüber den *Laënnecschen* Cirrhosen noch konstantere und ausgeprägtere Thrombopenie zu erwarten. Dies trifft nach den meisten Angaben der Literatur auch zu. *Oettel* beschreibt 10 Fälle splenomegaler Lebercirrhose mit manifester hämorrhagischer Diathese, die sämtlich eine erhebliche Thrombopenie aufwiesen. Die Zahl der Blutplättchen bewegte sich zwischen 83000 und 10000. Nach unseren Erfahrungen ist die Thrombopenie allerdings kein durchaus konstantes Symptom. Nicht so selten können auch normale Werte beobachtet werden. Die letzteren betreffen aber in der Regel Frühfälle, die auch anderweitige schwerere hämatopoetische Störungen vermissen lassen. Ein Parallelgehen von Anämie und Leukopenie einerseits und Thrombopenie andererseits ist in den meisten Fällen unverkennbar.

Bei der Besprechung der *Laënnecschen* Cirrhose wurde die Thrombopenie als wichtiger ursächlicher Faktor der *hämorrhagischen Diathese* hervorgehoben. Es ist daher verständlich, daß die splenomegale Cirrhose mit ihrer ausgesprochenen Tendenz zu Thrombopenie besonders häufig Symptome einer vermehrten Blutungsbereitschaft aufweist, zumal die übrigen blutungsfördernden Faktoren, Prothrombinmangel und Capillarschädigung, natürlich auch hier in Erscheinung treten. Die von *Oettel* beschriebenen, obenerwähnten Fälle stellen eindruckliche Beispiele hämorrhagischer Diathese auf dem Boden splenomegaler Cirrhosen dar (s. auch unseren oben angeführten Fall G. Ph.). Die klinische Symptomatologie der Blutungen deckt sich mit derjenigen der *Laënnecschen* Cirrhosen, wir verweisen deshalb auf das im entsprechenden Kapitel Gesagte.

Im Hinblick auf die häufigen Blutverluste, sei es infolge von Haut- und Schleimhautblutungen auf dem Boden der hämorrhagischen Diathese, sei es durch massive Hämorrhagien aus geplatzten Oesophagusvaricen, Magenulcera usw., spielen *posthämorrhagische Anämien* im Krankheitsbild der splenomegalen Cirrhosen eine bedeutende Rolle. Auch hier unterscheiden sich die hämatologischen Befunde grundsätzlich nicht von denjenigen der Blutungsanämien bei *Laënnecscher* Cirrhose, zeichnen sich somit insbesondere durch das seltene Vorkommen einwandfrei hypochromer Blutbilder aus.

Der Färbeindex bleibt sowohl bei akutem wie auch chronischem Blutverlust größtenteils über doch zumindest um 1.

Knochenmark. Nach pathologisch-anatomischen Feststellungen scheint die erythroblastische Hyperplasie bei splenomegalen Cirrhosen eher noch stärker hervorzutreten als bei der *Laënnecschen* Form (*Röfle*). *Eppinger* erwähnt das Vorkommen von Rotmark und erblickt darin ein Argument für die hämolytische Natur der Anämien. Eine Vermehrung der Erythropoese und der Reticulumzellen bei Zurücktreten der Leukopoese beschreibt *Schwenkenbecher* auf Grund seiner Beobachtungen an 9 sternalpunktierten Fällen. Zu gegensätzlichen Feststellungen kommt *Oettel*, indem er das Sternalmark seiner 10 Fälle splenomegaler Cirrhose mit Blutungsanämie fast durchwegs als hyporegeneratorisch oder uncharakteristisch registriert. Nur bei einem Patienten mit hochgradiger hyperchromer Anämie wird das Knochenmark als erythroblastisch umgewandelt beschrieben. Nach *Döhnert* und *Tischendorf* lassen Cirrhosen mit Milztumor eine Vermehrung der Basophilen im Knochenmark erkennen.

Wir verfügen über Sternalmarksbefunde von 13 Fällen splenomegaler Cirrhose; davon zeigten 8 eine makrocytäre Anämie. 2 waren nicht anämisch, und 3 mal handelte es sich um eine Blutungsanämie. Bei allen 13 Patienten findet sich

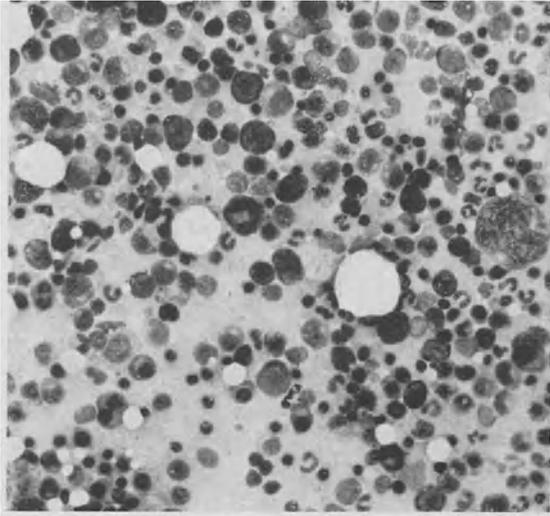


Abb. 11 a.

übereinstimmend ein mehr oder weniger stark *hyperplastisches Mark*. Die Hyperplasie ist insbesondere durch eine *Vermehrung der erythroblastischen Markanteile* bedingt, wobei die Erythropoese bei den anämischen Fällen etwas stärker hervortritt. Das Hauptkontingent der Erythroblasten wird fast durchwegs durch die reifen, oxyphilen Formen gebildet, gelegentlich kommen aber auch große Erythroblasten (Makroblasten) vor (Abb. 11).

Die *Leukopoese* ist vorwiegend neutrophil-stabkernig, bisweilen leicht unreif verschoben. Dies trifft besonders bei

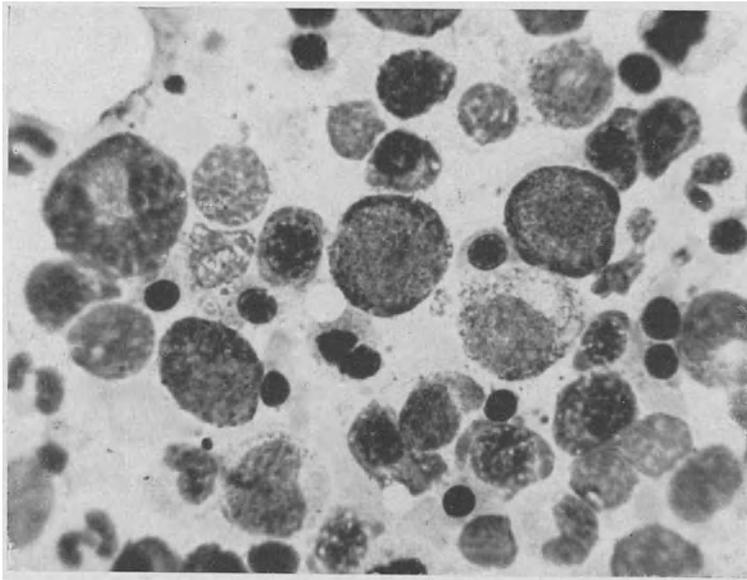


Abb. 11 b.

Abb. 11 a—b. Splenomegale Cirrhose mit makrocytärer Anämie. Erythroblastische und retikuläre Knochenmarkshyperplasie. a) Übersicht (Vergrößerung 290fach). b) Starke Vergrößerung (1000fach), Makroblasten, plasmacelluläre Reticulumzellen.

entzündlichen Komplikationen und Blutungen zu. Relativ hohe Werte an Eosinophilen finden sich bei Fällen mit Bluteosinophilie.

Wie auch *Döhnert* und *Tischendorf* bemerken, sind auch die *Megakaryocyten* meist in annähernd normaler Zahl vorhanden, und zwar auch bei Fällen

mit ausgesprochener Thrombopenie. In einer Beobachtung bestand eine starke Vermehrung der Knochenmarksriesenzellen bei mittelstarker Thrombopenie (s. Abb. 12).

Als charakteristische Knochenmarksveränderung der Lebercirrhosen haben wir schon früher die *retikuläre Hyperpläsie* kennengelernt. Die Makrophagen finden wir bei unseren Fällen splenomegaler Cirrhosen mäßig zahlreich. Sie weisen häufig Pigment-, Fett- und Zellphagocytose auf. Fast durchwegs besteht hingegen eine starke Vermehrung der lymphoiden und plasmacellulären Reticulumzellen.

Es bleibt schließlich noch das Auftreten einer *perniziösen Anämie* bei splenomegaler Cirrhose zu berücksichtigen. Ein entsprechender Fall wurde von *Markoff* beschrieben. *Oettel* spricht von „Pseudoperniciosa“, als einem häufigen Anämietypus der splenomegalen Cir-

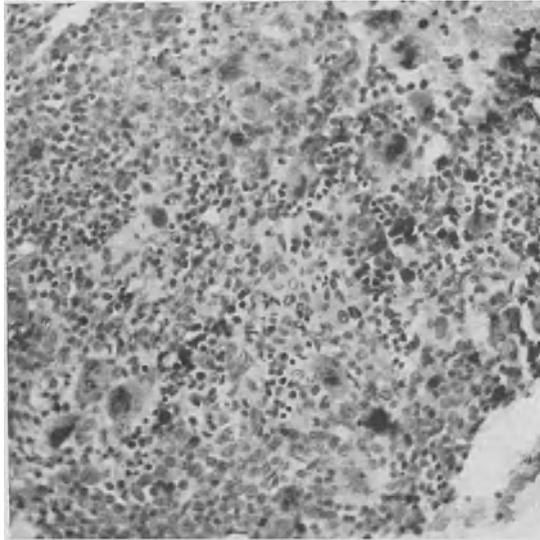


Abb. 12a.

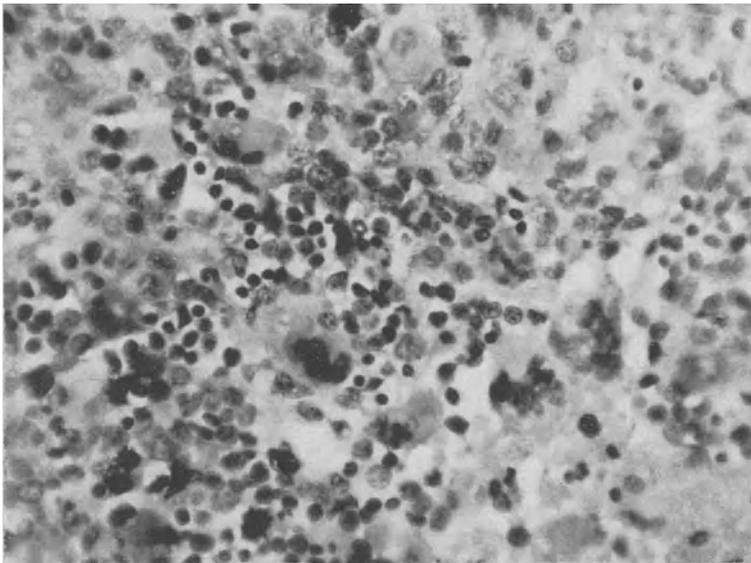


Abb. 12b.

Abb. 12 a—b. Splenomegale Cirrhose. Megakaryocytose (Knochenmarksschnittpräparate). a) Übersicht (Vergrößerung 200fach). b) Detailbild (Vergrößerung 440fach).

rhosen. Aus seiner Darstellung geht jedoch nicht deutlich hervor, was unter diesem Begriff zu verstehen ist. Unter unserem Beobachtungsgut von 24 Fällen perniziöser Anämie bei Lebercirrhose finden sich 4 mit Splenomegalie. Sie werden im Kapitel „Cirrhose-Perniciosa“ berücksichtigt.

4. Hämochromatose.

Eine gewisse hämatologische Sonderstellung der Hämochromatose ergibt sich aus der schweren Eisenstoffwechselstörung, die dieser Affektion zugrunde liegt.

Im allgemeinen überwiegt die Ansicht, daß die morphologischen Blutverhältnisse dieser Erkrankung keine wesentlichen Abweichungen von der Norm erkennen lassen. So schreibt *Eppinger* 1920 in seinem Buche über die hepato-lienalen Erkrankungen: „Auf die Untersuchung des Blutes wird relativ wenig Wert gelegt. Zumeist handelt es sich um normale Verhältnisse, und nur selten wurden geringe Grade von Anämie beschrieben. An den Leukocyten ist nichts Abnormes beobachtet worden“, und 1937: „Höhere Grade von Anämie werden nicht gefunden, wenn nicht Blutungen, z. B. aus einer Oesophagusvarix, der Untersuchung vorausgingen. Die Leukocytenzahl ist, wie wir es auch von Cirrhosen anderer Genese wissen, meist etwas vermindert: Es besteht Lymphocytose, Störungen in der Produktion der Thrombocyten kommen kaum vor.“ Auch nach *Bork* zeichnet sich die Hämochromatose im allgemeinen durch normale Blutverhältnisse aus. *Naegeli* erwähnt kurz das Vorkommen von Anämien mit runder Makroplanie, Leukopenie und Lymphocytose entsprechend den Blutveränderungen bei den übrigen Cirrhosen. Hinweise auf das Vorkommen perniziöser Anämie finden sich bei *Seinet*, *Bork* und *Markoff*.

Klinisch ist die Hämochromatose bekanntlich durch die Symptomentrias: Lebercirrhose, Melanodermie, Diabetes gekennzeichnet. Ihr *Wesen* beruht auf einer ursächlich nicht geklärten *abnormen Anhäufung von eisenhaltigem Pigment (Hämosiderin)* in fast sämtlichen Organen bei gleichzeitigem Vorhandensein eines weiteren, anscheinend eisenfreien Pigments (Hämofuscin). Eine scharfe Trennung der beiden Farbstoffe läßt sich nach den Erfahrungen *Eppingers* u. a. indessen nicht durchführen, da bei geeigneter Untersuchungstechnik meist auch im Hämofuscin Eisen nachweisbar ist. Es liegt nicht im Rahmen unserer Arbeit, im Detail auf die komplizierten Verhältnisse des Eisenstoffwechsels der Hämochromatose einzugehen. Immerhin möchten wir die wichtigsten Befunde in Erinnerung rufen und auch kurz die Fragen des Hämoglobin- und Porphyrinstoffwechsels streifen.

a) Eisenstoffwechsel, Blutabbau und Porphyrinstoffwechsel.

Welch enormes Ausmaß der Eisenniederschlag in den Organen der an Hämochromatose erkrankten Patienten annimmt, ergibt sich aus den Untersuchungen von *Gideon Wells* und *Eppinger*, wonach derselbe etwa 40 g gegenüber ungefähr 2 g in der Norm beträgt. Die Verteilung des Eisens in den verschiedenen Organen ist keine gleichmäßige. Den größten absoluten Eisengehalt weist die Leber auf (etwa 30 g). Es folgen in absteigender Reihe Pankreas, parietale und retroperitoneale Lymphdrüsen, Milz, Haut, Darm, Magen, Peritoneum, Nebennieren, Schilddrüsen und Nieren (*Rößle*). Vielfach hervorgehoben wird die relative Armut an Hämosiderin von Milz und Nieren. Beachteswert ist auch der Eisengehalt des Reticuloendothels, das mit Eisen förmlich inkrustiert ist. Im Gegensatz zum hämolytischen Ikterus findet sich das Hämosiderin bei der Hämochromatose in der Leber nicht nur in den *Kupfferschen Sternzellen*,

sondern auch in den Parenchymzellen, offenbar infolge einer Schädigung derselben (*Eppinger*).

Wenn man sich nach der Herkunft dieses in den Geweben angehäuften Eisens fragt, so liegt der Gedanke an einen vermehrten Blutabbau als Quelle zweifellos nahe. Wie wir aber weiter unten sehen werden, dürfte ein solcher in den meisten Fällen nicht vorliegen, jedenfalls nicht in einem Maße, das für eine Erklärung der hochgradigen Hämosiderose in Betracht fiele. Es wird heute wohl fast allgemein angenommen, daß der Eisenthesaurierung eine *Störung der normalen Verarbeitung und Ausscheidung des Nahrungs- und Bluteisens* zugrunde liegt. In diesem Sinne sprechen einerseits die Tatsache, daß die Eisenausscheidung durch Stuhl, Urin und Galle nicht erhöht, gelegentlich sogar vermindert ist (*Howard* und *Stevens*, *Garrod* sowie *Eppinger*) und andererseits die Beobachtungen über einen erhöhten Serumeisenspiegel (*Heilmeyer* und *Plötner*, *Vanotti*, eigene Untersuchungen). Aus dieser Eisenstoffwechselstörung resultiert eine Überladung der am Eisenumsatz beteiligten Organe, insbesondere das reticuloendothelialen Systems, von wo das Metall auf dem Blut- und Lymphweg in die übrigen Körperabschnitte gelangt und als Hämosiderin deponiert wird.

Wie erwähnt, ist der Gedanke an einen vermehrten Blutzerfall als Quelle des abnormen Eisenreichtums naheliegend. Die Ansicht der Mehrzahl der Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt hat, stimmt jedoch darin überein, daß bei Hämochromatose ein *vermehrter Blutfarbstoffabbau nicht vorliegt*. In eingehenden Untersuchungen fand *Eppinger* bei seinen Fällen weder eine vermehrte Bilirubin-ausscheidung durch die Galle noch eine Erhöhung der Urobilinausscheidung durch die Faeces. *Kühl* steht mit seiner Feststellung einer starken Vermehrung der Urobilinausscheidung isoliert da. Bei seinem Falle trat der erhöhte Blutabbau periodisch in Erscheinung und ging jeweils mit Zeichen einer gesteigerten Blutregeneration einher.

Gegenüber den Untersuchungen über die Bilirubin- und Urobilinausscheidungen treten das Verhalten des Bilirubinspiegels im Serum und der Erythrocytenresistenz als Kriterien des Blutabbaues in den Hintergrund. Den Bilirubingehalt des Serums findet man häufig leicht erhöht. Nach unseren Erfahrungen übersteigt er aber selten 2 mg%. Trotz fehlender Bilirubinurie dürfte es sich wohl meist um eine Erhöhung des Gallenfarbstoffes auf hepatischer Grundlage handeln. Obzwar eingehendere Untersuchungen über die *Erythrocytenresistenz* fehlen, ist eine Verminderung derselben angesichts des Befundes bei den übrigen Lebercirrhosen nicht wahrscheinlich. *Dumm* und *Tenning* (zit. nach *Wegener*) fanden allerdings die Resistenz der roten Blutzellen im Reagensglas vermindert. In einer eigenen Beobachtung lag der Befund im Bereiche der Norm.

Bei der Beurteilung des Hämoglobinabbaues ist schließlich noch zu berücksichtigen, daß sich derselbe auch auf dem pathologischen Weg über die Porphyrine vollziehen kann. Vielleicht sind Beobachtungen über Hämatoporphyrin-ausscheidung im Urin (*Eppinger*) und vermehrten Porphyringehalt der Erythrocyten (*Vanotti*) in diesem Sinne zu deuten. Die Befunde sind allerdings zu vereinzelt, als daß sie sichere Schlußfolgerungen erlauben würden. Koproporphyrinurie, wohl als Symptom der Leberschädigung, ist in vereinzelten Hämochromatosefällen festgestellt worden (*Lageder*, *Vanotti*). Nach *Günther* ist die Porphyrinurie keineswegs eine regelmäßige Begleiterscheinung der Hämochroma-

tose. Sie scheint meist erst in den Endstadien aufzutreten (*Kühl*). Wir selbst verfügen über zwei Beobachtungen mit pathologischer Porphyrinausscheidung im Urin.

b) Blut- und Knochenmarksveränderungen.

Wie bereits oben angedeutet wurde, zeigen die hämatologischen Veränderungen, die sich bei Hämochromatose einstellen, eine weitgehende Ähnlichkeit mit denjenigen der *Laënnecschen* Cirrhose. So findet man auch hier Makrocytose, Leukopenie, Thrombopenie sowie Anämien vom hyperchrom-makrocytären und perniziösen Typus.

Unsere hämatologischen Erfahrungen beziehen sich auf 11 Hämochromatosefälle (7 durch Autopsie bestätigt). Keiner derselben wies ein völlig normales Blutbild auf. Bei 8 Patienten lag eine Blutarmut vor, wobei es sich entweder um eine mehr oder weniger deutliche hyperchrom-makrocytäre (4 Fälle) oder eine perniziöse Anämie (4 Fälle) handelte. Die restlichen 3 Beobachtungen wiesen zwar keine Veränderungen im Sinne einer Blutarmut auf, zeigten aber doch deutliche Tendenz zu Hyperchromie und Makroplanie.

Da die perniziöse Anämie bei Hämochromatose im Kapitel über die Cirrhose-perniciosa (s. S. 260) berücksichtigt wird, beschränken wir uns hier auf die Beschreibung der hyperchrom-makrocytären und blutungsbedingten Anämie.

Makrocytäre Anämie. Sowohl nach den Angaben der Literatur wie auch nach unseren Beobachtungen erreicht diese Anämieform nur *selten einen schweren Grad*. Der *Hämoglobinwert* der Mehrzahl unserer Fälle bewegt sich zwischen 80 und 60%, nur einmal findet sich ein Wert wenig unter 50%. Verhältnismäßig stärker reduziert ist die Erythrocytenzahl, wodurch die Anämie den *hyperchromen Charakter* gewinnt. Der höchste von uns festgestellte Färbeindex beträgt 1,51 (Hämoglobin 47%, Rote 1,584 Mill.).

Das rote Blutbild ist gekennzeichnet durch die allen Fällen gemeinsame runde *Makroplanie*, die auch bei den nichtanämischen Patienten mehr oder weniger deutlich erkennbar ist. Aniso- und Poikilocytose treten in den Hintergrund. Regenerationszeichen, beurteilt nach der Zahl der vitalgranulierten und polychromatischen Erythrocyten, sind spärlich, ausgenommen bei Fällen, die durch Blutungen kompliziert sind. Bei einem Patienten mit abundanter Oesophagusvaricenblutung sahen wir eine Reticulocytose von 120⁰/₀₀ (Erythrocyten 2,5 Mill.). Normoblasten können gelegentlich im strömenden Blut gefunden werden.

Die *Gesamtzahl der Leukocyten* liegt bei unkomplizierten Fällen im Bereiche der Norm oder ist *leicht vermindert*. Der niedrigste von uns beobachtete Wert beträgt 5400. *Kühl* erwähnt eine Leukopenie von 2900 mit relativer Lymphocytose von 50%. Entzündliche Komplikationen und auch Blutungen können zu beträchtlichen Leukocytosen führen. So fanden wir bei einem Patienten mit Pyämie, ausgehend von einer abszedierenden Prostatitis, eine Leukocytose von 25000. In einer anderen Beobachtung stieg die Leukocytosenzahl im Anschluß an eine Oesophagusvaricenblutung auf 12700. Auch *Naegeli* erwähnt das Vorkommen einer posthämorrhagischen Leukocytose.

Das Differentialbild der weißen Blutzellen zeigt im allgemeinen keine auffallenden Veränderungen. Die Zahl der Stabkernigen liegt meist an der oberen Grenze der Norm. Entzündliche Komplikationen bewirken Linksverschiebung. Leichte Eosinophilie kommt gelegentlich vor. *Wegener* fand bei seinen beiden Fällen 4 bzw. 6% Eosinophile. *Thrombopenie* ist häufig und wird

auch von *Kühl* erwähnt. Vergrößerte Monocytengranulation findet sich in gleicher Weise wie bei *Laënnec'scher* Cirrhose.

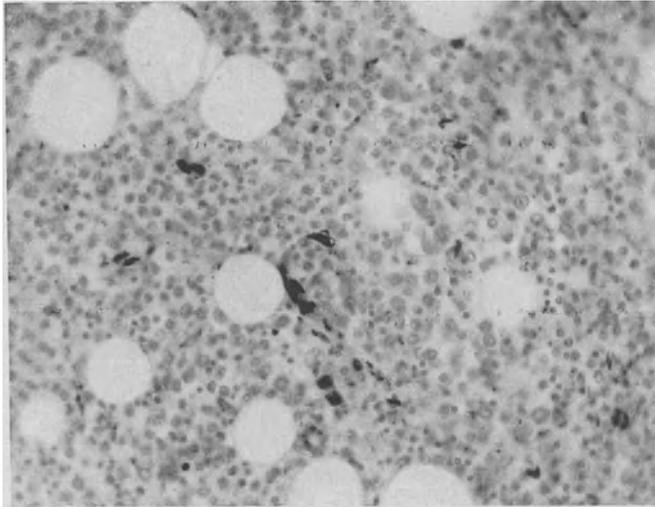


Abb. 13a.

Unsere Erfahrungen über die *Knochenmarksveränderungen* bei makrocytärer Hämochromatoseanämie beruhen auf 3 sternalpunktierten Fällen. Bei allen ist das Sternalmark *hyperplastisch* unter vorwiegender Beteiligung der Erythroblasten und Proerythroblasten. Auffallend ist stets die beträchtliche Vermehrung des Reticulums, die plasmacellulären, lymphoiden und pigmentphagozytierenden Reticulumzellen betreffend. Der Pigmentreichtum des Hämochromatoseknochenmarks wird auch von *Eppinger* hervorgehoben. Eisenfärbungen ergeben einen oft recht erheblichen Eisengehalt (Abb. 13).

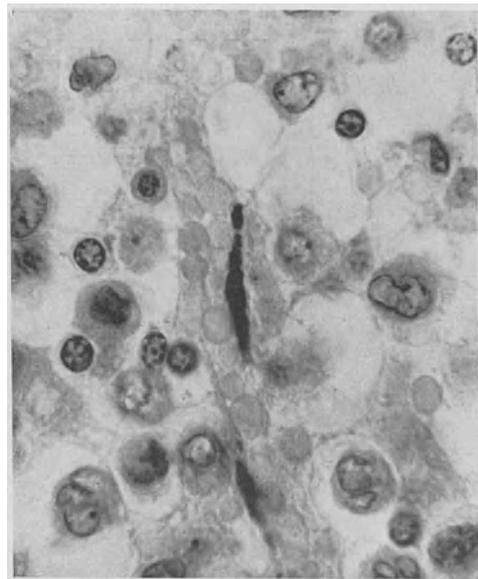


Abb. 13b.

Abb. 13 a—b. Hämochromatose. Hämosiderose des Knochenmarks (Schnittpräparate, Eisenfärbung). a) Übersicht (Vergrößerung 200fach). b) Hämosiderinbeladene Endothelzellen (Vergrößerung 1000fach).

c) Blutungsanämie und hämorrhagische Diathese.

Blutungsbedingte Anämien sind häufig. Als Ursache von Blutungen kommen in gleicher Weise wie bei den übrigen Lebercirrhosen in erster Linie geplatzte Oesophagusvaricen in Betracht. Purpura, Epistaxis, Hämaturie, subendokardiale Blutungen sowie Blutergüsse in die serösen Höhlen als Ausdruck einer allgemeinen

hämorrhagischen Diathese bilden keine Seltenheit. *Rindfleisch* erwähnt das Vorkommen von Hämoglobinurie. In einer eigenen Beobachtung sahen wir eine starke Hämaturie ohne sonstige Zeichen einer hämorrhagischen Diathese. Über das Vorkommen von Hämaturie bei Hämochromatose berichten auch *Gonzales*, *Hernandes* sowie *Bork*.

Bezüglich der Ursache der hämorrhagischen Diathese sei auf das im Kapitel „*Laënnecsche Cirrhose*“ Gesagte verwiesen. Die dort gemachten Ausführungen dürften auch für die Hämochromatose Geltung haben. Es sei hier lediglich hervorgehoben, daß ausgedehntere Untersuchungen über K-Avitaminose (Gerinnungsstörungen infolge K-Mangel) bei Hämochromatose bisher fehlen, doch dürften die Verhältnisse kaum wesentlich von denjenigen der *Laënnecschen Cirrhose* abweichen. Bei einem unserer Hämochromatosefälle mit perniziöser Anämie und hämorrhagischer Diathese bestand eine Prothrombinkonzentration von 45% entsprechend einer Prothrombinzeit von 17 Sekunden. Daneben fand sich allerdings auch eine Thrombopenie von 5000, so daß sich die Blutungsneigung vor allem aus dem Zusammenwirken der beiden Faktoren erklärt.

Die *posthämorrhagische Anämie* der Hämochromatose, wie übrigens der Lebercirrhose überhaupt, wird in der Literatur meist als *hypochrom* beschrieben. Demgegenüber muß es auffallen, daß sich bei unseren Fällen mit erheblichen Blutverlusten (Hämatemesis ungeklärter Ursache, Oesophagusvaricenblutung, allgemeine hämorrhagische Diathese) keine hypochrome Anämie entwickelte. Das Blutbild zeigte im Gegenteil während der ganzen Beobachtungsdauer einen *hyperchromen* oder normochromen Charakter. Anschließend geben wir ein Beispiel einer derartigen hyperchromen Blutungsanämie bei Hämochromatose.

N. F., 69 jähriger Potator (104/156/1938). In letzter Zeit starke Gewichtsabnahme, Durchfälle, aufgetriebener Leib. Seit etwa 3 Tagen Bluterbrechen und Blutabgang im Stuhl. Zeigt den Befund einer schweren *Hämochromatose*: graugelbliches Hautkolorit, Ascites. Takata-Ara-Reaktion in Blut und Ascites positiv, Bilirubinämie von 5,6 mg%, Hypcholesterinämie von 76 mg%. Urobilin- und Porphyrinurie, Bilirubin- und Zuckerprobe negativ. Erbricht kurz nach der Einweisung 300 ccm Blut, hat dauernd Pechstühle. Trotz Bluttransfusion, Infusionen und Verabreichung von Hämostyptica rasche Verschlechterung unter zunehmender Somnolenz. Exitus letalis 8 Tage nach Klinikeintritt.

Sektion: Atrophische Pigmentcirrhose, Pigmentcirrhose des Pankreas. Hämochromatose und Pseudomelanose des Darmes. Oesophagusvaricen.

Die erste Blutuntersuchung (etwa 3 Tage nach Beginn der Blutung) ergibt eine ausgesprochen *hyperchrom-makrocytäre Anämie*: Hämoglobin 47%, Erythrocyten 1,58 Mill., Färbeindex 1,51. Leukocyten 7200 mit starker Neutrophilie. Thrombopenie von 27000.

Während des 8tägigen Klinikaufenthaltes entwickelt sich bei andauerndem Blutverlust und trotz anscheinend ziemlich lebhafter Regeneration (Reticulocytenanstieg bis 110‰ Normoblasten im peripheren Blut) keine hypochrome Anämie. Leukocytose von 12700.

Unsere Erfahrungen über *Veränderungen des Knochenmarkes* bei ausgesprochener Blutungsanämie beschränken sich auf zwei Beobachtungen. Wir fanden ein stark hyperplastisches, vorwiegend erythroblastisch (87 bzw. 66%) umgewandeltes Mark. Die polychromatischen und oxyphilen Erythroblasten herrschten vor, doch waren in einem Falle auch reichlich Proerythroblasten vorhanden.

Aus unserer Darstellung geht hervor, daß die morphologischen Blut- und Knochenmarksbefunde, die sich bei Patienten mit Hämochromatose erheben lassen, in den wesentlichen Belangen mit denjenigen der *Laënnecschen Cirrhose* übereinstimmen. So beobachtet man auch hier vielfach Anämien des hyperchrom-

makrocytären Typus mit hyperplastisch-erythroblastischem Mark. Auffallend häufig ist die Hämochromatose nach unseren Erfahrungen mit einer Perniciosa vergesellschaftet. Die posthämorrhagischen Anämien lassen, wie dies auch bei den Cirrhosen der *Laënnec'schen* Form der Fall ist, eine Hypochromie meist vermessen. Auch die relativ kleine Zahl von Hämochromatosen mit fehlender Blutarmut zeigt meist die für Cirrhose typischen Veränderungen der roten und weißen Blutzellen sowie der Thrombocyten, nämlich Makroplanie, Leukopenie, Thrombopenie, und vergrößerte Monocytengranulation.

5. Lebercirrhose und perniziöse Anämie.

Die Eigenart des Blutbildes der makrocytären Cirrhoseanämie — hyperchrome Makroplanie verbunden mit Leuko- und Thrombopenie — hat schon von jeher die Annahme gewisser Beziehungen zur perniziösen Anämie nahegelegt. Einen neuen Auftrieb hat diese Vermutung durch die Entdeckung der Leberwirkung auf die *Biermersche* Anämie erfahren, und dies um so mehr, als gelegentlich ein Ansprechen der Cirrhoseanämie auf Leberextrakte beobachtet werden kann.

Andererseits besteht aber kein Zweifel, daß wir in der makrocytären Cirrhoseanämie eine sowohl in bezug auf Blut- und Knochenmarksmorphologie als auch Pathogenese von der Perniciosa verschiedene Anämie vor uns haben. Das hämatologische Perniciosasyndrom ist definiert durch die Blutmegalocytose, Knochenmarksmegaloblastose und durch das spezifische Ansprechen der Anämie auf Leberbehandlung. Die dabei auftretende Reticulocytenkrise ist Ausdruck einer schlagartigen Umwandlung der megaloblastischen Blutbildung in die normoblastische. Auch die makrocytäre Cirrhoseanämie zeigt häufig ein gewisses Ansprechen auf Leberbehandlung. Der Erfolg, gemessen an Reticulocytenkrise und Anstieg von Hämoglobin und Erythrocyten, bleibt aber durchaus hinter der stürmischen Regeneration bei der Perniciosa zurück. Im Gegensatz zu dieser *spezifischen* Leberwirkung kann man von einer *unspezifischen* Leberwirkung auf die makrocytäre Cirrhoseanämie sprechen.

Wenn die Auffassung einer prinzipiellen Verschiedenheit der makrocytären Cirrhoseanämie von der Perniciosa zu Recht besteht, wie ist dann die zwar nicht häufige, aber unbestreitbare Tatsache zu erklären, daß auch bei Cirrhoseanämien gelegentlich eine spezifische Leberwirkung beobachtet werden kann? Hier handelt es sich unseres Erachtens eben nicht um eine makrocytäre, sondern um eine megalocytäre, perniziöse Anämie bei Cirrhose.

Die Frage, ob es überhaupt eine perniziöse Cirrhoseanämie im Sinne eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen Leberleiden und Entstehung des Perniciosasyndroms gebe, war noch in jüngster Zeit Gegenstand der Diskussion.

Während von einer Reihe von Autoren über Beobachtungen perniziöser Anämie bei Cirrhose berichtet wurde (*Hayem, Roth, Seinet, Alder, Rohr, Markoff* u. a.), konnte diese Tatsache von anderer Seite nicht bestätigt werden (*Masina, Fellinger* und *Klima, Malamos, Falzoi*). *Eppinger* spricht von einer gelegentlich vorkommenden „Ähnlichkeit“ der Blutbilder bei Lebercirrhose und Perniciosa. Einen interessanten Überblick über den derzeitigen Stand der Meinungen der Autoren deutschen Sprachgebietes gibt die im Jahre 1938 von *Heilmeyer* in der Medizinischen Klinik gestellten Umfrage bezüglich der Entwicklung einer perniziösen Anämie bei Lebererkrankungen. Er selbst äußert sich dahin, „daß bei Lebererkrankungen eine echte perniziöse Anämie nicht vorkommt, sondern daß

es sich dabei um toxische Störungen des Knochenmarkes handelt, die mit der Störung des Stoffwechsels in der Leber in Zusammenhang stehen mögen“. Die Mehrzahl der an der Umfrage beteiligten Autoren schließt sich im wesentlichen dieser ablehnenden Auffassung an: *Gänßlen* hat „bisher keine echte perniziöse Anämie als Folge einer Lebererkrankung gesehen“. *Schulten* hat trotz ausgedehnter darauf gerichteter Untersuchungen „niemals eine echte Perniciosa gesehen, die mit einiger Wahrscheinlichkeit durch eine Lebererkrankung verursacht wurde“. Nach seinen Erfahrungen findet man bei chronischen Leberstörungen, namentlich bei Cirrhosen, sehr häufig Makrocytose und Hyperchromie mit oder ohne Anämie, aber niemals das typische perniziöse Blutbild und vor allem nicht die megaloblastische Umwandlung des Knochenmarkes. Im gleichen Sinne ablehnend äußern sich auch *Henning* und *Schittenhelm*. *Wendt* verfügt zwar über die Beobachtungen eines Falles von atrophischer Lebercirrhose mäßigen Grades mit perniziösem Blutbild. Er faßt jedoch die Perniciosa nicht als Folge der Leberaffektion auf, sondern nimmt zwei nebeneinander hergehende Erkrankungen an, die auf die gleiche Ursache (chronische Magendarmstörung mit Achylie) zurückzuführen sind. Nach *Rohr* hingegen „ist das gemeinsame Vorkommen einer Lebercirrhose mit perniziöser Anämie nicht allzuseiten und geht über ein nur zufälliges Zusammentreffen hinaus“. Er stützt sich dabei auf Beobachtungen an der Med. Klinik Zürich, die in der Zeitspanne von 1929—1935 bei einer Gesamtzahl von 55 genauer verarbeiteten Fällen von perniziöser Anämie 6 Fälle mit Lebercirrhose ergaben (*Diss. Stahl*).

Einer speziellen Berücksichtigung bedürfen Arbeiten amerikanischer Autoren (*Wintrobe* und *Shumacker*, *Wintrobe*, *Cheney*, *van Duyn*, *Sturgys* und *Goldhamer*, *Castle* und *Minot* u. a.), in welchen zum Teil recht wertvolle Beobachtungen über die Beziehung zwischen Leberaffektionen und Anämie niedergelegt sind. Auf das häufige Vorkommen „perniciosa-ähnlicher“, makrocytärer Anämien mit guter Ansprechbarkeit auf Lebertherapie, insbesondere bei Lebercirrhose, wird ausdrücklich hingewiesen. Leider ist die Beurteilung und Verwertung dieser Arbeiten dadurch erschwert, daß die Amerikaner unsere strenge morphologische Definition der perniziösen Anämie, wie sie durch den Begriff des Megalocyten und des Megaloblasten gegeben ist, nicht kennen und schlechthin von „macrocytic anaemia“ sprechen. So schreibt beispielsweise *Wintrobe*, die bei Leberaffektionen, insbesondere bei Cirrhose, zu beobachtende makrocytäre Anämie stehe in vielfacher Hinsicht der Perniciosa nahe, sei zwar selten so ausgesprochen wie die letztere, jedoch morphologisch ähnlich, wenn nicht sogar identisch.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, möchten wir hier noch einige prinzipielle Gesichtspunkte zur *Begriffsfassung der perniziösen Anämie* darlegen. Wir verstehen darunter mit *Rohr* ein *hämatologisches Syndrom*, das morphologisch durch Blutmegalocytose und Knochenmarksmegaloblastose charakterisiert ist und sich durch Lebertherapie unter Auftreten einer Reticulocytenkrise prompt beheben läßt. Die Ursache dieses Syndroms beruht bei Berücksichtigung gewisser konstitutioneller Faktoren auf einem Mangel des sog. Antiperniciosaprinzip, der die typische Regenerationsstörung des Knochenmarks zur Folge hat. Die kryptogenetische Perniciosa, der Morbus Biermer, stellt eine spezielle klinische Erscheinungsform der perniziösen Anämie dar, bei welcher der Mangel des Antiperniciosaprinzip auf eine endogen bedingte Störung der Magenschleimhaut beruht (Fehlen des *Castleschen Fermentes*).

Nach unseren klinischen Erfahrungen, die anschließend in Anbetracht der meist vertretenen gegensätzlichen Auffassung ausführlich mitgeteilt werden sollen, muß das Vorkommen perniziöser Anämie bei Lebercirrhose unbedingt bejaht werden.

a) Kasuistik.

Unter den Fällen von Lebercirrhose, die während der letzten 10 Jahre auf unserer Klinik zur Beobachtung kamen, konnten bei 24 Patienten die hämatologischen Kriterien des perniziösen Blutbildungstypus erhoben werden. Es handelt

sich dabei um 16 Fälle *Laënnecscher* und 4 Fälle splenomegaler Cirrhose und um ebenfalls 4 Cirrhosefälle bei allgemeiner Hämochromatose.

α) 16 Fälle mit *Laënnecscher* Cirrhose (8 autoptisch bestätigt).

Fall 1. O. J., 57jähriger Maurer (96/115/1937).

Anamnese: 1933 erstmals auf der Klinik mit der Diagnose *Laënnecsche* Lebercirrhose. Blutbild bei 94% Hb o. B. Am 5. 7. 37 wird Pat. erneut eingewiesen wegen Druckgefühl im Oberbauch und Herzinsuffizienzsymptomen. Beträchtlicher Alkoholkonsum: 3—4 Flaschen Bier täglich, Wein und Brantwein.

Befund: Stark abgemagerter, dementer Alkoholiker. Gesichtsfarbe graugelblich. Haut zart, nicht ikterisch, feminer Behaarungstypus. Achselbehaarung fast völlig fehlend. Leichte Unterschenkelödeme. Leberrand bei tiefer Inspiration eben palpabel, derb. Milz nicht tastbar. Urin: Urobilinkörper positiv.

Senkung 45 mm in der ersten Stunde. Bilirubin 1,6 mg%, Takata-Ara-Reaktion negativ, Weltmann 0,4. Galaktoseprobe positiv. Histaminrefraktäre Achylie.

Blutstatus: Hb 66%, Erythrocyten 2,45 Mill. F. I. 1,34. Leukocyten 3600: Stabkernige 7%, Segmentkernige 70½%, Eosinophile ½%, Basophile ½%, Monocyten 7½%, Lymphocyten 13½%, Plasmazellen ½%. Reticulocyten 180/60. Thrombocyten 74000. Das Blutbild zeigt die Charakteristika einer perniziösen Anämie mit Megalocyten, Leukopenie, Übersegmentation der Neutrophilen und Thrombopenie. Neben den Megalocyten finden sich auch zahlreiche Makrocyten. Geringgradige Polychromasie und Poikilocytose.

Sternalpunktat: Typisches Perniciosamark mit zahlreichen Megaloblasten, daneben aber auch reichlich Erythroblasten. Mitosen und Karyorrhesis mäßig zahlreich. Selten Riesenformen der myeloischen Reihe.

Behandlung und Krankheitsverlauf: Die Anämie spricht auf Leberextrakt in typischer Weise mit Vermehrung der Blutretikulocyten bis maximal 82/100 an. Das Auftreten mehrerer Reticulocytenkrisen weist darauf hin, daß die Leberdosen jeweils nicht optimal waren. Bei der Entlassung am 21. 8. 37 ist die Anämie weitgehend kompensiert.

Kontrolluntersuchung am 26. 7. 40: Seit 2 Jahren keine Lebertherapie. Hb 93%. Erythrocyten 3,1 Mill. F. I. 1,48, Reticulocyten 17½/100. Ausgesprochene Makroplanie, keine Megalocyten. Leberrand deutlich fühlbar, scharf, sehr derb. Senkung 42 mm in der ersten Stunde. Takata-Ara-Reaktion positiv, Gerinnungszeit nach *Quick* 16,5 Sek.

Zusammenfassung: 57jähriger Alkoholiker, 1933 wird Lebercirrhose festgestellt. Damals keine Anämie. 1937 Befund einer *dekompensierten Laënnecschen Cirrhose* mit *perniziöser Anämie*. Hb 66%, Rote 2,45 Mill., F. I. 1,34, Megalomakrocytose. Leukopenie von 3600, Thrombopenie, Übersegmentation der Neutrophilen. Sternalpunktion ergibt typisches Perniciosamark. Neben Megaloblasten aber auch zahlreiche Normoblasten. Histaminrefraktäre Achylie. Auf Leberbehandlung mehrere Reticulocytenkrisen infolge Unterdosierung. Weitgehende Besserung der Anämie. 3 Jahre später (seit 2 Jahren ohne Leberbehandlung) leichte, aber ausgesprochen hyperchrom-makrocytäre Anämie (Hb 93%, Erythrocyten 3,1 Mill., F. I. 1,48).

Fall 2. F. A., 70jähriger Spediteur (104b/74/1938).

Anamnese: Seit 1926 allmählich zunehmende Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Druckgefühl im Oberbauch, Gewichtsabnahme, Blässe. Im Anschluß an das Auftreten eines Ikterus wird auswärts eine perniziöse Anämie diagnostiziert und mit Leberextrakt erfolgreich behandelt. Seither dauernd in ärztlicher Kontrolle. Letzte Campoloninjektion am 7. 1. 37. Erkrankt 14 Tage vor Spitaleintritt an katarrhalischen Erscheinungen der oberen Luftwege. Einweisung am 26. 3. 38. Alkohol: ½ l Wein täglich.

Befund: Leicht reduzierter Allgemeinzustand. Deutlicher Ikterus. *Leber* überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger, ist gut palpabel, derb. Milz perkussorisch nicht vergrößert. Rauchdecken-, Patellar- und Achillessehnenreflexe nicht auslösbar. Urin: Urobilin, Urobilinogen und Bilirubin positiv.

Blutstatus: Hb 70%, Erythrocyten 2,07 Mill., F. I. 1,67, starke Anisocytose mit zahlreichen großen runden Roten, daneben ziemlich zahlreiche Megalocyten. 2 Megaloblasten auf 200 Leukocyten. Auffallend starke Polychromasie, mäßig viele basophil Punktierete. Reticulocyten 730/100. 4 Normoblasten auf 200 Leukocyten. Leukocyten 6330: Stabkernige

17 ½ %, Segmentkernige 74 %, Monocyten 2 ½ %, Lymphocyten 6 %. Mäßig zahlreiche übersegmentierte Neutrophile. Monocyten zum Teil jungkernig mit ziemlich starker Lappung. Thrombocyten vermindert.

Sternalmark zum Teil megaloblastisch umgewandelt. Zahlreiche Mitosen und starke Karyorrhaxis. Reichlich Makrophagen. Lymphoide Reticulumzellen vermehrt.

Senkungsreaktion 70 mm in der ersten Stunde. Bilirubin 6,2 mg %, Takata-Ara-Reaktion positiv. Weltmann 0,4. Resistenzprüfung der Erythrocyten: Minimalresistenz 0,46, Maximalresistenz 0,3. Histaminrefraktäre Achylie.

Verlauf: Spontaner Rückgang des Ikterus. Auf eine Campoloninjektion von 10 ccm erfolgt eine Blutreticulocytenkrise von 117⁰/₁₀₀. Allmählicher Anstieg von Hämoglobin und Erythrocyten. Dann verläßt Pat. vorzeitig die Klinik. Bei ambulanter Lebertherapie bleibt die perniziöse Anämie kompensiert. Die Störungen von seiten der Cirrhose treten aber immer stärker in den Vordergrund und führen am 26. 10. 38 zum Tode. Keine Sektion.

Zusammenfassung: Klinisch sichere *Lebercirrhose* mit Ikterusschüben bei einem 70jährigen Mann. Perniziöse Anämie vor 12 Jahren im Anschluß an den ersten ikterischen Schub festgestellt. Erfolgreiche Lebertherapie. Bei Klinikeintritt hepatocellulärer Ikterus (Serumbilirubin 6,2 mg %, Bilirubinurie), der spontan abklingt. Megalocytäre Anämie (Hb 70 %, Erythrocyten 2,07 Mill., F.I. 1,67). Sternalmark normomegaloblastisch. Starke Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen. Spontane Reticulocytenkrise. Histaminrefraktäre Achylie. Auf Campolondepot von 10 ccm Reticulocytenkrise von maximal 117 /₁₀₀. Besserung der Anämie. Vorzeitige Entlassung. Unter ambulanter Fortführung der Lebertherapie vollständige Remission der Anämie. Ein halbes Jahr nach der Entlassung jedoch Exitus letalis infolge des Grundleidens. Keine Sektion.

Fall 3. A. H., 55jähriger Hilfsmonteur (88/48/1937).

Anamnese: 1930 Zungenbrennen. Seit etwa 1933 oft starkes „Kribbeln und Beißen“ in den Händen, weniger in den Füßen. 1936 zunehmende Müdigkeit und Blässe. Täglich 2mal Stuhl, nach Obstgenuß sofort Durchfall. Klinikeintritt am 19. 3. 37.

Befund: Haut am ganzen Körper von gelbbraunlichem Kolorit, Schleimhäute blaß. Zungenränder glatt. *Leber* (8 cm parasternal) palpabel, derb. Milz nicht palpabel. Urobilinurie.

Blutstatus: Hb 47 %, Erythrocyten 1,6 Mill. F.I. 1,44. Anisopoikilocytose, Makroplanie, deutliche Megalocytose. Reticulocyten 14 /₁₀₀. Leukocyten 3300: Segmentkernige 61 %, Stabkernige 12 %, Eosinophile 3 %, Monocyten 4 %, Lymphocyten 20 %. Kerne der Neutrophilen zeigen häufig mehr als 4 Segmente. Monocytengranulation zum Teil vergrößert. Thrombocyten 47000.

Sternalmark stark hyperplastisch. Megalonormoblastose. Enorme Riesenformen der myeloischen Zellen. Pigmentphagocytose.

Senkungseinstundenwert 62 mm. Bilirubin 0,64 mg %, Calcium 9,1 mg %, Takata-Ara-Reaktion schwach positiv. Weltmann 0,5. Histaminrefraktäre Achylie.

Behandlung und Verlauf: Die offenbar etwas unterdosierte erste Leberextraktinjektion bewirkt eine Reticulocytenkrise von 52 /₁₀₀. Die daraufhin verabreichte Campoloninjektion von 9 ccm verursacht einen weiteren Reticulocytenanstieg vorerst auf 75 /₁₀₀ und dann auf 78 /₁₀₀. Hämoglobin steigt sukzessive auf 88 %, die Zahl der Roten vermehrt sich auf 4,0 Mill. Vereinzelte Megalocyten sind noch nachweisbar, außerdem besteht eine deutliche Makroplanie.

Kontrolle im November 1940: Im Frühjahr 1940 wegen Tbc. renis links nephrektomiert. Bilirubin 0,36 mg %, Takata-Ara-Reaktion jetzt positiv. Weltmann 0,6. Hb 86 %, Erythrocyten 3,9 Mill. F.I. 1,09, Makroplanie, keine Megalocyten, Reticulocyten 5 /₁₀₀. Thrombocyten 43000. Habe zu Hause bis vor einem Jahr noch gelegentlich Rohleber gegessen. Seither ohne jegliche Lebertherapie.

Zusammenfassung: 55jähriger Mann mit leicht *dekompensierter Lebercirrhose*. Seit Jahren Zungenbrennen, Parästhesien. In letzter Zeit Neigung zu *Durchfällen*. Im Vordergrund des klinischen Bildes steht die *perniziöse Anämie*. Hb 47 %, Erythrocyten 1,6 Mill. F.I. 1,44. Makroplanie, deutliche Megalocytose. Stark hyperplastisches, megalonormoblastisches Sternalmark. Histaminrefraktäre Achylie. Auf Leberbehandlung drei Reticulocytenkrisen mit Maxima von 52, 75 und 78⁰/₁₀₀ (erste Extraktinjektion unterdosiert!). Anlässlich Kontroll-

untersuchung 3½ Jahre später leichte makrocytäre Anämie (Hb 86%, Erythrocyten 3,9 Mill.), Thrombopenie (43000). Seit einem Jahr wurde keine Lebertherapie mehr durchgeführt.

Fall 4. B. E., 50jähriger kaufmännischer Angestellter (84/40/1933).

Anamnese: Schwere Alkoholabusus. Seit 1930 chronische Durchfälle. Ärztliche Behandlung wegen Darmkatarrh und Lebervergrößerung. Im Mai 1931 wird perniziöse Anämie festgestellt. Hb 55%, Erythrocyten 2,4 Mill. F.I. 1,3. Fehlende Salzsäure im Magensaft. Bläschen an der Zunge. Vergrößerte Leber. Auf Behandlung mit Leber, Salzsäure und Arsen Besserung der Anämie und der Durchfälle. Wieder arbeitsfähig. Seit November 1932 erneut Durchfälle, Beinschmerzen und zunehmende Unsicherheit beim Gehen. Einweisung am 28. 3. 33.

Befund: Stark reduzierter Allgemeinzustand. Haut blaßgelblich, am Hals stark pigmentiert und teilweise schuppig. *Leber* groß (13 mm parasternal), derb, Milz nicht palpabel, Dämpfung 8 cm. Polyneuritis alcoholica. Stühle von breiiger Konsistenz und grauer Farbe. Mikroskopisch reichlich Fettsäurenadeln und mäßig zahlreiche quergestreifte Muskelfasern. Senkungseinstundenwert 42 mm. Bilirubin 6,25 (Methode *Herzfeld*, normal).

Glucosedoppelbelastung nach Staub: Ausgesprochen flache Blutzuckerkurve mit einem maximalen Anstieg von 90 auf 105 mg%. Außerdem besteht der Befund einer *Anaemia perniciosa*: Hb 60%, Erythrocyten 2,36 Mill. F.I. 1,27. Anisopoikilocytose gering, ziemlich gleichmäßige Makroplanie und zahlreiche Megalocyten. Reticulocyten 52⁰/₁₀₀. Leukocyten 7900 mit folgender Verteilung: Myelocyten 2%, Metamyelocyten 1%, Stabkernige 5%, Segmentkernige 55%, Basophile 2%, Monocyten 7%, Lymphocyten 28%. Thrombocyten reichlich. Übersegmentation der Kerne der Neutrophilen. Monocyten zum Teil jung mit starker Kernlappung. Grobe Monocytengranulation.

Sternalmark: Hyperplastisch megalonormoblastisch mit Riesenmetamyelocyten.

Leichte *Huntersche* Glossitis. Histaminrefraktäre Achylie.

Verlauf: Unter Heparglandolinjektionen 4 cm täglich und anschließend verabfolgten kleinen Campolondepots allmählicher Anstieg des Hämoglobins auf 88%, der Erythrocyten auf 3,9 Mill. Die anfänglich auf 52⁰/₁₀₀ erhöhten Reticulocyten fallen während der Heparglandolbehandlung auf 12⁰/₁₀₀ ab und steigen nach Beginn der Campoloninjektionen nochmals leicht an (19⁰/₁₀₀).

Zusammenfassung: Es handelt sich um einen schweren Potator (50jährig), der seit 1930 an *chronischen Durchfällen* leidet. Schon damals wurde Lebervergrößerung festgestellt. Im Frühjahr 1931 Befund einer perniziösen Anämie mit 55% Hb. Besserung auf Leberbehandlung. Rezidiv im Frühling 1933. Untersuchung ergibt: Kompensierte *hypertrophische Lebercirrhose* ohne nachweisbare Milzvergrößerung. Polyneuritis alcoholica. *Perniziöse Anämie* mit *Hunterscher* Glossitis und histaminrefraktärer Achylie. Hb 60%, Erythrocyten 2,36 Mill. F.I. 1,27 Megalocytose bei gleichzeitig bestehender Makroplanie. Sternalmark megalonormoblastisch. Die schon bei Spitaleintritt vorhandene Reticulocytenvermehrung von 52⁰/₁₀₀ entspricht wahrscheinlich einer *Spontanremission*, da keinerlei Leberbehandlung vorausgegangen war. Sie erklärt die Tatsache, daß auf die nun eingeleitete Heparglandol- und Campolonthherapie keine nennenswerte Vermehrung der Vitalgranulierten mehr erfolgte.

Besonders hervorgehoben seien die Symptome, die auf eine *gestörte Darmresorption* hinweisen, nämlich die anamnestic angegebenen chronischen Durchfälle, der klinische Nachweis einer Steatorrhöe und die flache Blutzuckerkurve im *Staub*schen Versuch.

Fall 5. D. H., 64jähriger Verwalter (Priv. 7/1937).

Anamnese: 1933 wegen Anämie in ärztlicher Behandlung. Im Dezember 1936 wird Lebercirrhose und im März 1937 hyperchrome Anämie festgestellt (Hb 50%). Röntgenologische Magendarmuntersuchung o. B. Im Stuhl Fett und Schleim vermehrt. Einweisung am 12. 4. 37 wegen Lebercirrhose und hyperchromer Anämie. Starker Biertrinker.

Befund: Blasses, leicht gelbliches Hautkolorit. Fleckige Pigmentierung im Bereiche der Stirn und bds. am Nacken. Zungenränder etwas glatt, Abdomen zeigt femininen Behaarungstypus. Haut hier fein, pergamentähnlich. *Leber* von derber Konsistenz, überragt Rippenbogen um 6 cm, leicht druckschmerzhaft. Milzkuppe palpabel. Urobilinurie. *Stuhl:* Zahlreiche Muskelfasern, massenhaft Fettsäurenadeln.

Blutstatus: Hb 66%, Erythrocyten 2,1 Mill. F.I. 1,53. Geringe Polychromasie. Starke Anisocytose der Erythrocyten mit zahlreichen Makro- und Megalocyten. Reticulocyten 7⁰/₁₀₀.

Leukocyten 3800: Stabkernige 13%, Segmentkernige 47%, Eosinophile 2%, Monocyten 2%, Lymphocyten 36%. Reichlich übersegmentierte Neutrophile. Thrombocyten vermindert.

Sternalmark: Stark hyperplastisch. Erythropoese weitgehend megaloblastisch umgewandelt. Riesenformen der Myelocyten und Stabkernigen. Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen.

Senkungsreaktion 43 mm in der ersten Stunde. Bilirubin 0,75 mg%, Calcium 10,0 mg%. Takata negativ, Weltmann 0,3.

Frakt. Magenausheberung: Auf Coffeinreiz wird bis 20 freie HCl ausgeschieden.

Staubsche Glucosebelastung: Nach Verabreichung der ersten 20 g Glucose steigt der Blutzucker im Verlaufe einer Stunde von 95 auf 132 mg%. Nach der zweiten Belastung erfolgt ein weiterer Anstieg auf 142 nach 30 Min. und anschließend ein sukzessiver Abfall auf 88 mg%.

Verlauf: Die Anämie spricht auf Leberbehandlung (Campolon per injectionem und Hepamult per os) ausgezeichnet an. Reticulocytenkrise von maximal 122¹/₁₀₀. Anstieg der Erythrocyten und des Hämoglobins im Verlaufe von 2½ Wochen auf 3,1 Mill. bzw. 80%.

Kontrolluntersuchung am 14. 10. 40: Guter Allgemeinzustand. Seit August 1939 keine Lebertherapie.

Blutstatus: Hb 108%, Erythrocyten 4,56 Mill. F.I. 1,19, Reticulocyten 7¹/₁₀₀. Leichte Makroplanie, keine Megalocyten. 8100 Leukocyten mit normaler Verteilung. Thrombocyten reichlich.

Zusammenfassung: 64-jähriger Potator, zeigt den Befund einer *dekompensierten hypertrophischen Lebercirrhose*. Etwa 3 Monate nach Feststellung der Leberaffektion entwickelt sich bei gleichzeitig bestehender *Steatorrhöe* eine *perniziöse Anämie*. Hb 66%, Rote 2,1 Mill., F.I. 1,53. Makromegalocytose. Leukopenie von 3800, starke Übersegmentation der Neutrophilen. Sternalmark hyperplastisch, Erythropoese weitgehend megaloblastisch umgewandelt, Riesenmyelocyten und Riesenstabkernige. Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen. *Freie Salzsäure* im Magensaft bis 20 nach Coffeinreiz. Weitgehende Remission der Anämie unter Campolon und Hepamult im Verlaufe von 2½ Wochen. Reticulocytenkrise bis maximal 122¹/₁₀₀.

Kontrolluntersuchung im Oktober 1940: Seit 14 Monaten keine Lebertherapie. Keine Anämie, leichte Makroplanie der Erythrocyten.

Fall 6. G. E., 54-jähriger Lokomotivführer (84/134/1938).

Anamnese: Seit 7 Jahren periodisch auftretende Durchfälle, die zeitweise anscheinend mit Anämie einhergingen. Zungenbrennen zur Zeit der Diarrhöen. Letzte Durchfallsperiode begann vor einem Monat.

Befund: Reduzierter Ernährungszustand, dunkelbraunes Hautkolorit. Hautbeschaffenheit zart, trocken, teilweise etwas schuppig. Zungenschleimhaut atrophisch. Kleine Wangenschleimhautpigmentationen links. Abdomen aufgetrieben, schwappend. *Leber* überragt den Rippenbogen um etwa Handbreite, derb, scharfrandig. Milz bei tiefer Inspiration deutlich palpabel, auffallend derb. Takata negativ, Weltmann 0,4, Bilirubin 0,43 mg%, Calcium 7,9 mg%. Senkung 22 mm in der ersten Stunde. Urobilinurie. *Stuhl* nach *Schmidt*-scher Probekost von breiiger Konsistenz, massenhaft Fettsäuren enthaltend.

Magen- und Duodenalsondierung: Histaminrefraktäre Achylie. A-Galle 34 mg%, B-Galle 84 mg% Bilirubin. Genügende Trypsin- und Diastasesekretion im Pankreotestversuch. *Magendarmröntgen*: Flüchtige Füllung des hypotonischen Magens. Rasche Passage durch den Dünndarm, der dilatiert ist. Auch Dickdarmpassage etwas beschleunigt.

Blutstatus: Hb 55%, Erythrocyten 2,48 Mill., F.I. 1,12, Leukocyten 5200, wovon Stabkernige 25,5%, Segmentkernige 54,5%, Eosinophile 5%, Basophile 1%, Monocyten 1,5%, Lymphocyten 12,5%. Rotes Blutbild stark makroplan mit mäßig zahlreichen Megalocyten, Reticulocyten 27⁰/₁₀₀, Thrombocyten 56000.

Sternalmark: Hyperplastisch, megalonormoblastisch.

Da Pat. die Klinik nach wenigen Tagen wieder verließ, konnte der Erfolg der eingeleiteten Leberbehandlung nicht festgestellt werden.

Zusammenfassung: *Sprueähnliches Krankheitsbild* bei *hypertrophischer Lebercirrhose*. *Makromegalocytäre Anämie* mittlerer Schwere mit teilweiser megaloblastischer Umwandlung des Knochenmarks. Exacerbation der Anämie jeweils während der *periodisch auftretenden Durchfälle*. Anämie zur Zeit offenbar in Spontanremission, wofür die nur partielle Megalocytose und Megaloblastose sowie die vermehrten Reticulocyten von 27⁰/₁₀₀ sprechen.

Fall 7. B. A., 66jähriger pensionierter Heizer (108/227/1940).

Anamnese: Oft geschwollene Beine, Anstrengungsdyspnoe, Gewichtsabnahme. Gelegentlich Durchfälle. Einweisung am 17. 5. 38.

Befund: Dementer Alkoholiker. Haut auffallend braun pigmentiert. Auf der Streckseite beider Vorderarme zahlreiche fleckförmige Hautblutungen. *Leber* vergrößert (12 cm parasternal), von derber Konsistenz. *Milz* bei tiefer Inspiration eben palpabel, ziemlich derb, Wadendruckempfindlichkeit. Bauchdecken- und Achillessehnenreflexe fehlen, Patellarsehnenreflexe bds. eben auslösbar. Urobilinurie.

Blutstatus: Hb 100%, Erythrocyten 3,2 Mill., F.I. 1,56. Rotes Blutbild hyperchrom, ausgesprochen makrocytär, Leukocyten 3900, wovon stabkernige 2½%, segmentkernige Neutrophile 51%, Eosinophile 4½%, Monocyten 7½%, Lymphocyten 34½%, Monocytengranula leicht vergrößert. Thrombocyten 57000.

Chemische Blutwerte: Bilirubin 0,91 mg%, Calcium 8,5 mg%, Takata vorerst negativ, später positiv, Weltmann 0,4, Serumeisen 70 γ%.

Senkung 21 mm in der ersten Stunde. Rumpel-Leede nach 3 Min. positiv. Blutungszeit ½ Min., Gerinnungszeit 7½ Min.

Frakt. Magenausheberung: Nüchternsekret alkalisch, freie HCl von maximal 27 erst nach Histamininjektion.

Duodenalsondierung: B-Galle nach MgSO₄. Gute Ausscheidung von Trypsin und Diastase im Pankreotestversuch.

Krankheitsverlauf: Die Lebererkrankung, die als alkoholische Cirrhose aufgefaßt wird, steht zunächst im Vordergrund. Ende Juni erfolgt im Anschluß an unmotivierte Durchfälle (Fettstühle) plötzlich ein Abfall des Hämoglobins von 82 auf 65%, später sogar auf 55%. Das Blutbild nimmt einen einwandfrei perniziös-anämischen Charakter an mit ausgesprochener Megalocytose und Übersegmentation der Neutrophilen bei starker Leukopenie.

Im Sternalmark finden sich neben zahlreichen Megaloblasten reichlich lymphoide Reticulumzellen. Karyorrhixis, Mitosen.

Es wird nun eine energische Campolontherapie durchgeführt, die unter Ausbildung einer Reticulocytenkrise von 101½/100 eine weitgehende Remission der Anämie bewirkt. Entlassung am 25. 8. 38.

Am 22. 8. 40 wird der vom behandelnden Arzte bereits aufgegeben Pat. auf Drängen der Angehörigen erneut in schwer anämischem Zustand eingeliefert. Blut- und Knochenmark zeigen auch jetzt wieder die Charakteristika einer perniziösen Anämie.

Hb 37%. Erythrocyten 1,22 Mill., F.I. 1,54, Leukocyten 1900, wovon Stabkernige 8½%, Segmentkernige 34%, Eosinophile 1½%, Monocyten 2%, Lymphocyten 54%, Thrombocyten 31000. Reticulocyten 4/100.

Das rote Blutbild ist stark anisocytotisch mit zahlreichen runden Makrocyten und elliptischen Megalocytten, Poikilocytose mäßig stark, Polychromasie selten, vereinzelte *Howell-Jolly-Körperchen*, Übersegmentation der Neutrophilen angedeutet.

Sternalpunktat: Stark hyperplastisches Knochenmark mit reichlich Megaloblasten und nur spärlich Erythroblasten. Enorme Vermehrung des lymphoiden Reticulums. Riesenformen der Myelocyten, Metamyelocyten und Stabkernigen.

Weitere Untersuchungsbefunde: Blutsenkung 45 mm in der ersten Stunde. Eiweiß 5,78%, Takata wiederholt positiv, Bilirubin 1,6 (direkt negativ), Calcium 8,1, Phosphate 2,7, Gesamtcholesterin 74, freies Cholesterin 31 mg%, Esterquote 58%, Serumeisen 165 γ%, Gerinnungszeit nach *Quick* 25 Sek.

Galaktosebelastung positiv. Von 40 g Galaktose werden insgesamt 4,8 g ausgeschieden.

Staubsche Glucosebelastung: Blutzuckerkurve auffallend flach und langgezogen. Ausgangswert 82 mg%. Der Blutzucker steigt nach den ersten 20 g im Verlaufe einer Stunde nur bis 94 mg%. Nach der 2. Belastung erreicht er nach einer weiteren Stunde 108 mg% und fällt am Ende der 3. Stunde auf 90 mg%. *Blutfettkurve* nach peroraler Belastung mit 250 g Rahm flach.

Benzidinprobe im Stuhl bei wiederholten Kontrollen negativ.

Auf Leberbehandlung (Heparglandol forte) spricht Pat. mit einer kräftigen Reticulocytenkrise (maximal 202½/100) an. Vollständige Remission der Anämie. Rotes Blutbild bleibt aber deutlich makrocytär.

Zusammenfassung: Der Fall wurde etwas ausführlicher mitgeteilt, da er das Paradigma einer Cirrhoseperniciosa darstellt. Es handelt sich um einen 66jährigen schweren Potator mit typischem Befund einer *dekompensierten Lebercirrhose*. *Freie Salzsäure* im Magensaft nach Histamininjektion. *Leichte, hyperchrom-makrocytäre Anämie* (Hb 100% Erythrocyten 3,2 Mill., F.I. 1,56) bei Klinikeintritt. Anamnestisch gelegentlich Durchfälle. Leberaffektion steht zunächst durchaus im Vordergrund. Im Anschluß an unmotiviert aufgetretene Fettiarrhöe plötzlicher Hämoglobinabfall auf 55% unter Entwicklung einer typischen *perniziösen Anämie* mit Blutmegalocytose, Knochenmarksmegaloblastose und promptem Ansprechen auf Lebertherapie. Schweres Perniciosarezidiv etwa 2 Jahre später. Wiederum ausgezeichneter Therapieerfolg. Rotes Blutbild bleibt aber makrocytär. Fettstühle, flache Blutzuckerkurve im Staubschen Versuch und fehlende alimentäre Hyperlipämie weisen auf eine Störung der Dünndarmresorption hin.

Fall 8. B. Ch., 77jähriger Bierbrauer (84/73/1942).

Anamnese: Seit 1918 auffallende Blässe. Gelegentlich Zungenbrennen und Bildung von Bläschen. Trinkt 5—6 l Bier im Tag. Einweisung am 19. 1. 42.

Befund: Großgewachsener Pykniker von reduziertem Ernährungszustand. Haut trocken, fein, auffallend blaß, schlecht turgesciert. Beinödeme. Herz bds. vergrößert. Stauungsbronchitis. Blutdruck 160/80 mm Hg. *Leber* deutlich palpabel, derb, scharfrandig, mißt 12 cm parasternal. *Milz* bei tiefer Inspiration fühlbar, von derber Konsistenz. Ascites. Urobilin- und Urobilinigenprobe im Urin stark positiv. *Stuhl* eher obstipiert, reichlich Fettsäurenadeln, Gesamtfett 24,6% der Trockensubstanz.

Chemische Blutwerte: Eiweiß 5,66%, Bilirubin 1,2 mg%, Calcium 9,4 mg%, Serum-eisen 155 γ %. Takata negativ. Senkung 40 mm in der ersten Stunde.

Frakt. Magenausheberung: Nüchternsekret alkalisch, nach Histamin wird freie Salzsäure produziert.

Quantitative Bestimmung der Urobilinausscheidung: Es werden pro die 112 mg durch den Stuhl und 1,8 mg durch den Urin ausgeschieden.

Staubische Glucosebelastung: Flache Blutzuckerkurve mit verzögertem Anstieg.

Hämatologische Befunde: Hb 55%, Erythrocyten 2,15 Mill., F.I. 1,28. Starke Makroplanie, zahlreiche Megalocyten. Reticulocyten 11 $\frac{1}{2}$ ‰. Leukocyten 4800: Stabkernige 6 $\frac{1}{2}$ %. Segmentkernige 79%, Monocyten 2 $\frac{1}{2}$ %, Lymphocyten 12%. Thrombocyten 50000. Kerne der Neutrophilen übersegmentiert. Vergrößerte Monocytengranula.

Sternalmark: Stark hyperplastisch, megalonormoblastisch (Perniciosamark in Umstellung). Reichlich Karyorrhesis und Mitosen. Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen.

Gerinnungszeit nach *Quick* (Prothrombinzeit) 14,5 Sek. Prothrombinkonzentration 70%. Nach Vitamin K parenteral keine Veränderung. Rumpel-Leede nach 4 Min. positiv. Resistenzprüfung: Minimumresistenz 0,46, Maximumresistenz 0,32.

Ohne irgendwelche therapeutische Eingriffe stellt sich eine spontane Reticulocytenvermehrung auf 44‰ ein. Trotzdem nimmt die Anämie aber noch zu. Auf die nun eingeleitete intensive Leberextraktbehandlung setzt eine deutliche Reticulocytenkrise von maximal 80‰ ein, gefolgt von einem sukzessiven Anstieg von Hämoglobin und Erythrocyten.

Epikrise: Der 77jährige Alkoholiker zeigt den hämatologischen Befund einer perniziösen Anämie mit Blutmegalocytose und Knochenmarksmegaloblastose. Hb 55%, Erythrocyten 2,15 Mill., F.I. 1,25, Leukopenie von 4200 und Übersegmentation der Neutrophilen, Thrombopenie von 50000. Leichte manifeste hämorrhagische Diathese. Verminderung der Prothrombinkonzentration auf 70%. Auffallend sind einerseits das Vorhandensein *freier Salzsäure* im Magensaft, andererseits das Auftreten einer *Spontanreticulocytenkrise*, was für eine symptomatische Form der Perniciosa spricht. Als Grundleiden wird eine *Lebercirrhose* festgestellt. Die Untersuchung der Faeces ergibt eine mangelhafte Fettverdauung.

Fall 9. O. B., 65jähriger Zeichner (100/121/1939).

Anamnese: Einweisung wegen Herzinsuffizienz. Alkoholabusus.

1. *Klinikaufenthalt* 6. 7. bis 29. 8. 39.

Befund einer Myodegeneratio et insufficientia cordis. *Leber* 8 cm parasternal, gut palpabel, nicht besonders derb, *Milz* nicht fühlbar. Senkungseinstundenwert 62 mm, Takata schwach positiv, Serumeisen 45 γ %. Histaminrefraktäre Achylie.

Blutstatus: Hb 86%, Rote 4,05 Mill. F.I. 1,06, Reticulocyten 18⁰/₁₀₀. Ausgesprochene Makroplanie, vereinzelte fragliche Megalocyten. Leukocyten 9800, Thrombocyten 62000. Resistenzprüfung der Roten: Minimalresistenz 0,54, Maximalresistenz 0,34.

Sternalmark: Hyperplastisch, vermehrte Erythropoese. Zahlreiche Makroblasten und vereinzelte, nicht ganz sicher als solche identifizierbare Megaloblasten. Granulopoese myelocytär verschoben. Neutrophile zum Teil übersegmentiert, auch die unreifen und halbreifen Myelocyten zeigen oft Tendenz zu Segmentierung. Starke Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen. Ein ausgestrichenes Lymphknötchen.

Im Verlaufe des Klinikaufenthaltes entwickelt sich eine hyperchrome Anämie leichten Grades (Hb 81%, Erythrocyten 3,1 Mill., F.I. 1,30) mit vereinzelten Megalocyten. Auf Campolonthherapie Reticulocytenkrise bis maximal 51⁰/₁₀₀.

2. *Klinikaufenthalt* 24. 1. bis 27. 2. 41.

Einweisung wegen Anämie und Herzinsuffizienz. Subikterus, ausgedehnte Beinödeme. Abdomen meteoristisch. *Leber* palpabel, derb. *Milz* eben fühlbar. Atrophie der Zungenschleimhaut. Parästhesien an den Füßen. Urobilinurie. Takata positiv, Calcium 8,7 mg⁰/₁₀₀.

Blutstatus: Hb 35%, Erythrocyten 1,52 Mill., F.I. 1,17, Reticulocyten 3⁰/₁₀₀. Leichte Makroplanie, vereinzelte Megalocyten. Leukocyten 5100: Stabkernige 3¹/₂%, Segmentkernige 62¹/₂%, Basophile 1%, Monocyten 2%, Lymphocyten 31%, Thrombocyten 70000. Neutrophile zum Teil übersegmentiert.

Sternalmark stark hyperplastisch. Erythropoese weitgehend megaloblastisch. Riesenformen der Metamyelocyten und der Stabkernigen. Starke Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen. Reticulocyten 20⁰/₁₀₀.

Krankheitsverlauf: Ausgezeichnetes Ansprechen der Anämie auf 10 cem Heparglandol intraglutäal. Reticulocytenkrise bis 211⁰/₁₀₀. Sukzessives Ansteigen von Hämoglobin und Erythrocyten bis 68% bzw. 3,69 Mill. Das rote Blutbild bleibt makroplan. Herzinsuffizienz läßt sich jedoch nicht beheben. Exitus letalis am 27. 2. 41 unter den Zeichen des Lungenödems.

Klinische Diagnose: Cirrhosis hepatis Laënnec. Anaemia perniciosa. Myodegeneratio et insufficientia cordis.

Sektionsbefund: Fetteirrhose der Leber (Stadium I). Akut entzündliche Milzschwellung. Atrophische Magenschleimhaut. Regeneratorisches Knochenmark. Multiple Lungenembolien, ausgehend von einer Thrombose des Plexus prostaticus. Lungenödem. Feintropfige Myokardverfettung.

Leber 1440 g, 15 : 7 : 2¹/₂ cm. Kapsel glatt, spiegelnd. Schnittfläche gelbrot, mittel-deutliche Läppchenzeichnung. Konsistenz etwas vermehrt, brüchig. Histologisch deutliche Läppchenzeichnung. Leberzellbalken im Zentrum infolge der weiten Capillaren schmal. Leberzellen mittelgrobtröpfig verfettet. Wenig eisenpositives Pigment im Reticuloendothel. Glissonsche Scheiden lang und breit, Fortsätze reichen oft bis in die Leberläppchen hinein. Bindegewebe reich an Rundzellen. Vereinzelte Gallengangswucherungen.

Milz 180 g, 15 : 7 : 2¹/₂. Blaßgraurot, Kapsel runzelig, glatt. Schnittfläche mit verwaschener Zeichnung. Abstrichsaft breiig. Konsistenz weich, Brüchigkeit vermehrt. Histologisch ziemlich breite, teilweise verfettete Kapsel und Trabekel. Pulpa blutreich, reichlich Leukocyten, nur vereinzelt Plasmazellen. Sinus weit. Wenig eisenpositives Pigment. Follikel spärlich und klein. Zentralarterien mit verdickter und verfetteter Intima.

Knochenmark der Wirbelkörper hellrot, trüb, feucht. Im Femurschaft ²/₃ hellrotes, etwas gallertiges Mark, ¹/₃ Fettmark.

Zusammenfassung: 65-jähriger Alkoholiker. Wird erstmals im Sommer 1939 eingewiesen und zeigt den Befund einer Myodegeneratio cordis mit Insuffizienzerscheinungen und einer *Lebercirrhose*. Obschon keine wesentliche Anämie besteht, lassen Blut und Knochenmark Veränderungen erkennen, die in der Richtung der Perniciosa weisen. Histaminrefraktäre Achylie. Auf Campolonthherapie erfolgt eine leichte Reticulocytenkrise von 51⁰/₁₀₀.

Anlässlich des 2. Klinikaufenthaltes im Januar 1941 besteht eine schwere Anämie (Hb 35%, Rote 1,52 Mill., F.I. 1,17) mit nur vereinzelten Megalocyten. Das Knochenmark ist aber ausgesprochen megaloblastisch. Außerdem spricht die *Reticulocytenkrise von 211⁰/₁₀₀* nach Leberbehandlung eindeutig für perniziöse Anämie. Exitus letalis an Herzinsuffizienz unter den Zeichen des Lungenödems. Die Sektion ergibt eine *Fetteirrhose der Leber* (Stadium I) mit akuter Milzschwellung (180 g), atrophischer Magenschleimhaut, regenerativem Knochenmark.

Fall 10. P. L., 72jähriger pensionierter Kaufmann (84/127/1937).

Anamnese: In letzter Zeit zunehmende Schwäche und Müdigkeit, Appetitlosigkeit. Häufig Ameisenlaufen und Gefühl des Eingeschlafenseins von Händen und Füßen; Zungenbrennen. Unsicherheit beim Gehen. Stuhl meist etwas obstipiert. Gelegentlich Durchfälle. Früher Alkoholabusus.

Befund: Hautkolorit blaßgelblich, Präödeme an den unteren Extremitäten, Skleren subikterisch. Zungenschleimhaut atrophisch. Abdomen etwas meteoristisch. Leber und Milz nicht vergrößert. Bauchdeckenreflexe nicht auslösbar. Patellar- und Achillessehnenreflexe bds. lebhaft. Babinski bds. auslösbar.

Blutstatus: Hb 53%, Erythrocyten 1,62 Mill., F.I. 1,65. Typisches Perniciosablutbild mit ausgesprochener Megalocytose und vereinzelten Megaloblasten. Reticulocyten 15⁰/₁₀₀. Leukocyten 3800 mit folgendem Differentialbild: Stabkernige 19%, Segmentkernige 58%, Eosinophile 5½%, Basophile 1%, Monocyten 4%, Lymphocyten 13%, Neutrophile teilweise übersegmentiert. Die Stabkernigen sind reif und zeigen häufig mehrere Segmentanlagen. Monocytengranulation fein, Kerne oft jung. Thrombocyten 45000.

Sternalmark: Zum Teil megaloblastisch umgewandelt, zahlreiche Mitosen, starke Karyorrhexis, zahlreiche Kernreste. Reichlich Pigmentphagocyten.

Senkungseinstundenwert 25 mm. Bilirubin 0,60 mg%. Takata negativ. Histaminrefraktäre Achylie.

Verlauf: Es treten dünnflüssige, erbsenbreifarbene Durchfälle auf. Eine Leberextraktinjektion führt zu keiner Reticulocytenkrise. Unter Temperaturanstieg infolge bronchopneumonischer Herde verschlechtert sich der Zustand rapid. Exitus letalis 14 Tage nach Eintritt in die Klinik.

Klinische Diagnose: Anaemia perniciosa.

Sektionsbefund: Atrophische *Laënnecsche* Lebercirrhose. Chronische und akute Milzschwellung. Hämosiderose von Leber und Milz. Rotes Knochenmark in den oberen zwei Dritteln des Femurschaftes. Atrophie des Zungenrandes. Schleimhaut- und Herzbeutelblutungen. Konfluierende Bronchopneumonie beider Unterlappen mit eitriger Einschmelzung links.

Leber 1470 g, 21 : 18 : 8½ cm. Sehr derbe Konsistenz. Oberfläche feinhöckerig. Schnittfläche graubraun, trüb und wenig bluthaltig. Läppchenzeichnung gänzlich aufgehoben. Feines, regelmäßiges graues Netzwerk, das flach vorspringende braune Höckerchen umgreift. Histologisch mittelgroßknotige Cirrhose mit schmalen Bindegewebsstreifen, die mäßig reichlich Rundzelleninfiltrate enthalten. Geringe Gallengangswucherung. Feine Hämosiderinkörnchen in einigen Leber- und *Kupferschen* Sternzellen. Geringe herdförmige, fein- bis mittelgroßtropfige Verfettung.

Milz 245 g, 12½ : 10 : 3½ cm. Mittelgroße Follikel ohne Keimzentren. Pulpa mäßig blutreich mit ziemlich reichlich Plasmazellen und Leukocyten. Reichlich feinkörniges Hämosiderin, meist phagocytisiert.

Zusammenfassung: 72jähriger Alkoholiker. Das Krankheitsbild imponiert als typische *perniziöse Anämie*. Hb 53%, Erythrocyten 1,62 Mill., F.I. 1,65, ausgesprochene Megalocytose, vereinzelte Megaloblasten. Leukocyten 3800, Thrombocyten 45000. Erythropoese im Sternalmark partiell megaloblastisch umgewandelt, starke Karyorrhexis. Zahlreiche Pigmentphagocyten. Histaminrefraktäre Achylie. Atrophie der Zungenschleimhaut. Neurologischer Befund auf *funikuläre Myelose* verdächtig. Anamnestisch gelegentlich *Durchfälle*. Während der ganzen Dauer des Klinikaufenthaltes dünnflüssige, erbsenbreifarbene Diarrhöen. Fehlendes Ansprechen auf Leberextrakttherapie erklärt sich durch die inzwischen aufgetretene Lungenkomplikation (Bronchopneumonie in beiden Unterlappen mit eitriger Einschmelzung links), der Pat. erliegt. Sektion ergibt atrophische *Laënnecsche Lebercirrhose* (Stadium III) mit Milzvergrößerung (245 g), rotes Knochenmark in den oberen zwei Dritteln des Femurschaftes.

Fall 11. K. S., 66jährige Hausfrau (91/36/1931).

Anamnese: Auffallende Blässe in den letzten 4 Jahren. Häufig Durchfälle. Ameisenlaufen und Kribbeln an Fingerspitzen und Füßen. Gelegentlich Blutflecken an den Armen, die spontan wieder verschwinden. Alkoholabusus (Bier und Branntwein) zugegeben. Einweisung am 27. 2. 31.

Befund: Schwere Kreislaufinsuffizienz. Strohgelbes Hautkolorit. An beiden Armen mehrere kleine subcutane Blutungen. Wadendruckschmerz. Zungenschleimhaut atrophisch. *Leber* vergrößert (13 cm medioclaviculär), Rand druckempfindlich. *Milz* bei tiefer Inspiration eben palpabel. Neurologischer Befund: Partielle Geschmacksstörung, Bauchdeckenreflexe nicht auslösbar, Patellarreflexe bds. etwas schwach, Achillesreflexe fehlen, keine pathologischen Reflexe. Stühle flüssig, hellgelb.

Blutstatus: Hb 34%, Erythrocyten 1.0 Mill., F.I. 1,54, Reticulocyten 39/100. Ausgesprochene Makromegalocytose, 1 Megaloblast. Leukocyten 4800, wovon Myelocyten 1/2%, Neutrophile 88%, Basophile 1/2%, Monocyten 4%, Lymphocyten 7%. Riesenneutrophile, Übersegmentation. Monocytengranulation grob. Thrombocyten 13000.

Senkungseinstundenwert 75 mm. Rest-N 44 mg%.

Augenhintergrund: Vereinzelte Hämorrhagien im Verlauf der Gefäße.

Verlauf: Sofortige Einleitung der Lebertherapie (2 ccm *Gänßlen*-Extrakt täglich). Vorübergehende Besserung der Kreislaufinsuffizienz unter kardialer Behandlung. Zunahme der Anämie (Hb 25%, Rote 800000). Anstieg des Hämoglobins auf 33% nach Bluttransfusion. Dann plötzliche Bewußtlosigkeit, Nackensteife, Strabismus divergens, Temperaturanstieg bis 40°. Exitus letalis am 2. 3. 31.

Klinische Diagnose: Perniziöse Anämie. Hämorrhagische Diathese mit Hirnblutung. Lebercirrhose?

Sektionsbefund: Himbeergeleeartiges Knochenmark in der Femurdiaphyse. *Huntersche* Glossitis. Gastritis atrophicans. Hämorrhagische Diathese. Pachymeningitis haemorrhagica interna. Subependymäre Hirnblutungen. Hautpurpura, subendokardiale Blutungen, Blutungen in die Blasen Schleimhaut und ins Nierenbecken. *Laënnecsche* Lebercirrhose und Verfettung der Leber (Stadium I—II). Akute in chronischer Milzschwellung.

Leber 1980 g, 25 : 19 : 7 cm. Auf Schnitt deutliche Läppchenzeichnung. *Glissonsche* Scheiden stark verbreitert, mit gewucherten Gallengängen und Infiltraten, bestehend aus rundkernigen Zellen und Leukocyten. Von der Läppchenperipherie werden vereinzelt Leberzellenkomplexe durch das wuchernde Gewebe der *Glissonschen* Scheiden abgesprengt. Leberzellen stark verfettet.

Milz 205 g, 14 : 8 : 3 cm. Konsistenz stark herabgesetzt. Pulpa aufgelockert. Leukocyten und vereinzelt Plasmazelleninfiltrate. Follikel o. B.

Zusammenfassung: 66jährige Alkoholikerin. Schwere *perniziöse Anämie* mit *hämorrhagischer Diathese*. Thrombocyten 13000. Hautpurpura. Pachymeningitis haemorrhagica interna, Blutungen in Blase und Nierenbecken usw. *Hypertrophische Laënnecsche Cirrhose* (I. bis II. Stadium) mit Verfettung. Milzvergrößerung (205 g). Anamnestic häufig *Durchfälle*.

Fall 12. W. J., 76jährige Hausfrau (99/200/1933).

Anamnese: Im Sommer und Herbst 1933 wegen eines Corpus uteri-Carcinoms mit Vaginalmetastasen in klinischer Behandlung (Radiumeinlage, Röntgenbestrahlung, Elektrokoagulation). Damals Leukopenie von 3900 und Anämie von 55% Hb und 3 1/2 Mill. Erythrocyten. Einweisung am 26. 12. 33 als Notfall.

Befund: Sehr adipöse Pat. mit strohgelbem Hautkolorit in soporösem Zustand. An den oberen Extremitäten zahlreiche punktförmige Hautblutungen. Hochgradige Blässe der Schleimhäute. Atrophie der Zungenschleimhaut. *Leber* und *Milz* nicht palpabel, jedoch perkussorisch etwas vergrößert. Schwere Kreislaufinsuffizienz. Bauchdecken- und Achillessehnenreflexe fehlend, Patellarsehnenreflexe vorhanden. Keine pathologischen Reflexe.

Blutbefund: Hb 25%, Erythrocyten 680000. F.I. 1,9. Reticulocyten 3 1/2/100. Ausgesprochene Anisopoikilocytose, zahlreiche Megalocyten, 2 Megaloblasten, 1 reifer Gigantoblast von einer Größe von 22 : 24 μ . Leukopenie von 1600. Differenzierung: Promyeloocyten 1%, Myelocyten 1%, Stabkernige 35%, Segmentkernige 53%, Monocyten 2%, Lymphocyten 8%. Riesenneutrophile, Übersegmentation, auch die Stabkernigen zeigen meist zahlreiche Segmentanlagen. Thrombocyten vermindert.

Sternalmark: Hyperplastisches Mark, Erythropoese weitgehend megaloblastisch umgewandelt. Zahlreiche Gigantoblasten. Riesenformen der myeloischen Reihe.

Senkungsreaktion 82 mm in der ersten Stunde. Rest-N 66 mg%. Bilirubin 2,0 mg%.

Krankheitsverlauf: Trotz Bluttransfusion und Kreislauftherapie keine Besserung des Zustandes. Auftreten einer *Déviation conjuguée* nach links. Exitus letalis am 28. 12. 33.

Klinische Diagnose: Anaemia perniciosa. Pachymeningitis haemorrhagica interna?

Sektionsbefund: Atrophische *Laënnecsche* Lebercirrhose (Stadium III) mit Verfettung und Hämosiderose der Leber. Chronische Milzschwellung. Pankreascirrhose. Pachymeningitis haemorrhagica interna. *Huntersche* Glossitis. Atrophische Magenschleimhaut. Rotes Knochenmark in der oberen Hälfte des Femurschaftes. Status nach Bestrahlung und Elektrokoagulation eines Adenocarcinoms des Uterus mit Lungenmetastasen.

Leber 1110 g, $21\frac{1}{2} : 16 : 15\frac{1}{2}$ cm. Oberfläche blaugrau mit deutlicher Granulierung. Schnittfläche braungelb. Lappenbau vollkommen aufgehoben. Lebergewebe durch Bindegewebsstränge in einzelne Herde von 1 bis 3 mm Größe aufgeteilt. Histologisch: Läppchenaufbau durch breite Bindegewebsstränge vollständig zerstört. Leberzellbalken zum Teil schmal, zum Teil breit. Geringe herdförmige Verfettung. Septen aus breitfaserigem, kollagenem Bindegewebe aufgebaut, zahlreiche Lymphocyten und Plasmazelleninfiltrate. Neubildung von Gallengängen in den Septen.

Milz 182 g, $11\frac{1}{2} : 8\frac{1}{2} : 2\frac{1}{2}$ cm. Oberfläche knorpelartig, weißgelblich. Schnittfläche trüb, graurot. Trabekel und Follikel gut erkennbar.

Pankreas: Kräftig, deutlicher Läppchenbau. Bindegewebsstränge ziemlich stark vermehrt mit ziemlich zahlreichen Lymphocyteninfiltraten. Inseln zahlreich, groß, nicht verfettet.

Zusammenfassung: 73jährige Hausfrau. Im Anschluß an Radium- und Röntgenbehandlung eines Uteruscarcinoms wird Anämie und Leukopenie festgestellt. Befund einer schweren *Perniciosa* mit nur 680000 Erythrocyten und 25% Hb. F.I. 1,9. Neben ausgesprochener Poikilo- und Anisocytose zahlreiche Megalocyten und vereinzelte Megaloblasten. Leukopenie von 1600. Übersegmentation und Riesenneutrophile. Knochenmark hyperplastisch, Erythropoesie fast vollständig megaloblastisch. *Hämorrhagische Diathese:* Hautpurpura, Pachymeningitis haemorrhagica interna, an welcher Pat. ad exitum kommt. Autoptisch schwere atrophische *Laënnecsche Cirrhose* (Stadium III) mit chronischer Milzschwellung (182 g). Pankreascirrhose. Rotes Knochenmark in der oberen Hälfte des Femurschaftes.

Fall 13. S. J., 66jähriger Kutscher (108/64/1937).

Anamnese: Seit 1931 Appetitlosigkeit, in letzter Zeit morgendliches Erbrechen, unbestimmte Schmerzen im Abdomen, Schwäche in den Beinen, Durchfälle, Alkohol: 2—3 l Most, 2—3 Flaschen Bier, häufig 1 Glas Branntwein morgens.

1. *Klinikaufenthalt* 10. 7. bis 29. 8. 31. Haut blaßgelblich, trocken. Skleren subikterisch. Bauchdecken unbehaart, schlaff. *Leber* überragt den Rippenbogen um etwa 2 Querfinger, gut palpabel, Konsistenz etwas vermehrt, Oberfläche glatt. *Milz* bei tiefer Inspiration eben palpabel. Patellar- und Achillessehnenreflexe bds. auslösbar, Rauchdeckenreflexe in allen Stufen vorhanden. Babinski auf Summation bds. positiv. Sensibilität bei grober Prüfung nicht gestört.

Blutstatus: Hb 52%, Erythrocyten 1,7 Mill. F.I. 1,52. Rotes Blutbild ausgesprochen megalocytär. Daneben zahlreiche Makrocyten. Poikilocytose mäßig stark. Reticulocyten 15‰. Leukocyten 4300, wovon ½% Myelocyten, 3% Stabkernige, 57½% Segmentkernige, 4% Eosinophile, 2% Monocyten, 33% Lymphocyten. Deutliche Übersegmentation, Monocyten jungkernig, stark gelappt. Thrombocyten vermindert.

Sternalpunktat: Hyperplastisches Perniciosamark. Starke Megalonormoblastose, Riesenmyelocyten mit Vakuolen. Lymphatisches Reticulum stark vermehrt. Makrophagen.

Senkungseinstundenwert 15 mm, Bilirubin 1,91 mg%.

Histaminrefraktäre Achylie.

Behandlung und Verlauf: Auf Ventraemonmedikation erfolgt eine Reticulocytenkrise von maximal 79½‰. Anschließend steigt das Hämoglobin auf 87%, die Zahl der Roten auf 4,15 Mill.

2. *Klinikaufenthalt* 10. 3. 37 (†). Seit 1931 anscheinend keine Lebertherapie. Einweisung in schwerstem Zustande. Kreislauf dekompensiert. Temperaturen um 40°. Haut ikterisch. Bronchopneumonischer Befund bds. *Leber* mißt parasternal 12 cm, ist gut palpabel, derb, scharfrandig. *Milz* nicht fühlbar. Wadendruckempfindlichkeit. Babinski bds. positiv. Urobilin und Bilirubin im Urin positiv.

Blutstatus: Hb 66%, Erythrocyten 1,7 Mill. F.I. 1,83. Megalomacrocytäres Blutbild. Leukocyten 7400 mit 29½% Stabkernigen, 12% Segmentkernigen, 1½% Monocyten, 57% Lymphocyten.

Senkung 34 mm in der ersten Stunde. Rest-N 93,2 mg^o/_o, Bilirubin 3,8 mg^o/_o, Alkalireserve 41,4, Takata positiv. Weltmann 0,3.

Exitus letalis im Verlaufe des Aufnahmetages.

Klinische Diagnose: Anaemia perniciosa. Cirrhosis hepatis Laënnec. Bronchopneumonie.

Sektionsbefund: Tuberculosis Landouzy mit miliaren Nekrosen in Milz, Leber, Nieren und Knochenmark. Nodös-hyalin-käsige Tuberkulose der tracheobronchialen Lymphknoten. Fettschirrhose und Hämosiderose der Leber. Rotes Mark im Femurschaft, Sternum und Wirbelkörper mit Hämosiderose. *Huntersche* Glossitis, Atrophie der Magenschleimhaut.

Leber 1840 g, 29 : 21 : 11 cm. Schnittfläche intensiv braungelb, trüb. Zeichnung überall deutlich. *Glissonsche* Scheiden verdickt. Konsistenz leicht vermehrt. Brüchigkeit etwas herabgesetzt. Histologie: Zeichnung deutlich, Leberzellbalken mittelbreit, periphere Leberzellen verfettet. *Glissonsche* Scheiden verbreitert, dicht mit Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt. Sie enthalten außerdem massenhaft herdförmige Nekrosen mit lymphocytärem Randwall, selten typische Epitheloidriesenzelltuberkel.

Milz 360 g, 18 : 11 : 5 cm. Follikel klein, unscharf begrenzt. Pulpa mittelzellreich, ziemlich dicht mit Plasmazellen und polynucleären Leukocyten infiltriert. In der Pulpa zahlreiche unschriebene Nekrosen mit starker Kernzertrümmerung. Kein Hämosiderin.

Zusammenfassung: 66jähriger Alkoholiker, der erstmals 1931 von uns beobachtet wurde. Damals Befund einer leicht dekompensierten *Laënnecschen Cirrhose*, mit mäßiger Milzvergrößerung und Subikterus. Im Vordergrund *perniziöse Anämie* (Hb 52%, Rote 1,7 Mill., F.I. 1,52, Makromegalocytose, Leuko- und Thrombopenie). Histaminrefraktäre Achylie. *Funkuläre Spinalerkrankung*. Heparglandolinjektion (total 30 ccm) ohne Erfolg. Auf Ventraemion per os, 3mal 2 Tabletten täglich, *Reticulocytenkrise* von maximal 79 1/2^o/_o. Remission der Anämie.

Wird am 10. 3. 37 erneut eingewiesen. In der Zwischenzeit anscheinend keine Leberbehandlung. Schwerstes Krankheitsbild. Temperatur um 40°. Allgemeiner Ikterus (Serumbilirubin 3,9 mg^o/_o). Kreislaufinsuffizienz. Temperaturerhöhung wird auf Bronchopneumonie zurückgeführt. Wiederum typischer *perniziös-anämischer Blutbefund* bei 66% Hb, 1,7 Mill. Erythrocyten und einem Färbeindex von 1,83. Exitus letalis am Tage der Aufnahme.

Sektion: *Tuberkulosepsis Landouzy*. Fettschirrhose (Stadium I). Leber leicht hypertrophisch. Hämosiderose. Rotes Mark im Femurschaft, Sternum und Wirbelkörper mit Hämosiderose.

Fall 14. W. C., 68jähriger pensionierter Webermeister (104a/60/1940).

Anamnese: Im Dezember 1939 leichter apoplektischer Insult. Seither zunehmender geistiger und körperlicher Verfall. Herzinsuffizienz. Einweisung am 3. 2. 40.

Befund: Schwerkranker, hochgradig abgemagerter, anämisch aussehender Mann. Haut an den Extremitäten bräunlich pigmentiert, zahlreiche Hämorrhagien. *Leber* parasternal 11 cm, deutlich palpabel, derb, nicht druckempfindlich. Milz nicht palpabel. Bauchdeckenreflexe fehlen, Patellarreflexe gesteigert, übriger neurologischer Befund o. B. *Urobilinurie*. Befund einer Pleuropneumonie links unten.

Blutstatus: Hb 37%, Erythrocyten 1,4 Mill. F.I. 1,32. Typisches Perniciosablutbild mit reichlich Megalocyten. Daneben aber auch zahlreiche Makrocyten. Wenig polychromatische Erythrocyten. Reticulocyten 5 1/2^o/_o. Leukocyten 6300, wovon stabkernige 17%, segmentkernige Neutrophile 47 1/2^o/_o, Eosinophile 4 1/2^o/_o, Monocyten 3 1/2^o/_o, Lymphocyten 27%, Plasmazellen 1/2^o/_o. Monocytengranulation fein, Übersegmentation der Neutrophilen. Thrombocyten 43000.

Sternalmark: Hyperplastisches Knochenmark mit reichlich Megaloblasten. Starke Vermehrung des lymphatischen und plasmacellulären Reticulums. Auzh die Makrophagen sind vermehrt. Riesenmyelocyten und Riesenstabkernige. Ziemlich reichlich Megakaryocyten, reif.

Senkung 65 mm in der ersten Stunde. Bilirubin 0,49 mg^o/_o, Calcium 8,2 mg^o/_o, Phosphate 2,6 mg^o/_o, Eiweiß 7,22%, Takata positiv, Weltmann 0,35. Serumeisen 70^o/_o.

Staubsche Glucosebelastung: Niedriger Nüchternblutzucker von 75 mg^o/_o. Blutzucker steigt nach den ersten 20 g Glucose auf 114, nach den zweiten 20 g auf 133 mg^o/_o.

Krankheitsverlauf: Temperaturkurve meist afebril, nur vereinzelte Fieberzacken bis 38°. Häufige dünne Stühle, in welchen reichlich Fettsäuren nachweisbar sind. Rumpel-Leede nach 7 Min. positiv. Das Hämoglobin fällt vorübergehend bis auf 36%, der Erythrocytenwert bis 1,4 Mill. Eine erste Heparglandolinjektion bleibt ohne Erfolg, ebenso eine zweite und

ditte. Durch Bluttransfusionen kann eine gewisse Besserung der Anämie erzielt werden. Erst auf intensive Campolonbehandlung steigen die Reticulocyten an, jedoch nicht über $35\frac{1}{2}\%$. Trotz Kreislauftherapie erfolgt am 14. März der Exitus letalis an Herzinsuffizienz.

Klinische Diagnose: Cirrhosis hepatis Laënnec. Anaemia pernicioosa. Myodegeneratio et insufficiencia cordis. Bronchopneumonia sinistra inferior.

Sektionsbefund: Rotes Knochenmark im Femurschaft. *Huntersche* Glossitis. Cirrhose (Stadium II) und Verfettung der Leber. Akute in chronisch entzündlicher Milzschwellung. Lungenabsceß im rechten Oberlappen mit chronisch xanthomatöser Bronchopneumonie. Arterio- und arteriolosklerotische Schrumpfnieren.

Leber 1080 g, 22 : 15 : $6\frac{1}{2}$ cm. Oberfläche glatt, blaubraunrot, mit zahlreichen stecknadelkopfgroßen weißlichen Bezirken, welche auf Schnitt etwa 1 mm in die Tiefe reichen. Schnittfläche gelbbraunrot mit undeutlicher Läppchenzeichnung. Derbe Konsistenz. Brüchigkeit leicht herabgesetzt. Histologisch besteht eine ziemlich deutliche Läppchenzeichnung. *Glissonsche* Scheiden stark verlängert und verbreitert, zum Teil beinahe konfluierend, meist dicht mit Lymphocyten und mit vereinzelt Plasmazellen und Eosinophilen infiltriert. Gallengänge etwas vermehrt, mit meist reichlich Hämosiderinablagerungen (Eisenreaktion positiv). Leberzellbalken besonders zentral verschmälert mit reichlich braunen, besonders peripher grobkörnigem Pigment, welches eine positive Eisenreaktion zeigt. Vorwiegend peripher mittelgroßtropfige Verfettung. Zentralvenen und Capillaren weit, starke Ausbildung von Stauungsstraßen.

Milz 140 g, 11 : $6\frac{1}{2}$: 3 cm. Oberfläche glatt, blaurot, Schnittfläche blaubraunrot mit deutlicher anatomischer Zeichnung. Konsistenz stark erhöht. Histologisch mäßig zahlreiche Follikel. Sinus mittelweit, meist ziemlich stark bluthaltig. Pulpa blut- und zellreich mit zahlreichen Neutrophilen und Plasmazellen. Die Arteriolen zeigen oft eine verdickte, zum Teil verfettete Wandung.

Zusammenfassung: 68jähriger pensionierter Webermeister. Schweres Krankheitsbild. Befund einer dekompensierten *Lebercirrhose* mit *perniziöser Anämie*. Typisches Blutbild mit reichlich Megalocyten, daneben aber auch zahlreiche Makrocyten. Hb 37%, Erythrocyten 1,4 Mill., F.I. 1,32. Thrombopenie von 42000. Sternalmark hyperplastisch mit reichlich Megaloblasten. Starke Vermehrung der lymphoiden und plasmacellulären Reticulumzellen. *Hautpurpura*. Häufig *Fettdurchfälle*. Leichte Hypocalcämie (8,2 mg%) bei normalem Serum-eiweiß (7,22%). Die pulmonale Komplikation (Lungenabsceß im rechten Oberlappen mit chronischer Pneumonie) erklärt das mangelhafte Ansprechen der Anämie auf Leberbehandlung und den raschen tödlichen Verlauf. Hepargladdolinjektionen erfolglos, auf Campolon Reticulocytenanstieg bis $35\frac{1}{2}\%$. Autoptisch findet sich eine atrophische Lebercirrhose (Stadium II) mit Verfettung.

Fall 15. Sch. J., 59jähriger Landwirt (88/51/1935).

Anamnese: Im Sommer 1934 wegen eines Pharynxcarcinoms Röntgenbestrahlung. Im Februar 1935 auffallende Blässe mit Subikterus. Starker Raucher und Trinker. Einweisung am 27. 3. 35.

Befund: Stark reduzierter Ernährungszustand. Haut blaßgelblich, trocken. *Leber* vergrößert, palpabel, von vermehrter Konsistenz, *Milz* nicht tastbar. Bauchdeckenreflexe rechts fehlend, Patellar- und Achillessehnenreflexe schwach positiv, Babinski links vorhanden. Urobilinurie.

Blutbefund: Hb 51%, Erythrocyten 1,71 Mill. F.I. 1,5, Reticulocyten $10\frac{1}{2}\%$. Morphologisch finden sich neben deutlicher Anisocytose und sehr ausgesprochener Poikilocytose zahlreiche Ellipto- und Megalocyten. Leukocyten 4300 mit folgendem Differentialbild: Myelocyten 1%, Stabkernige 28%, Segmentkernige 62%, Monocyten 1%, Lymphocyten 7%. Die Stabkernigen zeigen häufig mehrere Segmentanlagen, die Segmentkernigen oft mehr als 4 Segmente. Thrombocyten vermindert.

Senkungseinstundenwert 67 mm. Bilirubin 1,5 mg%. Takata negativ.

Verlauf: Als Komplikation besteht eine exsudativ-kavernöse Tuberkulose im linken Oberlappen mit Streuherden in den übrigen Lungenabschnitten. Obschon unter Campolontherapie (zuerst 10 ccm, dann täglich 2 ccm) eine Reticulocytenkrise bis 135% mit anschließendem Anstieg des Hämoglobins auf maximal 64% und der Roten auf 3,11 Mill. eintritt, verschlechtert sich der Allgemeinzustand infolge der Tuberkulose. Ein Leukocyten-

anstieg auf 23000 ist auf eine Pyonephrose bei Prostatahypertrophie zurückzuführen. Exitus letalis am 11. 5. 35.

Sektionsbefund: Laënnecsche Lebercirrhose (Stadium I). *Huntersche* Glossitis. Atrophie der Magenschleimhaut. Rotes Mark im Femurschaft. Chronische Lungentuberkulose in allen Lappen, desquamativ-käsige-pneumonische Form. Walnußgroße Kaverne im linken Oberlappen. Prostatahypertrophie mit Pyonephrose. Status nach bestrahltem Larynxcarcinom, abgeheilt.

Leber 1120 g, 28 : 18 : 6 cm. Schnittfläche hellbraun, mit stark verwischter Zeichnung, Konsistenz vermehrt, nicht brüchig. Histologisch Läppchenbau deutlich, Leberzellbalken schmal. Zellen fleckweise feintropfig verfettet. *Glissonsche* Scheiden kräftig entwickelt, mit Rundzelleninfiltraten. Gallengänge zahlreich.

Milz 105 g, 10 : 7 : 2 cm.

Zusammenfassung: 59-jähriger Landwirt, Alkoholiker, vor 1 Jahr wegen Larynxcarcinom erfolgreich röntgenbestrahlt. Zeigt den Befund einer *perniziösen Anämie* (Hb 51%, Rote 1,71 Mill., F.I. 1,5, Megalocytose, Leuko- und Thrombopenie) mit *funikulärer Spinalerkrankung*. Anämie spricht auf Campolonbehandlung mit einer Reticulocytenkrise von 135⁰/₁₀₀ an. Exitus letalis an exsudativ-kavernöser Lungentuberkulose. Autoptischer Befund: *Laënnecsche Lebercirrhose* (Stadium I) mit leichter Verfettung, *Huntersche* Glossitis. Atrophie der Magenschleimhaut, Rotmark im Femurschaft. Desquamativ-käsige-pneumonische Tuberkulose in allen Lungenlappen mit Kaverne im linken Oberlappen.

Fall 16. R. A., 64-jähriger Handlanger (96/88/1934).

Anamnese: Seit Oktober 1933 arbeitslos, ungenügende Ernährung. Kräftezerfall, Blässe. Alkoholabusus. Klinikaufnahme am 3. 8. 34.

Befund: Verwahrloster Potator, von stark reduziertem Ernährungszustand. Haut blaß, schlecht turgesciert. Achselbehaarung fehlt. Skleren subikterisch. Zungenschleimhaut atrophisch. *Leber* stark vergrößert (13 cm parasternal), Rand derb, scharf. Milz nicht palpabel. Patellar- und Achillessehnenreflexe bds. eben vorhanden, Babinski und Gordon rechts positiv, Oppenheim angedeutet. Sensibilitätsstörungen an Armen und Beinen. Gang paretisch. Urobilinurie.

Blutstatus: Hb 53%, Erythrocyten 1,94 Mill. F.I. 1,35. Rotes Blutbild stark makroplan mit zahlreichen Megalocyten. Reticulocyten 11⁰/₁₀₀. Leukocyten 2200 mit folgender Verteilung: Stabkernige 15%, Segmentkernige 37%, Eosinophile 1%, Monocyten 16%, Lymphocyten 36%, 1 Myelocyt im Präparat. Thrombocyten 19000. Übersegmentation, vergrößerte Monocytengranulation.

Sternalmark: Hyperplastisch, megalonormoblastisch. Riesenmyelocyten.

Senkung 67 mm in der ersten Stunde. Rest-N 69 mg%, Bilirubin 0,95 mg%. Takata negativ. Histaminrefraktäre Achylie.

Verlauf: Bevor sich die eingeleitete parenterale Lebertherapie auswirken kann, kommt Pat. wenige Tage nach der Aufnahme an Kreislaufinsuffizienz ad exitum.

Klinische Diagnose: Anaemia perniciosa. Myelosis funicularis. Myodegeneratio et insufficientia cordis. Alcoholismus chronicus.

Sektionsbefund: Fettcirrhose der Leber (Stadium I—II). Akute Milzschwellung. *Huntersche* Glossitis. Atrophische Magenschleimhaut. Rotmark in den proximalen Femurmorphysen. Braune Atrophie und Verfettung des Myokards. Lungenödem.

Leber 1350 g, 28 : 13 : 5 cm. Konsistenz vermehrt, Läppchenbau auf Schnittfläche nicht überall deutlich. Histologisch Läppchenbau nur stellenweise deutlich. Leberbälkchen schmal. Diffuse fein- und grobtropfige Verfettung. *Glissonsche* Scheiden verbreitert und infiltriert. Capillaren weit, stark bluthaltig. Eisenreaktion negativ.

Milz 150 g, 12 : 6 : 2 cm. Kapsel stark verbreitert, Trabekel mittelbreit, Lymphfollikel gut abgrenzbar, Pulpa blutreich. Plasmazelleninfiltration. Eisenreaktion positiv.

Zusammenfassung: 66-jähriger verwahrloster, unterernährter Potator. Schwere Kreislaufinsuffizienz. *Perniziöse Anämie* (Hb 53%, Erythrocyten 1,94 Mill., F.I. 1,35). Makromegalocytäres Blutbild. Leuko- und Thrombopenie erheblichen Grades. Sternalmark hyperplastisch, megalonormoblastisch. Histaminrefraktäre Achylie. *Funikuläre Spinalerkrankung*. Die Sektion ergibt: *Fettcirrhose der Leber* (Stadium I—II). Gewicht 1350 g. Akute Milzschwellung (150 g). Rotmark in den proximalen Femurmetaphysen.

β) 4 Fälle mit splenomegaler Cirrhose (3 autoptisch bestätigt).

Fall 17. H. K., 55-jähriger Chefmonteur (84/193/1931).

Anamnese: Seit April 1930 zunehmende Müdigkeit, Herzklopfen, Gelbfärbung der Haut. Mitte Mai Anämie von 45% Hb. Behandlung mit Transfusionen. Anfangs Dezember wieder zunehmende Blässe. Häufige Durchfälle. Stühle dünnflüssig bis breiig. Starker Alkoholabusus.

1. *Klinikaufenthalt:* 14. 1. bis 24. 3. 31.

Befund: Schwere Alkoholiker. Haut von blaßgelbem Kolorit, auffallend zart. Ausgedehnte Vitiligo an oberen und unteren Extremitäten. Femininer Behaarungstyp. Zungenschleimhaut atrophisch. Leichte Geschmacksstörung. Leber überragt Rippenbogen um Handbreite. Milz deutlich palpabel, 2 Querfinger unterhalb Rippenrand. Patellar- und Achillessehnenreflexe mittelstark und gleich, Gordon rechts. Urin: Urobilin und Urobilinogen stark positiv. Stuhl: Dauernd Durchfälle. Stühle breiig.

Blutstatus: Hb 32%, Erythrocyten 1,49 Mill. F.I. 1,11. Zahlreiche Megalocyten und vereinzelte Megaloblasten. Geringe Polychromasie. Leukocyten 2100. Differenzierungsbefund: Myelocyten 1%, Stabkernige 21%, Segmentkernige 52%, Eosinophile 2%, Monocyten 3%, Lymphocyten 21%. Kerne der Neutrophilen häufig übersegmentiert. Thrombocyten stark vermindert.

Senkungsreaktion 61 mm in der ersten Stunde. Histaminrefraktäre Achylie.

Therapie und Verlauf: Leberextrakt Gänßlen erfolglos. Hämoglobinabfall auf 22%. Bluttransfusion. Umstellung auf Leberextrakt Lilly 4 mal 100 g täglich. Keine nennenswerte Besserung der Anämie. Erst nach zusätzlicher Leberschontherapie mit Insulin (20 E. täglich) und Fruchtsäften allmählicher Anstieg des Hämoglobins und der Roten. Blutbefund bei Entlassung: Hb 75%, Erythrocyten 3,39 Mill. F.I. 1,1. Makroplanie, vereinzelte Megalocyten.

Unter ambulanter Leberbehandlung weiterer Hämoglobinanstieg bis 88% bei 4 Mill. Roten. Trotz Fortführung der Therapie Anämie rezidiv im Sommer 1931. Erneute Hospitalisation. Auch jetzt Neigung zu Durchfällen.

2. *Klinikaufenthalt:* 1. 12. 31 bis 13. 2. 32. Wiederum schwere perniziöse Anämie: Hb 32%, Erythrocyten 1,3 Mill. F.I. 1,23. Ausgesprochene Makromegalocytose, vereinzelte Megaloblasten. Leukopenie von 2400 und Thrombopenie. Leber 17 cm medioclaviculär gemessen, derb. Milz überragt Rippenbogen um 2 Querfinger, derb.

Leberbehandlung (Campolon) allein auch jetzt erfolglos. Erst Kombination mit Insulin führt zu allmählicher Remission der Anämie.

Kontrolluntersuchung im März 1941: Seit Entlassung in privatärztlicher Behandlung. Unter periodischer kardialer Therapie und Campoloninjektionen Befinden ordentlich, arbeitsfähig.

Leber stark vergrößert (12 cm parasternal), derb. Milz palpabel, von derber Konsistenz. Zeichen hämorrhagischer Diathese an den Vorderarmen.

Blutstatus (letzte Campoloninjektion vor 4 Tagen): Hb 75%, Rote 2,73 Mill. F.I. 1,33. Rotes Blutbild stark makroplan, vereinzelte Megalocyten. Reticulocyten $94\frac{1}{2}\%$. Leukopenie von 3200 und Thrombopenie von 46000. Senkungseinstundenwert 17 mm. Serum-eiweiß 7,32%. Takata negativ, *Weltmannsche* Reaktion 0,35, Bilirubin 1,1 mg%, Prothrombinkonzentration 80% entsprechend einer Prothrombinzeit nach *Quick* von 12,5 Sek.

Zusammenfassung: 55-jähriger Potator mit *hypertrophischer splenomegaler Lebercirrhose*, leicht dekompensiert. Anamnestisch häufig *Durchfälle*. 1931 schwere *Perniciosa* (Hb 32%, Rote 1,49 Mill., F.I. 1,1). Histaminrefraktäre Achylie, *funikuläre Spinalerkrankung*. Lebertherapie (Lillyextrakt) erst nach Kombination mit Insulin erfolgreich. Remission der Anämie. Schweres Rezidiv 1 Jahr später. Auch jetzt Leberbehandlung (Campolon) nur nach zusätzlicher Insulinverabreichung wirksam. Unter periodischer Campoloninjektionstherapie ordentliches Befinden.

Fall 18. Z. L., 29-jähriger Mann (96/104/1935).

Anamnese: Alkoholiker (3—4 l Wein täglich). Seit einem halben Jahr Beinödeme. Blässe und Abmagerung.

Befund: Schweres Zustandsbild. Verwirrt, auffallende Blässe der Haut und der Schleimhäute. Ausgedehnte Beinödeme. Herz stark vergrößert, Galopprrhythmus, Puls 110, schlecht

gefüllt. Blutdruck 145/50 mm Hg (auskultatorisch). Abdomen aufgetrieben. Leber und Milz nicht palpabel. Bauchdeckenreflexe rechts vorhanden, links nicht auslösbar. Patellar- und Achillessehnenreflexe nicht vorhanden, keine Reflexe der Babinskigruppe. Hochgradige Wadendruckempfindlichkeit. Urobilinurie.

Blutbefund: Senkungsreaktion 86 mm in der ersten Stunde. Rest-N 49 mg%, Bilirubin 1,5 mg%, Calcium 7,8 mg%, Alkalireserve 46,8.

Hb 24%, Erythrocyten 940000. F.I. 1,21. Starke Anisocytose mit Überwiegen der Makrocyten, vereinzelte polychromatische Rote, deutliche Megalocytose, vereinzelte Normoblasten. Gelegentlich ein Erythrocyt mit *Howell-Jolly-Körperchen*. Reticulocyten 5 1/2%. Leukocyten 7600 mit folgender Verteilung: Myelocyten 1/2%, Stabkernige 29%, Segmentkernige 53 1/2%, Eosinophile 1%, Monocyten 8%, Lymphocyten 8%. Kerne der Neutrophilen stark übersegmentiert, Monocytengranulation vergrößert. Thrombocyten 70000.

Sternalmark: Typisches Perniciosamark. Ausgesprochene Megaloblastose mit reichlich Karyorrhesis. Mitosen eher spärlich. Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen. Enorme Lappung der Myelocyten. Riesenstabkernige. Sehr starke Übersegmentation. Ziemlich reichlich Pigmentphagocytose durch Makrophagen. Reticulocyten 26 /100.

Krankheitsverlauf: Trotz energischer Kreislauftherapie und Transfusionen rasche Verschlechterung des Zustandes. Exitus letalis am Tag nach der Aufnahme.

Klinische Diagnose: Perniziöse Anämie. Schwere Herzinsuffizienz. Lebercirrhose? Polyneuritis alcoholica.

Sektionsbefund: *Laënnecsche* Lebercirrhose, hypertrophische Form (Stadium III). Chronische Milzschwellung. Ascites 500 cm. Myeloische und erythroblastische Metaplasie in der Milz. Rotes Mark im Femurschaft. Erweiterung aller Herzhöhlen. Lungenödem. Hochgradige Anämie.

Leber 3560 g, 35 : 27 : 8 cm, außerordentlich schlaff. Keine deutliche Läppchenzeichnung auf Schnittfläche. Konsistenz etwas erhöht. Histologisch Läppchenbau nicht mehr erkennbar, Leberbalken schmal, Zellen stellenweise großtropfig verfettet. Leberzellgruppen werden von dichten, kräftigen Bindegewebssträngen umschlossen, die von den *Glissonschen* Scheiden ausgehen. Bindegewebe diffus mit Lymphocyteninfiltraten durchsetzt.

Milz 1080 g, 28 : 15 : 7 cm. Schnittfläche stark vorquellend. Follikel nicht erkennbar. Konsistenz leicht vermehrt, sehr brüchig. Histologisch Follikel spärlich, klein, scharf umschrieben. Sinus weit, fast leer. In den Pulpamaschen vereinzelte Plasmazellen, daneben kleine Häufchen von Lymphocyten. Ganz vereinzelt finden sich Myeloblasten.

Zusammenfassung: 27jähriger schwerer Alkoholiker. Wird in hochgradig anämischem und kardial schwer dekompensiertem Zustand eingeliefert. Es handelt sich um eine *perniziöse Anämie* mit 24% Hb, 940000 Roten und einem F.I. von 1,21. Deutliche Makro- und Megalocytose, vereinzelte Normoblasten und *Howell-Jolly-Körperchen*. Thrombopenie von 70000. Typisches Perniciosamark mit ausgesprochener Megaloblastose und starker Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen. Exitus letalis am Tag nach der Aufnahme. Die Autopsie ergibt eine *hypertrophische splenomegale Lebercirrhose* (Stadium III) mit myeloischer und erythroblastischer Metaplasie in der Milz. Rotes Mark im Femurschaft.

Fall 19. Z. F., 54jähriger Bauarbeiter.

Anamnese: Im April 1936 Gelbsucht, Durchfälle. Im August 1936 eigenartiges Völlegefühl im Bauch, zunehmende Müdigkeit und Appetitlosigkeit, starke Engigkeit beim Bergaufgehen. Seit 2—3 Wochen Zungenbrennen. Trinkt angeblich 2—3 dl Wein pro Tag. Aufnahme am 28. 9. 36.

Befund: Hautfarbe strohgelb, Gesicht bräunlich. Schleimhäute sehr blaß. Zungenschleimhaut besonders an der Spitze und an den Rändern atrophisch. *Leber* überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger, sie ist von weicher Konsistenz, nicht druckempfindlich. *Milz* deutlich palpabel. *Stuhl:* 3—4 breiige Stühle täglich.

Blutsenkung 21 mm in der ersten Stunde. Chemische Blutwerte: Bilirubin (H. v. d. B.) direkt negativ, indirekt 4,9 mg%.

Morphologischer Blutstatus: Hb 36%. Erythrocyten 1,03 Mill. F.I. 1,8. Leukocyten 3200, Stabkernige 1/2%, Segmentkernige 72%, Eosinophile 1%, Basophile 1/2%, Monocyten 7%, Lymphocyten 19%. Anisocytose mit Mikro- und Makrocyten, reichlich Megalocyten. Blutplättchen vermindert.

Frakt. Magenausheberung: Keine freie HCl.

Krankheitsverlauf: Es wird sofort eine energische Lebertherapie mit 6 ccm Heparglandol täglich eingeleitet. Die Anämie verläuft progressiv trotz Bluttransfusionen. Am 6. Oktober wird folgender Blutbefund erhoben: Hb 20%, Rote 790000, F.I. 1,42, Leukocyten 2900, Myeloblasten 1%, Myelocyten 2%, Stabkernige 4½%, Segmentkernige 58½%, Eosinophile ½%, Monocyten 2½%, Lymphocyten 31%. Im Blutausstrich finden sich jetzt vereinzelte Normoblasten und Megaloblasten.

Verschlechterung des Allgemeinzustandes unter zunehmender Kreislaufinsuffizienz und Temperaturanstieg bis 41°. Exitus letalis am 7. 10. 36.

Klinische Diagnose: Anaemia perniciosa.

Sektionsbefund: Verfettung und Cirrhose (Stadium II) der Leber. Hämosiderose besonders der Leber, weniger der Milz. Akute in chronischer Milzschwellung. Himbeergeleemark im Femur. Megaloblastisches Knochenmark. Hämorrhagische Diathese. Allgemeiner Subikterus. Verfettung des Myokards (Tigerherz). Hypostatische Bronchopneumonie in beiden Unterlappen.

Leber 1660 g, 25 : 22½ : 4 cm. Leber auffallend braun. Auf Schnitt Zeichnung völlig verwischt. Konsistenz vermehr. Histologisch Läppchenstruktur erhalten, aber etwas verwischt. Glissonsche Scheiden verbreitert mit Lymphocyten und Plasmazellen mäßig dicht durchsetzt. Von ihnen ausgehend entlang der Läppchenperipherie reichlich Bindegewebszüge, zum Teil im Parenchym auslaufend. Im Läppchenzentrum Atrophie der Leberzellbalken, erweiterte Capillaren. Zentrale großtropfige Verfettung der Leberzellen. Zum Teil findet sich in den Leberzellen, besonders in der Läppchenperipherie, reichlich feinkörniges, axial angeordnetes Hämosiderin. Wenig Hämosiderin in den Reticulumzellen.

Milz 335 g, 13 : 9 : 4 cm. Trabekelzeichnung auf Schnitt ziemlich deutlich. Konsistenz vermehrt. Histologisch rote Pulpa blutreich und zellreich, besonders Lymphocyten, große Pulpazellen, wenig Plasmazellen enthaltend. Hämosiderin vermehrt, in große runde Zellen eingelagert, herdförmig verteilt.

Knochenmark des Sternums hellrot, Wirbelmark hellbraunrot, Femur zeigt im Längsschnitt im Schaft typisches, hochglänzendes himbeerfarbendes Mark. Histologisch reichliche myeloische Elemente, Zahlreiche Normoblasten. Weniger zahlreich große Zellen mit graurötlichem Plasma und großem dunkelblauschwarzem Kern (Megaloblasten).

Zusammenfassung: 54-jähriger Bauarbeiter bietet den Befund einer *perniziösen Anämie* (Megalocytose) mit 36% Hb, 1,03 Mill. Roten und einem F.I. von 1,8. Leukopenie. Subikterus. Magensaft ohne freie Salzsäure. 3—4 *diarrhoische Stühle* von breiiger Konsistenz täglich. Anamnestic Durchfälle seit einem halben Jahr. Trotz energischer Heparglandoltherapie (6 ccm täglich) Zunahme der Anämie. Kreislaufinsuffizienz. Exitus letalis. *Autopsie:* *Lebercirrhose (Stadium II) mit Verfettung* und *Milztumor* (335 g), typischer *Perniciosaknochenmarksbefund*, hämorrhagische Diathese. Hypostatische Bronchopneumonie.

Fall 20. St. T., 54-jährige Wirtin (103b/48/1927).

Anamnese: Mit 17 Jahren Gelenkrheumatismus, seither Herzfehler. Einweisung wegen Herzinsuffizienz mit Leberstauung und perniziöser Anämie. Schwere Epistaxis. Alkoholabusus zugegeben.

1. *Klinikaufenthalt:* 24. 2. bis 11. 5. 27.

Befund: Neben einer Mitralinsuffizienz mit Vorhofflimmern wird eine perniziöse Anämie mit folgendem Befund festgestellt: Hb 26%, Erythrocyten 980000. F.I. 1,3. Starke Anisopoikilocytose, ausgesprochene Megalocytose, mehrere Megaloblasten. Leukocyten 2000, wovon Myelocyten 1%, Neutrophile 24%, Eosinophile 20%, Basophile 3%, Monocyten 7%, Lymphocyten 45%, Thrombocyten vermindert.

Subikterus. Leberrand palpabel, scharf. Achylie.

Nach zwei Bluttransfusionen steigt das Hb auf 35%. Pat. erhält dann 3 mal 0,05 Arsacetin und 100—200 g Leber täglich, worauf ein rascher Anstieg der Erythrocyten und des Hämoglobins einsetzt unter allmählichem Rückgang der Blutmegalocytose. Blutbefund vor der Entlassung: Hb 84%, Rote 3,8 Mill. F.I. 1,1, Makrocytose. Eosinophile betragen noch 3% bei 5700 Leukocyten.

2. *Klinikaufenthalt:* 27. 9. bis 19. 10. 28. Blutbefund bei ambulanten Kontrollen seit Entlassung ohne Behandlung befriedigend. Am 26. 9. 28 apoplektischer Insult mit Hemiparese links (Hirnenbolie). Hb 84%, Rote 4,4 Mill. F.I. 0,94. Vereinzelte fragliche Megalocyten. Keine Eosinophilie.

3. *Klinikaufenthalt*: 15. 3. bis 9. 8. 29. Herzinsuffizienz. Im Verlaufe des Spitalaufenthaltes heftiges Nasenbluten mit zunehmender Anämie von perniziösem Typus, die später spontan wieder verschwindet.

4. *Klinikaufenthalt*: 9. 12. bis 22. 12. 31. In der Nacht vom 8. auf den 9. 12. 31 heftiges Nasenbluten, deshalb Einweisung. *Huntersche* Glossitis. Leberrand deutlich palpabel, hart, Milz nicht palpabel. Histaminrefraktäre Achylie. Hb 71%, Erythrocyten 4,6 Mill. F.I. 0,77. Anisocytose. Keine Megalocyten. Thrombocyten reichlich.

5. *Klinikaufenthalt*: 22. 3. bis 21. 4. 33. Schwere Herzinsuffizienz, ausgedehnte Beinödeme. Ascites. Leichte, eher makrocytäre Anämie, vereinzelte Megalocyten. Hb 75%, Rote 4,1 Mill. F.I. 0,91.

Sternalpunktat: Leicht hyperplastisches Mark. Keine Megaloblasten.

Auf kardiale Therapie wesentliche Besserung. Anämie bessert sich ohne spezielle Behandlung. Anstieg des Hb auf 80%, der Roten auf 5,5 Mill.

6. *Klinikaufenthalt*: 21. 2. bis 3. 4. 35. Im Vordergrund steht wiederum die Herzinsuffizienz. Leichte makrocytäre Anämie. Sternalmark zellreich, normoblastisch, mit mäßig vielen Makroblasten. Mit der Besserung des kardialen Zustandes geht auch die Anämie ohne spezielle Behandlung vollständig zurück.

7. *Klinikaufenthalt*: 5. 1. bis 29. 7. 37. Schwere Herzinsuffizienz. Lungeninfarkt rechts. Wiederum leichte makrocytäre Anämie ohne Anhaltspunkte für Perniciosa. Auch jetzt bessert sich die Anämie unter kardialer Behandlung spontan.

8. *Klinikaufenthalt*: 2. 8. 38 bis 21. 12. 39 (+). Das Krankheitsbild wird weiterhin durch das Herzleiden dominiert. Über das Verhalten der Anämie gibt Abb. 17 einen Überblick. Es geht aus ihr der ausgesprochene schubweise Verlauf mit jeweiliger Spontanremission mit Reticulocytenkrise hervor. Im Gegensatz zu früher (1927) finden sich weder im Blut noch im Knochenmark perniziös-anämische Veränderungen. Es handelt sich vielmehr um eine hyperchrom-makrocytäre Anämie. Häufig sind die Rezidive der Anämie mit Durchfallsperioden verbunden. Nach Sistieren der Durchfälle Spontanremission. Kurz ante exitum fällt das Hämoglobin unter ständig vorhandenen Durchfällen bis auf 50%. Thrombopenie 15000. Hämorrhagische Diathese. Darmblutungen.

Sternalpunktion: Am 31. 8. 38. Hyperplastisch-normoblastisches Mark mit Proerythroblasten. Keine Megaloblasten. Aus den übrigen Befunden seien hervorgehoben:

Fettausscheidung durch die Faeces 17% des Trockengewichtes.

Rahmbelastung: Der Fettsäurespiegel im Blut steigt von 488 auf 591 mg% 4 Stunden nach Einnahme von 250 ccm Rahm.

Blutchemische Werte: Dauernde leichte Hypocalcämie zwischen 8 und 9 mg%. Anorganische Phosphate schwanken zwischen 2 und 3 mg%. Serumeiweiß um 7%. Takata negativ. Bilirubin nie erhöht. Serumeisen an der oberen Grenze der Norm (100—120 γ%).

Frakt. Magenausheberung: Freie HCl nach Coffein nachweisbar.

Staubsche Glucosedoppelbelastung: Ziemlich flache, 3 gipflige Kurve (83—118—110—121 bis 115—120—82).

Resistenzprüfung der Roten: Minimumresistenz 0,56, Maximumresistenz 0,34.

Exitus letalis an massiver Encephalomalacie.

Sektionsbefund: *Laënnecsche* Lebercirrhose (Stadium III) mit Milzschwellung. *Huntersche* Glossitis, atrophische Gastritis. Endocarditis chronica fibrosa valvularum mitralis et aortae. Exzentrische Herzhypertrophie rechts. Dilatation aller übrigen Herzhöhlen. Braune Atrophie und fleckförmige Fibrose des Myokards. Ausgedehnte weiße Erweichung der rechten Großhirnhemisphäre.

Leber 1720 g, 29 : 22 : 5 cm. Oberfläche feinhöckerig, graubraun. Schnittfläche lehmfarben, Konsistenz hart, Läppchenzeichnung nicht mehr erkennbar. Bindegewebe der *Glissonschen* Scheiden ist so stark vermehrt, daß solide Bindegewebsstränge kleinere und größere Parenchymbezirke ringförmig umschließen. Keine Zentralvenen. Rundzelleninfiltrate und Gallengangswucherungen in den Bindegewebsfeldern. Herdförmige, kleintropfige, nicht sehr ausgedehnte Verfettung der Leberzellen.

Milz 565 g, 21 : 11½ : 3½ cm. Oberfläche glatt. Konsistenz weich. Schnittfläche dunkelviolet, deutliche Trabekelzeichnung. Lymphfollikel nicht erkennbar. Histologisch Trabekel zart. Wenige Milzknötchen, die scharf begrenzt, klein und ohne Keimzentren sind. Pulpa mäßig stark durchblutet. Pulpazellen und Sinusendothelien wesentlich vermehrt.

Zusammenfassung: Dieser in mehrfacher Hinsicht interessante Fall betrifft eine zur Zeit des Todes 66jährige Wirtin (Alkoholikerin), die 1927 von uns erstmals beobachtet wurde und damals neben einer dekompensierten Mitralinsuffizienz den typischen Befund einer schweren *perniziösen Anämie* darbot (Hb 26%, Erythrocyten 980000, F.I. 1,3). Die Anämie hatte sich im Anschluß an eine lang dauernde Epistaxis eingestellt. Im Blutbild fiel eine hochgradige relative *Eosinophilie* (20% bei 2000 Leukocyten) auf. Unter Behandlung mit Frischleber und Arsen erfolgte eine nahezu vollständige Remission der Perniciosa. Schon damals erweckte die derbe Leber den Verdacht auf *Cirrhose*. In der Folgezeit mußte die Pat. wegen des Herzleidens wiederholt hospitalisiert werden. Im Sommer 1928 wurde eine Anämie völlig vermißt, obschon in der Zwischenzeit keine Leberbehandlung durchgeführt worden war. Im Frühjahr 1929 stellte sich hingegen wiederum nach heftigem *Nasenbluten* ein schweres *Perniciosarecidiv* ein, das *spontan remittierte*. Es folgten dann mehrere *Anämiercidive* jeweils im Zusammenhang mit Herzdekompensation. Perniziöse Symptome konnten aber nie mehr nachgewiesen werden, das Blutbild zeigte vielmehr einen ausschließlich *makrocytären* Charakter. Nach Behebung der kardialen Dekompensation verschwand jeweilen auch die Anämie. Während des letzten Spitalaufenthaltes, der sich mit kleineren Unterbrechungen über nahezu 1½ Jahre erstreckte (Sommer 1938 bis Ende 1939), bestand dauernd eine hyperchrommakrocytäre Anämie mit *schubweisen Exacerbationen*, wobei sich die Anämiercidive fast regelmäßig an *Durchfallsperioden* anschlossen, um dann wieder spontan zu remittieren. Im Magensaft war freie Salzsäure nachweisbar, nachdem früher eine histaminrefraktäre Achylie bestanden hatte. Ante exitum stellte sich eine *hämorrhagische Diathese* mit ausgedehnten Blutungen in den Darmtrakt ein.

Die Sektion ergab eine schwere *splenomegale Cirrhose (Stadium III)*, eine *Huntersche Glossitis* und eine atrophische Gastritis.

γ) 4 Fälle mit Cirrhose bei allgemeiner Hämochromatose (3 autoptisch).

Fall 21. H. W., 35jähriger Hotelier (Priv. 24, 1926).

Anamnese: 1913 luische Infektion. Behandlung mit Salvarsan, einigen Schmierkuren und Jodkali. 1924/25 Müdigkeit, Blässe. Frühjahr 1926 Hb 28%. Lebervergrößerung, Beinödeme. Salvarsaninjektionen. Klinikeintritt am 1. 10. 26.

Befund: Femininer Behaarungstypus. Haut überall mehr oder weniger stark dunkelbraun bis rauchgrau pigmentiert, im Gesicht am intensivsten an Stirne und Schläfen. Dorsalseite der Hände gleichmäßig dunkelbraun mit einem Stich ins Rauchgraue. Hautfalten auf der Volarseite stark pigmentiert. Auf der bedeckten Haut ist Pigmentmenge ebenfalls vermehrt, es herrscht hier ein schmutziggrauer Farbton vor. Brustwarzen dunkelbraun. Skleren zeigen einen Stich ins Gelbliche.

Leber 19 cm in der Medioclavicularlinie, deutlich fühlbar, von vermehrter Konsistenz, Rand stumpf. *Milz* tritt bei tiefer Inspiration eben unter dem Rippenrand hervor, Konsistenz deutlich vermehrt. Urobilinurie.

Blutstatus: Hb 67%, Erythrocyten 2,64 Mill. F.I. 1,2, Leukocyten 4100, wovon Neutrophile 53½%, Eosinophile 8½%, Basophile 1%, Monocyten 11%, Lymphocyten 26%, Plasmazellen ½%. Hochgradige Megalocytose bei fast fehlender Aniso- und Poikilocytose, vereinzelte basophil punktierte Rote. Monocytengranulation fein. Thrombocyten leicht vermindert. Senkung 26 mm in der ersten Stunde.

Frakt. Magenausheberung: Subacidität mit freier HCl bis maximal 18.

Hohe Urobilinwerte im Urin und Stuhl.

Verlauf: Pat. wird am 9. 10. 26 mit einem Hb von 68% entlassen.

Anläßlich einer Kontrolluntersuchung im Januar 1927 fällt wiederum die Hautpigmentierung auf, die aber jetzt einen mehr braungelblichen Farbton zeigt. Die fraktionierte Magenausheberung ergibt jetzt vollständige Anacidität.

Blutbefund: Hb 70%, Rote 2,19 Mill. F.I. 1,62. Leukocyten 4800. Wiederum ausgesprochene Megalocytose.

Kontrolle im März 1928: Starke Urobilinausscheidung durch die Faeces. Urobilinurie. Magensaft jetzt aber hyperacid, freie Salzsäure bis 60. Das Blutbild ergibt wie früher den typischen Befund einer Perniciosa mit starker Megalocytose. Hb 65%, Rote 2,54 Mill. F.I. 1,03.

Kontrolle im April 1932: Seit 1928 verhältnismäßig gutes Befinden. Nimmt täglich Hepartrat. Mitte Januar 1932 Nachweis von Zucker im Urin. Leberbefund unverändert, Milz überragt den Rippenbogen um 1—2 Querfinger, leicht druckempfindlich, von vermehrter Konsistenz. Urinzucker 5%, Blutzucker 271 mg%. Urobilinausscheidung durch Urin und Faeces bis 5 mal erhöht gegenüber der Norm.

Blutbefund gegenüber früher wesentlich besser. Hb 74%, Erythrocyten 3,5 Mill. F.I. 1,04. Megalocytärer Charakter des Blutbildes weniger ausgesprochen. 1934 erliegt Pat. auswärts einer Grippeencephalitis. Keine Sektion.

Zusammenfassung: 35jährige Hotelier. Die klinische Untersuchung ergibt den Befund einer *Hämochromatose* mit *perniziöser Anämie*: Dunkelbraune bis rauchgraue Pigmentation des Integumentes, hypertrophische Lebercirrhose mit Milzvergrößerung, megalocytäres rotes Blutbild bei 67% Hb, 2,64 Mill. Erythrocyten und einem F.I. von 1,2. *Freie Salzsäure im Magensaft* erhalten. 6 Jahre nach der ersten Beobachtung tritt Diabetes hinzu. Exitus letalis an Grippeencephalitis.

Fall 22. H. E., 60jähriger pensionierter Heizer (88/49/1934).

Anamnese: Seit etwa einem Jahr Druckgefühl im rechten Oberbauch. Eine auswärtig festgestellte perniziöse Anämie mit 50% Hb wird erfolgreich mit Campolon behandelt (64 Injektionen à 2 ccm vom 6. 1. bis 23. 2. 34). Zeitweise Zuckerausscheidung im Urin. Alkoholgenuß angeblich mäßig. Einweisung am 12. 3. 34.

Befund: Femininer Habitus. Auffallend geringe Behaarung der Axillae und der Genitalien. Dunkelgraubraune Pigmentierung im Gesicht, im Bereiche der Genitalien und des Anus mit Vitiligoflecken. Subikterus der Skleren. *Leber* vergrößert, von derber Konsistenz, grobhöckerig. Milz nicht palpabel. Knöchelödeme. Leichte Ataxie der unteren Extremitäten. Patellar- und Achillessehnenreflexe bds. sehr schwach, rechts deutlicher als links. Urobilinurie, Zuckerprobe negativ.

Blutstatus: Hb 75%, Erythrocyten 3,3 Mill. F.I. 1,13. Rotes Blutbild stark makrocytär mit einwandfreien Megalocytien. Geringe Anisocytose. Leukocyten 8600 mit 10% Stabkernigen, 49% Segmentkernigen, 6% Eosinophilen, 2% Basophilen, 8% Monocyten und 25% Lymphocyten. Reticulocyten 10⁰/₁₀₀. Thrombocyten vermindert, Kerne der Neutrophilen häufig übersegmentiert, Monocytengranula vergrößert.

Sternalmark: Leicht hyperplastisches Perniciosamark in Umstellung. Neben mäßig zahlreichen Megaloblasten finden sich reichlich Normoblasten. Karyorrhesis eher spärlich. Eosinophilie. Vermehrung des lymphoiden Reticulums. Pigmentphagocytose.

Senkung 45 mm in der ersten Stunde. Bilirubin 1,4 mg%. Histaminrefraktäre Achylie. Galaktoseprobe positiv. *Staub-Kurve* diabetisch.

Krankheitsverlauf: Zustand bleibt stationär. Auf zweimalige Campolininjektion von je 10 ccm bescheidene Reticulocytenkrise von 40⁰/₁₀₀. Keine Besserung der Anämie. Einige Wochen nach Entlassung zu Hause gestorben.

Klinische Diagnose: Hämochromatose, perniziöse Anämie, primäres Leberzellcarcinom?

Sektionsbefund: Primäres Leberzellcarcinom in cirrhotischer Leber mit ausgedehnten Metastasen in Lungen, Zwerchfell, abdominalen Lymphknoten. Pankreascirrhose. Hämösiderose von Leber und Pankreas. Rotes Femurmark.

Leber 4030 g, 33 : 24 : 11 cm. Oberfläche teils fein, teils grobhöckerig. Konsistenz außerordentlich derb. Läppchenzeichnung stark vergrößert. *Glissonsche* Scheiden außerordentlich breit, glasig-transparent. Stellenweise Läppchenzeichnung vollständig aufgehoben. Es finden sich dort gelbweiße homogene Herde. Histologisch vollständig verwischte Struktur. Stellenweise noch kleine Bezirke aus meist nekrotischen Leberzellen, dicht beladen mit feinkörnigem, braunem eisenpositivem Pigment. Dazwischen große Herde, welche zum Teil stark verbreiterten *Glissonschen* Scheiden mit gewucherten Gallengängen entsprechen. Vielfach finden sich jedoch an Stelle der Gallengänge solide Tumorstränge aus unregelmäßigen, großen, rundlichen oder polygonalen Zellen mit großen polymorphen, sehr chromatinarmen Kernen.

Milz 14 : 9 : 3 cm. Konsistenz mittelderb. Schnittfläche schmutzigtrot, vorquellend mit undeutlicher Trabekel- und Follikelzeichnung. Pulpasaft reichlich. Histologisch Follikel groß, unscharf begrenzt. Pulpa sehr blutreich, mit massenhaft Infiltraten von Plasmazellen, polynucleären Neutrophilen und Eosinophilen. Sinus eng. Pulpareticulumzellen sowie Trabekel und Kapsel enthalten reichlich Hämosiderin.

Pankreas derb, diffus stark von Fettgewebe durchwachsen. Die spärlichen Parenchymreste sind braunrötlich-transparent. Sowohl die pankreatischen wie auch die mesenterialen Lymphknoten sind vereinzelt stark vergrößert und durchsetzt von Tumorgewebe. Histologisch: Kleine Bezirke werden durch breite Fettgewebiszüge umgrenzt. Innerhalb des Parenchyms ist das Drüsengewebe stark reduziert. Interstitium verbreitert und geringgradig mit Lymphocyten infiltriert. Die Drüsenzellen selbst sind dicht mit Hämosiderinkörnchen beladen.

Zusammenfassung: 60-jähriger pensionierter Heizer zeigte klinisch das Bild einer *Hämochromatose* mit *perniziös-anämischem Blut- und Knochenmarksbefund*. Wegen des Pulpationsbefundes der Leber wurde die Möglichkeit eines Lebertumors in Erwägung gezogen. Autopsisch fanden sich ein *primäres Lebercarcinom* in einer cirrhotischen Leber mit ausgedehnter Metastasierung, *Pankreascirrhose, Hämosiderose von Leber und Pankreas* und rotes Femurmark.

Die Diagnose einer Perniciosa steht fest einerseits durch die auswärts erfolgreich durchgeführte Leberbehandlung, andererseits durch den von uns erhobenen Blut- und Knochenmarksbefund. Die auf der Klinik durch Campolon hervorgerufene verhältnismäßig bescheidene Reticulocytenkrise erklärt sich durch die ausgiebige Vorbehandlung, das Ausbleiben einer vollständigen Remission der Anämie durch die Komplikation mit einem Lebercarcinom.

Fall 23. W. L., 57-jähriger Landwirt (100/139/1936).

Anamnese: Leidet seit vielen Jahren an Herzbeschwerden. Vor 1½ Jahren außerdem starke Müdigkeit, Zungenbrennen und „rheumatische“ Schmerzen in den Beinen mit Unsicherheit beim Gehen. Der konsultierte Arzt diagnostizierte angeblich Blutschwindsucht und verordnete Leberkost. Daraufhin vorübergehende Besserung. Zu Beginn des Sommers, 1936 Wiederauftreten der gleichen Krankheitserscheinungen. Zunahme des Bauchumfanges Appetitlosigkeit, Schwellung der Beine. Ernährte sich in den letzten Wochen ausschließlich von Alkohol, Kaffee, Milch und Suppe. Arsenbehandlung. Einweisung in die Klinik am 1. 10. 36.

Befund: Reduzierter Allgemeinzustand, apathisch. Haut leicht gelblich, trocken, an den Vorderarmen rauchgrau pigmentiert. Fast völlig fehlende Körperbehaarung. Zungenschleimhaut an den Rändern auffallend glatt. Herzdämpfung bds. vergrößert, Puls schlecht gefüllt, Blutdruck 105/60 mm Hg (auskultatorisch). Stauungsbronchitis. Abdomen mächtig aufgetrieben, Ascites. *Leber* erst nach Entlastung fühlbar, derb. Milz nicht palpabel. Hochgradige Beinödeme. Anasarka. Bauchdeckenreflexe nicht auslösbar, Patellarreflexe bds. fehlend. Babinski links angedeutet. Urobilinurie.

Blutbefund: Hb 29%, Erythrocyten 860000. F.I. 1,7. Rotes Blutbild ausgesprochen megalocytär, daneben aber zahlreiche Makrocyten, geringe Poikilocytose, mäßig starke Polychromasie, vereinzelte basophil punktierte Rote. 3 Megaloblasten auf 100 Leukocyten. Reticulocyten 32½/100. Leukocyten 2300, wovon Myelocyten 1%, Stabkernige 2%, Segmentkernige 71%, Monocyten 2%, Lymphocyten 24%. Deutliche Übersegmentation der Neutrophilen. Monocytengranulation vergrößert, Thrombocyten stark vermindert.

Sternalpunktat: Stark hyperplastisches, megaloblastisch umgewandeltes Mark. Karyorhexis. Vermehrung des lymphoiden Reticulums.

Senkung 63 mm in der ersten Stunde. Bilirubin 1,1 mg%. Calcium 9,7 mg%. Takata positiv. Weltmann 1,4.

Verlauf: Pat. erhält Leberextraktinjektionen, die einen Reticulocytenanstieg bis 81%/100 bewirken. Die kardiale Insuffizienz steht im Vordergrund. Exitus letalis am 6. Tag nach der Aufnahme.

Klinische Diagnose: Anaemia perniciosa. Cirrhosis hepatis Laënnec. Hämochromatosis? Myodegeneratio et insufficiencia cordis.

Sektionsbefund: Allgemeine Hämochromatose. Annuläre Pigmentcirrhose und geringe großtropfige Verfettung der Leber. Pigmentcirrhose des Pankreas. Ascites (2 l). Hämosiderose der abdominalen und tracheobronchialen Lymphknoten sowie von Milz, Tonsillen, Magendarmschleimhaut, Myokard, Lungen, Schilddrüse, Haut und Knochenmark. *Hunter-*sche Glossitis. Atrophie der Magenschleimhaut. Perniciosamark im Sternum und in den langen Röhrenknochen. Chronische Milzschwellung. Coronarsklerose (weite Form). Fibrose und braune Atrophie des Myokards. Bronchopneumonie in den Unterlappen.

Leber 1720 g, 24 : 15 : 6 cm. Oberfläche kleinhöckrig, braun. Konsistenz fest. Schnittfläche braungelblich, grobe Pseudolappchenzeichnung. Histologisch *Glissonsche* Scheiden verbreitert. Letztere umgeben ringförmig Leberparenchymbezirke, die nicht den ursprünglichen Leberläppchen entsprechen. Gallengänge gewuchert. In die Bindegewebszellen ist reichlich braunes, eisenhaltiges Pigment eingelagert. Stellenweise Lymphocyteninfiltrate in Kapsel und Scheiden. Keine Zentralvenen zu sehen. Leberzellen stellenweise durch mächtige Vakuolen aufgebläht, im Sudanpräparat erscheinen große Fetttropfen. Braunes eisenhaltiges Pigment in den Leberparenchymzellen und in den *Kupferschen* Sternzellen.

Milz 270 g, 15½ : 8 : 2 cm. Konsistenz weich. Auf Schnitt Trabekel- und Follikelzeichnung mäßig deutlich. Histologisch Kapsel verdickt, besteht aus kollagenem Bindegewebe. Der Peritonealüberzug besteht aus großen kubischen Zellen, die mit braunem, eisenhaltigem Pigment gefüllt sind. Trabekel mittelstark entwickelt. Milzknötchen ziemlich zahlreich, mäßig scharf begrenzt. Reticulum der Pulpa sehr deutlich. Zahlreiche Reticulumzellen sind groß und rund, mit braunem, eisenhaltigem Pigment gefüllt. Pulpa sehr zell- und blutreich.

Milzausstrich: Zahlreiche große und kleine Lymphocyten, relativ reichlich eosinophile Leukocyten. Relativ viele sehr große runde Zellen mit blauem, ungranuliertem Plasma (zum Teil mit Vakuolen) und großem rundem dunklem Kern, der hier und da etwas vakuolisiert ist (basophile Megaloblasten).

Pankreas: 150 g, 19½ : 5 : 2 cm. Derbe Oberfläche und Schnittfläche gelbbraunlich. Histologisch Bindegewebe vermehrt, umgreift zum Teil ringförmig die Parenchymläppchen. Parenchymzellen zeigen hier und da Einlagerungen, kleine Fetttropfen, ziemlich reichlich, braunes Pigment, das positive Berliner Blau-Reaktion ergibt. *Langerhanssche* Inseln ziemlich zahlreich, ihre Epithelzellen zeigen Einlagerungen von feinen Fetttropfen und feinen eisenhaltigen Pigmentkörnchen.

Knochenmark: Wirbelkörper rot, feucht. Im Sternum und im oberen Teil der Femora rotes Knochenmark. Im unteren Teil der Femurdiaphysen gelbliches Fettmark. Histologisch außerordentlich zahlreiche Megaloblasten, relativ wenig Erythroblasten, sehr zahlreiche Myeloblasten. Relativ viele eosinophile Myelocyten und Leukocyten. Keine Megakaryocyten. Reticulumzellen gewuchert, groß und blaß mit eisenhaltigem Pigment angefüllt.

Zusammenfassung: 57-jähriger Landwirt, schwerer Alkoholiker. Im Vordergrund des Krankheitsbildes steht neben der Herzinsuffizienz die schwere *perniziöse Anämie*. Hb 29%, Erythrocyten 860000, Färbeindex 1,7. Ausgesprochene Megalocytose, Makrocytose, vereinzelte Megaloblasten. Leuko- und Thrombopenie. Stark hyperplastisches Sternalmark mit Megaloblastose, häufiger Karyorrhexis und Vermehrung des lymphoiden Reticulums. Fragliche *funikuläre Spinälerkrankung*. Der Befund einer Lebercirrhose läßt im Zusammenhang mit der teilweise rauchgrauen Pigmentation des Integuments eine *Hämochromatose* vermuten. Autoptisch wird dieser Verdacht durch den Nachweis einer Pigmentcirrhose von Leber (Stadium III) und Pankreas mit einer fast allgemeinen Häm siderose bestätigt.

Die Leberbehandlung führt wohl zu einer Reticulocytenkrise (81%₀₀), die schwere Anämie wird aber nicht mehr beeinflußt. Exitus letalis 6 Tage nach Aufnahme in die Klinik an Herzinsuffizienz.

Fall 24. St. A., 68-jährige Hausfrau.

Anamnese: Alkoholabusus wird zugegeben. In den letzten 6 Monaten zunehmende Schwäche, öfters Ohnmachtsanfälle. Beim letzten zog sich Pat. eine Quetschwunde in der rechten Schläfengegend zu. Starkes Zungenbrennen. Seit 4 Wochen enorme Durchfälle, Stühle lehmfarben. Einweisung am 29. 5. 41.

Befund: Stark anämisch aussehende alte Frau von hochgradig reduziertem Ernährungszustand. Hautfarbe rauchgraugelblich. Im Gesicht außerdem ziemlich dunkle Pigmentierung, desgleichen an Vorderarmen und Unterschenkeln. In der rechten Schläfengegend frische Quetschwunde mit ausgedehntem subcutanem Hämatom in der Umgebung. In der linken Mammagegend einige Petechien. Turgor der Haut stark herabgesetzt. Haut der Bauchdecken papierartig anzufühlen. Unterhautfettgewebe völlig geschwunden. Skleren subikterisch. Zungenschleimhaut atrophisch. Auf der Wangenschleimhaut bds. einzelne Blutpunkte. Abdomen eingesunken, Bauchdecken sehr schlaff. *Leber* schließt mit dem Rippenbogen ab, ist deutlich palpabel, derb. *Milz* nicht fühlbar. Blutdruck 115/70 mm Hg (auskultatorisch).

Neurologischer Befund: Chvostek bds. schwach positiv. Bauchdeckenreflexe fehlen. Patellar- und Achillessehnenreflexe bds. lebhaft, symmetrisch. Reflexe der Babinski-Gruppe rechts positiv.

Urin: Eiweiß und Zucker negativ, Urobilin positiv.

Stuhl: Typische Fettstühle mit massenhaft Fettsäurenadeln im mikroskopischen Präparat.

Blutbefund: Hb 25%, Erythrocyten 912000. F.I. 1,36, Reticulocyten 16/100. Rotes Blutbild anisomakrocytär, mäßig viele Megalocyten, vereinzelte Normoblasten. Leukocyten 1400, wovon Myelocyten 1/2%, Stabkernige 2 1/2%, Segmentkernige 39%, Eosinophile 1%, Lymphocyten 57%. Deutliche Übersegmentation der Kerne der Neutrophilen. Thrombocyten 5000.

Sternalmark: Hyperplastisch, normomegaloblastisch. Hochgradige Eisenspeicherung in den Endothelzellen (s. Abb. 13). Keine Megakaryocyten. Blutungszeit 8 Min., Gerinnungszeit 8 Min. Prothrombinzeit (nach *Quick*) 17 Min. (= Prothrombinkonzentration von 45%).

Chemische Blutwerte: Eiweiß 6,05%, Bilirubin 1,5 mg%. *Hämolyse*: Minimalresistenz 0,46, Maximalresistenz 0,26 NaCl. Takata negativ. Weltmann 0,5. Serumeisen 215 γ %. Senkungsreaktion 64 mm in der ersten Stunde.

Histaminrefraktäre Achylie.

Krankheitsverlauf: Trotz Bluttransfusionen und Kreislauftherapie zunehmende Verschlechterung des Zustandes. Auftreten von diffusen Ödemen, auch im Gesicht. Exitus letalis am 2. 6. 41.

Sektionsbefund: Hämosiderose von Milz, parapankreatischen, mesenterialen, Hilus- und Bifurkationslymphknoten, von Knochenmark, Haut, Darm, Magen. Schiefriige Verfärbung und Atrophie der Haut. Zungenrandatrophie. Pigmentcirrhose von Leber und Pankreas. Teils regeneratisches, teils atrophisches Knochenmark. Hochgradige braune Atrophie und herdförmige Verfettung des Myokards. Subendokardiale Blutungen, Hämatom an der Stirne. Subdurale Blutung über der rechten Hemisphäre. Geringe epidurale Blutungen.

Leber: Kapsel und *Glissonsche* Scheiden stark verbreitert. Die Gallengänge zeigen hie und da kleine, zum Teil solide Wucherungen. Gitterfasern stellenweise leicht kollagen umgewandelt. Die kollagenen Fasern bilden zum Teil sehr schmale Ringe, während die zwischen ihnen liegenden Lämpchen nur ganz vereinzelte kollagene Fasern erkennen lassen. In den Interstitien spärliche lockere Lymphocyteninfiltrate. Leberzellen selbst sehr groß, Bälkchen gut erkennbar. Im Zentrum derselben ausgedehnteste Eisenpigmentablagerung; dieselbe findet sich auch in den *Kupfferschen* Sternzellen sowie in großen Phagocytenlagern in den Interstitien. Überdies sind die Leberzellen besonders in den Zentren der Pseudolämpchen in ausgedehntem Maße grobtropfig verfettet. Soweit beurteilbar, scheinen die Capillarendothelzellen selbst ebenfalls Hämosiderin gespeichert zu haben.

Pankreas: Schöne Lämpchenzeichnung. Interstitien jedoch deutlich vermehrt; zum Teil finden sich schlanke Bindegewebsringe, welche die einzelnen Lämpchen voneinander trennen. Eigentliche Pankreasdrüsenzellen gut erhalten, mittelgroß und zeigen im Protoplasma, hauptsächlich perinucleär ausgedehnteste Hämosiderinspeicherung. Dieselbe läßt sich auch in ganz spärlicher Ausdehnung in den Inseln selbst nachweisen.

Milz: Kapsel und Trabekel schlank. Pulpamaschen enthalten hämosiderinhaltige Phagocyten in eher spärlicher Zahl. Follikel sehr klein, unscharf begrenzt. Pulpastränge im allgemeinen schmal, Sinus sehr weit und blutreich. An einzelnen Stellen weist die Kapsel starke hyalin-fibröse Verdickungen mit Hämosiderin- und Kalkeinlagerungen auf.

Mesenterial- und Bifurkationslymphknoten zeigen stark erweiterte Sinus mit spärlichen Leukocyten und enorm zahlreichen hämosiderinhaltigen Phagocyten gefüllt. Diese Veränderung ist in den parapankreatischen Lymphknoten am stärksten ausgebildet.

Ileum: Schleimhaut mäßig gut erhalten. An den Spitzen der Plicae fehlt das Epithel zumeist. Mucosa ziemlich locker und reich an Lymphocytenansammlungen. Lymphgefäße der Submucosa lassen sich hier und da sehr deutlich als prall mit Fett gefüllt erkennen. Eisenfärbung zeigt spärliche Hämosiderinablagerung in den Zellen der Schleimhaut.

Zusammenfassung: 68jährige Hausfrau. Alkoholabusus zugegeben. Bietet bei der Aufnahme den Befund einer schweren *Sprue*: Steatorrhöe, hochgradige Abmagerung, perniziöse Anämie, dunkelgraubraune Pigmentation der Haut, hämorrhagische Diathese, Hypocalcämie mit leichter Tetanie. Im hyperplastischen, weitgehend megaloblastisch umgewandelten Sternalmark fällt eine hochgradige Eisenspeicherung vorwiegend in den Endothelzellen auf.

Die Sektion ergibt eine *Pigmentcirrhose von Leber und Pankreas* mit allgemeiner *Hämochromatose*. Die Hämosiderinspeicherung findet sich, abgesehen von Leber und Pankreas, hauptsächlich in den parapancreatischen, mesenterialen, Hilus- und Bifurkationslymphknoten.

b) Blut- und Knochenmarksbefunde.

α) Blutbild.

Im Durchschnitt ist die perniziöse Anämie der Lebercirrhose wesentlich schwerer als die makrocytäre. Unter unserem Beobachtungsgut finden sich aber neben extremen Anämien mit Erythrocytenwerten unter einer Million auch solche nur leichteren und mittelschweren Grades. Eine feste Beziehung zwischen Art und Ausdehnung des cirrhotischen Leberprozesses einerseits und Entwicklung einer Perniciosa überhaupt, sowie deren Schwere andererseits scheint nicht zu bestehen. Es sind sowohl atrophische als auch hypertrophische — zum Teil splenomegale — Cirrhosen aller 3 Stadien vertreten, wobei allerdings die interinsulären und annulären vorherrschen. Klinisch handelt es sich mit wenigen Ausnahmen um dekompensierte Lebercirrhosen. Eine gewisse Häufung der perniziösen Anämie finden wir bei Hämochromatose (4 von 11 Fällen).

Da der Blutbefund der kryptogenetischen Perniciosa als bekannt vorausgesetzt werden kann, beschränken wir uns in den folgenden Ausführungen in der Hauptsache auf die Beschreibung derjenigen Veränderungen, die vom typischen Perniciosabefund abweichen.

Morphologisch ist das *rote Blutbild* durch die hyperchrome Megalocytose gekennzeichnet. Gegenüber der kryptogenetischen Perniciosa finden sich aber neben diesen großen elliptischen Formen stets auch zahlreiche runde Makrocyten, wie wir sie schon früher als typisch für die Lebercirrhose kennengelernt haben. Da außerdem Mikro- und Poikilocytose stark zurückzutreten pflegen, gewinnt das rote Blutbild der Cirrhoseperniciosa einen vorwiegend *megalomakrocytären* Aspekt (s. Abb. 14). Megaloblasten lassen sich gelegentlich nachweisen, bisweilen treten auch Normoblasten auf. Die stets vorhandene Hyperchromie der Erythrocyten steigt mit zunehmender Schwere der Anämie.

Ein gewisser Unterschied zum Blutbild der *Biermerschen* Anämie zeigt sich auch im Verhalten der Reticulocyten, indem häufig eine leichte Vermehrung derselben schon vor Einleitung der Lebertherapie besteht. Nicht selten kann man eigentliche *Spontanreticulocytenkrisen* beobachten.

Auch das *weiße Blutbild* läßt die charakteristischen Veränderungen der perniziösen Anämie erkennen. Die *Leukopenie* ist konstanter und durchschnittlich ausgeprägter als bei der makrocytären Cirrhoseanämie. In mehr als der Hälfte unserer Fälle betrug die Leukocytenzahl weniger als 5000, in 3 Beobachtungen mit schwerer Anämie sogar weniger als 2000. Im Gegensatz zur makrocytären Anämie scheinen entzündliche Komplikationen keine Leukocytose zu bewirken.

Unreife Zellen der myeloischen Reihe kommen ziemlich häufig in vereinzelt Exemplaren vor. Es handelt sich um Myelocyten verschiedener Reife. Eine *Linksverschiebung*, d. h. eine Vermehrung der Stabkernigen über 15%, tritt fast nur bei entzündlichen Komplikationen auf. Die Eosinophilen zeigen kein eigentliches Verhalten. Neben normalen Prozentzahlen kommen sowohl völliges Fehlen als auch mäßige Eosinophilie vor. Die Monocyten sind nach unseren Beobachtungen nie vermehrt, häufig zeigen sie vergrößerte Granula. Auffallend

wechselnd ist das Verhalten der Lymphocyten, indem sowohl ausgesprochene Lymphopenie als auch erhebliche Lymphocytose vorkommen. Relative Lymphocytosen bis über 50% sahen wir bei 2 Fällen mit hochgradiger Lukopenie. Anderer-

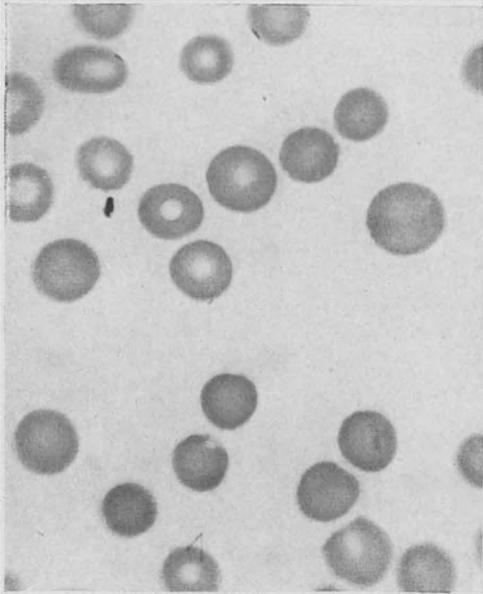


Abb. 14b.

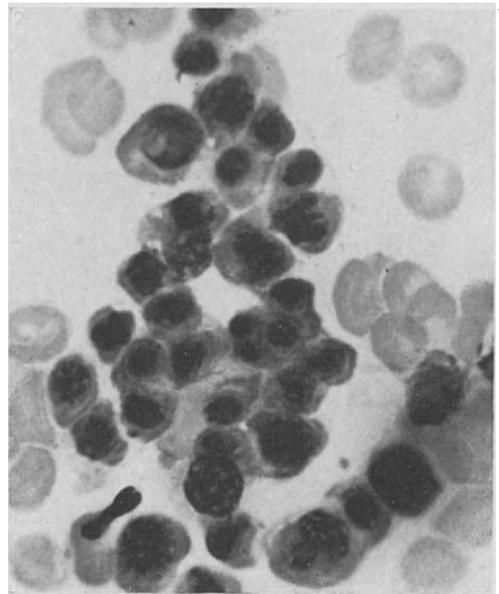
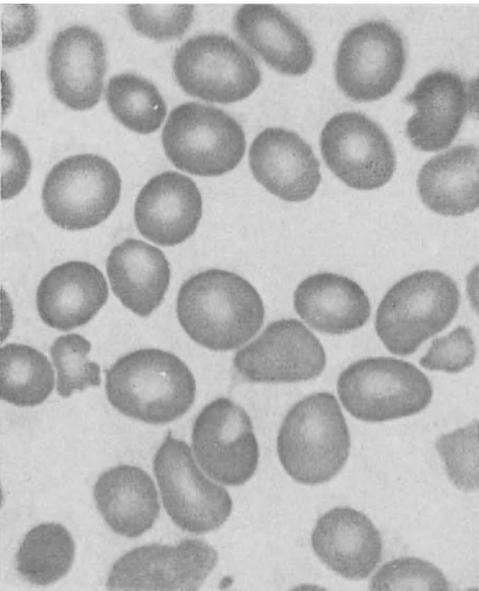
Abb. 14c.
Normoblastenmark nach Leberbehandlung.

Abb. 14a.

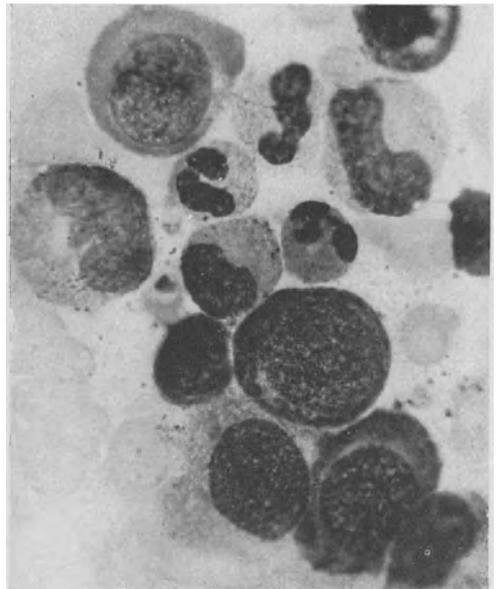


Abb. 14c.

Abb. 14a—d. Cirrhoseperniciosa. a) Megalomacrocytäres Blutbild vor Leberbehandlung. b) Makrocytäres Blutbild nach Leberbehandlung. c) Megaloblastenmark vor Leberbehandlung. d) Normoblastenmark nach Leberbehandlung.

seits betrug aber die Lymphocytenprozentzahl in einem Falle mit 1600 Leucocyten nur 7.

Unter den qualitativen Veränderungen der weißen Blutelemente fällt neben der erwähnten vergrößerten Monocytengranulation in erster Linie die durchwegs

vorhandene Übersegmentation der Kerne der Neutrophilen auf. Auch die Stabkernigen zeigen meist mehrere Segmentanlagen. Gelegentlich findet man auch Riesenneutrophile.

Die *Thrombopenie* ist meist eine recht erhebliche. Die Thrombocytenwerte liegen fast durchwegs unter 50000. Die schwerste Chrombopenie (5000) fanden wir bei einer Hämochromatose mit hochgradiger Anämie (Fall 24).

Zusammenfassend läßt sich über den morphologischen Blutbefund der 24 von uns als Cirrhoseperniciosa bezeichneten Fälle sagen, daß sie durchwegs die hämatologischen Kriterien der perniziösen Anämie erkennen lassen, nämlich Hyperchromie, Megalocytose, Leukopenie, Übersegmentation der Neutrophilen und Thrombopenie. Gegenüber dem Blutbild der kryptogenetischen Perniciosa bestehen insofern gewisse Unterschiede, als durch das starke Hervortreten von Makrocyten neben den Megalocyten bei verhältnismäßig geringer Mikro- und Poikilocytose das rote Blutbild ein vorwiegend megalomakrocytäres Aussehen zeigt. Ferner sind die Reticulocyten im unbehandelten Zustand der Anämie häufig leicht, nicht selten deutlich (Spontanreticulocytenkrise) vermehrt, und endlich vermißt man oft die der kryptogenetischen Perniciosa eigene relative Lympho- und Monocytose.

β) Knochenmark.

Unsere Kenntnisse der Knochenmarksveränderungen bei Cirrhoseperniciosa beruhen auf den bei 19 Patienten durch zum Teil wiederholte Sternalpunktionen gewonnenen Erfahrungen.

Es sei gleich vorweggenommen, daß die Befunde *prinzipiell mit dem Knochenmarksbild der kryptogenetischen Perniciosa übereinstimmen*, indem sie durchwegs ein *hyperplastisch-megaloblastisches Mark* ergaben. Das konstante Vorkommen von Megaloblasten ergibt sich schon a priori daraus, daß definitionsgemäß nur solche Anämien als perniziös angesprochen werden dürfen, die den megaloblastischen Blutbildungstypus aufweisen.

Der Hauptunterschied gegenüber der *Biermerschen* Anämie beruht auf der Tatsache, daß die megaloblastische Umwandlung der Erythropoese nur selten so ausgedehnt ist, wie man sie unter sonst gleichen Bedingungen bei der kryptogenetischen Perniciosa zu finden pflegt. Mit wenigen Ausnahmen bleiben mehr oder weniger große Bezirke normoblastischer Blutbildung erhalten. Die Erklärung dieser Erscheinung erblicken wir in einem nur unvollständigen Ausfall des Antiperniciosaprinzips. Dieses *Nebeneinander* von *Megalo- und Normoblasten* haben wir früher als einen für die Sprueperniciosa typischen Befund beschrieben (*Holtz* und *Rohr*). Die sich hieraus ergebende morphologische Übereinstimmung des Knochenmarksbildes ist keine zufällige, sondern beruht unseres Erachtens auf der weitgehend identischen Pathogenese der beiden Perniciosaformen (siehe S. 282). Da die nach Einleitung der Leberbehandlung auftretende Reticulocytenkrise in quantitativer Beziehung ceteris paribus von der Ausdehnung des Megaloblastenmarkes abhängig ist, versteht man, daß sie bei der Cirrhoseperniciosa meist weniger hoch ausfällt als bei der *Biermerschen* Anämie.

Sehr häufig nimmt die *retikuläre Hyperplasie* ein auffallend starkes Ausmaß an. Sie kann sowohl die Makrophagen als auch die plasmacellulären und lymphoiden Reticulumzellen betreffen. Eine *hochgradige Pigmentphagocytose* (Hämosiderin) vorwiegend durch Makrophagen sahen wir bei einer Hämochromatose

mit Perniciosa (vgl. Abb. 13). Weitaus am häufigsten betrifft die retikuläre Hyperplasie die lymphoiden Reticulumzellen, die dann meist in größeren Verbänden auftreten. Vielfach kann aber auch eine beträchtliche Vermehrung des plasmacellulären Reticulums beobachtet werden. In bezug auf die retikuläre Hyperplasie unterscheiden sich perniziöse und makrocytäre Cirrhoseanämie nicht.

Es sei noch das ziemlich häufige Vorkommen von Mitosen und Karyorrhesis der Megaloblasten erwähnt, auch auf die vielfach starke Lappung der Myelocytenkerne sowie auf die Riesenformen der myeloischen Reihe sei hingewiesen, alles Befunde, die dem typischen Perniciosabild entsprechen. Im Gegensatz zu den meist reichlich vorhandenen Megakaryocyten, selbst bei Fällen mit erheblicher Thrombopenie, zeigte ein Fall ein völliges Fehlen der Knochenmarksriesenzellen. Im peripheren Blut bestand eine Thrombopenie von 5000.

Die Veränderungen des Knochenmarks, die sich unter der Leberbehandlung abspielen, entsprechen denjenigen der kryptogenetischen Perniciosa (vgl. Abb. 14). Auf die meist weniger ausgeprägte Reticulocytenvermehrung wurde bereits hingewiesen.

e) Hämolyse und Serumeisen.

Über das Verhalten des Farbstoffwechsels fehlen bisher genauere quantitative Untersuchungen. Wie *Koller* nachweisen konnte, geht die *Biermersche* Anämie mit einer gegenüber der Norm erheblich gesteigerten Urobilinausscheidung durch den Stuhl einher. Analoge Verhältnisse fanden wir bei einem Patienten mit Cirrhoseperniciosa (Fall 8). Die Urobilinausscheidung durch den Stuhl betrug 1120 mg pro die. Einen Hinweis auf die vermehrte Hämolyse gibt auch der in der Mehrzahl der Fälle *leicht erhöhte Serumbilirubinspiegel*. Die Werte bewegen sich meist zwischen 1 und 2 mg%. Indirekte Diazoreaktionen, fehlende Bilirubinurie und rascher Rückgang des Bilirubins zur Norm nach erfolgreicher Leberbehandlung beweisen den anhepatischen Ursprung der Bilirubinämie. Eine sichere Beziehung der Bilirubinämie zur Milzgröße konnten wir in unseren Fällen nicht nachweisen. Eine geientliche Gelbsucht mit deutlich erhöhtem Serumbilirubin ist selten und zeigt dann die Charakteristika des hepatischen Ikterus.

Im Verhalten des *Serumeisenspiegels* fanden wir bei unseren Fällen, soweit er untersucht wurde, keine Unterschiede gegenüber der *Biermerschen* Anämie. Im Zustande der unbehandelten Anämie war er stets mehr oder weniger deutlich erhöht und sank im Verlauf der Remission auf stark erniedrigte Werte ab.

d) Verhalten der Anämie unter Leberbehandlung.

Über wirksame Leberbehandlung „makrocytärer“ Cirrhoseanämien würde besonders von amerikanischer Seite mehrfach berichtet (*Wintrobe* und *Shumacker*, *Wintrobe*, *Rosenberg* und *Walthers*, *Higgins* und *Goldhamer* u. a.). Soweit eindeutige Erfolge mit typischer Reticulocytenkrise erzielt wurden, kann kein Zweifel bestehen, daß es sich um megalocytäre Anämien gehandelt hat; denn die spezifische Ansprechbarkeit einer Anämie auf Leber beweist ihren perniziösen Charakter. Das wichtigste Kriterium für die Wirksamkeit der Leberbehandlung ist das Auftreten einer Reticulocytenkrise.

Wenn wir unsere Fälle von diesem Gesichtspunkte aus einer Prüfung unterziehen, so ergibt sich folgendes Bild: Wir hatten Gelegenheit, bei 16 Patienten den Einfluß der Leber-

behandlung zu verfolgen. Die Beobachtungsdauer der restlichen 8 Fälle war so kurz, daß entweder eine Lebertherapie nicht mehr durchgeführt oder der Erfolg der eingeleiteten Behandlung nicht mehr festgestellt werden konnte. Der Leberextrakt wurde mit Ausnahme eines mit *Ventraemon* per os behandelten Falles durchwegs parenteral verabreicht, und zwar meist als große Einzeldosis (z. B. 10 ccm *Campolon*) oder in Form wiederholter Injektionen von 2—5 ccm. Nur der von *Karrer* hergestellte hochkonzentrierte Extrakt gelangte aus Testierungsgründen in der Regel in Minimaldosen zur Anwendung, so daß die damit erzielten Reticulocytenkrisen nicht ohne weiteres als optimal angesehen werden können. Bei der Beurteilung der Endergebnisse der Lebertherapie ist ferner zu berücksichtigen, daß die Patienten häufig etwas vorzeitig in privatärztliche Behandlung entlassen wurden.

Von den 16 leberbehandelten Patienten zeigten 15 eine wechselnd starke, aber stets deutliche Reticulocytenkrise. Sie betrug bei 2 Fällen etwas mehr als 200 /₁₀₀ (Erythrocytenzahl 1,22 bzw. 1,52 Millionen). Bei 3 weiteren Patienten erreichte sie Werte zwischen 100 und 150 /₁₀₀, und 9mal blieb sie unter 100 /₁₀₀. Das Ausbleiben einer kräftigeren Krise bei den letzteren 9 Fällen erklärt sich zum Teil durch vorausgegangene Spontanremissionen, zum Teil durch Unterdosierung der Lebertherapie, die dann häufig das Auftreten mehrerer Krisen zur Folge hatte. Der eine Fall, der überhaupt kein Ansprechen auf die Behandlung zeigte, hatte nur 25 mg Leberextrakt (*Karrer*) erhalten und war außerdem mit einer einschmelzenden Pneumonie kompliziert.

Es ergibt sich demnach zusammenfassend, daß das Postulat der Ansprechbarkeit der Anämie auf Leberbehandlung bei 15 von 16 Fällen erfüllt ist. Der eine Versager sowie die zum Teil niedrigen Reticulocytenkrisen erklären sich einerseits durch ungenügende Dosierung und andererseits durch das Vorhandensein von Komplikationen sowie durch die vielfach kurz bemessene Beobachtungsdauer.

Die Veränderungen, die sich unter der Leberbehandlung im Blut und Knochenmark abspielen, unterscheiden sich prinzipiell nicht von denjenigen der krypto-

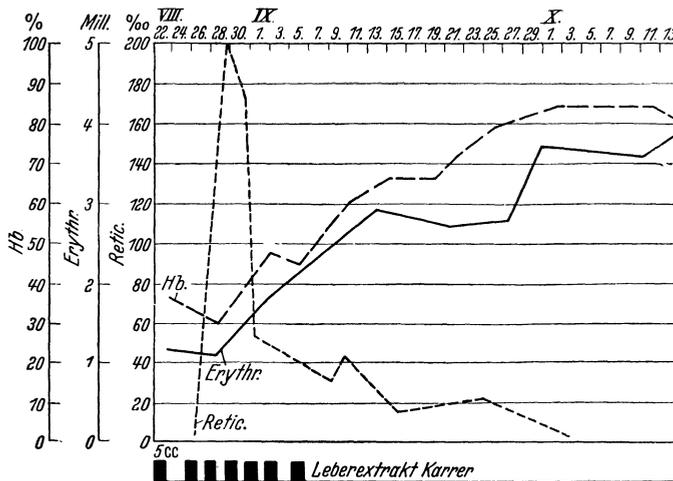


Abb. 15. Cirrhoseperniciousa. Promptes Ansprechen auf Lebertherapie.

genetischen Perniciousa. Auf die Blutreticulocytenkrise folgt der sukzessive Anstieg der Erythrocyten und des Hämoglobins (s. Abb. 15) unter Verschwinden der Megalocyten, Normalisierung des weißen Blutbildes und Zunahme der Thrombocytenzahl. Gegenüber der *Biermerschen* Anämie zeigt sich aber insofern ein gewisser Unterschied, als das rote Blutbild auch *nach erfolgreicher Leber-*

behandlung vielfach noch eine deutliche *Makroplanie* erkennen läßt (s. Abb. 14 b). Die Höhe der Reticulocytenkrise ist — optimale Lebertherapie vorausgesetzt — bekanntlich abhängig einerseits von der Schwere der Anämie und andererseits von der Ausdehnung der megaloblastischen Umwandlung des Knochenmarkes. Je hochgradiger die Anämie und je vollständiger die Megaloblastose, desto höher ist die zu erwartende Reticulocytenkrise. Da die Cirrhoseperniciosa nun aber häufig nur ein partiell megaloblastisches Knochenmark aufweist, ist es begreiflich, daß die Vermehrung der Vitalgranulierten im Anschluß an die Extraktbehandlung vielfach hinter derjenigen der kryptogenetischen Perniciosa zurückbleibt. Ähnliche Verhältnisse liegen bei der Sprueperniciosa vor.

Der Reticulocytenkrise im peripheren Blut geht zeitlich die Knochenmarksreticulocytenkrise voraus, die ihrerseits Folge der schlagartigen Umwandlung der Megaloblasten in Normoblasten ist. Hand in Hand mit diesen Veränderungen findet eine Abnahme des im unbehandelten Zustande meist stark vermehrten lymphoiden Reticulums statt.

e) Besonderheiten im Verlaufe der Anämie.

Die Beobachtung von Cirrhoseperniciosa-patienten über eine längere Zeitspanne läßt in mehrfacher Hinsicht ein auffallendes Verhalten der Anämie feststellen. Bekanntlich ist die für die Entstehung der kryptogenetischen Perniciosa

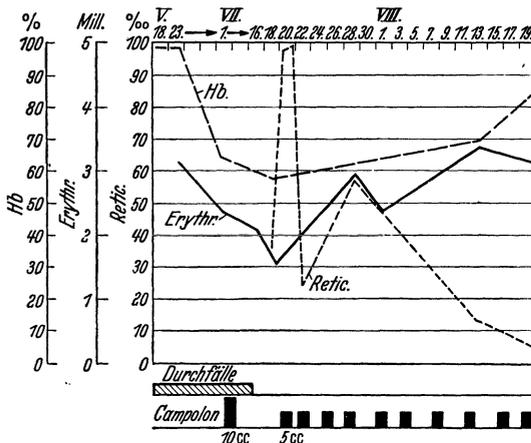


Abb. 16. Laënnec'sche Lebercirrhose. Schubweises Auftreten der perniziösen Anämie nach Durchfallperiode.

In einer eigenen Beobachtung (Fall 5) war die durch Leberverabreichung zur Remission gebrachte Anämie bei einer Kontrolluntersuchung 1 Jahr später ohne jegliche spezielle Anämiebehandlung vollständig kompensiert. Die Fälle 1 und 3 zeigten 2 bzw. 3 Jahre nach erfolgreicher Leberbehandlung eine leichte makrocytäre Anämie. Eine Patientin (Fall 20) blieb sogar während einer Beobachtungsdauer von 10 Jahren von einem Perniciosarezidiv verschont. Auch sie wies aber in der Folge eine makrocytäre Anämie auf.

Eine weitere Eigenart der Perniciosa bei Lebercirrhose liegt in der gelegentlich vorhandenen Tendenz begründet, *schubweise*, meist in Verbindung mit Fett-diarrhöen, in Erscheinung zu treten. Es sind besonders diese Fälle, die zu Spontanremissionen neigen.

verantwortliche Magensekretionsstörung irreversibel. Der einmal an Perniciosa erkrankte Patient bleibt deshalb zeitlebens auf die Leberbehandlung angewiesen. Wird sie sistiert, so tritt mit Sicherheit binnen weniger Monate ein Rezidiv auf. Auch für die Cirrhoseperniciosa trifft dies in der Mehrzahl der Fälle zu. Nicht so selten kommen aber über *mehrere Jahre sich erstreckende Remissionen* ohne Fortführung der Leberbehandlung vor. Vielfach bildet sich dann eine makrocytäre, auf Leber nicht ansprechbare Anämie aus.

Ein Beispiel eines derartigen schubweisen Auftretens der Perniciosa bietet Fall 7 (vgl. Abb. 16). Zur Zeit des Spitaleintrittes stand die Cirrhose im Vordergrund des Krankheitsbildes. Das Blutbild zeigte den Befund einer leichten hyperchrom-makrocytären Anämie (Erythrocyten 3,2 Mill., Hb 100%). Unter unseren Augen entwickelte sich dann im Anschluß an eine Periode von Fettdiarrhöen plötzlich im Verlaufe weniger Tage eine schwere Anämie von ausgesprochen perniziösem Typus (Erythrocyten 2,2 Mill., Hb 55%).

Wir möchten schließlich noch auf die Beobachtung eines Patienten hinweisen, bei welchem die Anämie erst nach zusätzlicher Behandlung des Leberleidens mit Insulin und Traubenzucker auf die Lebertherapie ansprach (Fall 17).

f) Magensekretion und Darmresorption.

Die überragende Bedeutung der Achylie für die Entstehung der *Biermerschen* Anämie steht seit den grundlegenden Untersuchungen *Castles* und seiner Mitarbeiter fest. Andererseits ist man durch die Beobachtung perniziöser Anämien bei Sprue trotz erhaltener Salzsäuresekretion bzw. Bildung des „intrinsic factor“ auf die große Bedeutung der Dünndarmresorptionsstörungen aufmerksam geworden. Es ist deshalb selbstverständlich, daß der Untersuchung der sekretorischen Magenfunktion und den Dünndarmresorptionsverhältnissen bei Cirrhosen mit perniziös-anämischem Blutbild besondere Aufmerksamkeit gebührt.

Magensekretionsstörung. Das Fehlen freier Salzsäure im Magensaft ist eines der konstantesten Symptome der *Biermerschen* Anämie. Es sind in der Weltliteratur nur wenige sichere Fälle mit erhaltener Salzsäuresekretion bekannt. *Schulten* schreibt mit Recht, daß der Nachweis freier Salzsäure die Diagnose perniziöse Anämie beinahe mit Sicherheit ausschließe. Nach den Forschungen *Castles* beruht die Ursache der kryptogenetischen Perniciosa bekanntlich auf dem mangelhaften Vermögen der Magenschleimhaut, den für den normalen Gang der Blutbildung unbedingt notwendigen „intrinsic factor“ zu sezernieren. Wenn auch kein absolutes Parallelgehen zwischen Salzsäureproduktion und Bildung des „intrinsic factor“ angenommen werden kann, so kommt der ersteren doch, wie die Erfahrung lehrt, gleichsam die Bedeutung eines Indikators zu, in dem Sinne, daß bei einem Versiegen der Sekretion des *Castleschen* Fermentes praktisch stets auch der Nachweis freier Salzsäure negativ ausfällt. Liegt bei einem perniziös-anämischen Kranken keine histaminrefraktäre Anacidität vor, so ist, wie erwähnt, die Diagnose Morbus Biermer äußerst fraglich, und man ist verpflichtet, nach einem anderen Entstehungsmechanismus der megalocytären Anämie zu fahnden.

Unter unseren 24 Fällen konnte die fraktionierte Magenausheberung wegen des zum Teil sehr schweren Allgemeinzustandes nur bei 17 durchgeführt werden. Bei 12 Patienten lag eine histaminrefraktäre Achylie vor. Bei den restlichen 5 Fällen konnte freie Salzsäure nachgewiesen werden, und war 2mal bereits nach Coffein- und 3mal erst nach Histaminreiz. Der Nüchterninhalt war stets achlorhydrisch. Die peptische Eiweißspaltung, geprüft mit dem *Mettschen* Röhrchen, fehlte stets bei histaminrefraktärer Achylie. Hingegen fanden wir sie bei 3 von den 5 Fällen mit freier Salzsäure erhalten.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund unserer Beobachtungen sagen, daß die *Perniciosa* bei *Lebercirrhose* im Gegensatz zur *Biermerschen* Anämie verhältnismäßig häufig, nach unseren Erfahrungen in 5 von 24 Fällen, mit *erhaltener Salzsäuresekretionsfähigkeit* einhergeht.

Über das Verhalten des „intrinsic factor“ im Magensaft Cirrhosekranker, insbesondere solcher mit perniziöser Anämie, fehlen eingehendere Untersuchungen. Es ist uns nur eine Mitteilung von *Wintrobe* und *Shumacker* bekannt, nach welcher es anscheinend gelungen ist, den „intrinsic factor“ im Magensaft eines Lebercirrhotikers mit „makrocytärer“ Anämie nachzuweisen.

Dünndarmresorptionsstörung. Bei Lebercirrhosen besteht sehr häufig eine mehr oder weniger deutliche Störung der Fettresorption (s. S. 276). Dies trifft in besonderem Maße für jene Cirrhosen zu, die mit einer perniziösen Anämie einhergehen. Darauf weist die Tatsache hin, daß wir in rund der Hälfte der Fälle das Vorkommen von *Durchfällen mit stark vermehrter Fettausscheidung* beobachten konnten. Die Diarrhöen traten häufig periodisch auf und waren oft von einem Rezidiv der Anämie begleitet. In vereinzelten Fällen stand die Fettresorptionsstörung mit ihren Folgeerscheinungen (mangelhafte Resorption der fettlöslichen Vitamine, Hypocalcämie, Hypophosphatämie, Osteoporose usw.) derart im Vordergrund des klinischen Bildes, daß sich die Annahme einer Sprue aufdrängte (vgl. Fall 24). Die Tatsache des häufigen Vorliegens einer Fettresorptionsstörung ist, wie wir später sehen werden, für die pathogenetische Deutung der Cirrhose-perniciosa von Wichtigkeit.

g) Funikuläre Spinalerkrankung.

Die für die kryptogenetische Perniciosa so typische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die *funikuläre Myelose*, scheint verhältnismäßig selten vorzukommen. Wir konnten sie bei unseren Fällen 4mal mit Sicherheit und 2mal mit Wahrscheinlichkeit feststellen. Mit Ausnahme von 2 Patienten, bei welchen die Magensaftuntersuchung nicht mehr durchführbar war, zeigten alle eine histaminrefraktäre Achylie. Wir erwähnen diese Tatsache, da uns die Abhängigkeit der funikulären Spinalerkrankung vom Bestehen einer totalen Achylie schon bei der Sprue aufgefallen war (*Hotz* und *Lüthy*).

6. Pathogenese der hämatopoetischen Störungen bei Lebercirrhose.

Aus den bisherigen Ausführungen geht hervor, daß die Störungen der Hämatopoese, die bei den verschiedenen Formen der Lebercirrhose in Erscheinung treten, prinzipiell übereinstimmen und nur Unterschiede sekundärer Natur erkennen lassen. Es dürften ihnen deshalb auch dieselben pathogenetischen Mechanismen zugrunde liegen. Unter den Anämien beanspruchen in diesem Zusammenhange die makrocytäre (nicht blutungsbedingte) und die perniziöse Form das Hauptinteresse. Die Genese der Blutungsanämie, welche letztere sich häufig auf eine bereits vorhandene makrocytäre Anämie aufpropft, ist ohne weiteres klar. Es handelt sich hier lediglich um gewisse Besonderheiten, die einer Erörterung bedürfen, so vor allem die Frage, weshalb Blutverluste meist nicht die zu erwartende hypochrome, sondern vielmehr eine normo- oder gar hyperchrome Anämie zur Folge haben.

Die charakteristische Veränderung des roten Blutbildes, die *Makrocytose*, erfordert insofern eine spezielle Berücksichtigung, als sie nicht an das Vorhandensein einer Anämie gebunden ist. Sowohl bei Lebercirrhosen als auch anderen diffusen Leberaffektionen kann vielfach bei normalen Erythrocyten- und Hämoglobinwerten eine Größenzunahme der roten Blutkörperchen beobachtet werden.

Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, daß die Makrocyten, zumindest in derartigen Fällen, nicht myelogenen Ursprungs sind, sondern im kreisenden Blut unter dem Einfluß physikalisch-chemischer Veränderungen des Milieus entstehen. In diesem Sinne spricht zweifellos die Schnelligkeit, mit der oft die Makrocytose in Erscheinung tritt. So sah beispielsweise *Malamos* bei 2 Fällen von toxischem Ikterus schon nach wenigen Tagen eine beträchtliche Makrocytose. 1 Fall von Scharlachhepatitis zeigte bereits am ersten Tage der Komplikation eine Makrocytose.

Daß physikalisch-chemische Einflüsse des Blutes geeignet sind, eine Veränderung des mittleren Erythrocytendurchmessers herbeizuführen, geht aus den Untersuchungen von *Wiechmann* und *Schürmeyer* hervor. Nach starker körperlicher Anstrengung fanden sie eine Vergrößerung des mittleren Durchmessers um $0,4 \mu$. Insulinbehandlung acidotischer Diabetiker bewirkte eine Verminderung der Erythrocytengröße um maximal $0,62 \mu$. Bei normalen Versuchspersonen ließ sich durch Hyperventilation und Bicarbonatzufuhr eine leichte Größenabnahme erzielen. Venöses Blut zeigte einen um etwa 6% größeren mittleren Durchmesser der Erythrocyten als arterielles. Nach *Wiechmann* und *Schürmeyer* sind diese Schwankungen der Erythrocytengröße von der Reaktion des Blutes abhängig. Bei Acidose wird der Durchmesser größer, bei Alkalose kleiner.

Die Befunde von *Wiechmann* und *Schürmeyer* sollen lediglich als Hinweis dafür dienen, daß man bei Größenveränderungen der Erythrocyten mit physikalisch-chemischen Einflüssen des Milieus zu rechnen hat. Weitergehende Schlüsse auf die Verhältnisse bei Lebererkrankungen lassen sie aber schon deshalb nicht zu, da die beobachteten Größenunterschiede der roten Blutkörperchen sich weit unter denjenigen bewegen, die man bei Cirrhosen und anderen Leberaffektionen zu finden pflegt.

Die von *Gram* und später auch von *Meulengracht* vertretene Ansicht, daß die Makrocytose bei Leberaffektionen vom Ikterus abhängt und auf einer Schwellung der Erythrocyten infolge Einwirkung der retinierten Gallenbestandteile beruhe, ist in dieser Form schon deshalb nicht haltbar, da eine Vergrößerung des Erythrocytendurchmessers sehr häufig auch bei Leberkrankheiten ohne Gelbsucht vorkommt. So spricht sich denn auch die Mehrzahl der Autoren gegen einen Zusammenhang zwischen Makrocytose und Ikterus aus (*v. Boros*, *Holler* und *Kudelka*, *Günther*, *Malamos*, *Luchner* und *Tilger*, *Cheney*).

Auf Bedenken muß die Erklärung der Makrocytose als Quellungserscheinung infolge physikalisch-chemischer Veränderungen des Milieus bei jenen Fällen stoßen, die einen erhöhten Färbeindex aufweisen; denn es ist nicht ersichtlich, wie sich der Hämoglobingehalt der Erythrocyten im strömenden Blut vermehren sollte. Für die Cirrhose im speziellen, bei welcher die Erythrocytenvergrößerung sozusagen stets mit Hyperchromie kombiniert ist, halten wir deshalb die myelogene Entstehung der Makrocyten für wahrscheinlicher.

Bezüglich der *Pathogenese der makrocytären Anämie* gilt es in erster Linie die Frage zu entscheiden, ob die Anämie Folge eines vermehrten Blutabbaues im Sinne eines hämolytischen Prozesses oder einer Störung der Blutregeneration ist oder ob eine Kombination dieser beiden Faktoren vorliegt.

Lassen sich Symptome eines gesteigerten Blutzerfalls nachweisen? Als Argument für eine gesteigerte Hämolyse läßt sich bis zu einem gewissen Grade die häufige *leichte Erhöhung des Bilirubinspiegels* im Serum von Cirrhosepatienten anführen. Nach *Eppinger* besteht in etwa 50% der Fälle eine mehr oder weniger

intensive Gelbsucht. Unter unserem Beobachtungsgut fanden wir in rund 60% der Fälle den Bilirubinspiegel zumindest zeitweise über 1 mg% erhöht. Dabei zeigte sich eine deutliche Zunahme der Häufigkeit der Hyperbilirubinämie bei fortgeschrittenen Cirrhosen. Außerdem wiesen die splenomegalen und hämochromatotischen Cirrhosen häufiger einen Ikterus auf als die *Laënnecschen*. Da es sich beim Cirrhoseikterus in der Regel nur um eine leichte Hyperbilirubinämie handelt, beweisen aber weder die indirekte Diazoreaktion noch das Fehlen einer Bilirubinurie das Vorliegen eines hämolytischen Prozesses. Bei Patienten mit ausgeprägten ikterischen Schüben gelingt denn auch meist der Nachweis der hepatischen Natur der Bilirubinämie. Trotzdem besteht kein Zweifel, daß es nicht so selten Cirrhosefälle — insbesondere splenomegale — gibt, die mit einem vorwiegend hämolytischen Ikterus einhergehen.

Eindeutiger als das Verhalten des Serumbilirubinspiegels spricht die bei Cirrhosen anscheinend ziemlich häufig *vermehrte Urobilinausscheidung durch den Stuhl* für einen gegenüber der Norm gesteigerten Blutzerfall. *Eppinger* berichtet über vermehrten Farbstoffgehalt der Faeces insbesondere bei Patienten mit splenomegaler Cirrhose. *Fellingner* und *Klima* fanden bei Cirrhosen des *Laënnecschen* Typus in der Mehrzahl der Fälle die Farbstoffausscheidung im Stuhl mindestens in normalen Grenzen, häufig aber auch deutlich erhöht, und dies besonders im Zusammenhang mit leichten ikterischen Schüben. Auf Grund eigener, nach der Methode von *Heilmeyer* und *Krebs* durchgeführter Urobilinbestimmungen in Stuhl und Urin konnten wir allerdings nie eine wesentlich erhöhte Farbstoffausscheidung feststellen. Die gefundenen Werte bewegen sich um 200 mg pro die, liegen also an der oberen Grenze der Norm (normale Durchschnittswerte pro Tag nach *Heilmeyer* 100—200 mg).

Man geht wohl kaum fehl, wenn man den bisweilen gesteigerten Blutzerfall im wesentlichen als ein Hyperspleniesymptom interpretiert, dies um so mehr, als *Eppinger* bei splenomegalen Cirrhosen mit beträchtlich erhöhtem Erythrocytenuntergang durch Splenektomie eine wesentliche Besserung der hämolytischen Erscheinungen erzielen konnte. Ob es sich hierbei um eine aktive oder passive Milzhämolyse handelt, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Unseres Erachtens liegt wahrscheinlich eine Kombination beider Mechanismen vor, indem sowohl eine vermehrte Lädierbarkeit der Erythrocyten analog den Verhältnissen beim Morbus Biermer als auch eine durch den hepatolienalen Prozeß bedingte Milzhyperfunktion anzunehmen sein dürfte. Der Beweis einer Resistenzverminderung der Erythrocyten läßt sich indessen durch den üblichen Kochsalztest im allgemeinen nicht erbringen. In der Mehrzahl der Fälle bewegt sich die osmotische Resistenz in den Grenzen der Norm (*Brule*, *Eppinger*, eigene Beobachtungen). In vereinzelt Fällen scheint aber eine Resistenzverminderung gegenüber hypotonischer NaCl-Lösung doch vorzukommen. *May* beschreibt Herabsetzung der Resistenz bei Pigmentcirrhosen.

Wenn sich somit bei Lebercirrhosen zwar ziemlich häufig Symptome eines mehr oder weniger stark vermehrten Blutzerfalls tatsächlich nachweisen lassen, so dürfte dem hämolytischen Prozeß auf Grund folgender Überlegungen doch keine entscheidende Rolle für die Entstehung der Anämie zufallen. Die Größe des Blutabbaues bewegt sich, nach der Urobilinausscheidung zu schließen, in bescheidenen Grenzen und erreicht bei weitem nicht die bei hämolytischen

Anämien beobachteten Zahlen. Selbst die Hämolysen der perniziösen Anämie, von welcher wir heute wissen, daß sie in der Pathogenese des perniziösen Syndroms keine entscheidende Rolle spielt, sondern eine sekundäre Erscheinung darstellt (vgl. *Rohr, Hotz und Rohr*), führt zu einer erheblich größeren Farbstoffausscheidung. Nach Untersuchungen von *Koller* aus unserer Klinik kann die durchschnittliche Urobilinausscheidung durch den Stuhl im Verlaufe von 24 Stunden bei unbehandelten Perniciosafällen bis zu 500 mg und darüber betragen. Ein weiteres Argument gegen die Annahme einer primär hämolytischen Ursache der makrocytären Cirrhoseanämie erblicken wir in der Tatsache, daß nach unseren Erfahrungen ein kausaler Zusammenhang zwischen Erhöhung des Bilirubinspiegels im Serum und Farbstoffausscheidung einerseits und Schwere der Anämie andererseits nicht besteht. Schließlich entsprechen sowohl die morphologischen Blut- als auch Knochenmarksbefunde keineswegs denjenigen einer hämolytischen Anämie. Wohl findet man Zeichen einer gesteigerten Erythrocytenneubildung, nämlich eine gewisse Blut- und Knochenmarksreticulocytose sowie mehr oder minder intensive erythroblastische Umwandlung des Marks. Während sich aber die Erythrocytenregeneration bei hämolytischen Anämien in ausgesprochen stürmischer Weise abspielt, ist dies bei den makrocytären Cirrhoseanämien keineswegs der Fall. Auch das Sternalmark zeigt nicht die Befunde einer überstürzten Regeneration, sondern eher einer Ausreifungshemmung (s. unten). Für eine gewisse Unabhängigkeit der Knochenmarksveränderungen in bezug auf das Geschehen im peripheren Blut spricht die Tatsache, daß man auch bei fehlender Anämie makroskopisch eine Zunahme an Rotmark und mikroskopisch eine vermehrte Erythropoese zu finden pflegt. Das Vorliegen einer Anämie des hyperchrom-makrocytären Typus ohne Zeichen eines stärkeren Blutzerfalls bei erythroblastisch umgewandeltem Knochenmark sprechen dafür, daß eine Störung des Reifungsprozesses der Erythroblasten sowie ihres Ausschwemmungsmechanismus besteht. Diese Knochenmarksfunktionsstörung beschränkt sich nicht auf das erythropoetische System. Sie betrifft vielmehr auch die Myelo- und Thrombopoese, wofür die Leukopenie bei lebhafter Myelopoese sowie die Thrombopenie bei meist normaler Megakaryocytenzahl sprechen. Wenn wir demnach zur Auffassung gelangen, daß die *makrocytäre Cirrhoseanämie im wesentlichen myelogenen Ursprungs* ist und auf einer *Störung der Ausreifung und Ausschwemmung der Knochenmarkselemente* beruhen dürfte, so erhebt sich weiterhin die Frage, auf welchen ätiologischen Faktoren diese Knochenmarksalteration beruht, d. h. welcherart die Zusammenhänge mit dem Grundleiden, der Lebercirrhose, sind.

Ist die Knochenmarksstörung eine Folge der Lebererkrankung oder handelt es sich um koordinierte Krankheitsprozesse, die auf die gleiche Noxe zurückzuführen sind? Eine toxische Beeinflussung des Knochenmarks durch pathologische Stoffwechselprodukte der erkrankten Leber, wie sie von *Fellinger* und *Klima* insbesondere in den Endstadien der Cirrhose sowie auch von *Falzoj* angenommen wird, ist wenig wahrscheinlich. Das Knochenmarksbild der Lebercirrhose mit den Merkmalen einer erythroblastischen Hyperplasie entspricht kaum einem unter toxischen Einflüssen stehenden Mark. Beim Vorliegen einer Myelotoxikose wäre viel eher ein hyporegeneratives, aplastisches Knochenmark zu erwarten, wie es beispielsweise die toxisch bedingte nephrogene Anämie zeigt. Wenn wir trotzdem eine Beeinflussung der Hämatopoese durch die gestörte

Leberfunktion als wahrscheinlich erachten, so dürfte sich diese jedoch auf einem ganz anderen Wege abspielen, worauf wir weiter unten noch zu sprechen kommen werden.

Das konstante Vorkommen einer *retikulären Hyperplasie*, und dies auch bei Fällen ohne Blutarmut, legt den Gedanken an eine *koordinierte Erkrankung von Leber, Milz und Knochenmark* im Sinne einer *reticuloendothelialen Systemaffektion* zweifellos nahe. Damit würde auch die sonst schwer erklärbare Tatsache, daß sich Knochenmarksveränderungen bereits bei inzipienten Cirrhosen ohne Dekompensationserscheinungen finden, verständlich. Schon früher haben *Döhner* und *Tischendorf* auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen die Auffassung einer einheitlichen Erkrankung von Leber, Milz und Knochenmark vertreten, indem sie angeblich analoge histologische Veränderungen im Sinne einer serösen Entzündung in den drei Organen beobachteten. Dieser Beweisführung können wir uns allerdings nicht anschließen, da wir Knochenmarksuntersuchungen an autoptisch gewonnenen Schnittpräparaten als unzuverlässig erachten und bei eigenen ausgedehnten Untersuchungen bioptischer Knochenmarksschnitte nie derartige Veränderungen sahen.

Es ist aber wenig wahrscheinlich, daß sich allein auf dem Boden dieser retikulären Knochenmarksreaktion im Rahmen einer reticuloendothelialen Systemerkrankung schwerere Anämien des makrocytären oder gar des perniziösen Typus entwickeln. Für diese Fälle ist die Annahme anderweitiger Einflüsse auf die Erythropoese kaum zu umgehen. Ganz allgemein ist man in den letzten Jahren in zunehmendem Maße auf die große Bedeutung von Mangelzuständen als Ursache hämatopoetischer Störungen aufmerksam geworden. Wir brauchen nur an die *Perniciosa*, die Eisenmangelanämien, an die Anämien im Gefolge von Darmresorptionsstörungen und an die tropische makrocytäre Anämie zu erinnern. Bei der Entstehung derartiger Mangelanämien spielen lang dauernde gastrointestinale Störungen eine überaus wichtige Rolle. Ein Großteil der für den normalen Gang der Blutbildung notwendigen Stoffe stammt aus der Nahrung und gelangt durch den Dünndarm zur Resorption. Eine Reihe von Beobachtungen spricht nun dafür, daß sich auch bei der Lebercirrhose derartige, durch gastrointestinale Störungen verursachte Mangelzustände auf die Blutbildung geltend machen und insbesondere bei der Entstehung der makrocytären und perniziösen Anämie eine Rolle spielen.

Anlässlich der Besprechung der Cirrhoseperniciosa wurde auf die bei diesen Patienten so häufig nachweisbaren Dünndarmstörungen mit vorwiegender Beeinträchtigung der Fettresorption aufmerksam gemacht (s. S. 272). Bekanntlich bilden aber gastroenteritische Symptome eine überaus häufige Begleiterscheinung der Lebercirrhose überhaupt.

Die Kranken klagen über Übelkeit, Erbrechen, aufgeblähten Leib, Obstipation, Durchfälle usw. Objektiv findet man häufig eine hyp- oder anacide Gastritis. Die chronische Enteritis äußert sich vor allem in einer mangelhaften Verwertung des Nahrungsfettes. Nach übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen verschiedener Autoren (*Strauß, Leva, Bürger* und *Habs, Wendt*) und eigenen Beobachtungen besteht bei Lebercirrhose fast durchwegs eine mehr oder minder deutliche Fettresorptionsstörung, die sich sowohl auf Grund von Bilanzversuchen als auch durch den Nachweis eines mangelhaften oder fehlenden Anstiegs des Fettsäurespiegels im Serum nach peroraler Fettbelastung feststellen läßt. Die Dünndarmresorptionsstörung beschränkt sich indessen nicht auf die Fette. Als Folge der mangelhaften

Fettresorption stellen sich auch Störungen in der Verwertung der fettlöslichen Vitamine ein. Wir haben früher auf die K-Avitaminose hingewiesen (s. S. 226), die zumindest teilweise als resorptiv aufzufassen ist. Wahrscheinlich steht auch die bei Cirrhotikern fast stets vorhandene Hemeralopie zum Teil mit der Fettresorptionsinsuffizienz in Zusammenhang. Andererseits fällt hier aber das Unvermögen der geschädigten Leberzelle, das Provitamin Carotin in das Vitamin A umzuwandeln, stark ins Gewicht. Wir sind auch geneigt, die vielfach bestehende Hypocalcämie bei Lebercirrhose mit der Darmstörung in Verbindung zu bringen. Die Steatorrhöe wirkt sich bekanntlich störend auf die Kalkresorption aus, einmal durch Bildung schwer löslicher Kalkseifen und dann sehr wahrscheinlich auch auf dem Umwege einer D-Avitaminose, die ihrerseits wiederum eine Folge der mangelhaften Fettresorption ist.

Als für unsere Belange wesentlich sei festgehalten, daß sich bei *Lebercirrhose* sehr häufig Symptome einer chronischen Enteritis mit vorwiegender Beeinträchtigung der Fettresorption feststellen lassen. Die Bedeutung lang dauernder Fettresorptionsstörungen als Ursache von Mangelzuständen, die ihrerseits eine Anämie zur Folge haben, erhellt aus dem Krankheitsbild der Sprue. Hier findet sich allerdings meist eine durch mangelhafte Resorption des Antiperniciosaprinzipts bedingte megalocytäre Anämie. Gelegentlich geht aber auch die Sprue mit einer hyperchrom-makrocytären Anämie einher. Bei der Lebercirrhose kommt noch hinzu, daß die lädierte Leberzellfunktion als ein weiterer Faktor in Rechnung zu setzen ist, der sich störend auf den Stoffwechsel der Ergänzungsstoffe geltend macht (A- und K-Avitaminose!).

Auf Grund dieser Überlegungen halten wir es im Verein mit der Eigenart der hämatologischen Befunde und dem morphologischen Knochenmarksbild für

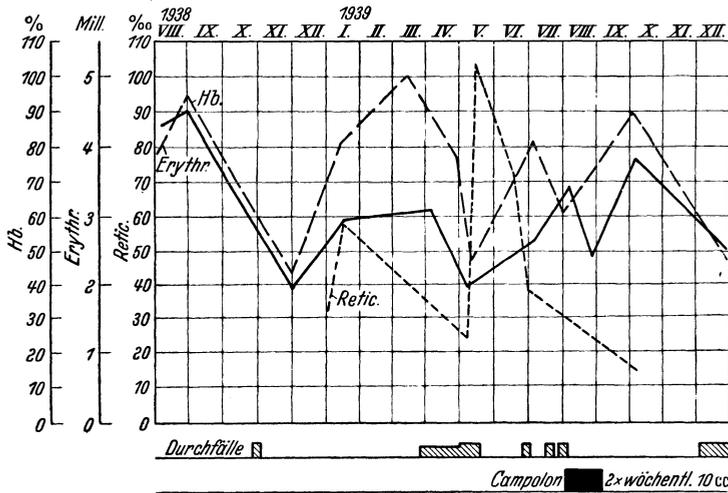


Abb. 17. Schubweises Auftreten der makrocytären Anämie im Anschluß an Durchfallsperioden.

wahrscheinlich, daß die *makrocytäre Cirrhoseanämie* im wesentlichen eine *Mangelanämie* darstellt. Wir sind uns bewußt, daß dieser Auffassung so lange nur die Bedeutung einer Arbeitshypothese zukommt, als es nicht gelingt, das in Frage stehende hämatopoetisch aktive Prinzip zu identifizieren oder zumindest durch eine Substitutionstherapie analog der Leberbehandlung der Perniciosa die Anämie zu beheben. Immerhin weisen die nicht zu verkennenden Erfolge der Leberextraktbehandlung auch bei der makrocytären Cirrhoseanämie darauf

hin, daß das gesuchte Prinzip in wenig gereinigten Leberpräparaten wahrscheinlich in geringer Menge vorhanden ist. Daß es mit dem Antiperniciosafaktor nicht identisch ist, wie von amerikanischer Seite immer wieder vermutet wird, steht für uns außer Diskussion. Eine weitere Stütze für unsere Auffassung erblicken wir in der Beobachtung von Fällen, bei welchen sich ein Anämierzidiv im Anschluß an Exacerbationen der enteritischen Störung anschließt (vgl. Abb. 17).

Wie im entsprechenden Kapitel ausgeführt wurde, unterscheidet sich die Hämatologie der *splenomegalen Cirrhose* prinzipiell nicht von derjenigen der gewöhnlichen *Laënnecschen Cirrhose*. Das stärkere Hervortreten hämolytischer Prozesse, das besonders in der Literatur betont wird, ist zweifellos durch die Hypersplenie bedingt, wie dies u. a. aus den Erfolgen der Splenektomie bei derartigen Fällen hervorgeht (*Eppinger*). In der Tatsache aber, daß nach unseren Erfahrungen Anämien bei splenomegalen Cirrhosen — von den exquisit hämolytischen Formen abgesehen — nicht eindeutig häufiger, daß ferner Leukopenie und Thrombopenie kaum nennenswert ausgeprägter sind, erblicken wir einen Beweis für die untergeordnete Bedeutung, die dem Milzfaktor in der Pathogenese der Cirrhoseanämien im allgemeinen zukommen dürfte. Er beeinflußt Blut- und Knochenmarksbild nur sekundär durch das mehr oder weniger starke Hervortreten hämolytischer Erscheinungen.

Komplizierter liegen die Verhältnisse bei der *Hämochromatose* in Anbetracht der schweren Eisenstoffwechselstörung. Diese scheint jedoch das hämatologische Geschehen weniger in Mitleidenschaft zu ziehen, als man a priori anzunehmen geneigt ist. Auch hier sind die von uns erhobenen Blut- und Knochenmarksbefunde im wesentlichen gleich wie bei der *Laënnecschen Cirrhose*. Interessanterweise treten die gastrointestinalen Störungen bei Hämochromatosefällen eher noch stärker hervor. Es mag dies ein Grund für die nach unseren Erfahrungen auffallende Häufung perniziöser Anämie bei dieser Form der Cirrhose sein.

Wir selbst beobachteten oft hartnäckigen Meteorismus und zeitweise auftretende Durchfälle mit erhöhtem Fettgehalt der Stühle. In einer Krankenbeobachtung, die klinisch das Bild einer Sprue mit perniziöser Anämie darbot, lag eine ganz erhebliche Steatorrhöe vor. Auch im Schrifttum finden sich häufig Angaben über das Vorkommen von Durchfällen (*Rindfleisch, Wegener, Bork*) und Fettresorptionsstörungen (*Anschütz, Wegener, Eppinger, Markoff*). Besonders interessant ist ein von *Rindfleisch* beschriebener Fall mit hochgradigen enteritischen Störungen. Anatomisch wies der Dünndarm eine stahlblaue Verfärbung auf, die an einigen Stellen bis 1—2 cm ins Mesenterium reichte. Unter unseren 6 autoptischen Fällen finden sich 3 mit einer ausgesprochenen Hämochromatose der Magen- und Darm-schleimhaut, wovon einer klinisch unter dem Bilde der Sprue verlief.

In der Literatur wurde vielfach einer pankreatogenen Ätiologie der Fettresorptionsstörungen bei Hämochromatose das Wort gesprochen. Mit Rücksicht auf die fast obligate Miterkrankung der Bauchspeicheldrüse ist zweifellos eine Störung der äußeren Pankreassekretion in Betracht zu ziehen. Andererseits liegen jedoch eingehendere Prüfungen über das Verhalten der exkretorischen Pankreasfunktion, z. B. mittels des Sekretintestes, nicht vor.

Nach den Erfahrungen über die Fettresorptionsstörung bei der *Laënnecschen Lebercirrhose* möchten wir, gerade auch im Hinblick auf die häufig nachweisbaren anatomischen Darmveränderungen (chronische Enteritis, hochgradige Hämosiderose der Dünndarm-schleimhaut), die Erklärung der mangelhaften Fettverdauung in erster Linie in einer gestörten Dünndarmresorption suchen. Eine Insuffizienz der äußeren Pankreassekretion mag dabei eine unterstützende Rolle spielen.

Zusammenfassend gelangen wir zum Schluß, daß auch für die Pathogenese der hämatopoetischen Störungen der Hämochromatose die Überlegungen zu-

treffen, die bezüglich der *Laënnecschen* Cirrhose gemacht wurden. Auch hier finden wir einerseits Veränderungen des Knochenmarks im Sinne einer reticulo-endothelialen Systemaffektion (retikuläre Hyperplasie mit hochgradiger Hämosiderose), andererseits makrocytäre und megalocytäre Anämien, die nicht so sehr mit der Eisenstoffwechselstörung, als vielmehr mit der Cirrhose an sich und ihren Folgeerscheinungen am Magendarmtrakt in Zusammenhang stehen. Für das auffallende Hervortreten von Symptomen gestörter Dünndarmfunktion mag allerdings die Hämosiderose der Darmschleimhaut und der mesenterialen Lymphknoten mit verantwortlich sein. Die ausgeprägte Fettresorptionsstörung, die in vereinzelt Fällen zum Bilde der symptomatischen Sprue führt, gibt unseres Erachtens die Erklärung für die Häufung perniziöser Anämie bei Hämochromatose (s. Kapitel Cirrhoseperniciosa).

Wir haben anlässlich der Besprechung der *Blutungsanämie* betont, daß sie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht hypo-, sondern *hyperchrom* ist. Diese Tatsache ist für die Hämorrhagien akuter Natur, zumindest während der ersten Tage nach der Blutung nicht erstaunlich, weiß man doch, daß akute Blutverluste erst in dem Maße zu einem hypochrom-anämischen Blutbild führen, als durch die überstürzte Regeneration mangelhaft mit Hämoglobin beladene Erythrocyten in die Blutbahn ausgeschwemmt werden. Schwere Blutungen treten fast ausschließlich bei fortgeschrittenen Cirrhosen auf, die, wie früher ausgeführt, besonders häufig mit einer hyperchrom-makrocytären Anämie einhergehen. Die Blutungsanämie ist demnach sehr häufig auf eine hyperchrom-makrocytäre Anämie aufgepfropft, deren Charakteristika sie beibehält. Da nun die Cirrhosefälle mit schweren akuten Blutungen meist binnen kurzem ad exitum gelangen, kann die Regenerationsphase mit der zu erwartenden Hypochromanämie in der Regel nicht mehr verfolgt werden. Daß diese Erklärung der ausbleibenden Hypochromie aber nicht genügen dürfte, geht schon daraus hervor, daß auch chronische Blutungen meist ein hyperchromes Blutbild aufweisen. Offenbar ist die posthämorrhagische Blutregeneration bei Cirrhosen gegenüber der Norm derart herabgesetzt, daß die zur Ausschwemmung gelangenden Erythrocyten mit genügend Hämoglobin beladen werden können und auf diese Weise kein Mißverständnis zwischen Hämoglobin- und zahlenmäßiger Erythrocytenbildung zustande kommt. Diese Auffassung wird bestätigt sowohl durch die Blut- als auch Knochenmarksbefunde, die für eine verhältnismäßig wenig lebhafte Regeneration sprechen. Bei der hyperchromen Blutungsanämie der Hämochromatose dürfte außerdem der Eisenreichtum (erhöhtes Serumeisen!) als ein Faktor mit zu berücksichtigen sein, der den Hämoglobinaufbau begünstigt und so der Ausschwemmung mangelhaft hämoglobinbeladener Erythrocyten entgegenwirkt.

Die Frage, weshalb eine gewisse Zahl von Lebercirrhosen im Gegensatz zu den sonstigen Erfahrungen nicht nur mit keiner Anämie, sondern vielmehr mit einer *Polyglobulie* einhergeht, läßt sich nicht generell beantworten, da derselben in den einzelnen Fällen keine einheitliche Ursache zugrunde liegt. Wie bereits erwähnt wurde, findet man polyglobulische Zustände vorwiegend bei inzipienten Cirrhosen, und nur eine kleine Zahl von fortgeschrittenen Fällen zeigt eine erhöhte Erythrocytenzahl. Die letztere betrifft fast durchwegs Patienten mit kardialen Dekompensationserscheinungen, so daß es nahelegt, hier die *Kreislauf-*

insuffizienz als Ursache der Polyglobulie verantwortlich zu machen. Bekannt ist ferner die Zunahme der Erythrocytenzahl bei *plötzlichem Auftreten eines Ascites (Eppinger)* und nach ausgiebiger Ascitesentlastungspunktion (eigene Beobachtungen), zweifellos bedingt durch die hierdurch verursachten Bluteindickung. Eigentliche, über längere Zeit sich erstreckende Polyglobulien kommen auf diesem Wege kaum zustande. In der Regel handelt es sich hierbei nur um eine rasch vorübergehende relative Erythrocytenzunahme.

Wenig überzeugend wirkt die von *Hess* und *Saxl* vertretene Ansicht, daß die Polyglobulie bei Cirrhose und anderweitigen Leberaffektionen auf einen gestörten Hämoglobinabbau durch das erkrankte Organ zurückzuführen sei; denn sie steht insofern mit der Erfahrung im Widerspruch, als polyglobulische Zustände gerade bei den leichten Cirrhosen am häufigsten sind, und mit zunehmender Schwere der Lebererkrankung die Anämie stärker in Erscheinung zu treten pflegt.

Wenn demnach Kreislaufdekompensation und Bluteindickung zufolge rascher Ascitesentwicklung bei vereinzelt Fällen zwar die Ursache der Erythrocytenvermehrung darstellend mögen, so fallen diese Faktoren für die Erklärung der Polyglobulie bei inzipten Cirrhosen — und diese Fälle bilden, wie erwähnt, das Hauptkontingent — naturgemäß nicht in Betracht. Die Ergebnisse der Knochenmarksuntersuchungen mit den Befunden einer gesteigerten Erythropoese sowie die häufig leicht vermehrten Reticulocytenwerte sprechen eher für eine myelogene Polyglobulie. Die Vermutung liegt nahe, daß es sich bei dieser initialen Polyglobulie auf Grund einer gesteigerten Erythropoese um eine Folge der früher erwähnten Knochenmarksreaktion im Rahmen der retikulären Systemaffektion handelt.

Pathogenese der Cirrhoseperniciosa. Durch die Beobachtung 24 eingehend untersuchter einschlägiger Fälle scheint uns der *endgültige Beweis geliefert, daß Anämien des perniziösen Typus bei Lebercirrhose vorkommen.* Die Zahl der Fälle sowie gewisse Besonderheiten der Anämie lassen nicht daran zweifeln, daß es sich um mehr als ein nur zufälliges Zusammentreffen handelt.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, scheint es angebracht, einige prinzipielle Gesichtspunkte über die Begriffsfassung der perniziösen Anämie im allgemeinen festzuhalten. Wie andernorts dargelegt wurde (s. *Hotz* und *Rohr*, die einheimische Sprue), ist eine Trennung der Begriffe „perniziöse Anämie“ und „kryptogenetische Perniciosa“ (*Biermersche Anämie*) notwendig geworden. *Unter perniziöser Anämie verstehen wir ein pathogenetisch begründetes hämatologisches Syndrom, das sich durch Blutmegalocytose, Knochenmarksmegaloblastose und promptes Ansprechen auf Lebertherapie unter Auftreten einer Reticulocytenkrise auszeichnet.* Es ist bedingt durch ein mangelhaftes Angebot des Antiperniciosastoffes an das Knochenmark, das seinerseits auf ganz *verschiedenen Wegen* zustande kommen kann. Mit dem Ausdruck „kryptogenetische Perniciosa“ (*Biermersche Anämie*) hingegen bezeichnen wir eine bestimmte Krankheit, nämlich jene perniziöse Anämie, deren Ursache letztendlich auf dem konstitutionell (?) bedingten Mangel an „intrinsic factor“ in der Magenschleimhaut beruht. Die *Biermersche Anämie* stellt demnach einen Sonderfall der perniziösen Anämie im weiteren Sinne dar. Fehlt der „extrinsic factor“ in der Nahrung, so resultiert folgerichtig auch bei Vorhandensein des „intrinsic factor“ im Magensaft eine perniziöse Anämie, eben deshalb, weil der Antiperniciosastoff nicht mehr gebildet werden kann. Dieser Entstehungsmechanismus trifft bei gewissen tropischen megalocytären Anämien zu. Ein dritter Entstehungsmodus der perniziösen Anämie liegt häufig bei der Sprue vor. Bei dieser Krankheit wird der Antiperniciosastoff vielfach im Magendarmtrakt wohl regelrecht gebildet, infolge der Darmresorptionsstörung aber nicht resorbiert und gelangt deshalb auch nicht zur Verfügung des Knochenmarkes.

Nach einem Vorschlag von *Rohr* kann der jeweilige Entstehungsmechanismus einer perniziösen Anämie zweckmäßig in der Bezeichnung zum Ausdruck gebracht werden, indem man von einer „Magenperniciosa“ (Morbus Biermer), einer „Mangelperniciosa“ (Fehlen des „extrinsic factor“ in der Nahrung) und schließlich einer „Resorptionsperniciosa“ (mangelhafte Resorption des Antiperniciosastoffes infolge Darmstörung) spricht.

Es wurde bereits oben angedeutet, daß der bei Lebercirrhose auftretenden perniziösen Anämie gewisse *Besonderheiten* gegenüber der kryptogenetischen Perniciosa eigen sind, worin wir ein gewichtiges Argument gegen die Annahme eines zufälligen Zusammentreffens erblicken. Die im Verein mit Cirrhose beobachtete perniziöse Anämie zeichnet sich aus:

1. Durch ein im Vergleich zur *Biermerschen* Anämie verhältnismäßig häufiges *Vorkommen freier Salzsäure* im Mageninhalt dieser Patienten (s. S. 271).

2. Durch den *Verlauf der Anämie*. *Spontanremissionen* sind zwar auch bei der kryptogenetischen Perniciosa, besonders aus der Zeit vor Einführung der Leberbehandlung, bekannt, ihre Häufigkeit tritt aber hinter derjenigen bei perniziöser Anämie im Gefolge von Lebercirrhose weit zurück. Heilungen kommen bei der *Biermerschen* Anämie praktisch nicht vor, da die Magenstörung, irreversibel ist. Der Perniciosapatient ist deshalb dauernd auf die Leberbehandlung angewiesen, der die Bedeutung einer Substitutionstherapie zukommt. Demgegenüber sind Heilungen oder, vorsichtiger ausgedrückt, über Jahre dauernde Remissionen der Cirrhoseperniciosa ohne Fortsetzung der Lebertherapie keine Seltenheit.

Unter unseren 24 Fällen finden sich 5 mit lang dauernden Remissionen ohne Lebertherapie. Rezidivfreiheit beobachteten wir bei einem Patienten während eines Jahres, bei 2 Patienten während 2 Jahren, bei 1 Fall während 3 Jahren und bei 1 Patientin während 10 Jahren. Sämtliche Fälle zeigten aber eine mehr oder weniger schwere makrocytäre Anämie, wie sie der Cirrhose im allgemeinen eigen ist.

3. Durch die Möglichkeit einer *Besserung der perniziösen Anämie durch Behandlung des Leberleidens*. Wir erinnern an unseren Fall 17, bei welchem eine Remission der perniziösen Anämie erst unter zusätzlicher Leberschontherapie mit Insulin und Dextropur eintrat (s. S. 256).

Auf Grund unserer Beobachtungen glauben wir uns berechtigt, *einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Lebercirrhose und perniziöser Anämie anzunehmen, und zwar in dem Sinne, daß der Cirrhose in der Entstehung der Perniciosa eine dominierende Rolle zukommt*. Die Ansicht *Remens*, der für seinen Fall umgekehrt die Lebercirrhose als Folge der perniziösen Anämie auffaßte, scheint uns in keiner Weise belegt. Nach *Wendt* sind Leber und Blutkrankheit koordinierte Erkrankungen, die auf die gleiche Ursache, nämlich eine chronische Magendarmstörung mit Achylie, zurückzuführen sind. Daß auch diese Auffassung, wenigstens in dieser Formulierung, nicht zu Recht bestehen kann, geht schon daraus hervor, daß nicht so selten gerade die für die *Biermersche* Anämie obligate histaminrefraktäre Achylie nicht besteht. Außerdem wäre auf Grund der *Wendtschen* Hypothese das doch verhältnismäßig seltene Zusammentreffen von Lebercirrhose und perniziöser Anämie kaum verständlich. Wie wir aber später sehen werden, dürfte der chronischen hyp- oder anaciden Gastritis, welche bei Cirrhosekranken so häufig angetroffen wird, wenn auch nicht eine ausschließliche, so doch eine unterstützende ursächliche Bedeutung in der Entstehung der Blutkrankheit beizumessen sein.

Als erste haben wohl amerikanische Autoren (*Goldhamer, Isaacs und Sturgis, Wintrobe* u. a.) auf eine ursächliche Beziehung zwischen Lebererkrankung und der von ihnen sog. makrocytären, auf Lebertherapie ansprechbaren Anämie hingewiesen. Das Antiperniciosaprinzip wird u. a. besonders in der Leber gespeichert (*Richter, Ivy und Kim*). Es ist nun naheliegend, daß bei einer genügend ausgedehnten, lang dauernden Leberzellschädigung, wie dies in besonderem Maße für die Cirrhose zutrifft, diese Speicherfunktion der Leber Schaden leidet. Nach Auffassung der genannten Autoren bildet diese Störung der Depotfunktion der Leber *die* Ursache der lebersensiblen Cirrhoseanämie, indem die für die normale Blutbildung notwendige Menge des Antiperniciosaprinzips dem Knochenmark nicht mehr zur Verfügung gestellt wird, woraus naturgemäß der Umschlag in den perniziösen Blutbildungstyp resultiert.

Diese Erklärung mag auf den ersten Blick zwar sehr einleuchtend erscheinen, steht aber bei näherem Zusehen mit einer Reihe von Tatsachen im Widerspruch. Bestände sie nämlich zu Recht, so müßte folgerichtig jede schwere Cirrhose schließlich zur Entstehung einer perniziösen Anämie führen. Dies trifft nun aber zweifellos nicht zu. Es ist ferner zu bedenken, daß die Leber wohl ein wichtiges, aber keineswegs das einzige Depotorgan für das Antiperniciosaprinzip darstellt. Es erscheint deshalb wenig wahrscheinlich, daß der Ausfall ihrer Speicherfunktion allein genügt, um den Umschlag der Blutbildung in den perniziösen Typ zu bewirken. Nach unserem Dafürhalten kann der Leberschädigung im Sinne einer gestörten Thesaurierung des Antiperniciosaprinzips höchstens die Bedeutung eines Teilfaktors beigemessen werden. Eine wichtigere Rolle dürften die bei Cirrhoseperniciosa fast stets nachweisbaren Funktionsstörungen des Magendarmtraktes spielen, die geeignet sind, sowohl eine mangelhafte Bildung als auch Resorption des Antiperniciosaprinzips zu bewirken, nämlich Störungen der Magensaftsekretion und der Dünndarmresorption. Wir haben oben auf die die Lebercirrhose so häufig begleitende Gastritis mit Sub- oder Anacidität hingewiesen, gleichzeitig aber betont, daß sie nicht die alleinige Ursache der perniziösen Anämie sein könne, da auch Fälle mit erhaltener Salzsäuresekretion vorkommen. Es scheint aber sehr wahrscheinlich, daß bei Patienten mit Cirrhoseperniciosa eine durch die Erkrankung der Magenschleimhaut bedingte mehr oder weniger mangelhafte Bildung des „intrinsic factor“ vorliegt. Als ein zweiter, wohl wichtigster ursächlicher Faktor ist die gestörte Dünndarmresorption zu nennen, deren Bedeutung als ätiologisches Moment für die Entstehung einer perniziösen Anämie durch das Beispiel der Sprueperniciosa hinreichend bekannt ist. Erst in letzter Linie möchten wir die von den Amerikanern in den Vordergrund gestellte Störung der Speicherfunktion der Leber anführen.

Zusammenfassend dürfte demnach die Entstehung einer perniziösen Anämie infolge Lebercirrhose im wesentlichen auf dem *Zusammenspiel von drei ursächlichen Faktoren* beruhen, nämlich erstens auf einer *ungenügenden Bildung des „intrinsic factor“* durch die Magenschleimhaut, zweitens auf einer *gestörten Resorption des Antiperniciosaprinzips* durch den Dünndarm und drittens auf einer *darniederliegenden Speicherfunktion* der cirrhotischen Leber für das hämatopoetisch aktive Prinzip. Das Hauptgewicht möchten wir auf die Resorptionsstörung verlegen. Ob und wie weit eventuell auch eine ungenügende Zufuhr des Außenfaktors in gewissen Fällen in Betracht zu ziehen wäre, ist schwer zu

beurteilen. Immerhin möchten wir diese Möglichkeit nicht ganz außer acht lassen, ist doch eine mangelhafte Ernährung bei schweren Alkoholikern recht häufig.

Ungeklärt bleibt die Frage, weshalb die Cirrhose nicht häufiger zu perniziöser Anämie führt, zumal die von uns pathogenetisch in den Vordergrund gestellten Voraussetzungen in einer Großzahl von Fällen gegeben sein dürften. Wir berühren damit ein Problem, das die Perniciosa im allgemeinen betrifft; denn mit dem gleichen Recht kann man sich fragen, weshalb z. B. nicht alle Spruekranken und weshalb nur ein kleiner Hundertsatz von Botriocephalusträgern von einer perniziösen Anämie befallen werden. Dieselbe Überlegung gilt auch für die Schwangerschaftsperniciosa. Einstweilen ist wohl die Frage mit der Annahme eines konstitutionellen Faktors zu beantworten, der die Vorbedingung für die Entstehung einer Perniciosa überhaupt darstellt.

III. Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe bei experimenteller Cirrhose.

Wie aus Untersuchungen amerikanischer Autoren (*Stasney* und *Higgins*, *Shumacker* und *Wintrobe* sowie *Heinle*, *Castle* und *Rose*) hervorgeht, gelingt es, tierexperimentell die anämisierende Wirkung der Lebercirrhose zu bestätigen. Die resultierenden Blut- und Knochenmarksveränderungen stimmen anscheinend mit denjenigen der menschlichen Cirrhose weitgehend überein. Trotzdem möchten wir die Bedeutung derartiger Versuche zum Zwecke der Abklärung der Pathogenese der menschlichen Cirrhoseanämie nicht hoch einschätzen. Da die erzielten Ergebnisse an sich aber doch recht interessant sind, seien sie hier kurz angeführt.

Die obengenannten Autoren bedienen sich bei ihren Experimenten der von *Gardner* und Mitarbeitern, *Lamson* und *Wing* angegebenen *chronischen Tetrachlorkohlenstoffvergiftung*. Mit diesem Verfahren gelingt es ohne größere Schwierigkeiten, bei Hunden, Kaninchen und Ratten auf die Leber beschränkte Veränderungen zu erzielen, die der menschlichen *Laënnec'schen* Cirrhose sehr ähnlich sind.

Methodik: Der Tetrachlorkohlenstoff wird den Versuchstieren am besten durch Verfütterung oder durch Inhalation verabreicht. Bei Ratten hat sich die Inhalation als der bestgeeignete Applikationsweg erwiesen. Wenn diese Tiere täglich während 30—45 Minuten Tetrachlorkohlenstoffdämpfen ausgesetzt werden, entwickelt sich im Verlaufe von 10 bis 12 Wochen eine schwere Lebercirrhose (*Stasney* und *Higgins*). *Shumacker* und *Wintrobe* verfütterten Hunden eine mittlere Dosis von 0,92—7,0 ccm pro kg Körpergewicht und Woche, wobei die verabreichte Gesamtdosis zwischen 150 und 3000 ccm schwankte. Kaninchen erhielten eine mittlere Dosis von 0,11—2,13 ccm pro kg Körpergewicht und Woche bei einer Gesamtmenge von 0,9—69 ccm.

Die *Leberveränderungen*, die sich im Verlaufe der Vergiftung einstellen, bestehen in den ersten Wochen in einer schweren Nekrose der Leberzellen mit fettiger Degeneration. Später entwickeln sich ausgesprochen *chronisch-cirrhatische Prozesse* mit enormer Hyperplasia des periportalen Bindegewebes und Gallengangswucherungen. Oft finden sich auch Zeichen von *Leberzelldegeneration*, die auch nach Aussetzen der Tetrachlorkohlenstoffverabreichung ein erhebliches Ausmaß annehmen können. In vielen Fällen entsteht so ein histologisches Bild, das sich praktisch von demjenigen einer *Laënnec'schen* Cirrhose kaum unterscheiden läßt (*Shumacker* und *Wintrobe*). Eine eingehende Beschreibung der histologischen Leberbefunde findet sich bei *Stasney* und *Higgins*.

Die Milz ist bei Tieren mit schwerer Cirrhose in der Regel mehr oder weniger stark vergrößert. Im mikroskopischen Bilde besteht eine diffuse Proliferation der Reticulumzellen in den Follikeln und Sinus. Stasney und Higgins beschreiben außerdem eine Schwellung der Sinusendothelien mit Phagocytose. Zeichen extramedullärer Blutbildung kommen bei schwer anämischen Tieren vor (Stasney und Higgins, Heinle und Mitarbeiter).

Auch die Lymphknoten scheinen häufig vergrößert zu sein. Histologisch fanden Stasney und Higgins Hyperplasie der Reticulumzellen in Follikeln und Marksinus. Es fiel ihnen außerdem eine vorwiegend die Mesenteriallymphknoten betreffende starke Plasmazellbildung auf.

In den ersten Wochen der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung läßt sich eine mehr oder weniger deutliche Polycytämie nachweisen (Shumacker und Wintrobe, Heinle und Mitarbeiter). Sie tritt gelegentlich auch nach rascher Erhöhung der Giftdosis in Erscheinung.

Im weiteren Verlaufe der Vergiftung zeigen fast sämtliche Versuchstiere eine ausgesprochene Anämie, die gewöhnlich von normocytärem, bei Tieren mit schweren Leberveränderungen jedoch von makrocytärem Typus ist. Meist finden sich auch leichte Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie. Gelegentlich treten Normoblasten auf. Auf der Höhe der Anämie sind die Reticulocyten in der Regel relativ und absolut vermehrt. Die Zahl der Leukocyten und Thrombocyten ist fast stets erniedrigt.

In besonderen eingehenden Untersuchungen haben sich Higgins und Stasney mit den Veränderungen des peripheren Blutes bei der weißen Maus beschäftigt. Sie fanden nach einer 3wöchigen Inhalationsdauer einen Rückgang der Erythrocytenzahl um durchschnittlich 20% bei einer nur leichten Abnahme des Hämoglobinwertes, eine Zunahme des Volumindex von 1,00 auf 1,24 und eine Erhöhung des Färbeindex von 1,00 auf 1,44. Nach einer Vergiftungsdauer von 4—8 Wochen zeigten sich, parallelgehend mit der Schwere der Cirrhose, eine progressive Anämie mit deutlicher hyperchromer Makrocytose, Anisocytose und Polychromasie. Die Makrocytose war um so ausgesprochener, je größer die Erythrocytenabnahme war. Im weißen Blutbilde bestand, offenbar infolge der Giftwirkung, eine initiale Leukocytose, die später einer Leukopenie Platz machte. Die Leukocyten zeigten häufig toxische Granulation und Vakuolisierung. Die Thrombocyten waren vermindert. In einem gewissen Gegensatz zu den übrigen Untersuchern fanden Heinle und Mitarbeiter häufig Leukocytose und erhebliche Reticulocytose. Da sie außerdem Spontanremissionen der Anämie nach Aussetzen der Tetrachlorkohlenstoffapplikation beobachteten, schließen sie auf eine hämolytische Natur der Anämie.

Weniger eingehend sind die Knochenmarksverhältnisse untersucht. Shumacker und Wintrobe fanden bei Versuchstieren mit makrocytärer Anämie eine deutliche Knochenmarkshyperplasie. Stasney und Higgins, Heinle und Mitarbeiter beschreiben eine prozentuale Zunahme des erythropoetischen Knochenmarksanteils.

Die in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen über die Reaktion der experimentellen Cirrhoseanämie auf Leberbehandlung sind widersprechend. Während Shumacker und Wintrobe bei einem Hund mit schwerer Anämie am 4. Tag nach der Leberinjektion eine Reticulocytenkrise bis 45% sahen, vermißten Heinle und Mitarbeiter bei ihren ausgedehnten Untersuchungen einen überzeugenden Effekt der Leberbehandlung auf die Anämie sowohl in kurativer wie prophylaktischer Beziehung.

Während die bei tierexperimenteller Lebercirrhose erhobenen hämatologischen Befunde der verschiedenen Autoren in den wesentlichen Belangen übereinstimmen, ist ihre pathogenetische Deutung keineswegs einheitlich. So fassen *Shumacker* und *Wintrobe* sowie *Higgins* und *Stasney* die *Anämie als Folge der Lebererkrankung* auf. Die beiden erstgenannten Autoren begründen diese Ansicht mit folgenden Argumenten: Die Anämie tritt nicht im Beginn der Tetrachlorkohlenstoffverabreichung, sondern erst im weiteren Verlaufe der Vergiftung auf, und ihr Grad zeigt eine weitgehende Parallelität mit der Dauer und Schwere der Lebercirrhose. Der Typus der Anämie stimmt mit demjenigen der menschlichen Cirrhoseanämie überein und läßt hämolytische Symptome vermissen, die im Falle einer unmittelbaren Schädigung des peripheren Blutes durch den Tetrachlorkohlenstoff zu erwarten wären. Ebenso erscheint eine direkte Schädigung des Knochenmarkes durch die Droge unwahrscheinlich, da in diesem Falle nicht ein hyper-, sondern vielmehr ein aplastisches Mark resultieren müßte. In Berücksichtigung der Tatsache, daß das antianämische Prinzip *Castles* vorwiegend in der Leber gestapelt wird, glauben sich *Shumacker* und *Wintrobe* berechtigt, die Ursache der makrocytären Anämie in einer durch die Lebererkrankung bedingten Stoffwechselstörung zu erblicken.

In einer späteren Arbeit äußern sich *Stasney* und *Higgins* wesentlich vorsichtiger, indem sie die Frage, ob die von ihnen gefundenen Knochenmarksveränderungen von der Lebercirrhose oder der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung herrühren, offenlassen.

Heinle und Mitarbeiter vollends sehen die Blut- und Knochenmarksveränderungen nicht als Folge der Lebercirrhose, sondern als koordinierte Erscheinungen der Lebererkrankung an. Aus der Beobachtung einer leichten Reticulocytose und Leukocytose sowie aus dem Umstand der raschen Besserung der Blutveränderungen nach Aussetzen der Tetrachlorkohlenstoffapplikation schließen sie auf eine hämolytische Natur der Anämie.

Wir haben die in der Literatur vorliegenden Resultate tierexperimenteller Cirrhoseanämien angeführt, da sie doch recht interessante Befunde darstellen und insbesondere beweisen, daß es auf diesem Wege gelingt, einer der menschlichen makrocytären Cirrhoseanämie ähnliche Anämie hervorzurufen. In Ermangelung eigener Erfahrungen verzichten wir auf eine kritische Besprechung der Versuchsergebnisse. Immerhin möchten wir betonen, daß es sich eben nur um Tierversuche handelt, deren Resultate nur mit Vorsicht auf die menschliche Pathologie übertragen werden dürfen. Die Versuchsbedingungen weichen derart stark von den Verhältnissen der humanen Cirrhose ab, daß es uns nicht erlaubt scheint, Rückschlüsse auf die Pathogenese der Cirrhoseanämie des Menschen zu ziehen.

IV. Schlußbetrachtung.

Wie aus unseren Ausführungen hervorgeht, zeichnen sich die Lebercirrhosen durch eine auffallend häufige Miterkrankung von Blut und Knochenmark aus die unter einer gewissen Bevorzugung des erythropoetischen Systems die gesamte Hämatopoese in Mitleidenschaft zieht. So zeigen dekompenzierte Cirrhosen fast durchwegs Veränderungen des peripheren Blutbildes im Sinne von Makrocytose der Erythrocyten, Leukopenie und Thrombopenie bei erythroblastischer und

retikulärer Knochenmarkshyperplasie. Selbst bei Frühfällen ohne Dekompensationserscheinungen erweist sich das Mark häufig als erythroblastisch verändert, wobei nicht selten eine leichte Polyglobulie besteht. Mit dem Übergang der Cirrhose in das Stadium der Dekompensation entwickelt sich in der Mehrzahl der Fälle auch bei Fehlen jeglichen Blutverlustes eine Anämie. Meist zeigt dieselbe den hyperchrom-makrocytären, seltener den perniziösen Typus. Komplizierende Hämorrhagien haben je nach Dauer naturgemäß akute oder chronische Blutungsanämien zur Folge, die bemerkenswerterweise nur selten hypochrom sind. Von grundsätzlicher Bedeutung erscheint die Tatsache, daß die hämatologischen Veränderungen der verschiedenen Cirrhoseformen bei aller Vielgestaltigkeit blut- und knochenmarksmorphologisch im wesentlichen übereinstimmen, was auf einheitliche pathogenetische Mechanismen schließen läßt. Eine gewisse Sonderstellung nimmt die splenomegale Cirrhose ein, indem hier sekundäre, hypersplenisch bedingte hämolytische Erscheinungen vielfach in den Vordergrund treten und das hämatologische Geschehen maßgebend beeinflussen. Mit Ausnahme dieser Fälle wird aber im allgemeinen ein nennenswert gesteigerter Blutuntergang bei Lebercirrhosen vermißt und fällt deshalb als Ursache der Anämien außer Betracht.

Eine Reihe von Beobachtungen läßt es als wahrscheinlich erscheinen, daß das Knochenmark bei allen Cirrhoseformen primär einheitlich mit Leber und Milz im Sinne einer reticuloendothelialen Systemaffektion erkrankt. Damit erklärt sich die schon bei Frühfällen feststellbare Knochenmarksalteration (Erythroblastose, retikuläre Hyperplasie) mit Makrocytose und zeitweiser Polyglobulie im peripheren Blutbild. Mit dem Fortschreiten des Krankheitsprozesses erfolgt eine funktionelle Beeinträchtigung der Hämatopoese, die ihrerseits zu Anämie, Leukopenie und Thrompenie führt. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, daß sich insbesondere bei dekompensierten Cirrhosen sekundäre Einflüsse, die ihren Ausgang von der erkrankten Leber selbst bzw. ihren häufigen Folgeerscheinungen am Magendarmtrakt nehmen, auf die Blutbildung geltend machen. So ist bei Fällen von Cirrhoseperniciosa eine Störung des Stoffwechsels des Antiperniciosaprinzips anzunehmen, die nicht nur auf einer ungenügenden Bildung des „intrinsic factor“ im Magen, sondern auch auf Störungen der Resorption und Leberspeicherung beruhen dürften. Einen analogen Entstehungsmechanismus vermuten wir auch bei den — allerdings nur beschränkt — lebersensiblen makrocytären Cirrhoseanämien, die möglicherweise durch einen vorwiegend resorptiv bedingten Mangel eines bisher nicht näher bekannten hämatopoetischen Prinzips verursacht sind.

Die schon unter physiologischen Bedingungen vorhandenen funktionellen Zusammenhänge zwischen Leber, Milz und Knochenmark machen sich im Krankheitsbild der Lebercirrhose im besonderen Maße geltend. Es beruht dies nicht nur auf der primären, einheitlichen Erkrankung der genannten Organsysteme, sondern auch auf der sekundären Beeinflussung der Hämatopoese durch Funktionsstörungen von Leber und Milz. Der Cirrhosebegriff weitet sich damit über den Rahmen einer isolierten Leberkrankheit zu einer Systemaffektion, welche Leber, Milz und Knochenmark umfaßt.

V. Leukämie und Schwangerschaft^{1, 2}.

Von

R. Stodtmeister und *M. Weber*

Heidelberg.

Inhalt.

	Seite
Literatur.	287
Die chronisch-lymphatische Leukämie.	292
Die chronisch-myeloische Leukämie und der akute Myeloblastenschub	293
Die sog. akute Leukämie	295
Diskussion	306

Literatur.

- Alder*: Beitrag zur Kenntnis der Anämie in der Schwangerschaft. Z. Geburtsh. **1924**, 505 —
Ferner in *Kraus-Brugsch*: Spez. Path. u. Therap. Erg.-Bd. (1927).
- Allan*: Acute lymphatic leucemia with myelophthisic anemia complicating pregnancy. Amer. J. Obstetr. **16**, 112—114 (1928).
- Apitz*: Einige Auswirkungen der Tumorauffassung der Leukämie auf das ärztliche Handeln. Dtsch. med. Wschr. **1941 I**, 286—289.
- Asch*: Über zwei Fälle von Milzexstirpation. Arch. Gynäk. **33**, 130 (1888).
- Askanazy*: Über akute Leukämie und ihre Beziehung zu geschwürigen Prozessen im Verdauungskanal. Virchows Arch. **137/I**, 3 (1894).
- Aubertin, Ch.*: Anémies graves, in Nouveau Traité de Médecine **9** (Sang). Paris 1927.
- Baldrige-Fowler*: Aleukemic myelosis. Arch. int. Med. **1933**, 852—876.
- Bassoe*: Leukemic infiltration in the spinal canal as a cause of paraplegia. J. nerv. Dis. **47**, 185—187 (1918).
- Bentivoglio*: Leucemia myeloide cronica associata a gravidanza. Fol. gynaec. (Genova) **33**, 53—63 (1936).
- Bennet*, referiert bei *Neumann*: Z. Geburtsh. **94**, 412—451 (1929).
- Berblinger*: Über Myeloblastenleukämien. Klin. Wschr. **1922**.
- Bostetter*: Ein Fall von leukämischem Verblutungstod bei einer Schwangeren. Zbl. Gynäk. **9**, 265 (1906).
- Bower and Clark*: Two cases of myeloid leucemia complicated with pregnancy. Amer. J. Obstetr. **9**, 207—228 (1925).

¹ Aus der Ludolf-Krehl-Klinik (Medizinische Universitätsklinik) Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. *R. Siebeck*).

² Herrn Prof. Dr. Runge, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, sind wir für freundliche Durchsicht des Manuskriptes zu besonderem Dank verpflichtet.

- Brakemann*: Über Veränderungen im weiblichen Genitale bei lymphatischer Leukämie. Z. Geburtsh. **33**, 1348 (1923).
- Brandstrup*: Leucemia in pregnancy. Acta obstetr. scand. (Stockh.) **17**, 284—292 (1937).
- Brandt*: Om Röntgenbehandlingsens virkning paa de kroniske leukaemier. Norsk Mag. Laegevidensk. **9**, 761—801 (1923).
- Bumm*: Grundriß zum Studium der Geburtshilfe **14**, 312 (1922).
- Cameron*: The influence of leucemia upon pregnancy. Internat. J. of Med. Sci. **1**, 1 (1888).
- Chiari* u. *Dautwitz*: Regelrechte Schwangerschaft bei chronischer radiumbestrahlter Leukämie. Wien. Arch. inn. Med. **11**, 475—484 (1925).
- Chamanlal*: Ein Fall von akuter lymphatischer Leukämie in der Schwangerschaft. J. Obstetr. **44**, 2 (1937).
- Debiasi*: Leucemia e gravidanza. Haematologica (Pavia) **1/12**, 719—739 — Ferner Fol. gynaec. (Genova) **28**, 167—190 u. 455—471 (1931).
- Djemil Bey*: Über Leukämie und perniciosoartige Anämie in der Schwangerschaft. Inaug.-Diss. Freiburg 1927.
- Ehrlich*: Über Leukämie. Inaug.-Diss. Dorpat 1862.
- Erf* and *Fine*: Serial blood and bone marrow findings of an 8-month premature and its Roentgen ray treated Chronic myeloid leucemic mother. Amer. J. med. Sci. **195**, 8—17 (1938).
- Fleischmann*: Berichte der Gynäkologischen Gesellschaft in Wien. Zbl. Gynäk. **1923**, 1277.
- Forkner*: Relationship of leucemia to pregnancy and the puerperium. New Internat. Clin. **2** 29—42 (1938).
- Fowelin*: Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. Inaug.-Diss. Breslau 1907.
- Frank*: Leukämie und Schwangerschaft. Inaug.-Diss. Zürich 1924.
- Franz* u. *Zondek*: Beziehungen der Gynäkologie und Geburtshilfe zur inneren Medizin. In *Kraus-Brugsch*: Handb. der spez. Path. u. Therap. **9/1**, 2, 855 (1923).
- French*: Leukemia and pregnancy. Lancet **1910**, 1398.
- Freund*: Leukämie bei Schwangeren. In *Winkel*: Handb. der Geburtshilfe **2/1**, 585 (1904).
- Galabin*: Amer. J. Obstetr. **45**, 128 (1902).
- Garcia della Serzana*: Un caso de leucemia y embarazo. Riv. españ. de obstetr. y ginec. **1921**, 337.
- Garrasi*: Le mielosi e le linfadenosi leucemiche e aleucemiche associate alla gravidanza. Riv. ital. Ginec. **16**, 295—326 (1934).
- Gasser*: Über die Kombination von Schwangerschaft mit Leukämie. Inaug.-Diss. München 1914.
- Geipel*: Zur Kenntnis der Veränderungen des Uterus bei Leukämie. Zbl. Gynäk. **44**, 176 (1920).
- Geller*: Verblutungstod durch Kaiserschnitt bei Leukämie. Zbl. Gynäk. **1929**, 952 — Mschr. Geburtsh. **81**, 340 (1929).
- Gemmel*: Referiert in Brit. J. Obstetr. a. Gynec. **39**, 394 (1932).
- Giensch*: Beitrag zur Kenntnis der Leukämie in der Schwangerschaft. Inaug.-Diss. Hamburg 1936.
- Gomez*: Conception of leucemia. Rev. méd. y chir. de la Habana **41**, 1—35 (1934).
- Gradenwitz*: Beitrag zur Kenntnis der Leukämie in der Gravidität und der angeborenen Leukämie. Inaug.-Diss. Basel 1935.
- Greene*: Acute leucemia during pregnancy. N. Y. State J. Med. **1888**.
- Grier* and *Richter*: Leucemia in pregnancy. Amer. J. Obstetr. **1937**, 412—425.
- Harrison* and *Reevers*: Therap. roentgen treatment, with report of pregnancy in case of lymphatic leucemia. Arch. of Radiol. **32**, 284—288 (1939).
- Hausam*: Schwangerschaft und Leukämie. Münch. med. Wschr. **47**, 1627—1629 (1922).
- Heilmeyer, L.*: Blutkrankheiten. Handb. inn. Med. 3. Aufl., **2**. Berlin 1942.
- u. *K. Plötner*: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937.
- Heim*: Tödliche Schwangerschaftserkrankung durch akute myeloische Leukämie. Zbl. Gynäk. **56**, 22—30 (1932).
- Heissen*: Chlorom und Zentralnervensystem. Z. Neur. **95**, 248—255 (1925).
- Held*: Un cas de leucémie myel. aiguë pendant la grossesse. Rev. franç. Gynec. **26**, 543—547 (1931).

- Henning, N.*: Beobachtungen zur Genese der akuten Myeloblastenleukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 538 (1936).
- Hermann*: Lancet **1901**, 981 — Ferner in Trans. Obst. Soc. Lond. **43**, 234 (1901).
- Herrnberger*: Zbl. Gynäk. **42**, 2309—2317 (1939).
- Hilbert*: Über einen Fall von Schwangerschaft kompl. durch akute Leukämie. Dtsch. med. Wschr. **36**, 875—876 (1893).
- Hill*: Papilledema and intracranial complications of leucemia. Amer. J. Ophthalm. **15**, 1127—1132 (1932).
- Hoff, F.*: Behandlung innerer Krankheiten. Leipzig 1940.
- Über den Einfluß von Bakterienstoffen auf das Blut. Z. exper. Med. **67**, 615 (1929).
- Erbpathologische und konstitutionelle Grundlagen der Erkrankungen des myeloischen Systems. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **47**, 234 (1935).
- Hofstein*: La leucémie comme l'indication d'interruption de la grossesse. Strasbourg méd. **91**, 611—616 (1931) — Ferner in Gynéc. et Obstétr. **25**, 45—59 (1932).
- Hüssy*: Leukämie und Schwangerschaft. Schweiz. med. Wschr. **64**, 629—630 (1934).
- Ingle*, referiert bei *Neumann*: Z. Geburtsh. **94**, 412—451 (1929).
- Jaggard*: Philadelphia med. News **1890**, July 19.
- Joachim*: Z. klin. Med. **60**, H. 1/2 (1906).
- Jürgens*: Leukämie und Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. **62**, 1886—1889 (1938).
- Kaboth*: Über die normalen Blutmengen in der Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. **1923**, 498.
- Lymphatische Leukämie in der Schwangerschaft mit tödlichem Ausgang. Mschr. Geburtsh. **81**, 446 (g) (1929).
- Kaplan*: Leucemia in pregnancy treated with roentgen rays. Z. Akuš. **38**, 785—794 (1928).
- and *Conery*: Pregnancy in course of leucemia. Amer. J. med. Sci. **183**, 209—215 (1932).
- Kawezki i Korzynski*: Ginek. polska **17**, 1024—1029 (1938).
- Klees*: Leukämie und Gravidität. Inaug.-Diss. Marburg 1936.
- Klieneberger*: Die Röntgenbehandlung der myeloischen Leukämie. Z. Strahlentherap. **2**, 573—589 (1913).
- Kosmak*: Splenic leukemia associated with pregnancy. Amer. J. Obstetr. **1/V**, 485—492 (1921).
- Krastina*: Akuš i Ginek. **7**, 29—33 (1937).
- Labhardt*: Oberrheinische Gesellschaft f. Gebh. u. Gynäk., Sitzung vom 26. März 1922 in Basel.
- Laforet*: Leucemia y embarazo. Rev. Clin. españ. **4**, 260—264 (1942).
- Lammers*: Chronische myeloide Leukaemie en Zwangerschap. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1**, 316—326 (1929).
- Lasch*: Ein Fall akuter Myeloblastenleukämie. Wien. klin. Wschr. **44**, 777—780 (1923).
- Laubenburg*: Über Leukämie und Schwangerschaft. Arch. Gynäk. **40**, 419 (1891).
- Lazarus u. Fleischmann*: Dtsch. med. Wschr. **1905 II**, 1209.
- Lindbrones*: Zitiert nach *Bower* und *Clark*.
- Mann*: Acute lymphatic leucemia complicating pregnancy. Amer. J. Obstetr. **22**, 416—418 (1931).
- Markoe*: Dtsch. med. Wschr. **1905**.
- Marmol*: Vida Nuova **11**, 123 (1919).
- Melnikow u. Zomakion*: Schwangerschaft bei Leukämie und ihr Einfluß auf die Blutzusammensetzung. Russk. Wratsch **1913**, Nr 9 u. 10.
- Merrtens*: Über Chorea und Leukämie als Indikation zum künstl. Abort. Mschr. Geburtsh. **12**, 345 (1900).
- Metha*: A case of acute lymphatic leukemia in pregnancy. J. Obstetr. **44**, 328—333 (1937).
- Meurer*: Nederl. Tijdschr. Verloskde **1921**.
- Mosler*: Die Pathologie und Therapie der Leukämie. Berlin 1872.
- Nägeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. Aufl. 1931.
- Nagy*: Gravidanza di una leucemica con splenomegalia. Gyógyászat **1924**, Nr 51.
- Naujoks*: Wandlungen der med. Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung. Z. Gynäk. **99**, 464 (1931).
- Neumann*: Leukämie und Schwangerschaft (Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung und Dauersterilisation). Münch. med. Wschr. **1928 I**, 1057 — Dtsch. med. Wschr. **58**, 292 (1932) — Zbl. Gynäk. **1929**, 1541; **1930**, 2443 — Z. Geburtsh. **94**, 412 (1929).

- Ohlsen*: Acta dermat. scand. **3**, 317 (1925).
- Olmer*: Acute grave anemia in pregnant woman; acute crypto-leucemia of anemic form. Presse méd. **46**, 1355 (1938).
- Paterson*: Cases of acute leukozytemia in connexion with pregnancy. Edinburgh med. J. **1870**.
- Petersen*: Ein Fall von Leukämie und Schwangerschaft. Arch. Gynäk. **103**, 272 (1914).
- Pic et Delore*: Leucémie myeloïde remarquablement améliorée par la radiothérapie. Lyon méd. **139**, 481 (1927).
- Quain*, referiert bei *Neumann*: Z. Geburtsh. **94**, 412 (1929).
- Reček*: Leukaemie a těhotenství. Čas. lék. česk. **70**, 93 (1931).
- Rennon et Degrais*: Grossesse survenue, au cours d'une leucémie myeloïde traitée par la curietherapie. Enfant vivant depuis cinq ans et demie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1920**.
- Ridder*: Chronische myeloische Leukämie und Schwangerschaft. Münch. med. Wschr. **1930 II**, 2075—2058.
- Rohr, K.*: Das menschliche Knochenmark. Leipzig 1940.
- Russell*: Leucemia and pregnancy. Amer. J. Obstetr. **25**, 493—499 (1933).
- Rychel*: Leukämie und Schwangerschaft. Inaug.-Diss. Heidelberg 1939.
- Rydzewska*: Przypadki białaczki u rodzącej. Ginek. polska **11**, 707—710 (1932).
- Sachs*: Die künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft bei Blutkrankheiten. Med. Klin. **11**; **12**, 257 (1918).
- Sänger*: Über Leukämie bei Schwangeren und angeb. Leukämie. Arch. Gynäk. **33**, 161—210 (1888).
- Saidl*: Leukämie und Schwangerschaft. Čas. lék. česk. **1931**, 948—955 — Ferner in Zbl. Gynäk. **55**, 3053—3063 (1931).
- Schenk*: Long Island med. J. **4**, 17 (1923).
- Schüttenhelm, A.*: Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Gewebe. Lehrbuch der inneren Medizin **2**, 326—339 (1942).
- Schröder*: Über wiederholte Schwangerschaft bei linealer Leukämie. Arch. Gynäk. **57**, 26 (1899).
- Seitz*, in *Stöckel*: Lehrbuch der Geburtshilfe **1938**, 538.
- Sternberg*: Lehrbuch der Path. **1928**.
- Souper*: Acute leucemia in pregnancy. Bol. med. Soc. chilena de Obstetr. y Ginec **3**, 151 bis 159 (1938).
- Stodtmeister, R.*: Akute Erythroblastose und erythroblastische Reaktion. Klin. Wschr. **1941**, 444.
- u. *P. Büchmann*: Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und akuten Leukämien. Erg. inn. Med. **60**, 367 (1941).
- — Über essentielle Knochenmarksinsuffizienz. Klin. Wschr. **1942**, 729.
- — Über aplastisch-anämische Krise in der Schwangerschaft. Klin. Wschr. **1942**, 710.
- Thaler*: Leukämie und Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. **29**, 1029 (1914) — Ferner in Mschr. Geburtsh. **57**, H. 1/2, 90 (1922).
- Thamer*: Über den Einfluß der Gravidität auf die chronisch-myeloische Leukämie. Inaug.-Diss. Marburg 1925.
- Traina*: Leukemia acuta emocitoblastica in gravidanz a clinica obstetrica Roma **39**, 76—83 (1937).
- Tschopp*: Beitrag zur Frage der akuten Myeloblastenleukämie (Leukämie und Gravidität). Fol. haemat. (Lpz.) **61**, 319—333 (1939) — Ferner in Schweiz. med. Wschr. **69**, 146 (1939).
- Valardo*: Die blutbildenden Organe in der Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. **1905**, 417.
- Veber*: Rev. Obstetr. Rumena **10**, 112 (1931).
- Vidal*, referiert bei *Neumann*: Z. Geburtsh. **94**, 412—451 (1929).
- Vignes*: Leucémie et grossesse. Rev. crit. de path. et de therap. **3**, 261—268 (1932).
- Virchow*, referiert bei *Gradenwitz*: Inaug.-Diss. Basel 1935.
- Villata*: Infiltrazione leucemica dell'utero. Riv. ital. Ginec. **21**, 287—303 (1938).
- Voit, K.*, u. *G. Landes*: Zur Pathogenese der akuten Myeloblastenleukämie. Klin. Wschr. **1938**, 885.
- Wallgren*: Acute leucemia in pregnancy; an argument against the theory of infections origine of the disease. Acta med. scand. (Stockh.) **54**, H. 2, 133—145 (1920).

Ward: Brit. J. Childr. Dis. **14**, 10 (1917).

Winter-Naujoks: Der künstliche Abort. 1932.

Zambonini: Atti Soc. ital. ostetr. e ginec. **34**, 747 (1938).

Zanella: Myelosis leucaemica und chloromyelosis leucaemica in graviditate. Zbl. Gynäk. **61**, 763—770 (1937).

Das Zusammentreffen von Leukämie und Schwangerschaft ist verhältnismäßig selten, *Neumann* stellte 1929 28 Fälle aus dem Schrifttum zusammen. Wir selbst fanden in der Literatur von 1888—1942 88 entsprechende kasuistische Angaben. Unter Berücksichtigung der von den einzelnen Autoren angegebenen hämatologischen Diagnosen entfallen dabei auf die akute myeloische Leukämie 23, die akute lymphatische Leukämie 11, die akute Leukämie ohne Artangabe 5, die chronisch-myeloische Leukämie 48, die chronisch-lymphatische Leukämie 1. Hierbei sind unter akuter Leukämie ohne Artangabe 3 Fälle mit eingeschlossen, die von den meisten übrigen Autoren wegen unklarer Angaben nicht mitverwertet wurden (*Paterson* [2] und *Greene* [1]). Diese Fälle werden von einigen Autoren für Sepsisfälle mit leukämischem Blutbefund gehalten. Vergleichen wir jedoch deren Verlauf mit dem der anderen Fälle, so sind wir der Meinung, sie doch zu den akuten Leukämien rechnen zu dürfen. Einige Arbeiten konnten wegen Beschaffungsschwierigkeiten nicht eingehend berücksichtigt werden (*Baldrige-Fowler*, *Brandt*, *Fowelin*, *Gemmel*, *Gomez*, *Harrison* und *Reevers*, *Heissen*, *Hill*, *Ingle*, *Kawezki* und *Korzynski*, *Krastina*, *Nagy*, *Souper*, *Vignes*). Im übrigen läßt sich schon aus der Tatsache, daß eine ganze Reihe von Autoren, die das Leukämieproblem von einem ganz anderen Gesichtspunkt aus betrachten, von Schwangerschaften berichten, schließen, daß das Zusammentreffen von Leukämie und Schwangerschaft doch häufiger ist, als im allgemeinen angenommen wird.

Über die Pathogenese der Schwangerschaftsleukämien gehen die Meinungen sehr auseinander. Die relative Seltenheit dieser Komplikation veranlaßt *Franz* und *Zondek*, eine ätiologische Rolle der Schwangerschaft überhaupt zu verneinen. *Virchow*, der als erster im Jahre 1845 die Leukämie als selbständige Krankheit erkannt hatte, sieht in der Schwächung des Gesamtorganismus durch Geburt und Lactation einen ursächlichen Zusammenhang mit der Leukämie. Eine scheinbare Bestätigung dieser Theorie finden wir bei *Jaggard*, der zu langes Stillen für den Ausbruch der Krankheit verantwortlich macht. Auch *Mosler* glaubt, daß „Störungen der Geschlechtsfunktion beim weiblichen Geschlecht“ einen nicht verkennbaren Einfluß auf die Entstehung der Leukämie ausüben. *Virchow*, der seine ersten Beobachtungen über Leukämie an Frauen machte, meint: „Das einzige, was sich mit Sicherheit angeben läßt, ist der Zusammenhang mit den Geschlechtsvorgängen beim Weibe.“ Diese Anschauungen haben sich aber als unhaltbar erwiesen. Ferner sprechen auch die Statistiken von *Ehrlich*, *Birch-Hirschfeld*, *Garassi* und *Klees* gegen diese Auffassung. Die genannten Autoren haben nachgewiesen, daß die Leukämie beim weiblichen Geschlecht nur halb so häufig in Erscheinung tritt wie beim männlichen.

In der folgenden Zeit nahm man an, daß die normale Schwangerschaftsleukocytose insofern ein für die Entstehung einer Leukämie prädisponierendes Moment bilde, als es bei diesem physiologischen Zustand nur gewisser zusätzlicher

Schädlichkeiten bzw. einer krankhaften Steigerung dieser normalen Vorgänge oder einer allzu langen Dauer desselben (*Jaggard*: zu langes Stillen) zum Ausbruch der Leukämie bedürfe. Auch diese Ansicht ließ sich selbstverständlich nicht halten. Die physiologische Graviditätsleukocytose kann somit nicht als die Ursache der Leukämie in Schwangerschaft und Wochenbett angesprochen werden, sondern die Leukämie muß nach unseren heutigen Kenntnissen als eine zufällige Komplikation angesehen werden, deren Ursache in wie außerhalb der Gravidität völlig unbekannt ist (*Seitz*).

Sternberg wie auch *Türk* sehen die Ursache der Leukämie in der „*Reizung* eines pathologisch angelegten und deshalb auch pathologisch reagierenden hämatopoetischen Apparates durch einen septischen Insult, der nicht wie normalerweise mit neutrophiler, sondern mit myeloischer oder lymphatischer Reaktion beantwortet wird“. In diesem Zusammenhang verweist *Laubenburg* auf die Fälle *Bostetters*, bei dessen Beobachtung der Zustand mit einer Angina eingeleitet wurde, und *Petersens*, bei dessen Fall anfangs eine Stomatitis vorlag. *Thalers* Patientin litt an einer hochfieberhaften Affektion der Rachenhöhle. Ferner berichtet *Wallgren* von einer Patientin, bei der an der Zungenspitze und Wangenschleimhaut ein grünlich verfärbtes Geschwür, das sich rasch ausbreitete, bestand. In der neueren Literatur wurde ein Fall von *Chamanlal* bekannt, dessen Kranke im 3. Monat der Schwangerschaft eine Influenzaattacke durchmachte und im 7. Monat mit Schmerzen im Epigastrium, Fieber und Blutungen aus Nase, Zahnfleisch und Vagina erkrankte. Für diese Theorie ließe sich zwar noch manches anführen, doch werden in der Literatur überwiegend Fälle angegeben, bei denen derartige septische Insulte als auslösendes Moment völlig fehlen.

Eine Anzahl von Autoren beobachtete das *Auftreten leukämischer Erscheinungen im Anschluß an eine Geburt oder Fehlgeburt*. Es handelt sich um die vor allem von *Asch*, *Schenk*, *Jaggard*, *Vidal*, *Bennet* und *Quain* gemachten Erfahrungen, von denen im Anschluß an einen eigenen Fall noch besonders die Rede sein wird.

Die chronisch-lymphatische Leukämie.

Die eingehenden Abhandlungen von *Brakemann* und *Geipel* befassen sich mit der Seltenheit bzw. der Unmöglichkeit des Zusammentreffens der chronischen lymphatischen Leukämie mit einer Schwangerschaft. *Geipel* fand bei an lymphatischer Leukämie verstorbenen Frauen ausgedehnte lymphocytäre Infiltrate des Uterus und der Tuben sowie der Ovarien. Besonders stark waren beide Ovarien infiltriert. Follikel konnten nicht gefunden werden. Ferner war auch die Uterusschleimhaut stark atrophisch. Ebenso berichtet *Villata* über ausgedehnte leukämische Infiltration des Uterus bei 2 Patientinnen mit lymphatischer Leukämie. Auch *Brakemann* konnte ganz ähnliche Befunde erheben. In allen Genitalorganen fanden sich ausgedehnte Infiltrate. Im Gegensatz zu den Beobachtungen *Geipels* waren die lymphatischen Infiltrationen über das ganze Endometrium ausgebreitet, eine Tatsache, die allein schon die Unmöglichkeit einer Nidation beweisen würde. Ferner waren die Primordialfollikel geschädigt. Diese Befunde — Atrophie des Endometriums, lymphatische Infiltrationen,

Schädigungen der Follikel — sprechen für die starke Erschwerung bzw. Unmöglichkeit der Konzeption.

So ließ sich auch in der gesamten Weltliteratur nur ein einziger Fall von Schwangerschaft + Leukämie finden, der hämatologisch als chronische lymphatische Leukämie bezeichnet wurde (*Russell*). Es handelt sich um eine 22jährige III-Para. Zwei Kinder waren gesund. 2 Monate vor Eintritt der dritten Schwangerschaft machten sich Mattigkeit und Schwächegefühl bemerkbar. Während der Gravidität Blässe, außerordentliche Schwäche und Ödeme an beiden Beinen. Vom 7. Monat an wurde eine wesentliche Verschlimmerung der bestehenden Beschwerden beobachtet. Die Spontangeburt erfolgte 3 Wochen vor dem Termin. Anschließend heftige diffuse Nachgeburtsblutungen. Die Patientin war extrem blaß, die Leber 4 cm unter dem Rippenbogen zu fühlen, ebenso war auch die Milz stark vergrößert. Petechien an den unteren Extremitäten, Augenhintergrundsblutungen und eine ulcerierende Gingivitis runden das Krankheitsbild noch ab. Im Blutbild 36000 Leukocyten, davon 4% Lymphoblasten und 93% Lymphocyten. Nach 2 Bluttransfusionen und 10 Röntgenbestrahlungen besserte sich der Zustand der Patientin vorübergehend. Sodann erfolgte eine Verschlimmerung, die mit einem Ansteigen der Leukocytenzahlen auf 248000 einherging und die schließlich 7 Wochen post partum zum Tode führte. Die Autopsie ergab eine Vergrößerung der axillaren, paravertebralen und mesenterialen Lymphdrüsen. Leber und Milz waren vergrößert und lymphatisch infiltriert. Blutungen an der Darmschleimhaut und den serösen Häuten, Petechien am Abdomen.

Es ist natürlich schwierig, diesen *Russellschen* Fall von angeblich chronischer lymphatischer Leukämie und Gravidität hinsichtlich der morphologisch-hämatologischen Verhältnisse nachträglich kritisch zu überprüfen. Wenn man aber den geschilderten klinischen Verlauf berücksichtigt, muß man notwendigerweise zu dem Schluß kommen, daß das ganze klinische Bild weit eher einer Myeloblastenleukämie (in diesem Fall wahrscheinlich *Mikromyeloblastenleukämie*) entspricht als dem einer chronischen lymphatischen Leukämie. Somit müssen wir feststellen, daß ein *sicherer* Fall von chronischer lymphatischer Leukämie bei Gravidität bisher in der Literatur nicht beschrieben wurde.

Wie uns nun Herr Professor *Schittenhelm* freundlicherweise persönlich mitteilte, entdeckte er bei der Bearbeitung von Anträgen auf Schwangerschaftsunterbrechung einen Fall von chronisch-lymphatischer Leukämie. Die Patientin kam in die innere Abteilung des städtischen Krankenhauses Augsburg (damals Prof. *Lange*), hernach in die chirurgische Abteilung zur Unterbrechung. Sie starb später im Augsburger Krankenhaus. Die Sektion hat die Diagnose der chronischen lymphatischen Leukämie durch mikroskopische Untersuchung erhärtet. Herr Prof. *Schittenhelm* glaubt auch sicherlich, daß hier der eine und einzige Fall vorliegt, den er ausführlicher in seiner Abhandlung, die er für die Richtlinien für die Indikation der Schwangerschaftsunterbrechung von Prof. *Stadler* neu geschrieben hat, bringen wird.

Die chronisch-myeloische Leukämie und der akute Myeloblastenschub.

Eine chronisch-myeloische Leukämie kann sich zu jedem Zeitpunkt einer Schwangerschaft entwickeln. Werden die ersten Beschwerden von Patientin bemerkt, so ist die Krankheit schon längst im Gange. Ihr Beginn wird in der

Regel schon deswegen häufig übersehen, weil die Beschwerden meist für physiologische Schwangerschaftsbeschwerden gehalten werden. So sind dann auch die Kranken gewöhnlich müde und abgespannt. Sie klagen über Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, stechende Schmerzen in der linken Seite. Mitunter macht sich ein Gefühl der Schwere im Leib bemerkbar. Zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung werden auffallende Blässe von Haut und Schleimhäuten beobachtet. In diesem Stadium sieht man nicht selten petechiale Blutungen. Blutungen aus Nase, Mund und Vagina sind charakteristische Symptome der leukämischen Erkrankung. Die Milz kann dabei schon frühzeitig vergrößert sein und weit ins Becken hineinragen.

Schwangerschaft und chronisch-myeloische Leukämie verlaufen im Anfang der Erkrankung in anscheinend ungestörter Entwicklung nebeneinander, bis ein gewisser Kollisionspunkt erreicht ist. Die fortgeschrittene Schwangerschaft einerseits und der stetig zunehmende Milztumor andererseits bedingen einen erhöhten inträabdominellen Druck, der wiederum die Veranlassung zu Fehl- oder Frühgeburten sein kann. Ebenso können durch Leukämie bedingte Störungen in der Nahrungs- und Sauerstoffzufuhr zum intraabdominellen Fruchttod führen. Die Verminderung der Sauerstoffträger bei zunehmender Schwangerschaft und fortschreitender Leukämie haben — nicht selten im Zusammenhang mit einer damit verbundenen ungewöhnlichen Kreislaufbelastung — eine Kohlensäureüberladung des Blutes zur Folge, die wiederum als auslösendes Moment von Uteruskontraktionen in Frage kommt und ebenfalls wieder die Ursache vor- oder frühzeitiger Geburt sein kann.

Der Geburtsverlauf selbst zeigt in der Regel keine besonderen Abweichungen von der Norm. Auffallend ist dabei der meist geringe Blutverlust, was vor allem bei der Leukämie sonst eigenen Neigung zu Blutungen besonders bemerkenswert ist. Oft wird im Wochenbett ein Nachlassen der Beschwerden beobachtet. Der Krankheitsprozeß scheint für einige Zeit stillzustehen.

Einen nicht ganz so günstigen Verlauf sehen wir dann, wenn es während des Bestehens der leukämischen Erkrankung zu wiederholten Schwangerschaften kommt. So werden von der Patientin *Camersons* 3, bei den Beobachtungen *Laubenburgs* 5 (1 Partus und 4 Aborte) und *Joachims, Rydzewkas, Schröders, Neumanns* je 2 Schwangerschaften mitgeteilt. Das Befinden der Patientinnen hat sich dabei durch jede Gravidität jeweils verschlechtert.

Die Ansichten über die Beeinflussung der chronisch-myeloischen Leukämie durch eine Schwangerschaft sind geteilt. Daß der Einfluß der Schwangerschaft ungünstig sei, entspricht der Auffassung *Sängers*, der die dabei auftretenden Beschwerden aber nur der „Raumbeschränkung“ infolge des zu großen Milztumors zuschreibt. *Laubenburg* dagegen vertritt den Standpunkt, daß die Schwangerschaft eine Verschlimmerung des Grundleidens herbeiführen könne. Nach ihm nehmen nicht nur die subjektiven Beschwerden sondern auch die spezifisch-leukämischen Krankheitserscheinungen zu. Seine Patientin machte im Verlauf ihrer leukämischen Erkrankung 5 Schwangerschaften durch, und jedesmal verschlechterte sich der Zustand mehr oder weniger deutlich. Ebenso weist *Herrnberger* darauf hin, daß trotz relativ kurz bestehender Leukämie auch die erste Schwangerschaft eine unheilvolle Wirkung auf das Grundleiden auszuüben vermag und zu einer äußerst gefährlichen Belastung des mütterlichen

Organismus führen kann. Andere Autoren, wie *Greene, Joachim, Meurer, Cameron* und *Schröder*, teilen diese Meinung.

Eine besonders ungünstige Beeinflussung des leukämischen Prozesses wird hauptsächlich dann beobachtet, wenn es zu einem späteren Zeitpunkt der leukämischen Erkrankung zu einer Schwangerschaft kommt. Hier ist die Prognose besonders ernst. Einen ungewöhnlichen Verlauf nahm eine chronische Leukämie, die *Tschopp* beschrieb. Er berichtet von einer 26jährigen Patientin, die nach ihrer ersten Geburt an einer chronischen myeloischen Leukämie erkrankte. Sie wurde deshalb röntgenbestrahlt, was eine deutliche klinische wie auch hämatologische Besserung zur Folge hatte. Die Patientin wurde ein zweites Mal schwanger, ohne daß vorerst eine Verschlimmerung ihres Leidens bemerkt wurde. Erst nach der Durchführung der künstlichen Schwangerschaftsunterbrechung erfolgte plötzlich ein Umschlag der chronischen Leukämie in eine „akute Myeloblastenleukämie“, die dann innerhalb weniger Wochen unter den bekannten Erscheinungen dieses akuten Krankheitsprozesses (Hiatus leucaemicus, Auftreten von Paramyeloblasten und Mikromyeloblasten) zum Tode führte. Es handelt sich hier also um die auch sonst bekannte Erscheinung des „Myeloblastenschubes“ im Verlaufe einer chronisch-myeloischen Leukämie. Diese Beobachtung stellt in mehrfacher Hinsicht einen Sonderfall dar. Die Leukämie, die im Verlaufe des ersten Wochenbettes klinisch manifest wurde und sich vermutlich schon spätestens gegen Ende der ersten Gravidität entwickelt hatte, war eine chronisch-myeloische Leukämie. Im Verlaufe einer zweiten Schwangerschaft wurde zunächst keinerlei Verschlimmerung bemerkt. Erst nach der Interruptio erfolgte ein akuter Schub mit tödlichem Ausgang, der nach der Ansicht des Verfassers möglicherweise durch Graviditätstoxine ausgelöst wurde.

Die sog. akute Leukämie.

Die sog. akute Leukämie setzt vielfach unter dem Bilde einer foudroyanten Sepsis mit entsprechendem Temperaturverlauf ein. Aber auch Fälle mit mehr schleichendem Beginn und Verlauf werden beobachtet. Neben den Veränderungen der Leukopoese finden sich regelmäßig deutliche Störungen der erythro- und thrombopoetischen Knochenmarksfunktion. Schwere aplastische Anämien und Thrombopenien mit fortschreitenden hämorrhagischen Diathesen sind häufige Begleiterscheinungen. Auf der ganzen Hautoberfläche, besonders jedoch auf der Brust und an den Extremitäten, finden sich dann petechiale bis großfleckige Blutungen. Ohne äußerlich ersichtlichen Grund entstehen Hämatome. Daneben wird von profusen Blutungen aus Nase, Rachen, Zahnfleisch, Mundschleimhaut und Vagina berichtet. Verschiedentlich kommt es auch zu Retinablutungen und nervösen Störungen. Ulceröse Prozesse der Mundschleimhaut kommen sehr häufig vor. Besonders hochgradig sind die leukämisch-hämorrhagisch-nekrotischen Gewebsveränderungen im Bereich der parodontalen Gingiva. Ulceröse Stomatitis, leukämische Infiltrate in den Tonsillen, die zunächst nur als lacunäre Angina oder membranöse Tonsillitis imponieren, können unter starken Schmerzen und erheblichem Foetor ex ore nekrotisieren. Gewöhnlich führt im Gegensatz zu den chronischen Leukämien diese bösartige Erkrankung innerhalb weniger Tage oder Wochen, allenfalls weniger Monate zum Tode. Der Verlauf der akuten Leukämie ist in wie außerhalb der Gravidität typisch

Tabelle I. Die chronisch-

Nr.	Autor	Jahr	Alter der Patientin	Gravida oder Para	Leukämie bestand seit	Beschwerden durch
1	<i>Cameron</i>	1888	36	VI	3 Jahren	Milztumor
2	<i>Sänger</i>	1888	32	I	Konzeption	Milztumor
3	<i>Laubenburg</i>	1891	32	XI	6 Jahren	Atemnot, Ödeme, Blässe
4	<i>Schröder</i>	1899	25	VII	dieser Gravidität	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
5	<i>Schröder</i>	1900	26	VIII	letzter Gravidität	Milztumor
6	<i>Galabin</i>	1902	?	?	?	Milztumor
7	<i>Joachim</i>	1906	39	II	dieser Gravidität	Milztumor
8	<i>Klieneberger</i>	1913	39	?	1 Jahr vor Konzeption	
9	<i>Melnikow und Zomakion</i> }	1913	?	?	langer Zeit	
10	<i>Gasser</i>	1914	38	III	1 Jahr	Milztumor
11	<i>Bassoe</i>	1918	28	II	letzter Gravidität	Milztumor
12	<i>Renon u. Degrais</i>	1920	?	?	Konzeption	
13	<i>Garcia della Serzana</i> }	1921	?	?	?	Milztumor
14	<i>Meurer</i>	1921	?	VIII	?	
15	<i>Hausam</i>	1922	28	II	4 Jahren	Milztumor
16	<i>Bower und Clark</i>	1925	24	?	4 Jahren	Riesensmilz
17	<i>Chiari und Dautwitz</i> }	1925	27	I	1 Jahr vor Konzeption	
18	<i>Ohlson</i>	1925	?	V	?	
19	<i>Bower und Clark</i>	1925	25	?	?	
20	<i>Thamer</i>	1925	28	II	4 Jahren	Milztumor
21	<i>Djemil Bey</i>	1927	37	IV	letzter Gravidität	
22	<i>Pic und Deloré</i>	1927	27	III	2 Mon.nach 2.Geburt	Milztumor, Dyspnoe
23	<i>Kaplan</i>	1928	26	?	?	
24	<i>Neumann</i>	1928	32	V	5 Jahren	Milztumor
25	<i>Lammers</i>	1929	26	?	3½ Jahren	Milztumor

myeloische Leukämie.

Geburt	Wochenbett	Bemerkungen
Spontane Frühgeburt, ohne besonderen Blutverlust	Patientin erholt sich rasch	Exitus des Kindes am 4. Tag post partum
Interruptio 7. Monat, geringer Blutverlust	Steigerung der leukämischen Beschwerden	Kind lebt, keine Leukämie
Spontan ad terminum, ohne besonderen Blutverlust	Exitus 40 Stunden post partum	Kind lebt, keine Zeichen einer Leukämie
Spontan im 7. Monat, ohne besondere Blutung	Keine rechte Erholung	Kind lebt, Exitus nach 3 Tagen
Interruptio im 6. Monat, kein bes. Blutverlust	Subjektive Besserung, objektiv gleicher Befund	Frucht tot, keine leukämischen Veränderungen
Artefizielle Unterbrechung	Verblutungstod	
Spontan ad terminum, ohne besondere Blutung	Patientin sehr elend	Kind lebt, keine Leukämie
Spontan ad terminum, ohne besondere Blutung	Ohne Besonderheiten	Kind lebt, keine Leukämie
Spontan ad terminum, leichte aton. Blutung		Kind lebt, keine Leukämie
Interruptio im 5. Monat, geringe Blutung	Am 12. Tag heftige Blutung, dann Besserung	
Artefizielle Unterbrechung	Normaler Verlauf	
Spontan ad terminum, ohne besondere Blutung	Verschlechterung, Exitus 9 Monate post partum	Kind lebt, keine Zeichen einer Leukämie
Von Geburt und Wochenbett nichts berichtet		
Spontane Frühgeburt (34. Woche)	Im Wochenbett Besserung	Zwillinge, leben, keine Leukämie
Spontan ante terminum, fast ohne Blutung	Starke Blutung aus Klitorisriß. Exitus nach 5 Monaten	Kind lebt, keine Leukämie
Spontan ad terminum, ohne besondere Blutung	Heftiges Erbrechen. Exitus 9 Stunden post partum	Kind lebt, keine Leukämie
Spontan ad terminum, geringe Blutung	Besserung trotz leichter Mastitis	Kind lebt, keine leukämischen Veränderungen
Normal		Kind lebt, keine Leukämie
Patientin starb unentbunden im 7. Monat der Schwangerschaft		
Spontane Frühgeburt, 7. Monat	Rapider Verfall, Exitus 4 Wochen nach Geburt	Kind starb nach 6 Monaten
Spontan ad terminum	Exitus 5 Wochen post partum	
Spontan ad terminum		
Interruptio im 5. Monat, geringe Blutung	Im Wochenbett Besserung	Fet ohne Zeichen einer Leukämie
Artefizielle Unterbrechung im 3. Monat	Am 2. Tag starke, am 6. Tag prof. Blutung. Exitus 3 Monate post partum	Die 5 cm lange Frucht zeigt keine leukämischen Zeichen
Verlauf normal	Ohne Besonderheiten	Kind ausgetragen, keine Leukämie

Tabelle 1

Nr.	Autor	Jahr	Alter der Patientin	Gravida oder Para	Leukämie bestand seit	Beschwerden durch
26	Neumann	1930	36	II	?	Milztumor
27	Ridder	1931	34	?	1 Jahr	
28	Hofstein	1931	28	IV	nach der 3. Gravidi- tät	
29	Neumann	1931	35	IV	?	Milztumor
30	Reček	1931	25	I	2 Jahren	Schmerzen rechter Unterleib
31	Saidl	1931	35	III	1 Jahr	Milztumor
32	Saidl	1931	26	I	6 Monaten	
33	Veber	1931	38	VII	2 Jahren, entstanden post partum	
34	Gemmel	1932	?	?	?	
35	Kaplan u. Conery .	1932	26	II	2½ Jahren	Milztumor
36	Rydzevska	1932	?	M	?	
37	Garrasi	1934	27	III	4 Monaten	
38	Bentivoglio	1936	23	?	?	
39	Giensch	1936	36	II	?	Milz stark vergrößert
40	Klees	1936	20	I	?	Milztumor
41	Klees	1936	27	II	?	Milztumor
42	Brandstrup	1937	32	?	1½ Jahren	
43	Forkner	1938	23	I	?	Milztumor
44	Erf und Fine	1938	33	VI	?	Milztumor
45	Zambonini	1938	38	IX	Geburt des vorletz- ten Kindes	Milztumor
46	Herrnberger	1939	25	III	?	
47	Rychel	1939	21	II	letzter Gravidität	
48	Tschopp	1939	28	II	3 Wochen nach der 1. Gravidität	
49	Lajforet	1942	31	?	½ Jahr	Milztumor

(Fortsetzung).

Geburt	Wochenbett	Bemerkungen
Abortus fincompletus, lebensbedrohl. Blutungen	Besserung	
Spontan ad terminum, ohne besondere Blutung	Rasche Verschlechterung. Exitus 8 Wochen post partum	Kind lebt, keine Leukämie
Interruptio (mens.?)	Auffallende Besserung	
Spontan ad terminum, ohne besondere Blutung	Normaler Verlauf	Kind keine Leukämie
Spontane Frühgeburt, 7. Monat	Anhaltende Verschlechterung	Die 34 cm lange Frucht starb ½ Stunde post partum
Supravaginalamputation im 5. Monat	Besserung post operationem	Fet keine Leukämie
Spontane Frühgeburt, 7. Monat. Atonische Blutung	Verblutung. Exitus 3 Stunden post partum	
Spontan Zwillinge, geringe Blutung	Verschlechterung. Exitus 5 Monate post partum	Lebend geboren, starben an Bronchopneumonie
Keine näheren Angaben im Referat (Original nicht erreichbar)		
Spontan ad terminum, ohne besondere Blutung	Besserung	Kind lebt, keine Leukämie
Spontan, heftige post part.-Blutung	48 Stunden post partum heftige Blutung, dann Besserung	
Spontan	Ohne Besonderheiten	
Spontan, ohne besonderen Blutverlust	Verlauf vollkommen normal	Kind lebt, keine Leukämie
Cervicaler Kaiserschnitt. Exitus 3 Tage post part.	Keine Nachblutung, rapide Verschlechterung	Kind gesund und kräftig
Spontan ad terminum, ohne besondere Blutung	Lochialstauung, Temperatur bis 39°, Exitus 5 Monate post partum	Lebensfrisch, keine Leukämie
Interruptio im 5. bis 6. Monat	Erschöpfung, Exitus 5 Monate post partum	Fet ohne leukämischen Veränderungen
Interruptio im 5. Monat	Langsame Verschlechterung	Fet ohne leukämischen Veränderungen
Schwere Spontangeburt ad terminum. Exitus nach 10 Monaten	Verschlechterung des Allgemeinzustandes	
Interruptio im 6. Monat	Normaler Verlauf	Kind lebt, keine Leukämie
20 Tage ante terminum	Normaler Verlauf	
Interruptio im 2. Monat	Besserung	
Normale Geburt	Ohne Besonderheiten	Kind ist gesund
Interruptio im 4. Monat	Rapide Verschlechterung	
Interruptio im 5. Monat	Glatter Verlauf	

und die Prognose für die Mutter absolut infaust. Besonders auffallend und geradezu charakteristisch ist dabei, daß gerade die *Beendigung* durch die Geburt, sei es spontan, sei es durch künstliche Unterbrechung derselben, einen absolut ungünstigen und meist geradezu deletären Einfluß auf die Leukämie ausübt. Es macht den Eindruck, als sei der Organismus den Anforderungen, die Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett stellen, nicht mehr gewachsen. Der Tod, der im allgemeinen wenige Stunden bis Tage nach der Geburt eintritt, hat seine Ursache gewöhnlich nicht so häufig in einer Verblutung, sondern die Frauen erliegen einem meist kurz nach der Geburt auftretendem hochgradigen Erschöpfungszustand und Kollaps. Über Verblutungstod berichten nur *Lazarus* und *Fleischmann*, deren Patientin einer intra abortum auftretenden Blutung erlag. Die Patientinnen von *Berblinger* und *Geller* erlagen wenige Stunden post partum einer Atonia uteri. *Petersen*, *Frank*, *Held*, *Heim* berichten von einem auffallend geringen Blutverlust während der Geburt und in der Nachgeburtsperiode. Sie verloren ihre Kranken unter den Zeichen höchster Erschöpfung. Keine Schwangere mit sog. akuter Leukämie konnte bisher am Leben erhalten werden.

Abzutrennen von den eben beschriebenen Formen der sog. akuten Leukämie sind diejenigen Formen der Myeloblastenleukämie, die mit ausgesprochen tumorartigem, teilweise sogar infiltrativem Wachstum myelogenen Gewebes einhergehen. Es handelt sich dabei vor allem um die sog. Leukosarkomatose im Sinne *Sternbergs* sowie um die Chlorome. Über Schwangerschaft bei diesen tumorartigen Formen kennen wir 2 Fälle aus der Literatur. *Apitz* berichtet über eine 24jährige Frau, die zu Beginn der Schwangerschaft an einer schnell wachsenden subakuten Geschwulst des rechten Beines erkrankte. Die Probeexcision ergab eine unreifzellige mesenchymale Wucherung, die als Sarcomatosis cutis aufgefaßt wurde. Die Diagnose wurde gesichert, nachdem zahlreiche weitere Hautknoten und Drüsenschwellungen aufgetreten waren. Nach Röntgenbestrahlung verschlechterte sich der Allgemeinzustand der Patientin erheblich, trotz anfänglich raschem und anscheinend auch vollständigem Rückgang der Geschwulst. Terminal wurde eine schwere Anämie bei Myeloblastenleukämie festgestellt und durch Autopsie bestätigt. Exitus erfolgte 4 Stunden nach Wehenbeginn, die Frucht war bereits abgestorben. Eine Sternalpunktion wurde nicht ausgeführt. Sie hätte nach Ansicht des Verfassers zu einer frühzeitigen Diagnose des der Geschwulstbildung zugrunde liegenden versteckten leukämischen Prozesses führen müssen.

Zanella berichtet über einen Fall von „Chloromyelosis leucaemica“ bei einer 22jährigen II-Para, die im 7. Monat der Schwangerschaft mit seit 3 Wochen bestehenden Zahnfleischschwellungen zur Klinikaufnahme gelangte. Die Temperatur betrug über 39°. Die rechte Gesichtshälfte sowie die submaxillaren Drüsen waren angeschwollen. Die Patientin klagte über Kopfschmerzen und Atemnot, das Blutbild entsprach dem einer myeloischen Leukämie. Nach Geburt einer toten unreifen Frucht verschlimmerte sich der Zustand rapid. Die Schwellung im Gesicht und die Nekrose des Oberkieferzahnfleisches schritten erheblich fort. Die Obduktion ergab eine dichte Durchsetzung des Knochenmarks, der Milz und der Lymphdrüsen mit Myelocyten, Myeloblasten und besonders vielen Übergangsformen mit rundlichem Kern und zahlreichen neutrophilen Granula.

Oxydase positiv. Von denselben Zellelementen waren das Gewebe unter der gangränösen Schicht des Gaumens, des Rachens, Zahnfleisch und Dickdarm infiltriert. Das Nierenepithel war stark parenchymatös degeneriert. Die bronchialen und mesenterialen Lymphdrüsen sowie die Lymphdrüsen im Bereich des Kopfes, der Bauchspeicheldrüse und der Tonsillen waren vergrößert und erschienen auf den Durchschnitten grünlich verfärbt. Blutbild: Erythrocyten 2920000, Hämoglobin 58%, Färbeindex = 1, Leukocyten 53000, Myeloblasten 59%, Myelocyten 4%, Stabkernige 10%, Segmentkernige 20%, Monocyten 1%, Lymphocyten 6%.

In ähnlicher Weise verlief ein Fall von *Berblinger*: Eine 32jährige IV-Paraelag 3 Stunden post partum einer heftigen Blutung. Im Leichenblut auffallend viele oxydasepositive Zellen. Großer Milztumor mit myeloischer Umwandlung der Pulpa. Myeloische Metaplasie des hellroten Femurmarkes, Vorherrschen myeloischen Gewebes in den Ovarien und der Brustdrüse, letztere grün verfärbt (Chloroleukämie).

Eigene Beobachtung: Frau J. M., Alter 19 Jahre (Krankengeschichte Nr. 390/IX c 1941). Klinikaufnahme am 28. 12. 1940.

Diagnose: Sog. Myeloblastenleukämie (Knochenmarksinsuffizienz).

Familienanamnese: Beide Eltern leben und sind gesund. Keine Geschwister. Kein Anhalt für Tuberkulose oder Erbkrankheiten.

Eigene Anamnese: Die Patientin hat außer Masern keine Kinderkrankheiten durchgemacht und war auch späterhin niemals ernstlich krank gewesen. Sie war immer sehr zart und blaß und ermüdete stets schneller als andere Kinder.

Im August 1940, gegen Ende der ersten Schwangerschaft, traten zum erstenmal Gelenksbeschwerden im rechten Kniegelenk auf, die als polyarthritische Erscheinungen aufgefaßt und eine Zeitlang mit Pyramidon behandelt wurden. Am 12. 9. 40 traten Wehen auf. Die Geburt verlief komplikationslos und mit normalem Blutverlust. Nach 10 Tagen erneute Gelenksbeschwerden, zuerst wiederum im rechten Kniegelenk, die später auch auf Ellbogen- und Schultergelenke übergingen. Wegen dieser Beschwerden wurde die Patientin in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt. Dort wurden wegen des schlechten Allgemeinzustandes und der zunehmenden Anämie auch Bluttransfusionen gemacht. Im Anschluß an diese Behandlung fühlte sich die Patientin etwas besser, die Gelenksbeschwerden waren weitgehend zurückgegangen. Zu Weihnachten verschlechterte sich der Allgemeinzustand erneut. Brechreiz, allgemeine Müdigkeit und Abgeschlagenheit sowie die zunehmende Anämie veranlaßten die behandelnde Ärztin, die Patientin in die Ludolf Krehl-Klinik Heidelberg zu verlegen.

Befund: 19jährige, hochgradig anämische Patientin in reduziertem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute auffallend blaß. Patechiale Blutungen auf der rechten Tonsille und dem Zahnfleisch. Keine Ödeme, kein Ikterus. Bei der großen Schwäche und Hinfälligkeit ist die Patientin kaum ansprechbar.

Kopf: Nicht klopfempfindlich. Augen, Ohren, Nase o. B. Zunge feucht, nicht belegt. *Diffuse Zahnfleischblutungen*. Rachenring nicht gerötet. Tonsillen hypertrophisch, auf der rechten Tonsille petechiale Blutungen. Kieferwinkeldrüsen vergrößert. Kleine Pyodermien im Gesicht.

Thorax: Der Brustkorb zeigt symmetrischen Bau. Seitengleiche sehr oberflächliche und beschleunigte Atmung. Lungengrenzen normal und ausreichend verschieblich. Überall voller Klopfeschall und vesiculäres Atmen. Herzgrenzen normal. Lautes systolisches Geräusch, besonders über Spitze und Pulmonalis. $A_2 = P_2$. Aktion mäßig beschleunigt. Puls äqual, weich, frequent. Gefäßsystem o. B. Blutdruck 120/70 mm Hg.

Abdomen: Der Leib ist aufgetrieben. Leber handbreit unter dem Rippenbogen fühlbar, nicht druckschmerzhaft. Milz 3 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar.

Gliedmaßen: Keine Zeichen eines akuten oder chronischen Gelenkrheumatismus.

Zentralnervensystem: o. B.

Tabelle 2. Die sogenannte

Nr.	Autor	Diagnose des Autors	Jahr	Alter der Patientin	Gravida oder Para	Leukämie seit	Beschwerden durch
1	<i>Paterson</i>	—	1870	20	?	?	Milztumor
2	<i>Paterson</i>	—	1870	?	I	?	Milztumor
3	<i>Greene</i>	—	1888	21	I	dieser Gravidi- tät	Milztumor, Epi- staxis
4	<i>Hilbert</i>	lymphatisch	1893	37	VIII	8 Wochen	Zahnfleischaffek- tion
5	<i>Merrtens</i>	—	1900	28	III	6 Wochen	Milztumor und DrüsenSchwel- lung
6	<i>Hermann</i>	myeloisch	1901	27	VI	?	
7	<i>Lazarus</i> und <i>Fleischmann</i> }	myeloisch	1905	40	XII	4 Wochen	Blutungen aus Nase u. Orbita
8	<i>Markoe</i>	myeloisch	1905	?	I	dieser Gravidi- tät	
9	<i>Bostetter</i>	lymphatisch	1906	23	I	4 Monaten	Tonsillenvergrö- Berung
10	<i>Petersen</i>	myeloisch	1914	24	I	?	Milztumor, Sto- matitis
11	<i>Thaler</i>	myeloisch	1914	40	IX	3 Monaten	Haut-, Zahn- fleischblutung
12	<i>Lindbrones</i>	myeloisch	1920	25	III	2 Monaten	
13	<i>Renon</i> und <i>Degrais</i>	myeloisch	1920	?	?	?	
14	<i>Wallgren</i>	lymphatisch	1920	29	?	8 Monaten	
15	<i>Kosmak</i>	lymphatisch	1921	?	III	4 Wochen	
16	<i>Kosmak</i>	lymphatisch	1921	35	IV	?	Herzbeschwer- den
17	<i>Berblinger</i>	Chloro- leukämie	1922	32	IV	?	Milztumor
18	<i>Berblinger</i>	myeloisch	1922	39	?	?	Milztumor
19	<i>Labhardt</i>	myeloisch	1922	33	I	?	
20	<i>Fleischmann</i>	myeloisch	1923	30	III	?	Gingivitis
21	<i>Frank</i>	myeloisch	1924	32	I	?	
22	<i>Allen</i>	lymphatisch	1928	20	I	5 Monaten	Netzhautblutun- gen
23	<i>Kaboth</i>	—	1929	20	I	?	
24	<i>Geller</i>	myeloisch	1929	30	I	?	

akute Leukämie.

Geburt	Wochenbett	Bemerkungen
Spontan, schwere postpart. Blutung	Radipe Verschlechterung. Exitus 11 Tage post partum	Kind lebt und ist gesund
Spontan, heftige Nachgeburtsblutung	Verschlimmerung. Exitus 14 Tage post partum	Kind lebt und ist gesund
Frühgeburt im 7. Monat, geringe Blutungen	Kollaps. Exitus 2 Tage post partum	
Spontane Frühgeburt, ohne besondere Blutung	Kollaps. Exitus 10 Stunden post partum	Tot, keine leukämischen Zeichen
Interruptio im 4. Monat	Kollaps. Exitus nach profuser Blutung	
Spontan ad terminum, ohne besondere Blutung		Kind lebt, keine Leukämie
Spontane Fehlgeburt im 4. Monat	Diffuse Blutung und Exitus post partum	
Normale Spontangeburt ad terminum	Exitus unmittelbar nach der Geburt	Kind lebt, keine Leukämie. Exitus nach 14 Tagen
Starb unentbunden im 7. Monat der Schwangerschaft		
Spontan in der 33. Woche, ohne besondere Blutung	Exitus post partum im Kollaps	Kind lebt, keine Leukämie
Spontane Frühgeburt im 9. Monat	Patientin in hoffnungslosem Zustand entlassen	Tot, keine leukämischen Zeichen
Starb unentbunden im 2. bis 3. Monat der Schwangerschaft		
Interruptio im 6. Monat	Ohne Besonderheiten	
Normale Geburt zum Termin	Placentaretention, starke Blutung. Exitus 11 Tage post partum	Maceriert, nicht leukämisch
Starb unentbunden im 3. Monat der Schwangerschaft		
Interruptio im 5. Monat. Geringe Blutung	Rapide Verschlechterung. Exitus 14 Tage post partum	Kind keine Leukämie
Spontangeburt zum Termin	Atonie, Exitus 3 Stunden post partum	
Exitus intra abortum		
Spontan zum Termin	Wesentliche Verschlechterung	
Sectio caes. mens 8	Verschlechterung. Exitus 11 Tage post partum	Kind lebend geboren. Exitus am gleichen Tage, keine Leukämie
Lang dauernde Geburt durch Zange beendet	Starke Verschlimmerung. Exitus am 6. Tage post partum im Koma	Kind lebt, keine Leukämie
Interruptio im 7. Monat, geringe Blutung	1½ Stunde post partum diffuse Blutung. Exitus 5 Tage post partum	Kind lebt, keine Leukämie
Exitus unentbunden im 5. Monat der Schwangerschaft		
Vorzeitiger Blasensprung. Sectio	Atonie, Exitus an Verblutung	Kind lebend geboren, starb 1½ Stunde post partum

Tabelle 2

Nr.	Autor	Diagnose des Autors	Jahr	Alter der Patientin	Gravida oder Para	Leukämie seit	Beschwerden durch
25	Mann	lymphatisch	1931	23	IV	8 Monaten	Milztumor
26	Debiasi	lymphatisch	1931	25	I	?	Milztumor
27	Held	myeloisch	1931	38	IV	?	unstillbares Nasenbluten
28	Heim	myeloisch	1932	26	III	dieser Gravidität	Zahnfleischbluten
29	Hyssy	myeloisch	1934	35	III	dieser Gravidität	Milztumor
30	Gradenwitz	myeloisch	1935	33	VI	?	
31	Metha	lymphatisch	1937	18	I	7 Monaten	Milztumor
32	Traina	myeloisch	1937	28	I	dieser Gravidität	Allgemeinzustand schlecht
33	Zanela	myeloisch	1937	25	II	?	Zahnfleischschwellungen
34	Zanela	Chloromyelosis	1937	22	II	?	Zahnfleischschwellungen
35	Chamanlal	lymphatisch	1937	18	I	?	Blutungen aus Vagina, Nase
36	Jürgens	myeloisch	1938	27	I	?	Milztumor
37	Grier und Richter	lymphatisch	1939	?	?	?	
38	Russell	chronisch-lymphatisch	1933	20	?	7. Monat dieser Gravidität	Ödeme
39	Stodtmeister, } Weber }	myeloisch	1941	20	I {	Ende der 1. Gravidität	Milztumor, Gelenkbeschwerd.
40	Apitz	Myelosarkomatosis	1941	24	?	dieser Gravidität	Sarkom rechtes Bein

Allgemeines: Appetit: schlecht. Schlaf: schlecht. Stuhl und Miktion: regelmäßig. Menarche mit 15½ Jahren, stets regelmäßig, von normaler Stärke und Dauer.

Verlauf: 28. 12.: Patientin kommt in moribundem Zustand in die Klinik. Blutbild und Knochenmarkbefund (s. Tab. 3 S. 306) entsprechen einer sog. akuten Leukämie. Eine Bluttransfusion wird gut vertragen, erzielt aber keine wesentliche Besserung des Bildes. Patientin ist stark dyspnoisch.

2. 1. 1941: Weitere Bluttransfusionen änderten an dem bisherigen schweren Zustand der Patientin nur wenig. Es wird über eine Verschlechterung des Sehvermögens geklagt. Es sei wie ein Schleier vor den Augen. Die Untersuchung durch den Augenarzt ergibt am Augenhintergrund beiderseits diffuse Netzhautblutungen.

4. 1.: Erstmalige Feststellung einer mittelstarken Zahnfleischblutung. Die Bluttransfusionen werden fortgesetzt. Das Hämoglobin steigt weiterhin an. Patientin fühlt sich wohl. Die Atemnot hat vollständig nachgelassen. Das systolische Geräusch über dem Herzen ist nicht mehr nachweisbar. Milz etwa noch einen Querfinger unter dem Rippenbogen fühlbar, nicht druckschmerzhaft.

(Fortsetzung).

Geburt	Wochenbett	Bemerkungen
Spontane Frühgeburt. 7. Monat	Verschlechterung. Exitus 5 Tage post partum	Kind lebt, keine Leukämie
Normale Spontangeburt	Rapide Verschlechterung. Exitus 11 Tage post partum	Kind starb nach wenigen Tagen
Wendung und Exaktion, geringe Blutung	Exitus während der manuellen Placentalösung	Kind tot, keine leukämischen Veränderungen
Spontan ad terminum, sehr geringe Blutung	Verschlimmerung, hohe Fieberkontinua. Exitus 8 Tage	Kind lebt, keine Leukämie
Sectio caes. 34. Woche	Starke Verschlechterung. Exitus 24 Stunden post partum	Kind schwächlich, keine Leukämie
Frühgeburt 6. bis 7. Monat	Plötzliche Verschlimmerung. Exitus 9 Stunden post partum	Fetus maceratus, keine Leukämie
Zangengeburt	Patientin stirbt intra partum	
Fehlgeburt 5½ Monate, fast keine Blutung	Rapide Verschlechterung. Exitus nach 2 Tagen	
Fehlgeburt 6. Monat	Verschlechterung und Exitus post partum	Macerierte Frucht
Fehlgeburt 6. Monat	Verschlimmerung und Exitus nach 8 Tagen	Unreife Frucht, keine leukämischen Veränderungen
Frühgeburt mens 7, Zangengeburt	Exitus im Kollaps	
Geburt durch Zange beendet	Exitus 2 Stunden post partum	Kind gedeiht gut, keine Leukämie
Spontane Fehlgeburt im 5. Monat	Exitus innerhalb von 36 Tagen seit Krankheitsbeginn	
Spontane Frühgeburt mit starker post part.-Blutung	Rapide Verschlechterung. Exitus 7 Wochen post partum	Kind kongenitale lymphatische Leukämie
Normal ad terminum	Verschlechterung. Exitus 4½ Monate post partum	Kind lebt, keine Leukämie
	Exitus 4 Stunden nach Wehenbeginn	Frucht abgestorben

6. 1.: Die Bluttransfusionen werden fortgesetzt und auch weiterhin gut vertragen. Es treten immer wieder kurz dauernde Zahnfleischblutungen auf.

15. 1.: Die Augenerscheinungen sind wieder zurückgegangen. Es werden immer wieder kurz dauernde Zahnfleischblutungen beobachtet. Trotz wiederholter Bluttransfusionen hält sich der Hämoglobingehalt seit einigen Tagen auf 55%. Die Milz ist nicht mehr als vergrößert tastbar. Die Patientin klagt plötzlich wieder über Gelenkschmerzen. Die betroffenen Gelenke sind geschwollen. Damit verbunden ist ein erneuter Fieberanstieg.

20. 1.: Unstillbare Zahnfleischblutungen. Plötzliches Auftreten eines Hämatoms unter dem linken Auge, ohne daß sich die Patientin gestoßen oder verletzt hätte. Der Allgemeinzustand der Patientin hat sich in den letzten Tagen sichtbar verschlechtert. Es wird der Versuch gemacht, durch Gaben von Follikelhormon die Blutung zum Stillstand zu bringen. Es wird ein 4tägiger Stoß mit täglich 1000 E. Follikulin-Menformen gemacht.

22. 1.: Das Hämatom unter dem linken Auge wird zusehends größer, das Auge kann kaum noch geöffnet werden, es besteht ein deutliches Oberlidödem. Das Allgemeinbefinden ist unverändert schlecht. Die Kranke blutet weiter aus dem Zahnfleisch und aus der Nase.

Tabelle 3.

Blutbild	30. 12.	9. 1.	11. 1.	15. 1.	20. 1.	21. 1.	24. 1.
Hämoglobin	23%	55%	55%	52%	42%	42%	34%
Erythrocyten	—	2,24	2,28	2,66	2,11	2,11	1,51
Leukocyten	—	9000	—	14000	—	9000	3500
Myeloblasten	70,5	71,0	65,0	80,0	63,0	56,0	48,0
Myelocyten unreif	2,5	8,5	11,0	1,0	10,5	4,0	2,0
Myelocyten halbreif	—	—	—	1,0	—	3,0	—
Myelocyten reif	—	—	—	3,0	—	—	—
Metamyelocyten	1,5	—	—	—	—	1,0	—
Stabkernige	4,5	3,0	1,0	—	2,5	6,0	3,0
Segmentkernige	3,5	2,0	3,5	2,0*	1,5	7,0	8,0
Monocyten	—	—	0,5	—	0,5	2,0	—
Lymphocyten	17,5	15,5	19,0	12,0	22,0	21,0	40,0

Thrombocyten durchweg vermindert. Erhebliche Anisocytose. Sternalpunktat vom 30. 12.:

Makroblasten ¹	3,2	Myelocyten halbreif	0,2
Normoblasten basoph. ¹	8,2	Metamyelocyten	0,4
Normoblasten polychrom. ¹	0,2	Stabkernige	2,2
Myeloblasten	88,2	Segmentkernige	2,0
Myelocyten unreif	4,2	Lymphocyten	2,8

¹ Auf 100 ausgezählte weiße Zellen.

Weitere Zunahme des Hämatoms unter dem Auge. Es gelingt immer nur für kurze Zeit die Blutung zu beherrschen.

25. 1.: Die Patientin blutet ununterbrochen aus Nase und Mund. Die Haut über dem Hämatom am Auge ist brüchig geworden, und es sickert etwas serös blutige Flüssigkeit heraus. Ob Darmblutungen bestehen, kann wegen des vielen verschluckten Blutes nicht mit Sicherheit gesagt werden. Der Hämoglobingehalt ist mittlerweile auf 15% abgesunken. Über dem Herzen hört man jetzt ein lautes systolisches Geräusch.

29. 1.: Im Bereich des Hüftgelenkes eine beinahe carminrote Verfärbung. Es bestehen keine Zahnfleischblutungen mehr. Jedoch kann nicht beurteilt werden, ob die Blutung nicht infolge der hochgradigen Anämie zum Stehen gekommen ist oder ob eine Wirkung des Follikulin-Menformon eingetreten ist.

31. 1.: Weiter zunehmende Schwäche. Die Patientin klagt über Schmerzen in der rechten Lungenseite. Perkutorisch und auskultatorisch ist kein Befund zu erheben. Temperatur und Puls steigen wieder stark an.

1. 2.: Zunehmende Benommenheit und Pulsverschlechterung. Gegend Abend Exitus.

Die Obduktion wurde verweigert. Die histologische Untersuchung des aus Leber und Milz herausgeschnittenen Stückes ergab die reichliche Anwesenheit großer einkerniger Zellen vom histologischen Charakter der Myeloblasten (Prof. Dr. *Schmincke*).

Diskussion.

Seit der zusammenfassenden Darstellung *Newmanns* über die Leukämie in der Schwangerschaft hat das vorliegende Problem sich inzwischen weitgehend vereinfacht. Wir können auf Grund der bisherigen Erfahrungen sagen, daß Schwangerschaften sich nur bei myeloischen Leukämien entwickeln, während bei lymphatischen Leukämien — nach Ansicht von *Brakemann*, *Geipel* und *Viliata* infolge der lymphocytären Infiltration der Genitalien — eine Gravidität nicht eintritt. Der bisher einzige Fall von chronisch-lymphatischer Leukämie

in der Literatur (*Russell* [1933]) kann zwar morphologisch nicht genau nachgeprüft werden, entspricht aber nach dem ganzen klinischen Bild und Verlauf weit eher einer Mikromyeloblastenleukämie. Es besteht somit auch auf Grund der Mitteilung von *Russell* kein Anlaß, die Entwicklung einer Gravidität bei chronisch-lymphatischer Leukämie anzunehmen. Die bisherigen Erfahrungen sprechen jedenfalls durchaus gegen eine solche Möglichkeit. Weitere Beobachtungen müssen abgewartet werden.

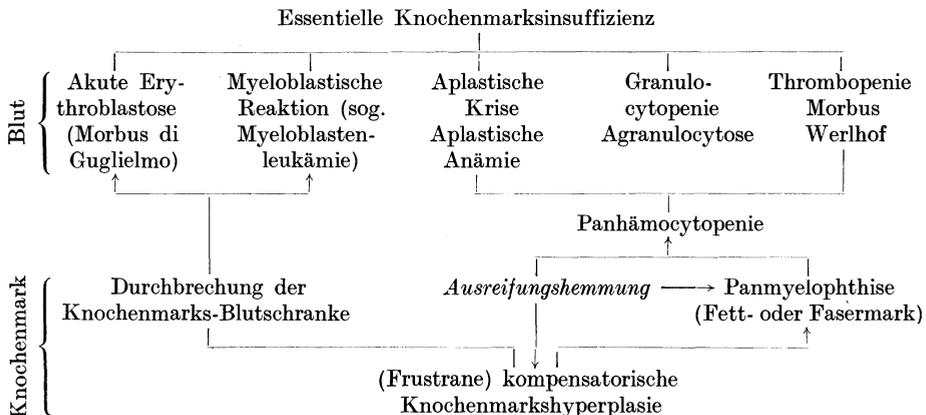
Somit haben wir uns lediglich mit 2 Leukämieformen zu befassen: den chronischen und den akuten myeloischen Leukämien. Wir folgen damit der Einteilung *Naegelis*, der die akuten lymphatischen Leukämien als solche nicht anerkennt und die entsprechenden Angaben ebenfalls in das Gebiet der akuten Myelosen verweist. Auch die Mehrzahl der sog. Monocytenleukämien dürfte zur Gruppe der akuten Myelosen gehören. Jedenfalls liegen über Schwangerschaft bei echter Monocytenleukämie unseres Wissens keine Mitteilungen vor. Auch die Gegner dieser *Naegelis*chen Auffassung, die vom morphologischen Standpunkt Bedenken haben, *Naegeli* hier zu folgen, werden nicht an der Tatsache vorübergehen können, daß alle die — in der Literatur recht verschieden benannten — akuten Leukämieformen vom *klinischen* Standpunkt aus gesehen so viel Gemeinsames bieten, daß es schon berechtigt ist, sie unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu betrachten. Abtrennen müssen wir lediglich diejenigen Formen von Myeloblastenleukämie, die mit ausgesprochen tumorartigem, teilweise sogar ausgeprägt infiltrativem Wachstum myelogenen Gewebes einhergehen. Hierher gehören u. a. die Chlorome sowie *Sternbergs* Leukosarkomatosen. Über Gravidität speziell bei diesen tumorartigen Formen haben wir 3 Fälle in der Literatur bereits besonders erwähnt. Wir werden uns weiterhin vor allem noch mit der Frage zu beschäftigen haben, ob und wie weit grundsätzliche Unterschiede in der Pathogenese zwischen den chronischen und den sog. akuten myeloischen Leukämien bestehen.

Wenden wir uns zunächst zur Frage der gegenseitigen Beeinflussung von Gravidität und *chronischer* Leukämie. Es ist zunächst wichtig, zu wissen, daß bei verschiedenen Fällen von chronisch-myeloischer Leukämie auch mehrere Schwangerschaften ausgetragen wurden, zum Teil mit lebenskräftigen Kindern, wobei allerdings die Leukämie sich jeweils verschlechterte. Ganz allgemein gilt der Satz, daß eine Verschlechterung der Leukämie um so eher zu erwarten ist, je länger die Leukämie besteht und je mehr Schwangerschaften während der leukämischen Erkrankung bereits durchgemacht wurden. Wenn auch, wie bereits bemerkt wurde, bei der chronisch-myeloischen Leukämie gelegentlich auch wiederholte Schwangerschaften ausgetragen werden können, so muß doch daran festgehalten werden, daß das Zusammentreffen von Gravidität und chronisch-myeloischer Leukämie ein besonders bedrohliches Moment darstellt. Damit ist zwar noch nicht gesagt, daß unbedingt baldmöglichst eine Interruptio durchgeführt werden soll. Für die Frage der Interruptio ist eben stets die wichtige Tatsache zu berücksichtigen, daß in der Regel ein gesundes Kind zu erwarten ist, wenn die Schwangerschaft tatsächlich ausgetragen wird. Es ist daher schwierig und auch wohl nicht angängig, in der Frage der Interruptio bei der chronisch-myeloischen Leukämie generell und allgemein verbindlich entscheiden zu wollen. Eine Entscheidung kann jeweils nur unter besonderer Berücksichtigung der

besonderen Verhältnisse des einzelnen Falles erfolgen. Nur so viel darf allgemein gesagt werden, daß bei bestehender chronisch-myeloischer Leukämie eine Schwangerschaft besser von vornherein verhütet wird, und daß im Falle einer Interruptio, wenn irgend möglich, eine Sterilisierung angeschlossen werden sollte.

Die sogenannte *akute* myeloische Leukämie zeigt im allgemeinen recht charakteristische Zeichen, so daß man schon berechtigt ist, von einem typischen Verlauf zu sprechen. Unter den kasuistischen Mitteilungen der Literatur finden sich 5 Fälle, die unentbunden zu verschiedenen Zeiten der Gravidität dieser Blutkrankheit erlagen. Ein Blick auf die Tabelle zeigt aber, daß dies keineswegs die Regel ist. In einer Reihe von Fällen (etwa der Hälfte aller Beobachtungen) wurde die Schwangerschaft ausgetragen und bei der Geburt ein reifes und gewöhnlich auch lebensfähiges Kind zur Welt gebracht. Über eine „kongenitale Leukämie“ wird nur in einem einzigen Fall berichtet. Eine rapide Verschlechterung im Befinden der Mutter tritt bemerkenswerterweise erst bald *nach* der Geburt ein. Auch eine Interruptio, die meist allerdings erst in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft vorgenommen wurde, führte gewöhnlich zu einem schnellen Verfall und Exitus letalis. In unserem Fall wurde die Erkrankung erst kurze Zeit vor der Geburt manifest. Daß der Tod erst reichlich 4½ Monate post partum eintrat, ist wohl in erster Linie der intensiven Bluttransfusionsbehandlung zu verdanken.

Wir haben an anderer Stelle — in Übereinstimmung mit *Hoff, Voit* und *Landes, Henning* u. a. — darzulegen versucht, daß die sog. Myeloblastenleukämie (akute myeloische Leukämie) nicht als genuin-leukämischer Prozeß aufzufassen ist, sondern daß wir darin vielmehr eine besondere Form des Versagens der blutbildenden Knochenmarksfunktionen zu erblicken haben. Wir sprechen von „essentieller Knochenmarksinsuffizienz“ und sind der Ansicht, daß dieses Krankheitsbild funktionell-pathologisch in diejenige Gruppe hineingehört, die man als aplastische Anämie zu bezeichnen pflegt. Es würde zu weit führen, diese Anschauung hier nochmals ausführlich zu begründen. Wir begnügen uns damit, nachstehend eine schematische Übersicht über die verschiedenen Manifestationsformen des Krankheitsbildes der „essentiellen Knochenmarksinsuffizienz“ zu geben. Die primäre Störung ist danach in einer Ausreifungshemmung der Knochenmarkselemente zu suchen.



Ergänzend sei hier bemerkt, daß nicht nur bei der sog. Myeloblastenleukämie der letale Zusammenbruch der Knochenmarksfunktionen erst bald *nach* Ausstoßung der Frucht — sei es nach normaler Geburt oder nach einer Frühgeburt — eintritt. Wir beobachteten dasselbe auch bei anderen Manifestationsformen der „essentiellen Knochenmarksinsuffizienz“, so bei einer echten aplastischen Anämie im engeren Sinne (ohne nennenswerte Beeinträchtigung von Leuko- + Thrombopoese) mit hohem Serumeisenspiegel, die unter intensiver Bluttransfusionstherapie schließlich doch noch in Heilung ausging, sowie bei einer akuten Erythroblastose (Morbus di Guglielmo). Im ersteren Fall konnte die Diagnose außer durch die Sternalpunktion vor allem durch die fortlaufende Verfolgung der Serumeisenbewegungen gesichert werden. Letzterer kommt gerade für die Diagnose der aplastischen Anämie wie überhaupt für die Beurteilung des gesamten Formenkreises der „essentiellen Knochenmarksinsuffizienz“ eine große Bedeutung zu. Die bisherigen Beobachtungen haben die Mitteilungen von *Heilmeyer* und *Plötner* über dauernd erhöhte Serumeisenwerte voll und ganz bestätigt. Leider verfügen wir bisher nur über einen Fall dieser Art bei Schwangerschaft bzw. im Wochenbett. Im vorliegenden Fall sowie bei der erwähnten Erythroblastose wurde der Serumeisenspiegel nicht untersucht. Es ist eine besonders wichtige Aufgabe, hier noch weitere Erfahrungen zu sammeln.

Besonderer Erwähnung bedarf noch die Mitteilung von *Tschopp*, der bei einer 26jährigen II-Para nach Interruptio im 4. Monat den Übergang einer chronischen myeloischen Leukämie in eine akute beobachtete. Es ist dies ein Vorgang, der auch sonst bei chronisch-myeloischen Leukämien beobachtet wird. Man spricht in solchen Fällen von einem Myeloblastenschub. Nach unserer Auffassung kommt der Myeloblastenschub, der in der Regel eine äußerst bedrohliche Phase im Ablauf einer chronisch-myeloischen Leukämie darstellt, dadurch zustande, daß das Knochenmark die Fähigkeit verliert, die massenhaft gebildeten unreifen weißen myeloischen Elemente (Myeloblasten) zu Myelocyten und Leukocyten auszureifen (*Aubertin*, *Rohr* u. a.). Zu der eigentlichen leukämischen Störung kommen also noch ausgesprochene Insuffizienzerscheinungen von seiten der Knochenmarksfunktion hinzu. Der Myeloblastenschub als solcher stellt somit kein eigentliches genuin-leukämisches Geschehen dar, sondern eine — oft ziemlich akut in Erscheinung tretende — Dekompensation der Ausreifungsfunktion des Knochenmarks im Verlaufe der chronisch-myeloischen Leukämien. Der Myeloblastenschub für sich betrachtet gehört also in das Gebiet der von uns sog. „essentiellen Knochenmarksinsuffizienz“. Auch bei der Beobachtung von *Tschopp* trat der letale Zusammenbruch der Knochenmarkfunktion erst 7 Wochen *nach* der Interruptio ein.

Die Frage der Schwangerschaftsunterbrechung bei der sog. akuten Leukämie („essentiellen Knochenmarksinsuffizienz“) beansprucht im allgemeinen ein geringeres klinisches Interesse als bei der chronischen Verlaufsform. Nach den bisherigen Erfahrungen müssen wir wohl annehmen, daß bei einer bestehenden sog. akuten myeloischen Leukämie eine Schwangerschaft nicht eintritt. Wir können heute noch nicht genau sagen, zu welchem Zeitpunkt diese schwere Blutbildungsstörung auftritt. Die klinische Manifestation fällt jedenfalls ganz überwiegend in die 2. Hälfte der Schwangerschaft. Die Unterbrechung zu diesem Zeitpunkt pflegt in gleicher Weise wie die normale Geburt ad terminum zur

letalen Verschlimmerung zu führen. Ja man gewinnt sogar eher noch den Eindruck, daß die Interruptio zu einem noch rapideren Verfall führt, als dies nach der spontanen Geburt ohnehin der Fall ist. Man kann also sagen, daß die Interruptio für die Mutter eher lebensverkürzend wirkt, und daß nach den bisherigen Erfahrungen die Aussichten für das Kind nicht schlechter sind, wenn die Schwangerschaft ausgetragen wird. Daß sich in der Literatur über Interruptio bei sog. akuter Leukämie in den ersten Schwangerschaftsmonaten keine Angaben finden, liegt, abgesehen von der relativen Seltenheit einer solchen Frühmanifestation, wohl daran, daß in diesen Fällen der Zustand von vornherein so schlecht ist, daß eine Interruptio überhaupt nicht diskutiert wird. Die Kranken von *Lindbrones* sowie von *Kosmak* starben unentbunden im 2. bis 3. Monat der Schwangerschaft, die von *Kaboth* im 5. Monat. Auch spontane Fehlgeburten um die Mitte der Gravidität werden in der Regel nur recht kurze Zeit überlebt. Man muß sich selbstverständlich auch bei den sog. akuten Leukämien in der Frage der Interruptio vor einem einseitigen Schematismus hüten und darf eine Entscheidung erst nach genauer Abwägung aller einzelnen in Frage kommenden Momente treffen. Immerhin haben die bisherigen Erfahrungen gezeigt, daß die Unterbrechung der Schwangerschaft bei den sog. akuten Leukämien nicht nur keine Besserung der Aussichten für die Mutter herbeiführt, sondern die ohnehin sehr begrenzten Lebensaussichten der Mutter noch weiter verkürzt und darüber hinaus von vornherein auf das lebende gesunde Kind verzichtet, das bei spontanem Ablauf nicht selten doch noch erwartet werden darf.

Hinsichtlich der *Pathogenese* werden in der Literatur Schwangerschaftstoxine diskutiert. Wir neigen zu der Ansicht, daß die Verschlimmerung einer bestehenden chronisch-myeloischen Leukämie sowie das Auftreten wie auch die Verschlechterung einer sog. akuten Leukämie („essentiellen Knochenmarksinsuffizienz“) auf einer konstitutionellen Minderwertigkeit des Knochenmarks beruht, das der besonderen Belastung durch die Gravidität mehr oder weniger nicht gewachsen ist. Wieweit bei dieser „Belastung“ spezielle Schwangerschaftstoxine eine Rolle spielen, entzieht sich vorerst unserer Kenntnis. Ungelöst bleibt auch vorerst die Frage, warum die letale Dekompensation erst *nach* der — vorzeitigen oder termingerechten — Ausstoßung der Frucht eintritt. Möglicherweise ist diese geradezu gesetzmäßige Beobachtung ein Hinweis darauf, daß die Ursache der „essentiellen Knochenmarksinsuffizienz“ in ihren verschiedenen Manifestationsformen (sog. Myeloblastenleukämie, aplastische Anämie, akute Erythroblastose Typ Guglielmo) humoraler Natur ist und auf den Mangel eines vorerst unbekanntem spezifischen — wohl endogenen — Knochenmarksfaktors zurückzuführen ist. Es wäre durchaus denkbar, daß während des Bestehens der Gravidität die Knochenmarksfunktion der Mutter durch den kindlichen Knochenmarksfaktor einigermaßen kompensiert wird. Mit dem Forfall des kindlichen Knochenmarksfaktors nach Ausstoßung der Frucht würde dann das mühsam aufrechterhaltene Gleichgewicht verlorengehen und somit die in der Regel letale Dekompensation eintreten.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß eine Schwangerschaft praktisch nur bei myeloischen Leukämien auftritt. Bei der chronisch-myeloischen Leukämie sind die Aussichten für Mutter und Kind um so besser, je kürzere Zeit der Beginn

der Leukämie zurückliegt. Die Schwangerschaft stellt aber in jedem Fall eine bedrohliche Belastung dar. Bei der sog. akuten Leukämie — die nach unserer Auffassung nicht ein leukämisches Geschehen darstellt, sondern als „essentielle Knochenmarksinsuffizienz“ aufzufassen ist — ist, abgesehen von den perakut letal verlaufenden Fällen, recht häufig ein ausgetragenes gesundes Kind zu erwarten. Der letale Zusammenbruch der Knochenmarksfunktion pflegt bei den sog. akuten Leukämien erst nach der — sei es spontanen, sei es künstlich herbeigeführten — termingerechten oder vorzeitigen Ausstoßung der Frucht einzutreten. Die sich daraus ergebenden Folgerungen für die Frage der Interruptio wurden erörtert.

VI. Anwendung und Bedeutung der Blutübertragung im Kindesalter¹.

Von

H. A. Simon-Heidelberg.

Mit 14 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur.	312
Einleitung	324
I. Wirkungsweise und Schicksal des transfundierten Blutes	324
II. Die Bluttransfusion in der Behandlung von Blutkrankheiten des Kindes	332
III. Die Bluttransfusion in der Behandlung kindlicher Lungenerkrankungen	349
IV. Die Bluttransfusion in der Behandlung von Infekten und Infektionskrankheiten des Kindes	362
V. Die Bluttransfusion in der Behandlung von Ernährungsstörungen des Säuglings	384
VI. Die Blutübertragung in der Behandlung der kindlichen Nephritis	392
VII. Zwischenfälle und Schäden der Bluttransfusion beim Kind	395
VIII. Technik der Bluttransfusion beim Säugling und Kind	399
IX. Zusammenfassung	403

Literatur.

- Adams, Donald*: An accessory for the transfusion of infants and children. Boston med. J. **192**, Nr 26, 1256.
- Albers, H.*: Eisen bei Mutter und Kind. Leipzig: Thieme 1941.
- Altitzoglou*: Das Blutbild beim Icterus neonatorum familiaris gravis und seine diagnostische Bedeutung. Mschr. Kinderheilk. **58**, 329.
- Arnetzenius*: siehe *de Lange*.
- Ashby*: Schicksal der transfundierten roten Blutkörperchen. J. of exper. Med. **1919**, 280.
- Auffenberg*: Zur Behandlung der schweren Rachendiphtherie. Kinderärztl. Prax. **1934**, 97.
- Bakwin, Astroue and Rivkin*: Transfused blood in infants with severe malnutrition. Amer. J. Dis. Childr. **33**, Nr 3, 442—450 (1927).
- Bamberger, Arrie*: Blood transfusion in the new born. Illinois med. J. **39**, Nr 1, 27—28 (1921).
- Barabas, Zoltan*: Heilung der Erythrodermia, desquamativa Leiner mit Mutterbluteinspritzungen. Orv. Hetil. **69**, Nr 34, 822 (1925).
- Die Behandlung der Leinerschen desquamativen Erythrodermie mit Mutterblutinjektionen. Jb. Kinderheilk. **112** (III. F. **62**), H. 1/2, 44—46 (1926).
- Wert der Blutbehandlung bei Säuglingskrankheiten. Z. ärztl. Fortbilg **32**, 410.

¹ Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg (Leiter: Prof. Dr. *J. Duken*).

- Barack*: zit. nach *Stahl*: Neue Dtsch. Klinik **1940**.
- Barta*: Über Wert und Wirkungsmechanismus der Bluttransfusion. Fol. haemat. (Lpz.) **51**, 66.
- Bassen*: zit. nach *Wolf*: Erg. inn. Med. **60**, 72.
- Baumann, Walter*: Die Behandlung schwerer Ernährungsstörungen und infektiöser Erkrankungen mit Überpflanzungen von menschlichem Blut oder Einspritzungen menschlichen Serums. Mschr. Kinderheilk. **45**, 509 (1930).
- Bayer u. Mainka*: Über Antipyrese im Säuglingsalter. Kinderärztl. Prax. **9**, 139.
- Beck, A.*: Die Methodik der Bluttransfusion und die Vermeidung ihrer Gefahren. Erg. inn. Med. **30**, 150 (1926).
- Behn, Kurt*: Die durch Isoagglutinine und Isolysine bedingten Gefahren der Mischbluttransfusionen und die Möglichkeit ihrer Vermeidung. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **33**, 291.
- Behr*: Fortschritte in der Behandlung der bösartigen Diphtherie. Hippokrates **1941**, 1102. — Die Diphtherie. Erg. inn. Med. **52**, 160.
- Benedict, Hans*: Die Behandlung maligner Diphtherie mit Bluttransfusion. Klin. Wschr. **1932**, 1549—1550.
- Bercovitch et Bogdanova*: Transfusion du sang dans les troubles aigus de nutrition et de digestion chez les enfants du premier âge. Pédiatr. **1940**, Nr 1, 33—67.
- Bergel*: Die biologische Bedeutung des Fibrins als Schutz und Heilmittel des erkrankten Organismus und seine praktisch-therapeutische Verwendung beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 181.
- Berger u. B. Fincke*: Beiträge zur Behandlung der Säuglingsintoxikation. Mschr. Kinderheilk. **92**, 302.
- Bernheim-Karrer*: Über Icterus gravis beim Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **58**, 105.
- Bernheim, Bertram M.*: An emergency canula. Transfusion in a thirty-six-hour old baby suffering from melena neonatorum. J. amer. med. Assoc. **58**, 1007 (1912).
- Bessau*: Über enterale Infektion. Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Jena **1921**, 280. — Zur Frage des acetonämischen Erbrechens. Mschr. Kinderheilk. **49**, 89 (1931). — Über Hydrostase. Mschr. Kinderheilk. **57**, 162 (1933). — u. *Uhse*: Plasmatherapie der Exsikkose. Dtsch. med. Wschr. **1939**, 1405.
- Bettinotti u. Laurguia Escobar*: Bluttransfusion bei Melaena neonatorum. Rev. Especial. **2**, 481 (1927) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1928**, 624.
- Birk*: Über die Heilung einer aplastischen Anämie. Münch. med. Wschr. **1930**, 575.
- Blumberger, K.*: Die Bluttransfusion bei Behandlung innerer Krankheiten. Münch. med. Wschr. **1935**, 2033. — Behandlung der Bangschen Krankheit mit Bluttransfusion. Med. Klin. **1938**, 805.
- Boehncke, H.*: Über die therapeutischen Erfolge von drei verschiedenen Behandlungsmethoden der epidem. Meningitis. Z. Kinderheilk. **62**, 29—36 (1940).
- Böttner, A.*: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage Bluttransfusion (Citratblut) und Anaphylaxie. Dtsch. med. Wschr. **50**, Nr 19, 599 (1924).
- Bogdanow*: siehe *Bercovitch*.
- Boller, R.*: Die Bluttransfusion in der inneren Medizin. Erg. inn. Med. **45**, 531 (1933). — u. *Falta*: Über Bluttransfusionen in der inneren Medizin. Klin. Wschr. **1934**, 1159 u. 1188.
- Bonell, G.*: Beitrag zur Entstehung der akuten hämolytischen Anämie Typ Lederer. Z. Kinderheilk. **62**, 286 (1941). — Beitrag zur Kenntnis der sog. enteralen Säuglingsgrippe. Arch. Kinderheilk. **124**, 145. — Bluttransfusion und Allergielage. 47. Tag. Dtsch. Ges. Kinderheilk. Wien 1940. Mschr. Kinderheilk. **87**, 287 (1941). — Das Knochenmark bei der Lederer-Anämie. Z. Kinderheilk. **62**, 758 (1941). — La tecnica piu semplice della infusione e trasfusione di sangue. Clin. pediatri. **23**, 1—7 (1941). — Zur Ätiologie und Pathogenese der akuten hämolytischen Anämie. Klin. Wschr. **1942**, 944.
- Bratusch-Marrain u. Jos. Siegl*: Eine bewährte Methode zur Bluttransfusion beim Säugling. Kinderärztl. Prax. **4**, 38 (1939).
- Berhme, Th.*: Unsere Erfahrungen mit „Daucaran“. Kinderärztl. Prax. **1934**, 1.
- Breiter, Ch.*: Zur Technik der Bluttransfusion. Kinderärztl. Prax. **10**, 493 (1939).

- Breitner*, Die Bluttransfusion. Wien: Springer 1926.
- McBroom, W. T.*: Blood transfusion in the treatment of bronchial asthma. *Canad. med. Assoc. J.* **17**, Nr 4, 426—427 (1927).
- Bruce, James*: Transfusion in infancy. *South. med. J.* **20**, Nr. 7, 515—518 (1927).
- Bürger, Max*: Über Verwandtenbluttransfusion. *Ther. Mschr.* **35**, 386, 425.
- Bürkle de la Camp*: Bluttransfusion bei Allgemeininfektion. *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, 433.
- Cainer, J.*: Blood transfusion in haemorrhagic disease of the newborn. *Brit. med. J.* **1927**, Nr 3473, 162.
- Cammerer*: Behandlung der Meningitis epidemica mit Prontosil, Albucid und Eubasinum. *Dtsch. med. Wschr.* **1939**, 1568.
- Carlton, C. Hope*: Blood transfusion in children's practice. *Lancet* **211**, Nr 17, 850—852 (1926).
- Del Carril u. Larguia*: Die Bluttransfusion bei der Behandlung der Bronchopneumonien des Säuglings. *Semana méd.* **1939 I**, 1439—1452 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1940**, 345.
- Catel*: Bemerkungen zu den Erkrankungen an Diphtherie in Leipzig. *Dtsch. med. Wschr.* **1934**, 424.
- Choremis*: siehe *Opitz*.
- Chteinberg, L. D.*: Sur quelques indices de la transfusion du sang chez les enfants. *Pédiatr.* **1939**, Nr 5, 23—28 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1940**, 106.
- Chvarzbourg, P. G.*: Traitement des troubles aigus de nutrition par les hémotransfusions. *Pédiatr.* **1941**, Nr 3, 31—84 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1942**, 336.
- Clausen, Johs.*: Studies on the effect of intraperitoneal blood transfusion. *Acta paediatr.* (Stockh.) **27**, 24—33 (1939).
- Codounis, Antoine*: Contribution à l'étude de la transfusion sanguine. *Paris méd.* **1939 II**, 121—125.
- Cole, W. C. C., and J. C. Montgomery*: Intraperitoneal blood transfusion. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 497—510 (1929) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1930**, 363.
- Corelli, F.*: Transfusion von Blut, das nach einer neuen Methode konserviert ist. *Klin. Wschr.* **1939**, 716—720.
- Blutübertragungen mit konserviertem Blut. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1940**, 334—341.
- Cross, G. Kerr*: Report on blood transfusion work seen in the hospital for sick children. Toronto, Canada. *Brit. J. Childr. Dis.* **21**, Nr 247/249, 173—182 (1924).
- Csappo, I.*: Bedeutung der Mittelohrentzündung und Mastoiditis im Säuglingsalter vom pädiatrischen Standpunkt aus. *Arch. Kinderheilk.* **109**, 209.
- Dahm u. Plum*: Über die Beziehung zwischen Vitamin K und der hämorrhagischen Diathese des Neugeborenen. *Klin. Wschr.* **1940**, 853.
- Debler*: Ein sporadischer Fall einer hochgradigen Anämie nach vorausgehendem schwerem Ikterus. *Z. Kinderheilk.* **59**, 198.
- Dimmel, H.*: Bluttransfusion bei maligner Diphtherie. *Med. Klin.* **1933 II**, 1578—1579.
- Dost*: Erfahrungen bei der Behandlung der Intoxikation mit großen Plasmatransfusionen. *Mschr. Kinderheilk.* **81**, 312 (1940).
- Dreyfuss-Sée*: siehe *Lesné*.
- Duniewicz, Max, and Helen Bruckman*: Intracardial transfusion. *Arch. of Pediatr.* **42**, Nr 2, 139—142 (1925).
- Duken, J.*: Diskussion. *Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. Karlsbad* 1925.
- Referat. *Med. Ges. Jena* 1928. *Münch. med. Wschr.* **1928**, 756.
- Beiträge zur Klinik der Vaccinationsencephalitis. *Z. Kinderheilk.* **50**, 292 (1931).
- Die klinischen Verlaufsformen der postprimären Lungentuberkulose im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* **39**, 344 (1931).
- Reiz und Giftempfindlichkeit im Ablauf der rheumatischen Infektion. *Z. Kinderheilk.* **59**, 385 (1938).
- Formen der enteralen Grippe im frühen Kindesalter. *Kinderärztl. Prax.* **1939**, 449.
- Die Pneumonie des Kindes. *Z. Kinderheilk.* **61**, 397 (1940).
- Eitrige Bronchitis, Peribronchitis und akute Bronchiektasen. *Ther. Gegenw.* **1940**, H. 11.
- Durando, E.*: Sulla transfusione del sangue in pediatria. *Pediatr. Medico prat.* **14**, 837 (1939) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1940**, 593.
- Dzialoszywsky*: Erfahrungen an 300 Bluttransfusionen. *Ther. Gegenw.* **2**, 203.

- Ebergény*: Über die Bedeutung der verborgenen Darmblutung bei Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. **81**, 133.
- Erlacher*: siehe *Schäffer*: Münch. med. Wschr. **1937**, 718.
- Eurén, Rolf*: Zur Behandlung von hämorrhagischen Zuständen bei Neugeborenen mit Bluttransfusion. Sv. Läkartidn. **1932**, 353—362 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1933**, 140.
- Falls, Frederik*: Blood transfusion by the citrate method in hemorrhages of the new-born. J. amer. med. Assoc. **80**, Nr 10, 678—680 (1923).
- Falta*: siehe *Boller*.
- Fanconi, G.*: Die primären Anämien und Erythroblastosen im Kindesalter. Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk. Würzburg 1936 — Mschr. Kinderheilk. **68**, 129.
— Die Sulfonamide in der Kinderheilkunde. Schweiz. med. Wschr. **1943**, H. 19/20, 590.
- Ferenic*: 43. Tag. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. 1932. Diskussionsbemerkung.
- Ferraro, F.*: Contributo alla transfusione sanguina in alcune malattie della prima infanzia. Ric. Clin. pediatri. **26**, 757—778 (1928) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1929**, 773.
- Fiala, Karl*: Erwachsenenblut als Heil- und Schutzmittel bei Scharlach und septischen Erkrankungen. Wien. med. Wschr. **1939**, 787—789.
- Flinn, Lewis*: Blood transfusion in anemie infants with pneumonia. Amer. J. Dis. Childr. **37**, 596 (1929).
- Fluch, F., u. B. Müller-Heß*: Die Bluttransfusion im Kindesalter. Technik und Indikation. Med. Welt **1940**, 1196—1199.
- Frazier, F. R.*: Direct transfusion of blood in acute hemorrhagic disease. J. amer. med. Assoc. **58**, 478 (1912).
- Freudenberg*: Diss. Heidelberg 1941.
- Freund, Hermann*: Die theoretischen Grundlagen der Bluttransfusion. Klin. Wschr. **1**, 1218 u. 1272.
— Die pharmakologische Wirkung des defibrinierten Blutes. Arch. f. exper. Path. **86**, 266; **88**, 39.
— Studien über das Fieber durch Blutzerfall und Bluttransfusion. Dtsch. Arch. klin. Med. **105**, 44 (1911).
- Furukawa, K.*: Experimentelle Untersuchungen zur chirurgischen Anämiebehandlung durch Autotransfusion von Blut. Klin. Wschr. **1**, 723.
- Fykwow, Asen*: Behandlung und Heilungsmöglichkeit der Sepsis im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **80**, 42—102 (1939).
- Gambourg, R. L., et A. T. Bogdanova*: Traitement de la pneumonie par la transfusion du sang chez les enfants. Pédiatr. **1939**, Nr 12, 67—73 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1941**, 172.
- Gantes, R.*: Transfusion bei Neugeborenen. Bol. an. Clin. obstétr. Univ. Chile **24**, 200—206 u. dtsh. Zusammenfassung 206 (1937) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1939**, 402.
- Gaupp, Vera*: Anaphylaktische Erscheinungen nach wiederholter Bluttransfusion bei einem Fall von Colisepsis. Mschr. Kinderheilk. **59**, 195—200 (1934).
- Georgi*: siehe *Heß*.
- De Geus*: siehe *Munk*.
- Gillotet*: siehe *Nové*.
- Gladstone, Sidney*: Iron in the liver and in the spleen after destruction of blood and transfusion. Amer. J. Dis. Childr. **44**, 81—105 (1932).
- Glanzmann, E.*: Die Chemotherapie der eitrigen Meningitis im Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. **1934**, H. 19/20, 587.
— Lehrbuch der Kinderheilkunde. Berlin: Springer 1942.
- Gloor*: Ein Fall von geheilter Myeloblastenleukämie. Münch. med. Wschr. **1930**, 1096.
- Goebel, F.*: Der Citratzusatz, eine Fehlerquelle beim hämolytischen Vorversuch vor Bluttransfusionen. Dtsch. med. Wschr. **51**, Nr 29, 1195.
— Über Bluttransfusionen beim Säugling und Kleinkind und deren Wirkungsweise. Z. Kinderheilk. **39**, 258—266 (1925).
— Über Antikörperbildung beim Säugling. Z. Kinderheilk. **53**, 358—365 (1922).
— Erkrankung der Atemwege. Mschr. Kinderheilk. **79**, 112.
- Göbel, Rudolf, u. Aug. Poggemann*: Ein Beitrag zur direkten Bluttransfusion. Dtsch. Z. Chir. **127**, 560—590 (1914).
- Göppert*: 36. Tag d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. **1925**, S. 330.

- Görl, Paul*: Zur Frage der Bluttransfusion und der Lebensdauer transfundierter Erythrocyten. Dtsch. Arch. klin. Med. **151**, 311—317 (1926).
- Gorter, E.*, u. *Tj. Halbertsma*: Über die Anämiebehandlung bei Kindern mittels Bluttransfusion. Nederl. Mschr. Geneesk. **9**, Nr 11, 589—617 (1920) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1921**, 332.
- Über die Behandlung der Anämie bei Kindern mit subcutanen Blutinjektionen. Nederl. Mschr. Geneesk., N. F. **10**, Nr 2, 65—94 (1921) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1921/22**, 311.
- Goundobina, T. K.*: Bluttransfusionen bei toxischer Dyspepsie. Pediatr. **1938**, Nr 2, 42—44 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1939**, 257.
- Grävinghoff, W.*: Über Säuglingsanämie. Fortschr. Med. **42**, Nr 8, 97—98 (1924).
- Graßberger, A.*: Erfolge und Mißerfolge mit der Bluttransfusion an einem Provinzkrankenhaus. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **43**, 475.
- Groß*: Die Blutbehandlung der Anämie. Med. Klin. **1922**, 1085.
- Grosser*: Über Pneumonien und Pneumonienkrankungen im Säuglingsalter. Mschr. Kinderheilk. **39**, 40 (1928).
- Klinik der sekundären Masernpneumonie. Jb. Kinderheilk. **138**, 200 (1933).
- Grundler*: Die Behandlung schwerer Ernährungsstörungen des Säuglingsalters mit Blutüberpflanzungen. Kinderärztl. Prax. **11**, 317—321 (1940).
- Grünthal, P. S.*: Beeinflussung der diabetischen Hyperglykämie durch Bluttransfusionen. Dtsch. med. Wschr. **47**, Nr 4, 97—98 (1921).
- György, Ede v.*: Bluttransfusion im Kindesalter im Verlaufe von verschiedenen Erkrankungen. Orv. Hetil. **1930 I**, 166—168 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1930**, 442.
- György, Eduard v.*: Die Anwendung der Bluttransfusion im Kindesalter bei verschiedenen Erkrankungen. Jb. Kinderheilk. **128**, 420—427 (1930).
- Die Rolle der Mastoiditis in der Säuglingsheilkunde. Arch. Kinderheilk. **107**, 28; **108**, 13.
- György, P.*, u. *E. Witebsky*: Anaphylaxie durch Bildung von Serum-Isoantikörpern nach wiederholter Bluttransfusion gruppengleichen väterlichen Blutes. Münch. med. Wschr. **1929 I**, 195—197.
- Habelmann*: Die Lebensdauer transfundierter Leukocyten. Klin. Wschr. **1940**, 904.
- Hacker, Ed.*, u. *G. Garcia Oliver*: Über Citratbluttransfusion. Mschr. Kinderheilk. **57**, 113—122 (1933).
- Häßler*: Über die Behandlung der Poliomyelitis ant. ac. mit Rekonvaleszentenserum. Klin. Wschr. **1934**, 1249.
- Halbertsma, Tj.*: Ein Fall von Anämie bei Zwillingen, wobei das eine Kind mit Bluttransfusion, das andere mit Arznei behandelt wurde. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **65 II**, Nr. 15, 1837—1841 (1921).
- Bluttransfusion bei Kindern mit schwerer Anämie. Diss. Leiden 1920 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1921**, 311.
- Über die Dosierung des Blutes bei Bluttransfusionen. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **66 II**, Nr 12, 1272—1275 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1923**, 173.
- Hallauer*: zit. nach *Pfaundler*: Münch. med. Wschr. **1938**, 425.
- Hansen*: Agglutininbildung bei Keuchhusten. Z. Kinderheilk. **60**, 181 (1939).
- Happ, W. M.*: Appearance of isoagglutinins in infants and children. J. of exper. Med. **31**, Nr 3, 313—334 (1920).
- Harriehausen*: Bluttransfusion bei Säuglingen. Berl. klin. Wschr. **57**, 41 (1920).
- Hartenstein*: Vorläufige Mitteilung über die Behandlung der Säuglingsintoxikation mit Campolon. Mschr. Kinderheilk. **73**, 163 (1938).
- Haßmann, K.*: Klinische und experimentelle Untersuchungen bei Melaena neonatorum. Arch. Kinderheilk. **121** (1940).
- Heilmeyer*: Erkennung und Behandlung der Anämien. Erg. inn. Med. **55**, 320 (1938).
- Handb. der inneren Medizin **2**. Berlin: Springer 1942.
- Heim*: Zur Bluttransfusion und Blutkonservierung. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1940**.
- Hempel, Erich*: Über die Bedingungen der Entstehungen der Bluttransfusionsschädigungen. Münch. med. Wschr. **72**, 2046.

- Hermann, H.*: Über die Behandlung der Sepsis mit Rekonvaleszenten-Bluttransfusion. Münch. med. Wschr. **1938**, 1748.
- Heß*: Über Isoagglutinine bei Neugeborenen. Dtsch. med. Wschr. **1921**, 241.
- Hirschfeld*: Die Bluttransfusion als Heilfaktor. Abh. Verd. u. Stoffwechselkrankh. **12**, H. 1 (1932).
- Hirßfeld*: Krankheitsdisposition und Gruppenzugehörigkeit. Klin. Wschr. **1924**, 2084.
- Die Konstitutionslehre im Lichte serologischer Forschung. Klin. Wschr. **1924**, 1180.
- Über die Konstitutionserologie im Zusammenhang mit Blutgruppenforschung. Klin. Wschr. **1927**, 1881.
- Hitti*: zit. nach *Lehndorff*: Erg. inn. Med. **52**, 611.
- Hitzler, Irma*: Beitrag zur Technik der Bluttransfusion im Säuglingsalter. Kinderärztl. Prax. **11**, 188—190 (1940).
- Hoche*: siehe *Moritsch*.
- Holschaw*: Arch. of Pediatr. **35**, 151 (1918).
- Holzer*: Ungewöhnlich starkes Agglutinin a_1 in einem A_2 -Blut. Münch. med. Wschr. **1938**, 363.
- Huber, J.*, et *Abricosoff*: Mode opératoire et technique de la transfusion du sang chez le nourrisson. Nourrisson **20**, 341—351 (1932) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1933**, 715.
- Hymanson, A.*: Transfusion and injection of blood in pediatrie partice. Arch. of Pediatr. **42**, Nr 7, 440.
- Ivenskaja, A. M.*, u. *M. Feldmann*: Ein Versuch der Bluttransfusion bei tuberkulösen Kleinkindern. Probl. Tbk. **1940**, Nr 7/8, 29—31 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1942**, 333.
- Jacobson*: Die Bluttransfusion bei Pyämie. Med. Klin. **1933**, 1714.
- Jagic*: Neuere in der Therapie der Blutkrankheiten. Münch. med. Wschr. **1932**, 542.
- Jampolskaja, S. M.*, et *E. Z. Kanevskaja*: Transfusion de sang dans la dyspepsie toxique. Pediatr. **1941**, Nr 3, 79—80 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1942**, 333.
- Jancu, A.*, u. *C. Oprisiu*: Die Bluttransfusion bei dystrophischen Säuglingen. Mschr. Kinderheilk. **74**, 209—215 (1938).
- u. *Domincowici*: Gonorrhische Polyarthrits bei einem 8monatigen Knaben als Komplikation einer Bluttransfusion. Mschr. Kinderheilk. **80**, 166—173 (1939) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1940**, 593.
- Jervell, Fr.*: Ein Fall von Melaena neonatorum mit Bluttransfusion behandelt. Norsk Mag. Laegevidensk. **82**, Nr 11, 778—783 (1921) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1922**, 334.
- Untersuchungen über die Lebensdauer der transfundierten roten Blutkörperchen beim Menschen. Acta microbiol. scand. **1**, H. 2, 155—185 u. H. 3, 201—244 (1924) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1925**, 856.
- Jodar, E.*: Tanning from ultraviolet irradiation brought out by blood transfusion. Amer. J. Dis. Childr. **58**, 1047—1049 (1939).
- Jones, Harald W.*: The amount of blood transfusion. A simple method to determine the doses for adults and children. Amer. J. med. Sci. **147**, Nr 4, 466—472 (1927).
- Joppich, G.*: Spezifische und unspezifische Behandlung der Poliomyelitis. Aus *Kleinschmidt*: Die übertragbare Kinderlähmung, S. 248. Leipzig 1939.
- Josserand*: siehe *Nové*.
- Junck*: Versuch einer medikamentösen Beeinflussung der akuten Gewichtsstürze. Mschr. Kinderheilk. **73**, 174 (1938).
- Kämmerer, H.*: Rasches Heilen nach gruppengleicher Bluttransfusion. Dtsch. med. Wschr. **1938**, 773.
- Über gruppenungleiche Bluttransfusion. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1940**, 325—334.
- Kaznelson*: Z. klin. Med. **87**, H. 1/2 (1919).
- Keller, H.*: 36. Tag. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. S. 329.
- Kepilä*: Acta paediatr. (Stockh.) **21**, 208 (1937).
- Kibler*: Die Erkrankungen an Kinderlähmung in Schwäbisch-Hall 1935. Münch. med. Wschr. **1937**, 91.
- v. Kiß*: Ist von der Bluttransfusion im Falle von diphtherischer Herzfunktionsstörung eine günstige Wirkung zu erwarten? Arch. Kinderheilk. **101**, 84.
- Kleinschmidt, H.*: Icterus neonatorum gravis. Klin. Wschr. **1930**, 1951.
- Die Rolle des Antitoxins bei der Entstehung, dem Verlauf und der Heilung der Diphtherieerkrankung. Dtsch. med. Wschr. **1934**, 779.

- Kleinschmidt*, Anfrage. Med. Welt **1937**, 1157.
- Die übertragbare Kinderlähmung. Leipzig 1939.
- Knauer*: Gehört die akute aseptische Meningitis zu den Encephalitisserkrankungen? Klin. Wschr. **1932**, 449.
- Die Bluttransfusion im Kindesalter. Beih. z. Arch. Kinderheilk. **1936**, H. 7.
- Knoepfelmacher*: 43. Tag. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. **1932**, 188.
- Knoll*: siehe *Schürch*.
- Koch, H.*: Chemotherapie der Meningitis epidemica. Dtsch. med. Wschr. **1940**, 848—849.
- Die Serumbehandlung der Diphtherie. Med. Klin. **1939**, 1206.
- Koenen, H. P. J.*, u. *J. M. M. Vonk*: Intraperitoneale Bluttransfusion. Mschr. Kinder-geneesk. **6**, 320—321 u. franz. Zusammenfassung 331 (1937) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1937**, 599.
- Kohl, H.*, u. *G. Seige*: Über den Wert der Bluttransfusion in der Behandlung der Miliartuberkulose. Mschr. Kinderheilk. **92**, 1.
- Kopka*: Zur Behandlung der Meningitis cerebrospinalis epidemica. Arch. Kinderheilk. **119**, 7 (1941).
- Koplik*: Proceedings of the american pediatrie society 1919 [Ref. in Arch. of Pediatr. **34**, 341 (1919)] — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1923**, S. 365.
- Kopp, W. A.*: Die Bluttransfusion in der Behandlung der Dekompensation. Nederl. Mschr. Geneesk. **15**, 415—441 (1929) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1930**, 289.
- Kosaka, Reiji*: Blood transfusion in the treatment of malnutrition. Jap. med. World **5**, 312 (1925) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1926**, 385.
- Krahulik, L.*, and *L. A. Koch*: Blood transfusion in discaes of infants and children. Amer. J. Dis. Childr. **39**, 34—44 (1930) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1930**, 264.
- Kramár, E.*, u. *Gyure*: Untersuchungen über die Immunobiologie der Lungenentzündung. Arch. Kinderheilk. **89**, 73 (1930).
- Krönig*: siehe *Wildegans*.
- Kubany*: Die Bluttransfusion. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1928.
- Kühl*: Schicksal und Wirkung transfundierten Blutes. Erg. inn. Med. **34**, 302.
- Experimentelle und klinische Untersuchungen über Bluttransfusion. Z. exper. Med. **45**, 581.
- Kühnke, F.*: Beobachtungen von hyperergischen Erscheinungen nach Transfusion gruppen-gleichen Blutes. Arch. Kinderheilk. **120**, 225—235 (1940).
- Kulin, László v.*: Über die Indikation der Bluttransfusion auf Grund pathologischen Blut-bildes. Arch. Kinderheilk. **109**, 174—178.
- Lamberts*: zit. nach *Opitz*: Klin. Wschr. **1925**, 2184.
- Landau, G. M.*: Über den Einfluß der Bluttransfusion auf die morphologischen und bio-chemischen Eigenschaften des Blutes. Sovet. Pediatr. **1936**, Nr 8, 22—25 u. franz. Zusammenfassung 163 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1937**, 19.
- De Lange*: Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Icterus familiaris gravior. Jb. Kinderheilk. **142**, 255.
- Kernikterus mit und ohne Erythroblastose. Jb. Kinderheilk. **145**, 273.
- u. *Arnetzenius*: Icterus familiaris gravior und Hydrops congenitus universalis fetus. Jb. Kinderheilk. **124**, 1.
- Langon, Mauricio*: Schwere Anämie bei einem Kinde. Heilung durch Bluttransfusion. Arch. lat.-amer. Pediatr. **14**, 319—323 u. 361 (1920) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1921**, 173.
- Larrabee, Ralph*: Transfusion in purpura hemorrhagica. J. amer. med. Assoc. **80**, Nr 12, 838 (1923) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1924**, 32.
- Lasarew*: siehe *Moltschanow*.
- Laurie, R. Douglas*: Melaena neonatorum trated by blood transfusion. Brit. med. J. **1921**, Nr 3145, 527.
- Leebron, J. D.*: Blood transfusion in malnutrition and infantile atrophie. N. Y. med. J. a. med. Rec. **117**, Nr 5, 298 (1923).
- Lehndorff*: Prognose und Behandlung der Blutungsübel im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **101**, 98.
- Die Erythroblastosenanämie. Erg. inn. Med. **50**, 568.
- Anaemia neonatorum. Erg. inn. Med. **52**, 611.

Leppo: siehe *Kepilü*.

Lesné, E., et Dreyfuß-Sée: Indication et technique de la transfusion sanguine chez le nourrisson. *Reu. franç. Pédiatr.* **7**, 1—22 (1931).

Levin, Oskar, u. N. Kartasevski: Die Bluttransfusion bei der eitrigen Allgemeininfektion. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1936**.

Lillie, G.: Blood transfusion of infants. *Med. J. Austral.* **1**, Nr 8, 238—240 (1928) — *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **1929**, 92.

Lindemann, Edw.: Simple syringe transfusion with special cannulas. A new method applicable to infants and adults. *Amer. J. Dis. Childr.* **6**, Nr 1, 28 (1913) — *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **1914**, 575.

Lindquist, E.: Nabelblutung bei einem Neugeborenen mit Bluttransfusion behandelt. *Zbl. Gynäk.* **52**, Nr 15, 961 (1928).

Löhr: Die Plasmatherapie. *M Schr. Kinderheilk.* **83**, 364.

— Zur Plasmabehandlung der Exsikkose. *M Schr. Kinderheilk.* **86**, 341.

Lövegren, Elis.: Erfahrungen und Studien über Melaena neonatorum. *Jb. Kinderheilk.* **78**, 249 (1913).

Loyd, E. I., and B. Schlesinger: Four cases of immuno-transfusion with remarks on the meth. *Arch. Dis. Childh.* **1**, 54.

Lowenburg, Harry: Blood transfusion via longitudinal sinus with report of cases. *Arch. of Pediatr.* **38**, 217 (1921) — *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **1921**, 231.

Ludwig: Zur Funktion des Blutdepots. *Z. exper. Med.* **80**, 36.

Lukáčz, Jos.: Indikationen und Technik der Bluttransfusion im Säuglings- und Kindesalter. *Orv. Hetil.* **1930 I**, 564—565 — *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **1930**, 600.

Mader: Über Encephalitis und Meningitis. *Arch. Kinderheilk.* **121**, 211.

Mahlo: Über Bluttransfusion. *Dtsch. med. Wschr.* **1939**, 1761.

Mainka: Beitrag zur Neugeborenenanämie. *Arch. Kinderheilk.* **120**, 40 (1940).

Mannheimer: zit. nach *Lehndorf*: *Erg. inn. Med.* **52**, 611.

Martinez, H., B. Paz u. R. F. Geser: Die Bluttransfusion auf intraperitonealem Wege. *Semana méd.* **1939 II**, 1260—1266 — *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **1941**, 40.

Mautner: Die Innervation der Venensperre der Leber. *M Schr. Kinderheilk.* **27**, 385.

De la Maza, V.: Die Bluttransfusion beim Säugling. *Arch. Hosp. Niñ. Rio* **3**, 1—22 (1922) — *Zbl. Kinderheilk.* **1933**, 286.

Mellinghoff: Ein Beitrag zur Frage der sog. Erythroblastose der Neugeborenen. *M Schr. Kinderheilk.* **85**, 70.

Metis, Felix: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung hämolysierten und unveränderten Blutes. *M Schr. Kinderheilk.* **29**, 199—206 (1924).

Meyer, L. F.: 36. Tag. d. *Dtsch. Ges. f. Kinderheilk.* S. 330.

Minot, A. S., Kath. Dodd and Ray Bryan: Chemical action of sodium citrate as a cause of certain transfusion reactions. *Amer. J. Dis. Childr.* **45**, 32—40 (1933).

Mischke, Hildegard: Zur Behandlung septischer Erkrankungen im frühen Kindesalter mit Bluttransfusionen. *Kinderärztl. Prax.* **6**, 145 (1935).

Mischler, G.: Der heutige Stand der chemotherapeutischen Behandlung der Gonorrhöe des Mannes. *Schweiz. med. Wschr.* **1943**, H. 19/20, 633.

Mittelstraß: Experimentelle und klinische Untersuchungen an Blutropftransfusionen. *Münch. med. Wschr.* **1939**, 570.

Möller: Die Behandlung der toxischen Diphtherie mit Bluttransfusionen und eiweißarmem Serum. *M Schr. Kinderheilk.* **61**, 43.

Moll, L., Schönbauer u. H. Maslowski: Über Bluttransfusionen im Säuglings- und Kleinkindesalter. *Wien. klin. Wschr.* **1932 II**, 1199—1204.

Molschanow, Lasarew u. Ossinowski: Contreindication de la transfusion du sang chez les enfants. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **1940**.

Morawitz: Über Bluttransfusionen. 36. Tag. d. *Dtsch. Ges. f. Kinderheilk.* **1925** S. 320.

Moritsch u. Hoche: Antikörpersteigerung als Wirkung der Bluttransfusion. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **40**, 8.

Moro: Diskussionsbemerkung. *M Schr. Kinderheilk.* **63**, 398 (1935).

Mosenthal u. Asch: zit. nach *Toussaint*.

- Mosozy*: Das Auftreten von Immuno-Isoantikörpern nach mehrmaliger Transfusion. *Klin. Wschr.* **1936**, 46.
- Msalowski*: siehe *Moll*.
- Müller, H.*: Poliomyelitis und Immunitätsschwankung. *Z. Kinderheilk.* **62**, 162.
- Müller-Heß*: Blutgruppenlehre und Bluttransfusion. *Dtsch. med. Wschr.* **1933**, 201.
- Munk u. Joh. d. Geus*: Bluttransfusion bei akuter lymphatischer Leukämie. *Nederl. Mschr. Geneesk.* **12**, Nr 8, 386 (1936) — Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **1925**, 307.
- Nassau*: Klinik der Säuglingspneumonie. *Z. Kinderheilk.* **41**, 413.
- Nasuitis, K.*: Über Auslösung von Zellvermehrungen durch Wundhormone bei höheren Säugetieren und beim Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 187.
- Nishimura, S.*: Experimentelle Studien über den Einfluß der Bluttransfusion auf den asphyktischen Neugeborenen. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **1939**, 537.
- Noll*: Behandlung der Meningokokkenmeningitis mit Bluttransfusionen. *Mschr. Kinderheilk.* **63**, 398 (1935).
- Nové, L.-Josserand u. Castell-Gillotet*: Die Bluttransfusion in der Behandlung der Bronchopneumonien der Säuglinge. *Zit. Münch. med. Wschr.* **1939**, 74.
- Ockel, G.*: 36. Tag. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. **1925**, 328.
- Die praktische Bedeutung der Bluttransfusion. *Fortschr. Med.* **44**, Nr 16, 705 (1926).
- Oehlecker*: Die Bluttransfusion. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1940.
- Oetker*: Zur Therapie der epidemischen Meningitis. *Mschr. Kinderheilk.* **85**, 375.
- Opitz, H.*: Die Behandlung kindlicher Anämien mit Bluttransfusionen. *Klin. Wschr.* **2**, Nr 9, 400 (1923).
- Zur Wirkungsweise der Bluttransfusionen. *Dtsch. med. Wschr.* **49**, Nr 4, 120 (1923).
- Über Blutregeneration bei Kindern, insbesondere bei Säuglingen. *Mschr. Kinderheilk.* **24**, 113 (1923).
- Wirkungsweise und Anwendung der Bluttransfusion bei Kindern. *Dtsch. med. Wschr.* **50**, 1248 (1924).
- Intraperitoneale Blutzufuhr als Substitutionstherapie bei kindlichen Anämien. *Klin. Wschr.* **3**, 784 (1924).
- Die Bluttransfusion in der Pädiatrie. 36. Tag. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. **1925**, 306.
- Die Bluttransfusion in der Pädiatrie. *Klin. Wschr.* **1925**, 2185.
- Die Immunotransfusion. 43. Tag. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. **1932**, 182.
- Poliomyelitis. *Kinderärztl. Prax.* **1938**, 203, 248.
- Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. *Handb. der Kinderheilkunde. Erg.-Bd. 1*, 203. Berlin: Springer 1942.
- u. *Konst. Choremis*: Untersuchung über den Urobilinstoffwechsel bei Kindern, insbesondere nach Bluttransfusionen und im Tierversuch. *Jb. Kinderheilk.* **115** (III. F. **65**), 23 (1927).
- u. *Karl Linke*: Eiweißabbaustudien nach Bluttransfusionen beim Menschen. *Biochem. Z.* **149**, 294 (1924).
- u. *Metis*: Zur Frage der intraperitonealen Bluttransfusion. *Jb. Kinderheilk.* **104**, 269.
- Pache*: Die Erythroblastose der Neugeborenen als Familienkrankheit. *Z. Kinderheilk.* **59**, 73.
- Pardo*: Die Bluttransfusion in der Kinderpraxis. *An. Acad. méd.-quir. españ.* **14**, 74 (1927) — Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **1929**, 323.
- Parkinson*: *J. P. Brit. J. Childr. Dis.* **1919** — Ref. in *J. amer. med. Assoc.* **72**, 1996 (1919).
- Peric, Leon*: Beobachtungen über Bluttransfusion bei Säuglingen. *Mschr. Kinderheilk.* **29**, 230 (1924).
- Peterson*: Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **1921**, 315.
- Pfaundler*: Erwägungen über Poliomyelitis. *Münch. med. Wschr.* **1938**, 425.
- Phélizot, G., et B. Tassovatz*: La transfusion sanguine comme traitement des bronchopneumonies graves de la première enfance. *Rev. franc. Pédiatr.* **8**, 695 (1932).
- Pietrusky*: Blutgruppenbestimmung. Berlin: Springer 1940.
- Blutgruppen und Bluttransfusion. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1940**.
- Plum u. Dahm*: Über die Beziehungen zwischen Vitamin K und der hämorrhagischen Diathese des Neugeborenen. *Klin. Wschr.* **1940**, 853.
- Poggemann, A.*: siehe *R. Göbell*.

- Pool*: Ann. Surg. **1915** — Ref. in Arch. of Pediatr. **1915**, 32.
- Pribram*: Versuch einer pharmakodynamischen Analyse der Bluttransfusion in der Hämotherapie. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **172**, 144.
- Pritthead, Eric*: A case of anaemia in a prematur infant treated by intraperitoneal injection of blood. Ref. Zbl. Kinderheilk. **1925**, 142.
- Priming*: Über die Beziehungen des Gasbrandbacillus zur Melaena neonatorum. Z. Kinderheilk. **61**, 626.
- Proleau, W.*: The technic of intravenous transfusion of blood in new born infants. J. of Pediatr. **11**, 568 (1937).
- Rajgorodskij, I. L.*, u. *E. M. Turtschina*: Klinische Materialien zur Anwendung der Bluttransfusion in der Pädiatrie. Vrač. Delo **17**, 381 u. engl. Zusammenfassung **1934**, 389 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1935**, 111.
- Reiche, A.*: Bluttransfusionen im Kindesalter. Fortschr. Med. **44**, Nr 5, 188.
- Reimold u. Kramer*: Über Behandlung septischer Infektionen im Kindesalter durch Bluttransfusionen. Klin. Wschr. **1927**, 7.
- Reißmann*: siehe *Heim*.
- r. Reuß*: Pathologie der Neugeburtsperiode. Handb. d. Kinderheilk. Erg.-Bd. **1**. Berlin: Springer 1942.
- Rietschel*: Die Diphtherie-Heilserumbehandlung in der Praxis. Münch. med. Wschr. **1933**, 1927.
- Rohmer, P.*, et *B. Tassovatz*: Les indications de la transfusion sanguine dans les différentes formes de bronchopneumonie du premier âge. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **32**, 565 (1934). — Le traitement de la broncho-pneumonie du premier âge par la transfusion du sang. Rev. franç. Pédiatr. **11**, 137 (1935).
- Rohr*: Das menschliche Knochenmark. Leipzig 1940.
- Rominger*: Die sekundäre Anämie im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **68**, 156.
- Roth, F.*, u. *J. Schumacher*: Über die Ursache der fieberhaften Spätreaktionen nach Bluttransfusionen. Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 675.
- Rothmann, Ph.*: Blood transfusion in children. California Med. **34**, 176 (1931).
- De Rudder*: Die akuten Zivilisationsseuchen. Leipzig: Thieme 1934.
- Säckel*: Kreislaufsystem und zirkulierende Blutmenge. Jb. Kinderheilk. **136**, 33 (1932). — Die Pneumonie der ersten beiden Lebensjahre. Jb. Kinderheilk. **136**, 220 (1932). — Erfolge mit Bluttransfusion bei maligner Diphtherie. Med. Klin. **1935**, 1603.
- Sanberg, Ivar*: Behandlung von Melaena neonatorum durch Blutübertragung. Sv. Läkartidn. **24**, Nr 49, 1443 (1927) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1928**, 769.
- Sansby, J. Martin*: Intraperitoneal transfusion of citrated blood. The affect of an intraperitoneally produced plethora an the hemopoetic activity of the new born marrow. Amer. J. Dis. Childr. **30**, Nr 5, 659.
- Saryceva, A. S.*: Ist die Bluttransfusion bei fortschreitender Tuberkulose der Kinder kontraindiziert? Probl. Tbk. **1940**, Nr 7/8, 32 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1942**, 333.
- Saxl*: Icterus gravis und kongenitale Anämie. Jb. Kinderheilk. **148**, 271.
- Schäfer, K. H.*: Die Wirkung der Bluttransfusion auf das rote Blutbild des Kindes. Jb. Kinderheilk. **150**, 5, 267 (1938).
- Schäfer, Wilh.*: Über Bluttransfusion im Kindesalter und das Verhalten der roten Blutkörperchen sowie des Hämoglobinwertes nach der Transfusion. Wien. klin. Wschr. **1935 II**, 1265.
- Schäffer, W.*: Behandlung septischer Krankheitszustände des Kindesalters mit Bluttransfusionen. Münch. med. Wschr. **1937**, 718.
- Schiff*: Blutgruppenlehre und Bluttransfusion. Dtsch. med. Wschr. **1935**, 199.
- Schilling*: Direkte, indirekte und Konserven-Bluttransfusion. Erg. inn. Med. **59**, 284 (1940).
- Schlegel, Martin*: Empyembehandlung und Bluttransfusion. Mschr. Kinderheilk. **64**, 329 (1936).
- Schmidt, H.*: Zur Erklärung der gruppengleichen Transfusionsschäden. Med. Klin. **1942**, Nr 45, 1.
- Schmitt, Karl*: Über erweiterte Indikation zur intravenösen Bluttransfusion im Säuglingsalter. Klin. Wschr. **5**, 21.
- Schmitt, W.*: Bluttransfusion bei Meningokokken-Meningitis. Dtsch. med. Wschr. **1936**, 881.

- Schönbauer*: siehe *Moll*.
- Schottmüller*: Zur Therapie des Typhus abdominalis. Münch. med. Wschr. **1926**, 1735.
- Die Behandlung der Poliomyelitis mit Bluttransfusion von Rekonvaleszentenblut. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 43.
- Schürch, Willenegger* u. *Knoll*: Blutkonservierung und Transfusion von konserviertem Blut. Wien: Springer 1942.
- Schulten*: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig: Thieme 1939.
- Schulz, W.*: Die Bedeutung der Serumtherapie des Scharlachs mit Einschluß der Bluttransfusion. Münch. med. Wschr. **1931**, Nr 26.
- Sée*: siehe *Lesné*.
- Seggel*: Zur Frage der Bedeutung der Untergruppen für die Transfusionspraxis. Klin. Wschr. **1938**, 17.
- Sellek y A. Azzi*: Über Schädigungen durch Bluttransfusionen. Arch. Med. infant. Hosp. Garcia **3**, 704 u. dtsh. Zusammenfassung 709 (1934) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1935**, 184.
- Sidbury J. Buren*: Transfusion through the umbilical vein: case report. South. med. J. **16**, 676 (1923) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1924**, 261.
- Transfusion in infancy and children. Rev. of five hundred and fifty cases. J. amer. med. Assoc. **89**, 855 (1927).
- Siegel, Josef*: Die Bluttransfusion im Kindesalter. Wien. klin. Wschr. **1934**, 1360.
- Über die Pneumonie im Kindesalter. Wien. klin. Wschr. **1938 I**, 141.
- Beitrag zur Behandlung akuter entzündlicher Erkrankungen mit Erwachsenenblut. Kinderärztl. Prax. **9**, 146 (1938).
- Simon, H. A.*: Über das Wesen lobärer Pneumonien allergischen und nichtallergischen Grundcharakters. Z. Kinderheilk. **59**, 600.
- Über Wesen und Behandlung der lobären, nichteroupösen Pneumonie im Kindesalter. Ther. Gegenw. **1940**, H. 4, 1.
- Rekonvaleszentenblut bei Meningokokken-Meningitis. Kinderärztl. Prax. **1941**, 289.
- Sineck*: Bluttransfusion bei septischen Erkrankungen und Colitis ulcerosa. Med. Klin. **1934**, 368.
- Soresi, A. L.*: Hemorrhagic conditions in children, pathology, etiology, treatment. Arch. of Pediatr. **30**, Nr 4, 452 (1913).
- Speransky, G.*: Versuche, die Sepsis bei Neugeborenen und Kindern der ersten Lebensmonate durch Hämotherapie zu beeinflussen. Jb. Kinderheilk. **128**, 95.
- Stahl*: Die Bluttransfusion als Mittel zur ther. Umstimmung. Breslau 1937.
- Die Bluttransfusion. Neue Dtsch. Klinik **17** (7. Erg.-Bd.) (1940).
- Stodtmeister*: Die biologische Bedeutung der Knochenmarkshyperplasie bei aplastischer Anämie und verwandten aregeneratorischen Knochenmarkszuständen. Klin. Wschr. **1940**, 1029.
- u. *Büchmann*: Myeloblastenleukämie und myeloblastische Reaktion. Klin. Wschr. **1941**, 475.
- — Über essentielle Knochenmarksinsuffizienz. Klin. Wschr. **1942**, 729.
- Stransky*: Beiträge zur klinischen Hämatologie im Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **64**, 13.
- Surine, N. E.*: Transfusion du sang dans le melaena neonatorum vera. Vestn. Chir. **59**, 560 (1940). — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1940**, 325.
- Svastits, Paul*: Über intraperitoneale Bluttransfusion bei Erkrankungen im Säuglingsalter. Kinderärztl. Prax. **6**, 51 (1935).
- Swains*: zit. nach *Opitz*: Klin. Wschr. **1925**, 2184.
- Tassovatz, B.*: Le traitement de la broncho-pneumonie du premier âge par la transfusion du sang. Nourrisson **25**, 358 (1937).
- La bronchite capillaire et son traitement par la saignée et la transfusion du sang. Nourrisson **26**, 288 (1938).
- et *E. Schneegans*: La transfusion sanguine dans les traitements du choléra infantile. Rev. franç. Pédiatr. **10**, 599 (1934).
- Thoenes*: Über Icterus neonatorum gravis. Mschr. Kinderheilk. **65**, 225.
- Thomson, Magnus*: Blood transfusion in the malnutrition of infancy. Arch. Dis. Childr. **10**, 109 (1935).
- Torii, Takeo*: Experimentelles und Klinisches über die Bluttransfusion. Mitt. med. Fak. Kyushu, Fukuoka **7**, 137 (1923).

- Toussaint, H.*: Die Indikation zur Bluttransfusion in der inneren Medizin und ihr therapeutischer Erfolg. *Z. klin. Med.* **136**, 439—467 (1937).
- Turell, Robert*: Transfusion of blood from artificially immunized donor in the treatment of chronic bacillary dysentery. *J. Labor. a. clin. Med.* **25**, 706 (1940) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1942**, 610.
- Uhse, W.*: Die Plasmatherapie. *M Schr. Kinderheilk.* **83**, 376.
- Unger, Lester*: Precautions necessary in the selection of a donor for blood transfusion. *J. amer. med. Assoc.* **76**, 9 (1921).
- Urban, Norbert*: Klinische Erfahrungen mit der Transfusion konservierten Blutes beim Säugling. *M Schr. Kinderheilk.* **89**, 1—9 (1941).
- Valledor, T., u. G. Mendoza*: Die frühzeitige Bluttransfusion bei der Behandlung der akuten Darmtoxinfektion des Säuglings. *Bol. Soc. cub. Pediatr.* **2**, 399 (1930) — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1931**, 272.
- Vera, Alberto*: Transfusion von Citratblut. Technik ohne Assistenten. Vorweisung einiger Stücke unserer Ausrüstung. *Semana méd.* **1939 II**, 46 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1940**, 397.
- Verchovich, F. P.*: 1100 transfusions du sang chez les enfants. *Pédiatr.* **1939**, Nr 5, 23 — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1940**, 106.
- Viethen*: Klinische und röntgenologische Lungenuntersuchungen masernkranker Kinder. *Klin. Wschr.* **1931**, 2072.
- Vinzent, B.*: Blood transfusion in infants by means of glass tubes. *Amer. J. Dis. Childr.* **1**, 376 (1911). — Ref. Zbl. Kinderheilk. **1912**, 364.
- Vogel*: zit. nach *Wolf*: *Erg. inn. Med.* **60**, 72.
- Vogt*: Anfrage. *Med. Welt* **1937**, 1157.
- Voß, Ernst A.*: Zur Behandlung der schweren Säuglingsintoxikation. *Kinderärztl. Prax.* **1939**, 393.
- Technik der intravenösen Injektion. *Kinderärztl. Prax.* **1939**, 457.
- Die Behandlung der expiratorischen Dyspnoe bei Erkrankungen der unteren Luftwege. *Ther. Gegenw.* **1940**, H. 7, S. 1.
- Inverse Anaphylaxie beim Menschen, zugleich ein Beitrag zur Problematik der Überempfindlichkeitserscheinungen beim Menschen. *Z. Kinderheilk.* **59**, 612.
- Watz*: siehe *Wetzel*.
- Weber*: Blutübertragung bei otogener Allgemeininfektion. *Z. Hals- usw. Heilk.* **37**, 425.
- Weck, W.*: Zur Transfusionsbehandlung mit kleinen Mengen Citratblut. *Dtsch. med. Wschr.* **47**, 1260 (1921).
- Wells, G.*: Die chemischen Anschauungen über die Immunitätsvorgänge. Jena 1932.
- Weston, William jr.*: The effect of blood transfusion in pneumococcus type III pneumonia and septicemia. *Arch. of Pediatr.* **44**, 378 (1927).
- Wetzel, Ulrich*: Das Verhalten der Blutmenge bei Blutübertragungen. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 456.
- u. *Maria Watz*: Anzeigestellung zur Blutübertragung in der inneren Medizin. *Med. Klin.* **1939**, 1541 u. 1573.
- Wiethel, C., u. R. Waldapfel*: Otogene Sepsis behandelt mit Bluttransfusion nach Vac. cination des Spenders. *M Schr. Ohrenheilk.* **59**, 476 (1925).
- Wildegans, H.*: Die Todesfälle nach Bluttransfusion. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 2031.
- Kriegschirurgische Erfahrungen im polnischen Feldzug. *Dtsch. med. Wschr.* **1940**, 343.
- u. *H. Krönig*: Der Einfluß der Bluttransfusion auf die Blutbildung im Knochenmark. *Med. Klin.* **1940**, 353.
- Wilke*: Alte und neue Wege in der Behandlung der Toxikose. *Arch. Kinderheilk.* **103**, 1.
- Willenegger*: siehe *Schürch*
- Willi*: Die Behandlung der Melaena vera und der Nabelblutungen des Neugeborenen mit Vitamin K. *Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk.* **1940**.
- Wiskott*: Klinik und Systematik der frühkindlichen Lungenentzündung. Berlin: Karger 1932.
- Witebsky, E.*: siehe *György*.
- Wolf, J.*: Die fetalen Erythroblastenkrankheiten. *Erg. inn. Med.* **60**, 72 (1941).
- Wolf, Willi*: Die Behandlung der Melaena neonatorum. *Münch. med. Wschr.* **1942 I**, 469.
- Wolff, Joachim*: Bluttransfusion und Rachitis. *M Schr. Kinderheilk.* **76**, 30 (1939).

Wolpers u. Ruska: Strukturuntersuchungen zur Blutgerinnung. Klin. Wschr. **1939**, 1077, 1111.

Wright: zit. nach *Stahl*: Die Bluttransfusion als Mittel zur ther. Umstimmung. Breslau. *Yllpö*: zit. nach *Lehndorff*: Erg. inn. Med. **52**.

— Handb. der Kinderheilkunde. Erg.-Bd. **1**, 96 (1942).

Zenker u. Rive: Über die Lebensfähigkeit des konservierten Blutes. Arch. f. Chir. **200**, 115.

Zielke: Fortschritte auf dem Gebiet der Bluttransfusion. Klin. Wschr. **3**, 1868.

Einleitung.

Mit der Entdeckung der Blutgruppen um die Wende des Jahrhunderts erfuhr die Bluttransfusion und ihre Anwendung in den verschiedenen Gebieten der Medizin eine entscheidende Beeinflussung. In den folgenden Jahrzehnten wurde die Blutübertragung von gruppengleichem Blut zu einer der wichtigsten Behandlungsmethoden der gesamten modernen Therapie. Es lag in der Natur der bisherigen Entwicklung, daß in erster Linie in der Chirurgie und Frauenheilkunde in ganz anderem Maße als bisher die Transfusion zur Bekämpfung akuter Blutverluste herangezogen wurde. Verhältnismäßig spät wandten sich die innere Medizin und nach ihr die Kinderheilkunde der Bluttransfusion zu. Die Gründe müssen neben den technischen Schwierigkeiten, die sich dem Nichtchirurgen boten, in der Tatsache gesehen werden, daß in diesen Gebieten der Heilkunde sich damals überhaupt keine Anwendungsmöglichkeiten für die Blutübertragung ergaben. Die einzige Ausnahme bildete die perniziöse Anämie, bei der wenigstens von einem Teil der Internisten die Durchführung der Transfusion gefordert wurde.

1914 führte *Poggemann* und *Göbell* die ersten Transfusionen bei anämischen Kindern durch. 1920 berichtete dann *Harriehausen* über gute Erfahrungen in der Behandlung sekundärer Anämien. 1923 folgten die ersten großen Veröffentlichungen von *Opitz*. Erst auf Grund dieser Erfahrungen aus der Breslauer Klinik wurde die Bluttransfusion und ihre Verwendung Allgemeingut der deutschen Kinderheilkunde. Zwei Tatsachen haben weitere Voraussetzungen für die Ausbreitung der Behandlung mit Blutübertragungen im Kindesalter geschaffen. Die Eröffnung der Spender- und Empfängervenen erübrigte sich, da an Stelle der Sectio venae, die vor allem beim Kind oft auf unüberwindliche Schwierigkeiten stieß, die Verwendung von Kanülen getreten war und außerdem gleichzeitig die direkte Transfusion abgelöst wurde durch die indirekte Methode, bei der das transfundierende Blut mit Hilfe von Natriumcitrat ungerinnbar gemacht werden konnte.

I. Wirkungsweise und Schicksal des transfundierten Blutes.

Eine der wesentlichsten Fragen im Zusammenhang mit der Blutübertragung ist die nach dem Schicksal der roten Blutkörperchen. Aus ihrer Beantwortung ergibt sich die Klärung der Frage, inwieweit es sich bei der Transfusion um eine Substitution und inwieweit es sich um eine reine Reizwirkung handelt.

Die Lebensdauer der Erythrocyten errechnet *Ashby* mit 8–16 Wochen, indem er nach Übertragung von 0-Blut an einen A-Empfänger in diesem „Mischblut“ die Anwesenheit nichtagglutinierter Blutkörperchen mit Hilfe eines Anti-A-Serums feststellte und so die übriggebliebenen 0-Blutkörperchen bestimmen konnte. Unter Zuhilfenahme der M- und N-Faktoren läßt sich die Agglutinations-

methode wesentlich verfeinern, womit die Aufstellung genauerer Ergebnisse erzielt wird. *Willenegger* prüfte die Lebensdauer transfundierter Erythrocyten, indem er an Stelle von Agglutininen normale Isohämolysine zur Auflösung der Erythrocyten des Empfängers verwendete. Im konservierten Blut konnten so die Spenderblutkörperchen noch nach 80—120 Tagen nachgewiesen werden. Hierbei ergab sich, daß mit kurz konserviertem Blut — dies entspricht im wesentlichen dem von uns verwendeten Citratblut — Blutkörperchen übertragen werden, deren Lebensdauer im Empfängerorganismus fast ebensolange anzusetzen ist wie die körpereigenen. *Goerl* prüfte *Ashbys* Methode nach und fand dabei unerhebliche Abweichungen. Mittels der Agglutinationsmethode untersuchte auch *Jervell* die Lebensdauer transfundierter roter Blutkörperchen, wobei er allerdings völlig wechselnde Werte erhob. Während in der Regel eine Lebensdauer von 1—2 Monaten nachweisbar war, gingen in anderen Fällen die Blutkörperchen schon nach Stunden zugrunde. *Bakwin* beobachtete nach der Transfusion keine Änderung der Serumproteinkonzentration und nimmt deshalb an, daß die injizierten Plasmaproteine zusammen mit der Plasmaflüssigkeit die Blutbahn des Rezipienten rasch verlassen, die Blutkörperchen dagegen im Kreislauf bleiben. *Torii* ersetzte bei völlig entbluteten Kaninchen die gesamte Blutmenge durch Citratblut. Die transfundierten Erythrocyten waren 30 Tage oder länger im kreisenden Blut nachweisbar. *Duken* schlug vor, die Lebensdauer transfundierter Erythrocyten dadurch zu prüfen, indem man Blutkörperchen von 0,009 mm, wie sie bei Blausüchtigen gefunden werden, verwendet.

Opitz vertritt den Standpunkt, daß es sich bei jeder Transfusion um eine Transplantation körperfremden Gewebes handelt, wobei allerdings noch andere Momente eine wesentliche Rolle spielen. Für eine tatsächliche Substitution spricht das sprunghafte Ansteigen von Erythrocyten und Hämoglobinwerten. Vergleichende Untersuchungen über die Einwirkung von unverändertem und hämolysiertem Blut auf den Blutstatus bei Tieren stellte *Metis* an. Die Injektion beider Blutarten müßte, wenn es sich bei der Transfusion lediglich um eine Reizwirkung handelt, den gleichen Effekt haben, da der Reiz in jedem Falle durch zerstörte Erythrocyten ausgeübt wird. Nach intravenöser Injektion von Citratblut ließen sich jedoch die zugeführten Erythrocyten und die somit erfolgte Verbesserung des Blutstatus sofort nachweisen, während nach hämolysiertem Blut selbst nach Wochen nicht annähernd die gleichen Erythrocytenwerte erreicht wurden. Eine Substitution erscheint auf Grund all dieser Untersuchungen also höchst wahrscheinlich. *Schäfer* untersuchte Hämoglobin, Erythrocyten und Reticulocyten fortlaufend. Die Hauptwirkung der Transfusion stellte sich nach 24 Stunden ein, um innerhalb von 14 Tagen wieder auf den Ausgangswert abzusinken. *Heim* gelang mit *Reißmann* der Nachweis, daß durch konserviertes Blut der Sauerstoffbedarf entbluteter Hunde restlos gedeckt und darüber hinaus von den zugeführten roten Blutkörperchen die biologische Funktion voll übernommen wurde.

Auch *Bürger* sieht in jeder Transfusion eine Transplantation, bei der das Transplantat lange Zeit erhalten bleibt. Stoffwechseluntersuchungen, die sich auf die Bilirubinwerte des Serums, den Eiweißstoffwechsel und das Verhalten des respiratorischen Gaswechsels in unmittelbarem Anschluß an die Transfusion erstrecken, bestätigen diese Ansicht. Das Verhalten des Blutbilirubins ergab

keinen Zusammenhang zwischen Absinken der Bilirubinwerte und Größe bzw. Menge der durchgeführten Transfusion. *Opitz* untersuchte gemeinsam mit *Choremis* an blutgesunden Kindern die Urobilinausscheidung nach Transfusion und fand ebenfalls keine wesentliche Steigerung. Bei störungsfreien Verläufen der Transfusionen bleiben nach *Bürger* die Stickstoffwerte konstant. *Opitz* stellte Rest-N-Untersuchungen an, die lediglich kurz nach der Transfusion einen Anstieg ergaben. Später wurden die Werte rasch normal. Bei einem Zerfall der Erythrocyten müßten sich die Rest N-Werte erhöhen. Der respiratorische Gaswechsel ergab weder sofort nach der Blutübertragung oder später eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs. Ebenso bleibt der Grundumsatz nach der Transfusion gleich, zum mindesten tritt keine erhebliche Änderung ein.

Wenn auch die Untersuchungen klinischer und experimenteller Art kein ganz einheitliches Bild ergeben, so kann eine tatsächlich erfolgende Substitution von Blutkörperchen heute nicht mehr bestritten werden. Unsere eigene Erfahrung, die wir an Hand eines umfangreichen klinischen Materials erworben haben, entspricht den erwähnten Untersuchungsergebnissen. Jede Transfusion stellt eine tatsächliche Substitution dar, bei der neben Blutkörperchen noch eine Reihe anderer funktionswichtiger Stoffe übertragen werden. Die Beobachtungen am Krankenbett, vor allem auch bei Säuglingen, zeigen immer wieder die schlagartige Änderung nach der Transfusion. Schon während des Eingriffs ändern sich Aussehen, Atmung und Zustand der erkrankten Kinder so auffallend, daß dies nur durch die Zufuhr funktionstüchtiger lebender Blutzellen erklärt werden kann.

Von *Freund* wurde in sehr gründlichen Untersuchungen über die Transfusionswirkung klargestellt, daß, ebenso wie eine wechselnde Empfindlichkeit verschiedener Patienten für ein gleiches pharmakologisches Substrat feststeht, auch für die Transfusionswirkung die jeweilige Empfindlichkeit des Empfängers maßgebend ist. Ob es sich im Einzelfall um eine vorwiegende Substitution bei gleichzeitiger Schonung der blutbildenden Organe oder aber um eine wechselnd heftige Reaktion des darniederliegenden bzw. blockierten Knochenmarks handelt, ist in dem einen oder anderen Sinne eindeutig meist nicht zu entscheiden. Neben Empfindlichkeit des Patienten und „Wirkungsstärke“ des Blutes (*Freund*) spielen auch hier eine Fülle anderer Faktoren eine wesentliche Rolle.

Goebel behandelte Säuglinge und Kleinkinder mit Transfusionen und vertrat auf Grund seiner Beobachtungen, ohne die Substitution abzulehnen, die Ansicht, daß durch Transfusion ein erheblicher Reiz auf die Regeneration bewirkt wird. Bei Säuglingsanämien stellte er bei wiederholten Transfusionen eine sehr rasche Besserung der Hämoglobinwerte fest, während die Erythrocyten schnell absanken. Erst nach Tagen traten neue hämoglobinreichere Erythrocyten auf. Das Wesen des Behandlungserfolges sieht *Goebel* darin, daß transfundierte Erythrocyten die volle Funktion der körpereigenen Blutkörperchen zunächst übernehmen, später aber außerdem eine vermehrte und verbesserte Blutregeneration einsetzt, in deren weiterem Verlauf es zur völligen Heilung kommt.

Die Reizwirkung der Transfusion beruht in erster Linie in der stimulierenden Wirkung des übertragenen Eiweißes auf die Funktion der verschiedenen Körperzellen. *Stahl* wies im Zusammenhang mit der erzielten Umstimmung auf die Zweiphasigkeit dieses Vorganges hin. Von der akut einsetzenden Reizwirkung muß bei der Transfusion eine protrahiert auftretende Beeinflussung unterschieden werden.

Ob die akute Wirkung auch bei solchen Transfusionen vorhanden ist, die ohne jede wahrnehmbare äußere Reaktion verlaufen, wird von einigen Autoren bezweifelt. *Zielke* vertritt die Ansicht, daß der reine Ersatzwert des Blutes bei reaktionsloser Transfusion am höchsten ist.

Diese Doppelwirkung, Substitution *und* Reiz, wird von der überwiegenden Zahl der Autoren heute als das wesentliche Moment jeder Transfusion angesehen. *Furukawa* und *Nasuitis* vertreten ebenso wie *Groß* die Ansicht, daß die zerfallenen Erythrocyten einen wesentlichen Reiz auf die Blutbildung ausüben, wobei der Fe-Komponente der Hauptanteil zufällt. *Sansby*, *Wildegans* und *Krönig* untersuchten die Frage der Anregung der Hämatopoese auf Grund systematischer Kontrolle des peripheren Blutbildes vor und nach der Transfusion. Sie fanden sprunghaftes Ansteigen der Erythrocyten und des Hämoglobins sofort nach der Transfusion, einen zweiten Anstieg am 4. und 6. Tage. Die vital granulierten Erythrocyten stiegen gleichzeitig oder kurz vor den roten Blutkörperchen an. Zur selben Zeit trat diffuse Polychromasie, polychromatische Netzsubstanz und basophile Punktierung auf. Das Auftreten von Megalocyten, Makrocyten und basophil punktierten roten Blutkörperchen am 4. Tag weist auf eine verstärkte Tätigkeit des Knochenmarks hin, so daß zu diesem Zeitpunkt die Reizwirkung zur Geltung kommt. *Bogdanow* fand ganz ähnliche Ergebnisse an Hand der Zählung vital gefärbter Erythrocyten. Die oft beobachtete günstige Transfusionswirkung bei Infektionskranken wird von *Bogdanow*, der sich mit den Zusammenhängen zwischen Infektion und Knochenmarkstätigkeit beschäftigt, als Folge der Wirkung auf das Knochenmark angesehen.

Zur Substitutions- und Reizwirkung der Transfusion tritt als drittes wesentliches Moment die erzielte zeitweise Schonung der blutbildenden Organe. *Kühl* prüfte die strittige Frage an Hand von Urobilinstoffwechseluntersuchungen und machte darauf aufmerksam, daß an jeder Stelle des Systems: Blutbildung, Blutabbau und Blutreserve eine Störung des bestehenden Gleichgewichtes erfolgen kann. Nach jeder Transfusion werden die Blutabbauorgane ungewöhnlich beansprucht. Dementsprechend ist eine übermäßige Belastung des Knochenmarks vorübergehend ausgeschaltet, so daß durch die Transfusion eine zeitweise Entlastung und somit die Möglichkeit zur Erholung geschaffen wird. Das bei jeder Anämie bestehende Mißverhältnis zwischen Neubildung und Abbau wird dadurch ins Gleichgewicht gebracht, daß durch das Transfundat das hämolytische System vorübergehend blockiert wird.

Gladston untersuchte bei Säuglingen, die kurz nach einer Transfusion starben, den Eisengehalt der Leber, der bekanntlich bis zu einem gewissen Grade abhängig ist von der Menge des transfundierten Blutes. Ihm scheint es wahrscheinlich, daß Blutkörperchen vom Reticuloendothel phagocytiert werden und sowohl das Ausgangsmaterial für die Neubildung der Erythrocyten abgeben, wie andererseits durch die Inanspruchnahme des blutabbauenden Apparates vorübergehend das Zugrundegehen der körpereigenen Erythrocyten verhindert wird. Die Entlastung des hämopoetischen Systems wird auch von *Opitz*, *Schäfer*, *Ockel* und *Morawitz* anerkannt.

Die Übertragung der einzelnen an die Blutbestandteile gebundenen chemisch-pharmakologisch wirksamen Stoffe und ihre Auswirkung auf den Empfänger ist von *Pribram*, *Freund*, *Bürger* ausführlich beschrieben worden. So erklärt

z. B. *Pribram* die klinisch immer wieder zu beobachtende Vertiefung der Atemzüge während und nach der Transfusion als Folge des vermehrten Kohlensäureeizes, den die an das venöse Spenderblut gebundene Kohlensäure auf das Atemzentrum des Empfängers ausübt.

Die Ausscheidung des zugeführten Plasmawassers führt bei Zurückhaltung der einverleibten Blutkörperchen zur Änderung der Blutviscosität. Das Zusammentreffen der Blutelemente artgleicher Individuen ruft eine erhöhte Oberflächenspannung des Empfängerblutes hervor, was sich in Blutdrucksteigerungen äußern kann (*Opitz, Kämmerer, Säckel* und eigene Beobachtungen). Durch Freiwerden des Lecithins — Folge des Erythrocytenzerfalls — werden Oxydationsvorgänge im Organismus gesteigert, gleichzeitig wird bei Zugrundegehen der roten Blutkörperchen Calcium frei. Gemeinsam mit dem vorhandenen Lecithin üben beide Stoffe einen Reiz auf den Herzmuskel aus. Auch wenn es sich hierbei um pharmakologisch kleine Dosen handelt, ist ein Einfluß auf den kindlichen Körper, vor allem beim Säugling, nicht abzustreiten und klinisch häufig nachweisbar.

Die aufgezählten Symptome stellen gewissermaßen die Einleitung einer beginnenden *Umstimmung* dar. Als Zeichen echter Umstimmung muß das *Fieber* bezeichnet werden, das wenigstens im geringen Maße nach jeder Transfusion auftritt. Ursprünglich faßte man das Fieber als Wirkung des übertragenen Fibrinferments auf, eine Ansicht, die für die Citratbluttransfusion sicherlich nicht zutrifft. Da auch bei fehlender Hämolyse Fieber beobachtet wurde, kann der Erythrocytenzerfall ebenfalls zum mindesten nicht allein verantwortlich gemacht werden. *Freund* sieht im Zerfall der Blutplättchen die Ursache für das Transfusionsfieber, eine Ansicht, die auch von *Bürger* vertreten wird. Wahrscheinlich ist man außerdem berechtigt, eine zentrale Erregung des Fieberzentrums analog der Transfusionswirkung auf das Atemzentrum anzunehmen. Häufig wird die Wirkung der Proteinkörper für die auftretenden Temperaturen verantwortlich gemacht. Eine eindeutige Erklärung läßt sich für das Fieber bis heute ebensowenig wie für die anderen Symptome der Transfusionsreaktion geben. Im Zusammenhang mit der Frage der Transfusionszwischenfälle wird auf dieses Problem noch einmal zurückzukommen sein.

Als Anzeichen einer erfolgten oder zum mindesten beginnenden Umstimmung scheint uns jedoch die Fieberreaktion besonders wichtig. *Stahl* glaubt nach starken Schüttelfrösten eine optimale Wirkung beobachten zu können. Im allgemeinen sehen auch wir die fieberhafte Reaktion nach der Transfusion nicht ungern. Die Besprechung einzelner Krankheitsbilder wird Gelegenheit bieten, hierauf näher einzugehen.

Die Umstimmungstherapie wird in all den Fällen besonders wichtig, in denen es gelingen soll, eine Änderung der Immunitätslage des Körpers zu erreichen. Eine derartige Beeinflussung wird, abgesehen von den Infektionskrankheiten, vor allem beim Säugling häufig das Ziel einer Transfusionsbehandlung sein. Der junge Säugling ist gegen hereinbrechende Infekte besonders gefährdet, weil ihm die Möglichkeit zur Bildung genügender spezifischer Antikörper fehlt. Im allgemeinen verschwinden die Antikörper bei Säuglingen kurz nach der Geburt, um später wieder aufzutreten. *Kramar* untersuchte bei Säuglingen im Alter von 8 Tagen bis 19 Monaten Normalagglutinine gegen *Bacterium coli*. Er

fand einen Parallelismus zwischen den Normalagglutininen der Mütter und ihrer Säuglinge. Nur bei solchen Kindern, deren Mütter einen verhältnismäßig hohen Titer aufwiesen, wurden überhaupt Agglutinine gefunden, während sie in anderen Fällen nicht nachweisbar waren. Im Verlauf der ersten 3 Monate sinken diese Agglutinine immer mehr ab, um gegen Ende des Trimenons völlig zu verschwinden. Später erneut auftretende Agglutinine sind als vom Kind selbst produziert aufzufassen. *Goebel* konnte nachweisen, daß der Säugling wohl in der Lage ist, Antikörper zu bilden, doch zeigten sich erhebliche Unterschiede bei verschiedenen einwirkenden Antigenen. Es gelang ihm beispielsweise nicht, nach Injektion von Paratyphus B-Vaccine im Blut des Säuglings Antikörper zu erzeugen, während Lysine und Agglutinine nach Injektion „artfremden“ Blutes nachweisbar waren. *Hirschfeld* betrachtet die Antikörper als „biochemische Organe“ und weist auf verschiedene Reifungsgeschwindigkeiten dieser Organe hin.

Immunisierungsfähigkeit und Antitoxinbildung sind darüber hinaus von erblichen Einflüssen abhängig. Das familiäre Auftreten und der Zusammenhang mit erblichen Faktoren ist von *de Rudder* nachgewiesen worden. Vom gleichen Autor stammt der Hinweis auf die bemerkenswerte Tatsache, daß innerhalb einer Familie ein und dieselbe Infektionskrankheit bei gleichartigem Verlauf auch gleichartige Komplikation zeigt. Unter Berücksichtigung der sicherlich nicht unwesentlichen gleichen Umweltsbedingungen, die zur Charakterisierung einer Infektion innerhalb einer Familie in Betracht gezogen werden muß, ist andererseits doch wohl der Rückschluß auf eine bestimmte „verwandte“ Art der Antikörperbildung berechtigt. Bei einer Reihe Erkrankungen sahen wir, was mit Einschränkung als Stütze dieser Theorie gelten kann, daß mütterliches Blut bei Transfusionen ohne Wirkung blieb, während Spenderblut eine schlagartige Änderung herbeiführte. *Siegel* berichtete über eine in dieser Hinsicht aufschlußreiche Beobachtung bei Zwillingen. Der lebensschwächere Zwilling starb an den Folgen einer Bronchitis mit anschließender Bronchopneumonie, während der andere Zwilling, der zwar später, dann aber genau so schwer ebenfalls an Pneumonie erkrankte, nach vergeblicher Transfusion mütterlichen Blutes durch Übertragung nichtverwandten Spenderblutes fast schlagartig gebessert wurde.

Die Fähigkeit zur Antikörperbildung ist also einerseits vom jeweiligen Entwicklungsalter und andererseits von erblichen Einflüssen abhängig. In doppelter Hinsicht ist daher die Übertragung von Erwachsenenblut beim Säugling und Kind, soweit die Behandlung von Infektionen in Frage kommt, wesentlich. Handelt es sich beim Empfänger um einen anlagemäßig bedingten schlechten Antikörperbildner, so ist die Übertragung präformierter Antikörper — wenn auch in sehr geringer Menge — im Sinne einer passiven Immunisierung das Ziel unseres Eingriffs. Das im Verhältnis zum Kind antikörperreichere Erwachsenenblut übernimmt dabei gewissermaßen die Funktion eines polyvalenten Serums. Handelt es sich aber nur um ein momentanes Darniederliegen der Antikörperbildung, sei es als Folge der stattgehabten Infektion oder als Ausdruck einer noch bestehenden Unreife des antikörperbildenden Systems, so kommt zur Wirkung der Übertragung mehr oder weniger spezifischer Antikörper noch die unspezifische Reizwirkung hinzu, die ihrerseits zur Ausschwemmung der bisher zurückgehaltenen Antikörper führen kann.

Erfolg oder Mißerfolg einer Transfusion hängt also auch davon ab, ob es gelingt, durch den Transfusionsreiz einen wesentlichen Einfluß auf die Immunitätslage zu erzielen. Möglich erscheint dies zum mindesten. *Wells* gelang es z. B., bei einem mit Diphtherietoxin immunisierten Pferd durch sooft wie möglich vorgenommene Aderlässe einen starken Reiz auf die Antitoxinbildung auszuüben. Obwohl die erste und einmalige Toxingabe weit zurücklag, war das Tier in der Lage, nach jeder Blutentnahme — die als Reiz einen ähnlichen Einfluß wie eine Transfusion ausübt — innerhalb von 48 Stunden die verlorengegangene Antitoxinmenge neu zu bilden. Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß Bluttransfusionen beim Kinde dann besonders berechtigt erscheinen, wenn eine entscheidende Beeinflussung der Immunitätslage, wenn auch nur vorübergehend, erwartet werden darf.

Die Übertragung von Erwachsenenblut muß bei Kindern einen besonders einschneidenden Erfolg haben, da Kinder in Hinsicht auf die Immunitätslage und die mit ihr im Zusammenhang stehende Abwehrfähigkeit des Organismus als noch nicht voll entwickelt anzusprechen sind.

Die Immunotransfusion (*Wright, Stahl, Loyd, Levin, Turell*), bei der eine Vorbehandlung des Spenders, z. B. Streptokokken, durchgeführt wird, stellt eine Sonderform der Transfusion dar. *Opitz* entscheidet sich auch bei der Immunotransfusion mehr für eine unspezifische Wirkung. Er sieht ihren wesentlichen Wert in der allgemeinen Leistungssteigerung und nicht in Übertragung von Schutzstoffen. *Morisch* und *Hoche* fanden einen deutlichen Anstieg des Agglutiningehaltes im Empfängerserum nach Transfusion, Ergebnisse, die von *Howell* und *Fujikawa* (zit. nach *Stahl*) für Komplementgehalt und Bakteriolysine bestätigt wurden. *Stahl* sieht in dieser Tatsache ebenso wie in dem mit Hilfe der interferometrischen Untersuchung nachgewiesenen Anstieg der Hormone einen Beweis für erfolgte Umstimmung, weniger aber für eine direkte Überpflanzung der fraglichen Stoffe.

Daß in geringem Umfang auch bestimmte Hormone direkt übertragen werden, wird von *Stahl* nicht bestritten, hierfür sprechen auch ältere Beobachtungen, die bei Behandlung kindlicher hyperglykämischer Zustände vor oder zu Beginn der Insulinzeit gemacht wurden. Nach Blutübertragung gingen die bedrohlichen Erscheinungen sofort zurück (*Shermann, Grünthal*). *Wolf* berichtet über die Behandlung einer floriden Rachitis, *Jodar* über das Ausreten einer normalen Hautpigmentierung nach Transfusion.

Eine Sonderform der Immunotransfusion bedeutet die Transfusion von Rekonvaleszentenblut. Die Anwendung der Transfusion bei Grippe oder postgrippösen Zuständen pflegt besonders gute Ergebnisse aufzuweisen, die sich sicher dadurch miterklären lassen, daß jeder hier verwendete Spender als „Rekonvaleszent“ anzusehen ist. Unsere günstigen Beobachtungen decken sich mit denen *Oehlecker's*. Die Ansichten über den Nutzen der Rekonvaleszentenbluttransfusion divergieren bei den einzelnen Autoren erheblich. Sehr ermutigenden Berichten stehen solche gegenüber, die über keine nennenswerten Erfolge Aufschluß geben (*Schottmüller, Opitz, Stahl, Behr, Knöppelmacher, Meyer, Voß, Simon*). Die Vorstellung, daß menschliches immunkörperhaltiges Serum besser wirkt als das Serum vorbehandelter Tiere, da es sich um ein homologes Antitoxin handelt, spielt bei der Verwendung des Rekonvaleszentenblutes eine Rolle.

Abgesehen von Einzelerfahrungen muß es aber heute zweifelhaft erscheinen, ob die Übertragung oder das vermehrte Auftreten serologisch nachweisbarer spezifischer Antikörper überhaupt in feste Beziehung zum klinischen Verlauf der Krankheit gebracht werden kann. *Hansen* zeigte am Beispiel des Keuchhustens, daß der Antikörpertiter keineswegs parallel mit dem jeweiligen Krankheitsgeschehen ansteigt oder fällt. *Voß* beobachtete an der Heidelberger Klinik bei einem an Typhus erkrankten, mit Rekonvaleszentenblut behandelten Kind einen ungewöhnlich hohen Anstieg des Agglutinintiters von einem Tag zum anderen, ohne daß sich klinisch eine wesentliche Änderung vollzog. Da eine gewöhnliche passive Erhöhung des Titers ausschied — der Agglutinintiter des Spenderblutes betrug nur 1 : 50 —, muß eine aktive Leistung des Empfängers angenommen werden. *Voß* sah in dem Anstieg der serologisch nachweisbaren Agglutinine nach Injektion des Rekonvaleszentenblutes eine gewisse Parallele und Bestätigung der Vorgänge, die von ihm bei der künstlichen Erzeugung des Serumexanthems als inverse Anaphylaxie bezeichnet wurde. Eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, wie sie mit dem Anstieg der Antikörper vermutet werden könnte, trat nicht in Erscheinung.

Wesentlich erscheint dagegen die enge Beziehung, die zwischen Ausbildung der Immunität und allergischen Erscheinungen einerseits und der Tatsache besteht, daß es andererseits möglich ist, die Allergielage des Organismus mit Hilfe der Bluttransfusion zu ändern. Vereinzelt Beobachtungen hierüber liegen vor. *Broom* löste durch Übertragung von Asthmatikerblut bei einem gesunden Empfänger Asthmaanfälle aus. *Stahl* transfundierte einem Kranken mit perniziöser Anämie, der nie an Asthma gelitten hatte, Blut eines Asthmatikers. Wenige Stunden später trat bei dem Patienten ein schwerer Asthmaanfall auf, in der Folgezeit blieb dieser von Asthma jedoch völlig frei. *Bonell* prüfte in unserer Klinik mit Hilfe der *van Grörschen* Allergometrie die Allergielage des tuberkulösen Kindes vor und nach der Transfusion. In der weitaus größten Zahl der Fälle, von 28 zeigten 21 eine günstige Wendung, trat eine Besserung der Allergielage sofort nach der Transfusion auf. Die vorher bestehende Pleoästhesie schlug in Pleoergie um. Die Abwehrkraft nahm also offensichtlich zu. Unbeeinflussbarkeit bzw. sogar Verschlechterung der Allergielage fand *Bonell* in der Hauptsache bei skrofulösen Kindern, also bei der Form der Tuberkulose, in der erfahrungsgemäß die Empfindlichkeit die Reaktionsfähigkeit des Organismus weit übertrifft.

An Hand der Behandlung tuberkulöser Kinder läßt sich die Beeinflussung der Allergielage und die mit ihr parallel gehende Einwirkung auf den klinischen Verlauf besonders gut zeigen. Es steht aber außer Frage, daß bei einer Reihe anderer Krankheitsbilder dieser Art der Transfusionswirkung ebenfalls eine wesentliche Rolle zukommt. Als Beispiel sei nur auf die gleichartigen Beobachtungen bei Masernpneumonie und Bronchopneumonie hingewiesen, über die an anderer Stelle noch weiter berichtet wird.

Die geschilderte vielseitige Wirkung der Transfusion und speziell der Übertragung von Erwachsenenblut auf das Kind führte in den letzten beiden Jahrzehnten zu ungewöhnlich häufiger Anwendung der Blutübertragung in der Behandlung kindlicher Krankheiten. Dis bisher gemachten Erfahrungen berechtigenden noch keineswegs zu einem abschließenden Urteil. Mit Hilfe der Trans-

fusion wurde und wird immer wieder versucht werden, gerade solche Erkrankungen des Kindes zu beeinflussen, deren schlechte Prognose im wesentlichen durch die Tatsache bestimmt wird, daß in der Auseinandersetzung zwischen Körper und Krankheit die Benachteiligung gerade des jugendlichen Organismus besonders zutage tritt. Viele Transfusionen stellen daher heute wesentlich einen Versuch dar, einen neuen Behandlungsweg zu finden. Ein derartiges Vorgehen ist berechtigt, da Schädigungen bei strenger Berücksichtigung der technischen Vorschriften nicht zu erwarten sind, sich andererseits aber im Lauf der Jahre die Behandlung einzelner Krankheitsgruppen mit Bluttransfusion ebenso bewährt hat wie die immer wieder beobachtete auffallende Beeinflussung einzelner besonders schwer verlaufender Erkrankungsfälle.

Die ersten und überzeugendsten Erfolge wurden mit der Bluttransfusion in der Behandlung kindlicher Anämien erzielt.

II. Die Bluttransfusion in der Behandlung von Blutkrankheiten des Kindes.

Die verschiedenen Formen der Anämie spielen im Säuglings- und Kleinkindesalter eine große Rolle. Neben den endogen bedingten Anämien, zu denen als hauptsächlichste die konstitutionellen hämolytischen Erythropathien rechnen, mit gewissen gemeinsamen Merkmalen, wie gehäuftes Auftreten innerhalb der Familie, Änderungen in der Struktur der Erythrocyten — als bekanntestes Krankheitsbild wären die hämolytischen Anämien zu erwähnen —, steht die Fülle der fast ausschließlich exogen bedingten Anämien. Zu diesen gehören als wesentlichste die postinfektiösen, alimentären und posthämorrhagischen Anämien. Als Sonderform, vor allem in Hinsicht auf die Behandlung mit Bluttransfusionen, wäre noch die Erythroblastose- und die Frühgeburtsanämie zu nennen.

Abgesehen von krankhaften Einflüssen besteht beim jungen Kinde eine erhöhte Anämiebereitschaft, die sich physiologisch aus den erhöhten Anforderungen des wachsenden Organismus entwickelt. Die geringste Störung im blutbildenden System, im Abbau der Erythrocyten oder nur eine einmalige Mehranforderung führt leicht zu erheblichen Schwankungen im roten Blutbild. Im Gegensatz zum Erwachsenen sind es im Kindesalter — weit vor posthämorrhagischen oder postinfektiösen Anämien — in erster Linie die alimentär bedingten Anämien, die zur Behandlung kommen. Aus diesen rein alimentären Anämien pflegen sich, vor allem beim Säugling, durch aufgepfropfte Infekte Mischformen alimentär-infektiöser Natur zu entwickeln. Im Einzelfall läßt sich bei vorhandener Anämie nachträglich oft nicht feststellen, inwieweit die alimentäre Störung und inwieweit der durchgemachte Infekt ausschlaggebend gewesen sind für das vorliegende Krankheitsbild.

Opitz fällt das unbestrittene Verdienst zu, die Bluttransfusion in die Behandlung der Anämie und damit überhaupt erst in die deutsche Kinderheilkunde eingeführt zu haben. Seine Arbeiten bilden den Ausgangspunkt und auch heute noch die Grundlage für die gesamte Anwendung der Blutübertragungen im Kindesalter. Darüber hinaus stammen von *Opitz* grundlegende Anregungen über den Ausbau der Technik. Art der anzuwendenden Transfusionsmethode, insbesondere über die bevorzugte Verwendung des Citratblutes beim Säugling

und Kleinkind und nicht zuletzt Untersuchungen über die Wirkungsweise der Transfusion.

Harriehausen berichtete zuerst ebenso wie *Goebel* und *Poggemann*, letzterer nach operativen Eingriffen, über günstige Beeinflussung von Anämien. Vor und während des ersten Weltkrieges waren es Amerikaner, die bei Säuglingen und Kindern mit hochgradigen Anämien Transfusionen vornahmten. Als vordringlichste Indikation wurde die Melaena und die postinfektiöse Anämie angesehen. Die ungewöhnlichen Erfolge regten zum weiteren Ausbau dieser Therapie an. *Langon* transfundierte bei postgrippösen Anämien, andere Autoren berichten früh über hervorragende Erfolge bei sämtlichen Anämieformen.

Schon in den ersten Anfängen der Transfusionsbehandlung traten deutliche Unterschiede im Behandlungserfolg bei endogen oder exogen bedingten Anämien hervor. Von *Opitz* wurde als Domäne der Bluttransfusion im Kindesalter die alimentäre und postinfektiöse Anämie bezeichnet, und so fehlen auch in anderen Berichten über Transfusionserfolge die Erwähnungen dieser Anämieformen nicht. *Carlton*, *Croß*, *Ferraro*, *Gorter* und *Halbertsma*, *Grävninghoff*, *György*, *Hacker* und *Oliver Halbertsma*, *Kulin*, *Lukacs*, *Prithard*, *Rothmann*, *Sidbury* bestätigen diese Ansicht und heben die Bedeutung der Transfusion in der Anämiebehandlung besonders hervor. *Knauer* weist ausdrücklich auf die Bedeutung der Transfusion in diesem Zusammenhang hin und erinnert bei dieser Gelegenheit an die früher übliche langwierige, sich oft über Wochen erstreckende Krankenhausbehandlung der Säuglingsanämien mit diätetischen und medikamentösen Mitteln. Heute läßt sich innerhalb weniger Tage durch eine oder mehrere Transfusionen ein Anstieg der Hämoglobinwerte und Erythrocyten erzielen, die früher nur in Wochen mühsam und unter der ständigen Bedrohung eines in der Klinik erworbenen interkurrenten Infektes erreicht wurden.

Opitz fordert eine klare Indikation bei der Transfusion und wehrt sich dagegen, bei jeder Anämie zu transfundieren. Bei rein alimentärer Anämie wird eine besonders niedrige Erythrocytenzahl (nicht mehr als 1,5 Mill. pro ccm) als Anlaß zur Transfusion angesehen, während bei gleichzeitig bestehendem Infekt eine allzu strenge Abhängigkeit von der Erythrocytenzahl nicht notwendig ist. Bei postinfektiösen Anämien wird auch bei höheren Erythrocytenwerten die Transfusion früher notwendig, da nur so eine wirksame Durchbrechung des Circulus vitiosus zwischen Anämie und Infekt möglich ist. Die klare Abgrenzung alimentärer und postinfektiöser Anämien ist, wie bereits erwähnt, nur in den seltensten Fällen möglich. Die Entscheidung, ob bei der jeweilig vorliegenden Anämieform eine Transfusion notwendig ist oder nicht, scheint uns nur von Fall zu Fall, nicht aber generell möglich.

Die Transfusion von Erwachsenenblut stellt einen Reiz dar, der so vielseitig auf den kindlichen Organismus wirkt, daß die Anwendung der Übertragung nicht von dem Vorhandensein oder Fehlen bestimmter Erythrocyten- bzw. Hämoglobinwerte abhängig gemacht werden kann. Immer wieder bringen uns Eltern ihre Kinder wegen verschiedenster Beschwerden zur Behandlung, bei denen sich trotz eingehender klinischer Untersuchung ein direkt krankhafter Befund nicht erheben läßt. Ein wesentlich pathologisch verändertes Blutbild besteht ebenfalls nicht, exakt abgrenzbare Symptome, die für eine bestimmte Erkrankung sprechen, sind nicht auffindbar, und doch zeigen diese Kinder die

verschiedensten Dysfunktionen. Wir vermissen bei ihnen die sonst gewohnte Lebhaftigkeit, die körperlichen Bewegungen — vor allem beim Säugling — erscheinen müde, es fehlt die rege Anteilnahme an der Umgebung. Die Verabfolgung der Mahlzeiten stößt auf Schwierigkeiten, der Schlaf hat nicht die beim gesunden Kinde immer zu findende Tiefe und Dauer. Trotz annähernd normaler Blutwerte sehen vor allem Säuglinge blaß aus; mit diesem ungesunden Aussehen ist eine gewisse Schloffheit der Haut verbunden. Der Gesamteindruck läßt sich am besten mit dem Bilde eines Mehlährschadens vergleichen, obwohl sich klinisch keinerlei Anhaltspunkte für ein derartiges Krankheitsbild finden lassen. In der Anamnese fehlen wesentliche Erkrankungen ebenso wie gröbere Ernährungsfehler, und doch ist häufig auch bei geregelten häuslichen Verhältnissen eine Gewichtszunahme nicht zu erzielen, kurz, das Kind gedeiht schlecht. Die Anfälligkeit solcher dysergischer Kinder gegen Infekte jeder Art ist besonders groß, hierin unterscheidet sich der einzelne Säugling in nichts vom tatsächlich, an Hand des Blutbildes nachweisbar, anämischen Kind. Nicht in der Anämie an sich sehen wir die Hauptgefahr, sondern in der herabgesetzten Möglichkeit der Infektabwehr, und diese pflegt auch bei solchen „pseudoanämischen“ Säuglingen und Kleinkindern weitgehend geschädigt zu sein. Als Beginn der Behandlung stellt die Transfusion gruppengleichen Blutes in kleinen Mengen schlechterdings das ideale Mittel dar. Wir betrachten die Transfusion sozusagen als Basis und Ausgangspunkt für weitere therapeutische Maßnahmen. Selbstverständlich wird man bei klinischer — unter geeigneten Umständen auch ambulanter Behandlung — 2—3 Tage warten müssen, um ein klares Bild über den Zustand des kleinen Patienten zu bekommen. Zeigt sich dann, daß ein solcher pseudoanämischer Zustand vorliegt, so ist die Transfusion dringend indiziert. Der Einfluß der Transfusion macht sich häufig sofort, meist aber erst 3—4 Tage später bei diesen Kindern bemerkbar. Je nach Lebensalter, Gewicht und Allgemeinzustand wählen wir für die Übertragung eine Blutmenge zwischen 50 und 200 ccm. Als erstes und oft sehr eindrucksvolles Zeichen der stattgehabten Transfusion erkennt man eine lebhafte Durchblutung der Haut und Schleimhäute. Die Teilnahmslosigkeit macht im Verlauf der nächsten Tage einer lebendigen echt kindlichen Anteilnahme an allem, was vorgeht, Platz. Die Nahrungsaufnahme bessert sich von Tag zu Tag, Säugling und Kleinkind zeigen langsame, aber konstante Gewichtszunahmen. Kurz, in erstaunlich kurzer Zeit vollzieht sich ein einschneidender Wechsel im Verhalten, Wesen und körperlichen Befinden des Kindes. Beim Säugling bringt die erste Transfusion häufig noch keine eindeutige und endgültig günstige Beeinflussung des bisherigen Zustandes. In solchen Fällen wird eine erste und zweite Wiederholung in dem Zeitraum der ersten 14 Tage erfolgen müssen.

Fast ausnahmslos sprechen die Kinder ausgezeichnet auf diese Blutübertragungen an, vor allem — darauf sei besonders hingewiesen — beobachten wir immer wieder eine Besserung der einfachsten körperlichen Funktionen, wie Schlafen, Nahrungsaufnahme und Bewegungsdrang. Um einen ganz ähnlichen Vorgang dürfte es sich handeln, wenn sich bei bestehenden Stillschwierigkeiten unter gewissen Voraussetzungen die Bluttransfusion vorzüglich und völlig eindeutig als ein die Lactation fördernder bzw. überhaupt erst in Gang setzender Eingriff bewährt hat. So wurden Blutübertragungen bei Frauen durchgeführt

(*Duken, Runge*), die im verlängerten Wochenbett nicht zu einer ausgiebigen Stilleistung kamen, bei denen aber nach Ansicht der behandelnden Frauen- und Kinderärzte weder von seiten der Mutter noch von seiten des Kindes ein tatsächliches Stillhindernis bestand. Nach einmaliger Transfusion setzte bei einer Reihe derartig gelagerter Fälle die Lactation voll und ausgiebig ein. Durch die Blutübertragung kam es also auch hier zur Auslösung und Anregung einer bis dahin darniederliegenden wichtigen Funktion des Körpers.

Über diese funktionsanregende Eigenschaft der Bluttransfusion hinaus — inwieweit es sich um reine Reizwirkung oder um Substitution handelt, wurde bereits besprochen — kommt der Transfusion eine besondere Bedeutung in der Bekämpfung auftretender Infekte zu. Die Infektbereitschaft des anämischen Kindes ist besonders groß, der Infekt selber führt zum Ausbruch oder zu neuen Schüben einer Anämie, und so entwickelt sich eine Kette ineinandergreifender Schädigungen, deren Auswirkungen vor allem beim Säugling nicht ungefährlich sind. Die Bekämpfung der verschiedensten Infekte im Säuglingsalter mit Hilfe von Transfusionen wurde von *Opitz, Baumann, Siegl* und *Knauer* empfohlen, ihre Anwendung ist heute fast zur Selbstverständlichkeit geworden. Besonders auf die resistenzsteigernde Wirkung der Übertragung wird von allen Autoren hingewiesen.

Als prophylaktische Maßnahme schalten wir die Transfusion heute auch bei solchen Kindern ein, die — wie oben erwähnt — eine tatsächliche Erkrankung nicht zeigen, und doch erleben wir in der Behandlung dieser Kinder, ganz ähnlich wie bei der echten Anämie, wesentliche Änderungen im Allgemeinbefinden und Gesamtzustand der Kinder. Gegen neue Infekte sind diese, zum mindesten für eine längere Zeitspanne, geschützt und somit in der Lage, während dieser Zeit von sich aus Reserven an Abwehrstoffen zu speichern.

Über die Anwendung der Transfusion bei alimentär oder postinfektiös anämischen Zuständen hinaus möchten wir die Übertragung von Erwachsenenblut auf das Kind als funktionssteigernde und prophylaktische Maßnahme dringend befürworten und nicht mehr vermissen.

Unter den verschiedenen Anämien des Kindesalters beanspruchten vor allem in den letzten Jahren die fetalen Erythroblastosekrankheiten besonderes Interesse. Zu diesen fetalen Erythroblastosen gehören: der Icterus gravis, die Anaemia neonatorum und der Hydrops universalis. Bei all diesen Krankheitsbildern wurde als charakteristisches Symptom bisher neben dem familiären Auftreten der Nachweis von Erythroblasten im peripheren Blut angesehen. Von anderen Autoren, vor allem von *Opitz*, wurde die bei allen drei Formen nachweisbare Anämie als dominierendes Moment angesehen und folgerichtig von einer hyperchromen Neugeborenenanämie mit Erythroblastose, kombiniert mit Icterus gravis bzw. universellem Hydrops, gesprochen.

Wesentlicher als diese Frage scheint uns die Überlegung, inwieweit zwischen diesen Neugeborenenerythroblastosen und der Anaemia erythroblastica der älteren Kinder Beziehungen bestehen. *Lehndorff* fordert eine scharfe Trennung zwischen „Erythroblastoseaffektion“ des Neugeborenen und der „Anaemia erythroblastica“. Nach seiner Ansicht ist der Unterschied zwischen dem klinischen Erscheinungsbild, vor allem auch hinsichtlich des Verlaufs, so grundsätzlich, daß er Zusammenhänge zwischen fetalen und juvenilen Erythroblastosen

nicht anerkennt. Als einer der wichtigsten Beweise für diese Auffassung wird die Tatsache erwähnt, daß die Erythroblastose des Säuglings reversibel ist, also nur eine vorübergehende Störung des Knochenmarks beim Neugeborenen darstellt. In der Anaemia erythroblastica sieht *Lehndorff* dagegen eine Erkrankung auf Grund einer konstitutionellen irreversiblen Alteration des Knochenmarks, die zu einer progredienten unheilbaren Anämie führt.

Zweifellos bestehen aber nicht nur zwischen den einzelnen Formen der fetalen Erythroblastosekrankheiten untereinander, sondern auch zwischen diesen und der Gruppe der Erythroblastosen im späteren Lebensalter Ähnlichkeiten, die eine Zusammengehörigkeit nicht ohne weiteres bestreiten lassen. Allen Erythroblastosen gemeinsam ist auf jeden Fall die Anämie mit gleichzeitiger Leber- und Milzschwellung. Knochenmarksuntersuchungen (*Lehndorff*, *Wolf*, *Vogel* und *Bassen*) ergaben eine hyperaktive Funktion des roten Marks und in den verschiedenen Organen Blutneubildungsherde. Als wesentliches Material findet sich bei beiden Erkrankungen die Vermehrung der Erythroblasten als Ausdruck der gestörten Knochenmarksfunktion.

Minderleistungen des Knochenmarks führen zu den verschiedensten klinischen Krankheitsbildern, die *Stodtmeister* auf Grund von Sternalmarkbefunden und Serumeisenbestimmungen unter dem Begriff der „essentiellen Knochenmarksinsuffizienz“ zusammengefaßt hat. Für eine Reihe der in Frage kommenden Krankheiten ist die Tatsache eines insuffizienten Markes durchaus eindeutig, so für die Agranulocytose, die aplastische Anämie und die Thrombopenie. Obwohl diese Krankheitsbilder bis jetzt ihren Namen dem jeweils führenden Symptom verdanken, ist eine Mitbeteiligung des gesamten Knochenmarks fast immer nachweisbar, so daß die Forderung einer umfassenderen Nomenklatur durchaus berechtigt und notwendig war. Als Erscheinungsform der essentiellen Knochenmarksinsuffizienz faßt *Stodtmeister* neben der Myeloblastenanämie auch die Erythroblastose (*Guglielmo*) auf.

Bei der Agranulocytose werden nun — ebenso wie bei der Myeloblastenleukämie — im Knochenmark massenhaft Myeloblasten gefunden. Zu einer entsprechenden Ausreifung der Zellen kommt es jedoch nicht. Im peripheren Blutbild lassen sich in solchen Fällen dann oft völlig divergierende Befunde nachweisen, etwa derart, daß sich trotz zellreichen Marks in der Peripherie eine Verminderung der zu erwartenden Zellen zeigt. Trotz der Überproduktion in der Zellbildungsstätte fehlt die periphere Ausschwemmung. Die Knochenmarkblutsschranke ist also gewissermaßen unüberwindlich. Erfolgt gelegentlich eine Durchbrechung der Knochenmarkblutsschranke, so finden wir das Bild der sog. Myeloblastenleukämie oder der Erythroblastose. Ausschlaggebend für das klinische Krankheitsbild bzw. für die bisher übliche Bezeichnung ist also im wesentlichen die jeweilige Leistungsfähigkeit dieser Schranke zwischen Knochenmark und Blut. Das Ineinanderübergehen zweier anscheinend so verschiedener Krankheitsbilder wie z. B. der Agranulocytose und der Myeloblastenleukämie läßt sich durch die Annahme, daß beiden Erkrankungen ein insuffizientes Mark zugrunde liegt, zwanglos erklären. Bei der aplastischen Anämie oder sog. Myeloblastenleukämie wurden nun, im Gegensatz zu der bisher herrschenden Meinung, daß es sich um eine völlig unheilbare Erkrankung handle, Fälle beobachtet, die in Heilung ausgingen (*Birk*, *Gloor*, *Stodtmeister*). Die Wiederherstellung voll-

ständiger normaler Blut- und Knochenmarksbilder gelang in der Hauptsache durch regelmäßige häufige Anwendung von Bluttransfusionen.

Da bei der Erythroblastosekrankheit der Säuglinge neben anderen Ursachen eine Fehlleistung des Knochenmarks vorliegt, erscheint uns die Frage berechtigt, ob es sich nicht auch hier um ein Krankheitsbild handelt, das unter den Begriff der „essentiellen Knochenmarksinsuffizienz“ einzureihen wäre. Als Auslösungsmoment müßte dann eine Noxe angenommen werden, über die sich zur Zeit etwas Endgültiges nicht sagen läßt. Ob es sich dabei um ein Schwangerschaftstoxin (*Bernheim-Karrer, de Lange*) oder um Veränderungen hinsichtlich der Permeabilität der Placenta (*Mellinghof*) handelt, ist ebenso unklar wie die zweifellos in irgendeiner Form mitspielende erbliche Disposition (*Kleinschmidt, Pache*), wobei sich diese sicher in einem konstitutionell schon minderwertigen Knochenmark manifestiert.

An Hand einiger weniger Knochenmarkspunktionen konnte *Mannheimer* bei der Anaemia neonatorum ein Überwiegen der jugendlichen unreifen Erythroblasten im Mark nachweisen, während zur gleichen Zeit peripher lediglich eine erhebliche Anämie ohne Erythroblasten bestand. Die Parallele zwischen Neugeborenenanämie als eine Untergruppe der fetalen Erythroblastosen und z. B. der aplastischen Anämie oder der myeloblastischen Reaktion, bei der ebenfalls eine Divergenz zwischen Blutbild und Knochenmarksbefund vorhanden sein kann, wird somit deutlich. Untersuchungen über den Eisenserumspiegel bei der Erythroblastose liegen bisher nicht vor, man kann aber wohl mit Recht erwarten, daß die zu erhebenden Werte auch hier zum mindesten normal oder, wie es für die Frühgeburtenanämie von *Albers* gefunden wurde, erhöht sind.

In einem Falle von Erythroblastose, der mit einer Anämie von 21% Hb einherging, bestimmten wir den Serumeisenwert und fanden 117 mg%, also einen im Verhältnis zur bestehenden Anämie deutlich erhöhten Wert. Es wird weiterer Serumeisenbestimmungen bei der Erythroblastose bedürfen, um Klarheit zu schaffen, inwieweit diese Erkrankung unter den Begriff der essentiellen Knochenmarksinsuffizienz fällt; aufschlußreich werden hier vor allem Knochenmarksuntersuchungen bei solchen Fällen von Anaemia neonatorum sein, die im peripheren Blut keine oder nur geringe Vermehrung der Erythroblasten zeigen.

Wie bereits erwähnt, ist es möglich, aplastische Anämie und myeloblastische Reaktionen bei insuffizientem Mark durch Bluttransfusionen zu einer vollständigen Heilung zu bringen. *Birk* ging bei der Behandlung eines an einer aplastischen Anämie leidenden einjährigen Kindes von der Überlegung aus, daß eine genügende Entlastung des ja noch funktionstüchtigen Knochenmarks dessen Erholung bringen müßte. 40 Blutübertragungen im Laufe von 9 Monaten führten in diesem Falle auch tatsächlich zu einer völligen Heilung.

Unter den fetalen Erythroblastosen zeichnet sich die Neugeborenenanämie durch ihren gutartigen Charakter aus. Die ausgesprochene Heilungstendenz muß sogar als ein wesentliches Merkmal der Krankheit angesehen werden. Trotzdem wird man weder in der Klinik noch in der Praxis auf eine entsprechende Therapie verzichten, wie auch *Lehndorff* zu dem Eindruck kommt, daß die bestehende Anämie bei rascher Zufuhr von Blut schneller abklingt. Derselbe Autor zitiert *Paschoff* und *Wilson*, die bei Absinken des Hämoglobingehaltes unter 30% energisch Transfusion fordern. Neben rascher Besserung der Hämoglobin- und

Erythrocytenwerte verschwinden die vorhandenen Erythroblasten nach zwei Transfusionen von je 30 und 40 ccm. Da eine gewisse Lebensgefährdung beim Absinken der Hämoglobinwerte schon durch das mögliche Hinzutreten eines Infektes besteht, erscheint uns eine frühzeitige Transfusion dringend erforderlich. *Gantes, Lukacs, Pool* und *Saxl* erwähnen die günstige Beeinflussung einfacher Neugeborenenanämien durch Blutübertragungen. *Stransky* sieht in der angewandten Transfusion einen Reiz auf die bis dahin insuffiziente Knochenmarkstätigkeit. Als Beweis wird auf die vermehrte Ausschüttung von Erythroblasten hingewiesen. *Lehndorff* erwähnt in diesem Zusammenhang, daß nur relativ wenig Blut genügt, um gerade in solchen Fällen einen Umschwung zu erreichen, und glaubt ebenfalls eine vorwiegende Reizwirkung des Blutes auf ein torpides oder durch Schock gelähmtes Mark annehmen zu müssen.

Mainka beobachtete bei Übertragung väterlichen A-Blutes auf einen anämischen neugeborenen weiblichen Säugling das Auftreten eines schweren Ikterus während das Hb weiter absank. Transfusionen von 150 ccm Spenderblut am 12. und 13. Lebenstag — die erste Transfusion fand am 9. Tage statt — wurden gut vertragen. Das Hämoglobin stieg auf 42% an, ohne daß ein Ikterus auftrat. Am 22. und 23. Tage wurden noch einmal 150 ccm vom Vater transfundiert, da die Hb-Werte erneut abgesunken waren bei gleichzeitig erheblicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Nach Verabfolgung dieses väterlichen Blutes kam es zum Auftreten eines erneuten Ikterus. Da das Befinden auch weiterhin als bedrohlich angesehen werden mußte, wurden 200 ccm gruppen-gleichen Blutes von der Mutter transfundiert, die ebenso wie eine weitere Übertragung gut überstanden wurde. Für die Ätiologie der fetalen Erythroblastosen wurde von *Altzitogla* u. a. ein paterner Faktor angenommen. *Mainka* wirft im Zusammenhang mit der Unverträglichkeit des väterlichen Blutes diese Frage erneut auf.

Hinsichtlich Ätiologie und Klinik bestehen enge Beziehungen zwischen Anaemia neonatorum und den mit Erythroblastose, Icterus gravis oder Hydrops universalis einhergehenden Krankheitsbildern (*de Lange, Lehndorff, Fanconi*). In Hinsicht auf die Therapie verdient die Beobachtung *Mainkas* besondere Beachtung. Mit der Transfusion väterlichen Blutes wurde in diesem Fall anscheinend eine Noxe übertragen, die einen Umschlag der gewöhnlichen Anaemia neonatorum in Richtung auf eine Neugeborenenanämie mit Ikterus herbeiführte. Wenn auch eine derartige einmalige Beobachtung eine Verallgemeinerung nicht zuläßt, so muß doch in ähnlich gelagerten Fällen vor der Übertragung väterlichen Blutes dringend gewarnt werden. Über eine in der gleichen Weise deutbare Reaktion nach Verabfolgung väterlichen Blutes wird an Hand eines eigenen Falles noch zu berichten sein.

Bei Hydrops universalis erübrigt sich in den meisten Fällen jede Therapie, da der fetale Hydrops meist schon zum Fruchttod führt. Gemeinsam mit Icterus gravis und der Erythroblastose kann es gelegentlich zu leichten hydropischen Erscheinungen kommen, die ein therapeutisches Eingreifen nur im Zusammenhang mit den erwähnten sonstigen Symptomen notwendig machen. Der Icterus neonatorum gravis und die sich wenigstens in einem Großteil der Fälle findende Erythroblastose können mit Hilfe einer frühzeitig durchgeführten Transfusion entscheidend beeinflußt werden. *de Lange* lehnt die Transfusion ab, da bei

gleichzeitig bestehender Blutneubildung ein derartiger Eingriff als unrationell angesehen wird. *Lehndorff* spricht sich, wie bereits erwähnt, für eine Reizwirkung auf ein chronisch darniederliegendes Knochenmark aus. Da bei Untersuchungen ikterischer Säuglinge sich in der Leber noch Blutbildungsherde finden und nach *Fanconi*, *Rohr* u. a. die extramedullären Blutbildungszentren nicht als ein abgeschlossenes System aufgefaßt werden können, bestände durchaus die Möglichkeit, daß der vorliegende Blutbefund als Ausdruck der extramedullären Blutbildung zu erklären sei und durch Einschaltung des schon in Funktion stehenden, nur vorübergehend blockierten Markes günstig beeinflußt würde. *Kleinschmidt* glaubt mit *Opitz* durch die Blutübertragung in erster Linie zu einer schonenden Entlastung des Knochenmarks zu kommen. *Kleinschmidt* kam, ausgehend von der grundlegenden Bedeutung der Blutveränderungen gerade beim *Icterus neonatorum gravis*, zur Anwendung der Blutübertragung und sah ausgezeichnete Erfolge. Er rät dringend zur möglichst raschen Durchführung der Transfusion, macht diese aber noch abhängig vom Ausfall der morphologischen Blutuntersuchung. Nachdem aber das Vorkommen eines wirklichen *Icterus neonatorum gravis* auch ohne gleichzeitige Erythroblastose sichergestellt ist (*Lehndorff*, *de Lange*, *Bernheim-Karrer*), andererseits Erythroblastosen des Neugeborenen ohne Ikterus, zum mindesten ohne nennenswerte ikterische Verfärbung, bekanntgeworden sind (*Fanconi*, *Lehndorff*, *de Lange* u. a.), erscheint uns unter allen Umständen ebenso wie bei der reinen Neugeborenenanämie auch bei den anderen Krankheitsbildern, die zum Gebiet der Erythroblastosen gehören, die vorzeitige Transfusion durchaus am Platz.

Unter Berücksichtigung der erwähnten Beobachtungen von *Mainka* sind allerdings nach Möglichkeit Eltern als Spender auszuschließen. *Arnetzenius* sah ebenso wie *Bernheim-Karrer*, *Fanconi*, *Pache* und *Tönnis* eine günstige Beeinflussung, auch *Opitz*, *Glanzmann*, *Schulten* und *Lehndorff* empfehlen hier die Transfusionen. *Hattler* sah nur ganz vorübergehend Besserung, in einigen Fällen dagegen nicht einmal einen überzeugenden symptomatischen Erfolg. Zweifellos kommt alles darauf an, frühzeitig und gegebenenfalls mehrmals kleinere Mengen zu transfundieren. Unsere eigenen günstigen Erfahrungen decken sich, vollständig mit denen der in diesem Sinne angeführten Autoren.

16 Kinder, die an einer hyperchromen Neugeborenenanämie mit Erythroblastose und *Icterus gravis neonatorum* litten, kamen im Verlauf der letzten 5 Jahre in unserer Klinik zur Aufnahme. 4 wurden in moribundem Zustand eingeliefert und starben sofort nach der Aufnahme, ohne daß irgendeine therapeutische Beeinflussung versucht werden konnte. 6 weitere Kinder starben entweder durch anderweitige hinzukommende Komplikationen oder infolge des auch mit Transfusionen nicht mehr zu beeinflussenden sehr schlechten Allgemeinzustandes. Die restlichen 6 Kinder boten zwar nicht alle ein gleich schweres Krankheitsbild, wiesen aber neben hochgradiger Anämie und *Icterus gravis* eine Erythroblastose auf.

Bei dem Kind I. R. (Prot.-Nr. 1546/42) handelte es sich um einen 3 Tage alten, stark ikterischen Säugling, der bei der Aufnahme ein Gewicht von 2500 g, Länge 49 cm, Kopf- und Brustumfang von 31 cm hatte und einen leidlich frischen Eindruck machte. Der bereits am 1. Lebenstag vorhandene Ikterus hatte im Verlauf der beiden nächsten Tage noch erheblich zugenommen, außerdem bestanden allgemeine leichte Ödeme. Das Blutbild ergab 49%, Hb, 1,7 Mill. Erythro., 9600 Leuko., F.I. 1.44. Im differenzierten Blutbild fanden sich Lympho.

40%, Segm. 12%, Stab. 16%, Mono. 4%, Eosino. 6%, Metamyeloblasten 2%, Myeloblasten 2% und 18% Erythroblasten. Außerdem bestand Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie. Milz- und Lebervergrößerung waren nicht nachweisbar. Das Kind hatte die Blutgruppe A. Sofort nach der Einweisung wurden 40 ccm gruppengleichen Citratblutes i.v. transfundiert und ohne Reaktion getragen. Am übernächsten Tag ließ sich eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes verzeichnen; der Ikterus war deutlich zurückgegangen, die Lippen und sonstigen Schleimhäute zeigten gute Durchblutung. Blutbild: Hb 85%, Erythro. 4,06 Mill., Leuko. 11200, F.I. 1,0, Lympho. 43%, Segm. 24%, Stab. 13%, Mono. 4%, Myeloblasten 6%, Erythroblasten 7% bei gleichzeitiger Poikilo- und Anisocytose.

In den ersten 4 Tagen des Klinikaufenthaltes wurde dann täglich eine Transfusion vorgenommen (40, 50, 30, 50 ccm). Am 5. Tage hatte sich das Befinden des Kindes so gebessert, daß es mühelos an der Brust der Mutter trank. Die Schleimhäute zeigten jetzt frische rote Farbe, während der Ikterus weiter zurückgegangen war. Im Blutbild: Hb 90%, Erythro. 5,02 Mill. und keine Erythroblasten. Am 15. Tag wurde väterliches Blut transfundiert, worauf außer Temperaturerhöhung, Erbrechen und Vermehrung der Stühle noch eine geringe Verschlechterung des Blutbildes einsetzte (Hb 87%, Erythro. 4,8 Mill.). Im weiteren Verlauf gedieh das Kind bei Muttermilch ausgezeichnet und zeigte auch im Verlauf des nächsten Jahres keinerlei Besonderheiten, im Gegenteil, bei jeder Nachuntersuchung konnte immer wieder der allerbeste Allgemeinzustand bei völlig normalem Blutbild festgestellt werden.

Abgesehen von der ungewöhnlich raschen und günstigen Beeinflussung durch die Transfusionen — trotz Rückgang des Hydrops kam es zum Gewichtsanstieg — verdient auch in diesem Falle die Tatsache, daß nur nach der Übertragung väterlichen Blutes eine gewisse Reaktion auftrat, besondere Beachtung.

Bei einem anderen Kinde, H. M. (Prot.-Nr. 178/37), es handelt sich um das 6. Kind der Mutter, trat am 2. Lebenstag ein schwerer Ikterus mit Erythroblastose und hyperchromer Anämie auf. Nach sofortiger Klinikaufnahme und wiederholten Transfusionen kam es zu einer langsamen Besserung, die allmählich zur vollständigen Ausheilung führte. In diesem Falle hatte die Mutter auf die rasche Einweisung gedrängt, da ein Geschwister (4. Kind) an Icterus gravis gestorben war, während das nächstfolgende Kind anscheinend durch rechtzeitige Transfusion ebenfalls hatte gerettet werden können.

Kind E. M. (Prot.-Nr. 639/38). Fam.-Gesch.: Vater 32 Jahre alt, Asthmatiker, Mutter 33 Jahre alt, gesund. In der weiteren Verwandtschaft, soweit zu erfragen, keine Besonderheiten. 1. Kind, 10 Jahre altes Mädchen, gesund. 2. Kind, 5 Jahre alt, gesund, Mädchen. 3. Kind, 4 Jahre alt, Junge, gesund. 4. Kind, 7 Tage alt, an Ikterus krank, gestorben. 5. Kind, jetzt $2\frac{1}{4}$ Jahre alt, gesund. Erkrankte ebenfalls am 2. Tage nach der Geburt an Gelbsucht, wurde in der Klinik mit Bluttransfusionen behandelt und geheilt entlassen. 6. Kind Patient. Sectio caesarea wegen Placenta praevia. Nach Angaben der Mutter wurde das Kind über Nacht stark ikterisch am 2. Lebenstag. Auf Bitten der Mutter Einweisung in die Klinik. Befund: Bei der Aufnahme findet sich ein stark ikterischer neugeborener weiblicher Säugling, bei dem die nähere Untersuchung eine erhebliche Vergrößerung von Milz und Leber zeigt. Sonst keine Besonderheiten. Blutbild: Hb 55%, Erythro. 1,3 Mill., Leuko. 9800, Lympho. 63%, große Lympho. 4%, Lymphoblasten 2%, Segm. 13%, Stab. 5%, Myelo. 2%, Myeloblasten 2%, Eosino. 5%, Mono. 2%. Im roten Blutbild Poikilocytose, Anisocytose, Mikrocytose. Auf 100 Leuko. finden sich 2 Makrocyten, 5 Normoblasten und 3 Erythroblasten. Im weiteren Verlauf werden dann wiederholte Transfusionen mit kleinen Blutmengen 3mal 50 ccm 0-Blut übertragen. Allmähliches Ansteigen der Hb- und Erythro.-Werte, Rückgang der path. Blutbestandteile. Im 3. Monat Blutbild mit Hb 80%, Erythro. 3,8 Mill. annähernd normal.

Auch in diesem Falle konnte also durch regelmäßig frühzeitige Verabfolgung geringer Blutmengen und zusätzliche Gaben von Cebion eine rasche und vollständige Heilung erzielt werden.

Durch die Behandlung der „fetalen Erythroblastose“ mit Transfusionen hat sich die bisher fast infauste Prognose, vor allem der schweren, mehrere Krankheitssymptome gleichzeitig aufweisenden Krankheitsverläufe grundlegend geändert. Allerdings muß die frühzeitige wiederholte Übertragung kleiner Blut-

mengen gefordert werden unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Tatsache, daß väterliches Blut eine Verschlechterung des Befundes herbeiführen kann. Vor allem in den Fällen von Icterus neonatorum gravis, in denen sich einerseits eine Erythroblastose nicht nachweisen läßt und andererseits eine anderweitige Ursache für den ungewöhnlichen Grad der ikterischen Verfärbung nicht auffindbar ist (z. B. Mißbildungen im Bereich der Gallenwege), wird ein Versuch mit der Transfusion durchaus angezeigt sein.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß weder der hämolytische noch der hepatische Ikterus eine Kontraindikation für die Bluttransfusion bilden. Im Gegenteil, gerade beim hämolytischen Ikterus sahen wir wiederholt nach Transfusionen Besserung.

Bei akuter Leukämie transfundierten *Croß, Holschaw, I. de Geus* und *Munk* ohne bleibende Erfolge. *Knauer, Opitz, Schilling, Toussaint* u. a. halten den Versuch bei Leukämie für berechtigt und konnten zum mindesten vorübergehende Remission erzielen. Eine Reihe anderer Autoren verlangt die Transfusion als Einleitung der Strahlenbehandlung (*Boller, Spiller*) oder zur Behebung der meist erheblichen sekundären Anämie (*Schulten, Boller, Blumberger*).

Im Verlauf von 3 Jahren wurden bei uns 10 Kinder mit myeloischer und 4 Kinder mit lymphatischer Leukämie mit Bluttransfusionen behandelt. Von den myeloischen Formen waren bei 6 Kindern nach einer oder mehreren Übertragungen keinerlei Einflüsse der Transfusion festzustellen. In verhältnismäßig kurzer Zeit kam es zu letalem Ausgang. Bei einem Kind konnten vorübergehend auftretende Blutungen zum Stehen gebracht werden, für kurze Zeit trat gleichzeitig eine Besserung des Allgemeinzustandes ein. Ein 4½-jähriges Kind reagierte nach 3 Transfusionen von je 200 ccm Citratblut mit heftigen Temperaturanstiegen bei gleichzeitiger Besserung des Blutbildes. Der Tod trat nach Ablauf einiger Wochen ein. — Bei einem 4-jährigen Kind konnte innerhalb von 6 Monaten mit 14 Transfusionen gruppengleichen Blutes ein sprungartiger Anstieg der Hb- und Erythrocytenwerte beobachtet werden. Die Besserungen hielten jeweils 10—12 Tage an, doch war eine grundlegende Einwirkung ebenfalls nicht möglich. Mit Besserung des Blutbildes am 5. oder 6. Tag nach der Transfusion reagierte ein Kind, dem 7mal Blut transfundiert wurde. Auch hier zeigte sich nur ein ganz vorübergehender Erfolg. Von 10 Kindern zeigten also nur 4 eine kurzfristige Besserung, während die 4 an einer lymphatischen Leukämie erkrankten Kinder in keiner Weise durch die vorgenommenen Transfusionen auch nur andeutungsweise gebessert wurden.

Gegen diese echten Leukämien möchten wir die sog. Myeloblastenleukämie abgrenzen, für die von *Stodtmeister* die Bezeichnung myeloblastische Reaktion bei Knochenmarksinsuffizienz vorgeschlagen wurde, und die eine Manifestationsform der essentiellen Knochenmarksinsuffizienz darstellt und als solche neben den bereits erwähnten Erythroblastosen und der aplastischen Anämie eingereiht werden muß. In zwei besonders eindrucksvollen Krankheitsverläufen hatten wir Gelegenheit, die Wirkung wiederholter Transfusionen bei Kindern zu beobachten, die an solchen myeloblastischen Reaktionen erkrankten. Eine Krankengeschichte sei im folgenden ausführlich wiedergegeben:

Das Kind D. R., Mädchen, 3 Jahre alt (Prot.-Nr. 1142/39), erkrankte einen Monat vor der Klinikaufnahme an Windpocken. Im Anschluß an diese Erkrankung auffallende Blässe

und Husten. 5 Tage vor der Klinikeinweisung an Fieber und Leibschmerzen erkrankt, gleichzeitig auffallend matt. In den nächsten Tagen subfebrile Temperatur, weiterhin appetitlos, blaß und ungewöhnlich müde. Aufnahme wegen Verdacht auf Appendicitis.

Familienanamnese bietet keine Besonderheiten. Das Kind selber hatte Geb.-Gewicht von 2500 g, wurde 3 Monate gestillt, dann Citrettenmilch. Mit 3 Monaten Zugabe von Obst-säften und später Gemüse. Bei der Aufnahme findet sich ein auffallend blasses, etwas pastöses Mädchen in sonst gutem Ernährungszustand. Die Haut zeigt kein Exanthem, schlaffen Turgor. Haut und Schleimhäute sind auffallend schlecht durchblutet, Farbe wächsern blaß. Lymphknoten hinter und vor den beiderseitigen Kopfnickern unwesentlich vergrößert, ebenso in der Leistenbeuge. Knochenbau kräftig, statische Funktionen normal. Über der Herzspitze ist ein lautes systolisches Geräusch zu hören. Über beiden Lungen gleichmäßiges vesiculäres Atmen, heller Klopfeschall. Die Bauchdecken sind schlaff, Tumoren nicht tastbar, Milz und Leber deutlich vergrößert, einen Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel. Zentralnervensystem keine Besonderheiten. Die Mundschleimhaut auffallend blaß, Zunge nicht belegt. Tonsillen nicht vergrößert, nicht gerötet, Zähne gesund. Blutbild: Hb 10%, Erythro. 820000, Leuko. 4800, Stab. 2%, Segm. 4%, Lympho. 94%. Anisocytose, Poikilocytose, Erythrocyten zeigen Vakuolenbildung. Blutgruppe 0. Im Urin kein krankhafter Befund.

27. 4. Sofort nach der Einweisung wird auf Grund des vorgenommenen Blutbildes Bluttransfusion vorgenommen. 150 ccm vom Vater, Blutgruppe 0. Das vorher angefertigte Sternalpunktat zeigt ein sehr zellreiches Knochenmark mit beinahe 100% Mikromyeloblasten. Keine Jugendformen der Erythrocyten.

30. 4. Erneute Bluttransfusion von 150 ccm.

5. 5. Das vor der Bluttransfusion angefertigte Blutbild ergibt: Hb 20%, Erythro. 1,6 Mill., Leuko. 2000, Eosino. 3%, Stab. 3%, Segm. 9%, Mono. 2%, Lympho. 25%. Im Verlauf der nächsten 4 Wochen wird dann regelmäßig im Abstand von 7 Tagen eine Blutübertragung durchgeführt, die immer ohne wesentliche Reaktion vertragen wird.

5. 6. erfolgt probeweise Entlassung nach Hause, da das Hb auf 55%, die Erythro. auf 2,4 Mill. und die Leuko. auf 6200 angestiegen sind. Im Verlauf des nächsten Monats ambulant 4 Bluttransfusionen, dann am

6. 7. Wiederaufnahme. Allgemeinbefinden hat sich infolge einer durchgemachten Angina verschlechtert, Kind sieht blaß aus, Hb ist auf 18% abgesunken, Erythro. 1,0 Mill., Leuko. 4400. Innerhalb der nächsten 7 Tage 3 Transfusionen, sprungartiges Ansteigen von Hb auf 50%, Erythro. 2,6 Mill. Im Anschluß daran Entlassung nach Hause. Ambulante Fortführung der Bluttransfusionen.

3. 8. Erneute Einweisung wegen plötzlich auftretender Temperaturen, die zwischen 39,8 und 40,8° schwanken.

6. 8. Klagen über Ohrenscherzen, re. Trommelfell perforiert, Parazentose links, Temperaturen sinken auch nach der Parazentose nur vorübergehend ab, Hb hält sich zwischen 40 und 45%, Erythro. 2,2—3,0 Mill.

13. 8. Da intermittierende Temperaturen auftreten bei Schwellung am re. Proc. mast. — Antrotomie. Daraufhin Absinken der Temperatur.

14. 8. Wiederholung der Bluttransfusion. Hb-Wert vor der Transfusion 50%. Im Verlauf der nächsten 10 Tage 2 Transfusionen.

24. 8. Hb 70%, Erythro. 3,6 Mill.

30. 8. Hb 55%, Erythro. 2,8 Mill. Im Verlauf der nächsten 1½ Monate regelmäßige Transfusionen. Die Hb- und Erythro.-Werte halten sich zwischen 50 und 60% bzw. 3,1 bis 4,0 Mill. Blutbild am 28. 9. Hb 70%, Erythro. 3,56 Mill., Leuko. 11200, Stab. 18%, Segm. 39%!, Lympho. 42%, Mono 1%.

8. 10. Sternalpunktat zeigt fast normales Zellbild.

8. 11. Blutbild: Hb 50%, Erythro. 2,6 Mill., Leuko 10000. In den letzten Tagen ist eine leichte Verschlechterung des Allgemeinbefindens eingetreten.

10. 11. Petechiale Hautblutungen. Hb-Werte 55%, Leuko. 8600, darunter 2% Stab. und 98% Lympho.

19. 11. Starke Drüsenschwellungen im Bereich der Submaxillaris re. und li. Milz deutlich vergrößert.

27. 11. Innerhalb der letzten 8 Tage hat sich das Befinden wesentlich verschlechtert, ausgedehnte Hautblutungen und Ödeme. Auf Bluttransfusion erstmalig Absinken der Hb-Werte. Exitus letalis.

Bei dem Kinde D. R. hat es sich, wie aus Knochenmarks- und Blutbefund eindeutig hervorging, um eine myeloblastische Reaktion bei Knochenmarksinsuffizienz gehandelt. Durch die wiederholt durchgeführten Transfusionen konnte eine eindeutige und wesentliche Besserung erzielt werden. Vorübergehend waren die Blutwerte sogar annähernd normal. Allerdings fällt auf, daß bei jedem Versuch, die Zwischenräume zwischen den einzelnen Transfusionen größer als 8 Tage werden zu lassen, ein sofortiges Absacken des roten Blutbildes eintritt. Nach etwa 5 monatiger Behandlung zeigen sich im Knochenmark völlig normale Werte, während im peripheren Blutbild eine deutliche Zunahme der myeloischen Elemente einsetzt. Zweifellos handelt es sich hier um eine aktive Leistung des Knochenmarks. Im Zusammenhang mit einer Angina setzte dann eine erneute Verschlechterung ein, deren letaler Ausgang auch durch Transfusionen nicht aufgehalten werden konnte. Bei einem anderen Kind U. T. (Prot.-Nr. 2089/41) handelte es sich um ein 3jähriges Mädchen, bei dem schon zu Krankheitsbeginn deutliche Zeichen einer Agranulocytose bestanden. Durch Bluttransfusionen konnte im Verlauf des ersten Schubes eine weitgehende Besserung erzielt werden. Die nach Monaten auftretende Remission führte zum Tode des Kindes.

Ohne auf die hämatologischen Besonderheiten an dieser Stelle näher einzugehen, interessierte uns in erster Linie der Einfluß der Transfusion auf den weiteren Krankheitsverlauf. In beiden Fällen gelang es, über längere Zeiträume hinweg, durch ständig wiederholte Transfusionen (bei dem Kind R. 38 Transfusionen) eine Besserung des Blutbildes und darüber hinaus sogar des Knochenmarkbefundes zu erzielen. Die günstigen Erfahrungen, die bei der differentialdiagnostisch oft nur schwer abgrenzbaren aplastischen Anämie gemacht wurden (*Birk, Boller, Corelli, Parkinson, Stodtmeister, Toussaint*), haben uns zu immer neuen Versuchen mit Blutübertragungen veranlaßt. Theoretisch erscheint es durchaus möglich, bei solchen myeloblastischen Reaktionen eine genügend lange Schonzeit für das Knochenmark und somit einen endgültig günstigen Verlauf zu erzielen.

Blutungsübel.

In der Behandlung der Blutungsübel (*Pfaundler*) hat sich die Bluttransfusion zum mindesten als symptomatische Therapie einen festen Platz erworben. Neben der Hämophilie und dem Morbus Werlhoff ist vor allem bei der Melaena neotorum die rechtzeitige Anwendung von Transfusionen angezeigt. Bei der essentiellen Thrombopenie (Morbus Werlhoff) sind die Ansichten der einzelnen Autoren über den Wert der Übertragung geteilt. *Boller* und *Falta* sahen nur einmal wirklich günstige Wirkung, während *Schulten* die Erfolge der Transfusion als wesentlich eindeutig ansieht und sie vor allen Behandlungsversuchen bevorzugt. *Svastits*, der sich in der Hauptsache für die Verabfolgung von C-Vitaminen beim Werlhoff einsetzt, greift bei besonders schweren Fällen auf die Transfusion als Einleitung der Vitaminbehandlung zurück. *Stahl* sah eine wenig befriedigende Beeinflussung der Blutungsneigung, ebenso *Hacker*, der lediglich über kurz anhaltende symptomatische Beeinflussung berichtet, die bei

gleichzeitig bestehender hochgradiger Anämie bedeutungsvoll sein kann. *Niklas* konnte in einem Falle vollständige Heilung erreichen. *Heilmeyer* spricht sich ebenso wie *Knauer* für eine großzügigere Verwendung der Transfusion beim *Morbus Werlhoff* aus.

Durch die Bluttransfusion besteht zweifellos die Möglichkeit, dem Körper Substanzen zuzuführen, die auf den Gerinnungsvorgang Einfluß haben, so daß bei echter Hämophilie oder anderen hämorrhagischen Diathesen die Transfusion berechtigt ist. Die blutstillende Wirkung der Transfusion ist zu einem gewissen Grade abhängig von der Zahl der übertragenen Thrombocyten, während andererseits eine Reizwirkung auf das Knochenmark und somit ausgelöste Mehrausschüttung von Thrombocyten nicht ohne Einfluß bleibt. *Larrabee* empfiehlt mit Rücksicht auf die Kürze der Lebensdauer der Blutplättchen eine Wiederholung der Transfusion innerhalb von 40 Stunden, glaubt aber die Citratblutmethode ablehnen zu müssen, da durch sie die Thrombocyten zerstört oder zum mindesten stark verändert werden. In diesem Sinne sprechen auch die Beobachtungen von *Wolpers* und *Ruska* bei elektro-optischen Untersuchungen. *Peterson* beschreibt Fälle, die erfolgreich mit dem Blut eines nichtverwandten Spenders behandelt wurden, nachdem elterliches Blut nur vorübergehend gewirkt hatte. In einem Falle trat spontane Besserung nach Transfusion von brüderlichem Blut ein. *Soresi* sieht in der Zufuhr von menschlichem Blut, und zwar in der direkten Übertragung, die beste Behandlungsmethode.

Schürch, *Willenegger* und *Knoll* beobachteten nie einen Einfluß auf die Gerinnungszeit nach Verwendung von konserviertem Blut, das in seiner Wirkung keine wesentlichen Unterschiede zu dem bei uns verwendeten Citratblut zeigt. Wir haben die Erfahrung gemacht, daß bei leichten und mittelschweren Erkrankungen von *Morbus Werlhoff* durch eingeschaltete Transfusionen im Verlauf des jeweiligen Schubes keine günstige Änderung eintritt. Besonders gilt dieses auch im Vergleich zu anderen Behandlungsarten. Bei schweren Blutungen, die schon längere Zeit anhalten und so zu einer hochgradigen *Anämie* geführt haben, ist aus diesem Grunde eine Transfusion angezeigt. Im therapeutischen Effekt ist die Behebung der meist erheblichen Anämie der blutstillenden Wirkung mindestens gleichzustellen. Bei einem 5jährigen Mädchen trat im Anschluß an Mumps heftiges Nasenbluten auf, später bildeten sich ausgedehnte Ekchymosen an den Extremitäten.

Kind F. Sch. (Prot.-Nr. 3206/41), 5 Jahre alt, Mädchen, erkrankte 4 Wochen vor der Klinikeinweisung an Mumps. Im Anschluß daran schlechte Erholung, allgemeine Müdigkeit, auffallende Blässe und schlechter Appetit. 3 Tage vor der Klinikeinweisung heftiges, über Stunden anhaltendes Nasenbluten. Am Morgen der Einweisung Schmerzen an beiden Armen, Erbrechen von Blut.

Fam.-Anamnese: Vater gesund, Mutter gesund. Von 5 Geschwistern starben 3 kurz nach der Geburt, 2 andere leben und sind gesund.

Befund: Extrem anämisches Kind, kommt in fast moribundem Zustand zur Aufnahme. Fahle weißliche Haut und Schleimhäute. Aus den Nasenlöchern entleert sich fortgesetzt dünnflüssiges Blut. Keine Drüsenschwellungen. Knochenbau regelrecht. Gelenke frei beweglich. Am linken Trochanter ausgedehntes Hämatom. Herztätigkeit schwach, reine Töne, kein anämisches Geräusch. Über den Lungen vereinzelte bronchitische Geräusche. Leib weich. Genitale o. B. Leber und Milz nicht vergrößert. Reflexe seitengleich und normal. Augen, Ohren äußerlich o. B. Der ganze Rachen ist mit Blutkoagula bedeckt. Blutungszeit 9 Min., Gerinnungszeit 1,5 Min.

Blutbild: Hb 35%, Erythro. 2,0 Mill., Leuko. 3800.

Verlauf: Sofort nach der Einweisung Bluttransfusion, gleichzeitig Clauden und Cebion forte. Da Blutung nach Transfusion noch anhält, Tamponade der Nase.

2. Tag: Besserung des Allgemeinzustandes, Blutung noch nicht ganz gestillt.

3. Tag: Wiederholung der Bluttransfusion, wesentliche Besserung.

6. Tag: Blutbild: Hb 40%, Erythro. 2,0 Mill., Leuko. 10000, Thrombocyten 24000.

Im Verlauf der nächsten 3 Wochen 3 weitere Bluttransfusionen, Kind erholt sich ausgezeichnet.

Bei der Entlassung beträgt das Hb 70%, Erythro. 3,5 Mill., Leuko. 10000, Segm. 42%, Lympho. 52%, Eosino. 6%, Thrombocyten 203000. Blutungszeit 1 Min., Gerinnungszeit 15 Sek.

In dem oben wiedergegebenen Falle handelt es sich um das erste Auftreten einer Blutungskrise bei einer *Werlhoffschen* Erkrankung. Der durchaus lebensbedrohliche Zustand konnte durch wiederholte Transfusionen behoben werden, wobei einerseits die bestehende Anämie gebessert, andererseits die aufgetretene Blutung zum Stehen gebracht wurde.

Frazier transfundierte bei einem 19 Monate alten moribunden Jungen, der 3 Wochen nach Masern an einer schweren Epistaxis erkrankte, väterliches Blut und erzielte vollständige Wiederherstellung. *Lehndorff* sieht in der Transfusion bei der Bekämpfung schwerer Hämorrhagien thrombopenischer Genese ein oft lebensrettendes Mittel, betont aber gleichzeitig die Zwecklosigkeit der Anwendung bei der anaphylaktischen *Henochschen* Purpura, die ja ihrem Wesen nach auch nicht zu den Blutungsübeln zu zählen ist, sondern eine hyperergische Reaktion darstellt.

Ob die Übertragung von elterlichem Blut sich schädlich auswirken kann, muß dahingestellt bleiben, jedenfalls muß aber bei jeder Übertragung, die mit väterlichem oder mütterlichem Blut bei einem Blutungsübel gemacht wird, vorher eine genaue Blutuntersuchung (Thrombocyten, Gerinnungszeit) gemacht werden. Ist dieses nicht möglich, so ist ein gruppengleicher, nichtverwandter Spender zu bevorzugen. *Brinnitzer* sah eine ganz schwere Allgemeinreaktion nach Transfusion bei einem 7jährigen Jungen, der an Morbus Werlhoff erkrankt war, bei dem die eigene Mutter als Spender verwendet wurde. Äußerste Zurückhaltung und Beschränkung auf schwere Krankheitsbilder des Morbus Werlhoff erscheint uns allerdings wesentlich, da Verschlechterungen nach Transfusionen beim Werlhoff wiederholt beschrieben worden sind und auch von uns beobachtet wurden.

Bei einem 14jährigen Mädchen traten im Anschluß an die 2. Menstruation auffallend starke Blutungen ein (Januar 1942), die eine vorübergehende Krankenhausaufnahme notwendig machten. Auf Transfusion und Hormonbehandlung Besserung. März 1942 erneute schwere vaginale Blutung und vikariierendes Nasenbluten. Bei der Klinikaufnahme wurde eine essentielle Thrombopenie (Morbus Werlhoff) eindeutig diagnostiziert. Mit Hilfe von Bluttransfusionen, Vitamin C und Clauden konnte eine vorübergehende Besserung erzielt werden. Da gruppengleiches Blut nicht immer verfügbar war (Kind hat Blutgruppe AB), wird wiederholt 0-Blut transfundiert, das reaktionslos vertragen wird. Bei der Entlassung — 5 Wochen nach der letzten Transfusion — beträgt das Hb 72%, Erythro. 4,2 Mill., Thrombo. 16800 (*Fonio*).

Die Neueinweisung erfolgt Ende Juli 1942. Die erste Transfusion wurde auch diesmal gut vertragen. Eine wesentliche Beeinflussung ist jedoch nicht zu erkennen. Die 2., 3. und 4. Transfusion ist ohne jeden Einfluß auf die seit der Klinikaufnahme bestehende vaginale Blutung. Besserung erst auf Abrasio und Uterustamponade. Hb-Werte, Erythrocyten und Thrombocyten sinken in der nächsten Zeit weiterhin ab. Vitamin C-Zufuhr ist erfolglos.

ebenso Milzbestrahlungen. Im Anschluß an die Transfusion von 200 ccm gruppengleichen Blutes setzte ganz schweres Nasenbluten ein, das nur durch Tamponade und erst nach Tagen zum Stehen gebracht werden konnte. Die sich sehr langsam vollziehende Erholung wurde immer wieder von erneutem Nasenbluten unterbrochen. Die auf 25% abgesunkenen Hb-Werte steigen ebenso wie die auf 1,7 Mill. abgesunkenen Erythrocyten sehr langsam an. Bei der Entlassung war der Allgemeinzustand des Kindes, verglichen mit dem Aufnahmebefund, gebessert, die beiden letzten Perioden waren normal verlaufen, der Hb-Wert betrug 70%. Ein Anstieg der Thrombocyten wurde nicht erzielt.

Auffallend war bei dieser Patientin die verschiedenartige Reaktion auf die Bluttransfusion in den verschiedenen Behandlungsabschnitten. Während des ersten Krankenhausaufenthaltes wurden alle Übertragungen gut vertragen, führten darüber hinaus zweifellos zu einer Besserung. Bei der Wiederaufnahme wird anfangs eine ähnliche Wirkung beobachtet, die später aber völlig ausbleibt. Im Gegenteil, es kommt infolge der Transfusion zur Auslösung eines bedrohlichen Zustandsbildes.

Als feststehend kann heute angegeben werden, daß beim Zustandekommen einer *Werlhoffschen* Erkrankung neben der Zahl der Thrombocyten noch eine Reihe anderer Faktoren von Bedeutung sind. Die Beschaffenheit der Capillarendothelien ist von *Heilmeyer* als besonders wesentlich für die Entstehung neuer Blutungen bezeichnet worden. Das Zustandekommen der Thrombopenie an sich muß als Folge einer Störung an ihrer Bildungsstätte oder als Ausdruck gesteigerten Zerfalls angesehen werden. *Kaznelson* sieht die Ursache des Morbus Werlhoff in einem gesteigerten Plättchenzerfall innerhalb der Milz. Andere Autoren nehmen eine pathologische Hemmungsfunktion der Milz auf das Knochenmark an. Das Ansteigen der Thrombocyten nach Exstirpation der Milz würde dann seine Erklärung in dem Wegfall dieser Hemmung finden.

Bei dem oben angeführten Fall wurden nach der zweiten Einweisung wiederholt Milzbestrahlungen durchgeführt. Es erhebt sich die Frage, ob der durch die Bestrahlung ausgelöste Reiz in diesem Falle nicht eine Anregung der *Hemmungsfunktion* der Milz hervorgerufen hat. Während bei gewöhnlichen Transfusionen neben der direkten Übertragung von Blutplättchen auch eine erhöhte Ausschwemmung der im Knochenmark bereitgestellten bzw. präformierten Thrombocyten angenommen werden muß, wäre es durchaus denkbar, daß in diesem Falle durch die vorausgegangene Milzbestrahlung die Bildung und Ausschwemmung von Thrombocyten aus dem Knochenmark infolge gesteigerter Hemmungsfunktion der Milz gesperrt wurde. Eine Beeinflussung der Blutungsbereitschaft oder der Blutung selber konnte also nicht erfolgen. Vermehrte Blutzuführung bei fehlender oder gehemmter Thrombocytenbildung führte sogar zu einer verstärkten Blutung. Die schlechte Auswirkung der Bluttransfusion während des zweiten Klinikaufenthaltes findet also möglicherweise ihre Erklärung in der Tatsache, daß Transfusionen kurz nach vorausgegangenen Milzbestrahlungen vorgenommen wurden. Da, wie erwähnt, von einigen Autoren immer schon vor einer allzu häufigen Anwendung der Transfusion bei der *Werlhoffschen* Erkrankung gewarnt wurde, muß auch die hier wiedergegebene Beobachtung — ganz abgesehen von der Frage, inwieweit Zusammenhänge zwischen Röntgenbestrahlung der Milz und Transfusionschäden bestehen — als Hinweis angesehen werden, daß Transfusionen sich gerade bei thrombopenischen Purpuraformen nicht immer günstig auswirken.

Unter den Blutungsübeln nimmt die Melaena neonatorum eine Sonderstellung ein. Der überaus stürmische, oft lebensbedrohliche Ablauf pflegt in einem begrenzten Zeitraum nach der Geburt aufzutreten. Mit Rezidiven ist nach Überwindung des akuten Schadens nicht zu rechnen. Es handelt sich um eine einmalige Blutung, die im engsten Zusammenhang mit den umwälzenden physiologischen Bedingungen, denen das Neugeborene nach der Geburt ausgesetzt ist, steht. In dieser Einmaligkeit unterscheidet sich die Melaena wesentlich von allen anderen Blutungsübeln.

Bei Säuglingen, die an einer Melaena erkrankten, wurden in Amerika schon vor dem ersten Weltkrieg von *Lamberts* und *Swains* die ersten Transfusionen vorgenommen. Die hier erzielten ungewöhnlich günstigen Erfolge führten zur Einführung der Transfusion in der Kinderheilkunde überhaupt. Trotz der damals noch recht komplizierten Technik — *Bernheim* transfundierte z. B. aus der Arteria radialis in die Vena femoralis eines Säuglings — wurde die Bluttransfusion in der Folgezeit bei der Melaena die Therapie der Wahl. *Bamberger*, *Frazier*, *Jervell*, *Laurie* verwendeten vorwiegend die direkte Übertragung, während *Falls* bereits Citratblut in die Vena jugularis transfundierte. *Opitz* empfahl als erster in Deutschland auch in diesem Zusammenhang Citratblut und sah vor allem bei schweren Erkrankungen sehr gute Erfolge, während er sich bei leichten und mittelschweren Fällen auf intramuskuläre Injektion von Blut beschränkt. *Bettinotti*, *Sanberg* verwendeten mütterliches Citratblut. Ihre Ergebnisse waren ebenso günstig wie die von *Cainer*, *Györgi*, *Hymanson*, *Koplik* und *Sidbury*. *Eurén* vertritt die Ansicht, daß Spenderblut geeigneter ist als mütterliches Blut, eine Ansicht, der auch *Knauer* zustimmt. *Lukács*, der ausdrücklich auf die Notwendigkeit genauer Blutgruppenbestimmung auch bei Neugeborenen hinweist, erwähnt neben der Melaena noch andere hämorrhagische Zustände der Neugeborenen, so die Erythrodermia desquamativa Leiner, bei der auch *Barabas*, allerdings mit subcutanen Injektionen mütterlichen Blutes, eine günstige Beeinflussung sah. *Hacker* und *Oliver* betonen die besondere Wirkung der Citratbluttransfusion außer bei der Melaena auch bei Hämophilie. Letztere konnte oft schon durch kleinste Blutmengen, die intravasal appliziert wurden, entscheidend gebessert werden. Nabelblutungen, kleine sonstige Wunden, cerebrale Blutungen, wie sie bei sonst gesunden Neugeborenen häufiger aufzutreten pflegen, können nach stundenlangen Sickerblutungen durch Übertragung gruppengleichen Blutes schlagartig zum Stehen gebracht werden (*Lindquist*, *Moritsch*, *Sidbury*). Selbst wenn durch Citratbeimengungen eine unbedeutende Schädigung der Blutplättchen eintritt, was von einigen Autoren angenommen wird, so wirkt gerade bei hämophilen Zustandsbildern die bei Zerfall der Thrombocyten frei werdende Thrombokinasase im Sinne der Gerinnungsbeschleunigung.

Surine behandelte 15 Melaenafälle mit 20—40 ccm Blut und erreichte vollkommene Wiederherstellung. In 11 Fällen verwendete er konserviertes Blut. Der Gebrauch von konserviertem Blut hat sich bis jetzt in der Kinderheilkunde noch nicht durchsetzen vermocht, verdient aber gerade bei solch akut auftretenden Zwischenfällen, wie sie die Melaena darstellt, unbedingt Beachtung, zumal die bisher gemachten Erfahrungen in nichts den Erfolgen mit Citratblut nachstehen. *Kepilä* und *Leppo*, die Beziehungen zwischen Melaena neonatorum

und Infektionskrankheiten untersuchten, fanden eine gewisse Abhängigkeit von der Periodizität der Jahreszeiten und den in ihnen auftretenden gewöhnlichen Infektionskrankheiten. In besonders schweren Fällen von Melaena wurde auch von diesen Autoren gruppengleiches Blut transfundiert. *Priming*, der sich mit der Frage Melaena und Gasbrandbacillus auseinandersetzt, verwendet ebenfalls Transfusionen. *Haßmann* faßt dagegen die Transfusion als Zufallserfolg auf; seiner Ansicht nach ist für den Verlauf und Ausgang der Melaena neonatorum lediglich eine mehr oder weniger gestörte Symbiose zwischen Wirt und Gasbrandbacillus verantwortlich.

Unsere eigenen Erfahrungen — es liegen 35 Beobachtungen vor — mit der Übertragung gruppengleichen Citratblutes sind denkbar gut. Selbst stärkste Darmblutungen konnten innerhalb kürzester Zeit zum Stehen gebracht werden. Häufig blieb die erste Transfusion ohne sichtbaren Erfolg, während es nach der innerhalb von 24 Stunden wiederholten Übertragung zum Sistieren der Blutungen kam.

Bei dem Säugling Herbert G. (Prot.-Nr. 1266/40) fiel den Eltern am Tage nach der Geburt, die spontan erfolgt und ohne Komplikationen verlaufen war, auf, daß das Kind cyanotisch aussah. Im Verlauf des Tages besserte sich das Aussehen des Kindes etwas, bis es dann erneut zu blauem Aussehen und Blutabgang im Stuhl kam. Bei der daraufhin erfolgten Aufnahme in die Klinik bestanden bei dem 3 Tage alten Neugeborenen am Kopf ausgedehnte petechiale Blutungen, Gesicht und Extremitäten waren auffallend cyanotisch, Hautfarbe am Stamm ungewöhnlich blaß. Über Herz und Lunge ließ sich kein krankhafter Befund erheben, die Leber konnte ebenso wie die Milz deutlich vergrößert palpiert werden. In jeder Windel massenhaft Blut, gleichzeitig Erbrechen von Sanguis. Allgemeinzustand sehr bedrohlich. Sofortige Übertragung von Blut (50 ccm gruppengleiches A-Blut) führt zu keiner Änderung des Krankheitsbildes, weiterhin Abgang von Blut. Am nächsten Tage wurden noch einmal 60 ccm Blut übertragen. Von diesem Augenblick an treten keine frischen blutigen Stühle mehr auf, ebenso wiederholte sich das blutige Erbrechen nicht mehr. Im weiteren Verlauf kam es dann zu einer raschen und vollständigen Wiederherstellung, so daß das Kind nach 10tägiger Behandlung wieder entlassen werden konnte.

Bei der Melaena pflegt die Wirkung der rechtzeitig vorgenommenen Transfusion so eindeutig zu sein, daß man berechtigt ist, Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose aufkommen zu lassen, wenn die oben beschriebene rasche Beeinflussung des Krankheitsbildes nicht erreicht wird. Die Abgrenzung gegen eine vorliegende Sepsis des Neugeborenen ist oft zu Beginn nur schwer oder überhaupt nicht möglich. Wir erlebten einen solchen Fall, bei dem die Darmblutungen, die am 2. Lebenstag einsetzten, als Zeichen einer Melaena angesehen worden waren. Drei kleinere Blutübertragungen führten nur zu einer ganz vorübergehenden Besserung. Im weiteren Verlauf entwickelte sich das typische Bild einer Sepsis neonatorum, die zum Exitus letalis führte. — Die jahreszeitliche Verteilung ergab eine Anhäufung unserer Krankheitsfälle in den Wintermonaten. Genauere Zahlen ließen sich an Hand des relativ kleinen Zahlenmaterials nicht gewinnen. Unter den Blutgruppen waren die Gruppe 0 mit 50%, Blutgruppe A mit 40%, Blutgruppe B mit 10% beteiligt.

Die physiologischerweise bestehende erhöhte Blutungsbereitschaft der Neugeborenen wird durch eine Störung der Gerinnungsvorgänge ausgelöst, die durch eine Hypoprothrombinämie bedingt ist. Bei der Melaena neonatorum findet sich ein besonders stark herabgesetzter Prothrombinspiegel im Blut. Von *Plum* und *Dam* ist zuerst darauf aufmerksam gemacht worden, daß diese Hypo-

prothrombinämie bedingt ist durch einen Mangel an Vitamin K. Damit ist die Behandlung der Melaena neonatorum auf eine neue Grundlage gestellt worden. Neben die bisher als absolut lebensrettend geltende Bluttransfusion ist die Zufuhr von synthetischem Vitamin K getreten. Ob in Zukunft bei der Melaena auf die Bluttransfusion ganz verzichtet werden kann, wie *Willi* annimmt, bleibt abzuwarten. Aus der Tübinger Frauenklinik berichtet *Wolf* in neuester Zeit, daß trotz Verabfolgung von 2 bzw. 1 ccm Karan die Blutungen bei Melaena neonatorum nicht standen. In der Tübinger Klinik wurde Vitamin K weiterhin neben der Bluttransfusion verwendet. Es erscheint jedoch fraglich, ob die von *Wolf* angewendete Menge — 2 ccm Karan entsprechen 15 mg Karan — als ausreichend angesehen werden kann, um das notwendige Ansteigen des Prothrombinspiegels zu erreichen. Unabhängig von der erfolgten Zufuhr von Vitamin K wird auch bei bereits stehender Blutung nach größeren Blutverlusten zum mindesten zur Behebung der sekundären Anämie immer wieder auf die Transfusion zurückgegriffen werden müssen. Unsere eigenen Erfahrungen über die Verwendung von Vitamin K in der Behandlung der Melaena neonatorum reichen zu einer endgültigen Beurteilung noch nicht aus.

III. Die Bluttransfusion in der Behandlung kindlicher Lungenerkrankungen.

In der Behandlung kindlicher Lungenerkrankungen spielt die Bluttransfusion eine hervorragende Rolle. In jedem einzelnen Erkrankungsfall sind eine Reihe von Erwägungen anzustellen, die sich auf Alter und Allgemeinzustand des Kindes, Stadium und Art der vorliegenden Erkrankung beziehen und dabei die jeweilige Immunitätslage — letztere hauptsächlich beim Säugling — berücksichtigen. Die sich ergebenden vielseitigen Gesichtspunkte sind nicht unmaßgeblich für die exakte Bestimmung des Krankheitsbildes, dessen Mannigfaltigkeit uns andererseits gerade bei den pulmonalen Erkrankungen des Kindes immer wieder die Unmöglichkeit vor Augen führt, eine schematische, jeden Einzelfall berücksichtigende Therapie von allgemeiner Gültigkeit aufzustellen.

Klar umrissen und eindeutig definiert dürfte für das Kind lediglich die croupöse Pneumonie sein, die wir als eine allergische Erkrankung ansehen. Bei ihr erübrigt sich, abgesehen von allgemeinen Maßnahmen, die mehr in das Gebiet der Pflege fallen, jeder Versuch therapeutischer Beeinflussung. Scharf abzutrennen gegen die lobäre croupöse Pneumonie ist gerade auch hinsichtlich der Therapie die lobäre Pneumonie nichtallergischen Charakters. Bei der echten croupösen Pneumonie müssen wir dagegen befürchten, durch Einleitung bestimmter Maßnahmen den an sich gesetzmäßigen Ablauf, wie er sich in dem schlagartigen Beginn, der Beschränkung auf einen Lungenlappen, in Art und Verlauf der Temperaturkurve, dem Auftreten der Leberschwellung, dem Eintritt der Krise und einer Reihe anderer Symptome dartut, zu stören. Die Tatsache, daß es möglich ist, durch Übertragung von Rekonvaleszentenblut bzw. Serum eine vorzeitige Entfieberung (*Joppich, Simon*) herbeizuführen, möchten wir lediglich als Beweis für die Richtigkeit unserer Ansicht, daß es sich bei der croupösen Pneumonie um eine Erkrankung allergischer Natur handelt, gewertet wissen, nicht aber als zwingenden Grund für einen therapeutischen Eingriff.

Um zu einer nutzbringenden übersichtlichen Aufteilung gerade in Hinsicht auf die erforderliche Therapie bei den verschiedenen nichtallergischen, also

bronchopneumonischen Erkrankungen zu kommen, ist von *Duken* vorgeschlagen worden, die *Seckelsche* Einteilung in kreislaufkompensierte und kreislaufdekompensierte Pneumonie zu übernehmen. Geschieht dieses, so bieten sich uns sofort wichtige Hinweise für die Anwendung der Blutübertragung.

Eine Sonderstellung in der Fülle der möglichen Bronchopneumonien nehmen die Lungenentzündungen des Säuglingsalters ein. Wir sehen in der Bronchopneumonie des Säuglings die altersgebundene, konstitutionell bedingte Antwort des sich in einer bestimmten Reaktionslage befindlichen kindlichen Organismus auf den jeweiligen Erreger. In diesem Zusammenhang muß auf die Bedeutung der Rachitis als Schrittmacherin der pneumonischen Erkrankungen des Säuglings hingewiesen werden. Die mit ihr einhergehende Resistenzverminderung führt zweifellos zu einer ungünstigen Beeinflussung der Reaktionslage. Nur unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte läßt sich die Mannigfaltigkeit der verschiedenen Säuglingspneumonien und die Tatsache erklären, daß — im Gegensatz zur Ansicht *Nassauss* — sehr wohl die pneumonale in die meningeale oder gar septische Form übergehen kann. Aus dieser Erkenntnis ergibt sich notwendigerweise das Bestreben, dem erkrankten Säugling eine Hilfe zu gewähren, die vielseitig genug ist, sowohl eine Verbesserung in Hinsicht auf die durch Alter, Konstitution und Reaktionslage bedingte Abwehrschwäche herbeizuführen als andererseits den vorhandenen Krankheitserreger direkt zu schädigen.

Über die Menge des bei der Säuglingspneumonie zu transfundierenden Blutes sind von *Rohmer*, *Tassovatz* und *Sée* Angaben gemacht worden. Sie befürworten etwa 15—20 ccm pro kg Körpergewicht nach unter Umständen vorangegangenen Aderlaß. Während *Nové*, *Josserand* und *Castell-Gillotet* 15 ccm pro kg für unbedingt ausreichend halten — auch *Carriel* und *Largula* empfehlen 15—20 ccm —, setzen *Gambourg* und *Bogdanowa* die Menge auf 8—10 ccm auf 1 kg fest. Über günstige Erfolge dieser Behandlungsweise wird weiter von *Sigel*, *György*, *Göbel* u. a. berichtet.

Nach unseren Beobachtungen ist die Festsetzung der zu übertragenden Blutmenge nur im Einzelfall möglich. Grundsätzlich halten wir aber daran fest, die Transfusion lieber mehrmals zu wiederholen, dafür aber jeweils kleinere Mengen zu transfundieren. Bis zu einem Körpergewicht von 7000 g kamen wir nie über 60 ccm, bis zu einem Körpergewicht von 10 kg nicht über 100 ccm Gesamtblutmenge pro Transfusion. Den vorausgehenden Aderlaß, wie er von verschiedenen Autoren als Regel empfohlen wird, haben wir beim Säugling in den meisten Fällen zu vermeiden gesucht. Glaubten wir, dem Kreislauf des Säuglings im Augenblick die Belastung der Transfusion nicht zumuten zu können, so wurde versucht, entweder durch Ansetzen von Blutegeln eine Entlastung oder aber durch Infusion von 25proz. Traubenzucker + Strophanthin eine Besserung des Kreislaufs zu erreichen. Da bei der Bronchopneumonie des Säuglings eine günstige Beeinflussung dann nicht mehr zu erwarten ist, wenn mit dem Eintritt des Todes innerhalb von 24 Stunden gerechnet werden muß (*Tassovatz*, *Göbel*), so erscheint es uns durchaus berechtigt, bei schwerer Dekompensation erst eine Besserung des Kreislaufs auf Grund der erwähnten Maßnahmen abzuwarten, bevor die Transfusion zur Anwendung kommt.

Unter den Säuglingspneumonien gefährdet die sog. „pulmonale Form“ das Kind in der geringsten Weise, ihr Verlauf pfl egt in den meisten Fällen gutartig

zu sein. Die Gefahr der hinzutretenden Komplikation ist aber gerade beim pneumonisch erkrankten Säugling besonders groß, deshalb erscheint uns eine Abkürzung des Krankheitsverlaufs durch intensivste Behandlung in jedem Falle erwünscht. Mit der Bluttransfusion ist uns hier ein ideales Mittel in die Hand gegeben, vereinigt sie doch in sich die Möglichkeit, durch ihre Anwendung gleichzeitig vorbeugend und notfalls auch die Heilung vorwärtstreibende Anreize auszuüben. Der größte Teil der in die Klinik wegen Bronchopneumonie eingewiesenen Säuglinge weist eine längere Anamnese auf. Meist seit 1—2 Wochen werden von den Eltern Husten, abendliche Temperaturerhöhung, Appetitlosigkeit und gelegentliche Durchfälle beobachtet. Zur Kliniküberweisung führt ebensooft wie eine akute Verschlechterung des Zustandes einfach die Tatsache, daß eine Besserung mit den üblichen Mitteln des Hausarztes nicht zu erzielen ist. Erst die Röntgenaufnahme pflegt in diesen Fällen die bisher als hartnäckige Bronchitis angesehene Erkrankung als Bronchopneumonie zu klären. Röntgenologisch finden sich in den verschiedenen Abschnitten der Lunge herdförmige Infiltrationen, deren Nachweis klinisch nicht gelingt. Man geht nicht fehl in der Annahme, daß diese Herde meist schon längere Zeit bestanden haben, ihre Auswirkung auf den allgemeinen Krankheitsverlauf aber so gering war, daß es nicht zur Ausprägung eines typischen, leicht diagnostizierbaren Bildes kam. Eine oder auch zwei nacheinander vorgenommene Blutübertragungen bringen zu diesem Zeitpunkt den pneumonischen Prozeß rasch zum Abklingen und geben andererseits dem in seinem Allgemeinzustand reduzierten Säugling die Möglichkeit, sich rascher zu erholen als durch irgendeine andere therapeutische Maßnahme. Ansteigen des Hämoglobingehaltes, Besserung der Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme deuten ebenso wie das Absinken der Temperatur und das Verschwinden der lokalen Erscheinungen auf einen Umschwung der Krankheit hin.

In einem von uns beobachteten Falle bestanden, wie aus der Anamnese ersichtlich war, schon seit Wochen periodisch immer wiederkehrende Bronchitiden. Der Allgemeinzustand des Kindes war ebenso wie der Ernährungszustand noch gut. Die geplante Blutübertragung sollte auf Grund des ersten Durchleuchtungsbefundes und der Anamnese erst nach sicher negativer Tuberkulinreaktion ausgeführt werden. Im Verlauf der nächsten 7 Tage zeigte die Temperaturkurve ausgesprochen intermittierenden Charakter, während Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme durchaus zufriedenstellend war. Dem 6 Monate alten Säugling wurde dann — nach sicher negativen Tuberkulinproben — bei ansteigendem Fieber 80 ccm mütterlichen O-Blutes transfundiert und reaktionslos vertragen. Schlagartig senkte sich im Anschluß an die Übertragung das Fieber, ohne noch einmal anzusteigen. Der physikalische und röntgenologische Befund zeigte im Verlauf der nächsten Tage eine rasche Wendung zur Besserung.

In diesem Falle hatte weder die schon längere Zeit bestehende Bronchitis noch die sich anschließend entwickelnde Bronchopneumonie zu einer ernsthafteren Schädigung des Gesamtorganismus geführt. Komplikationen durch eine begleitende Otitis, Furunkulose oder Dyspepsie erschwerten den Krankheitsverlauf nicht. Die Auseinandersetzung mit der stattgehabten Infektion hatte sich bei dem Säugling also ausschließlich in der Lunge abgespielt, es fehlte ihm lediglich ein gewisses Maß an Abwehrkräften, um endgültig mit der Erkrankung fertig zu werden. Durch die übertragene Blutmenge wurden dem Kind in ausreichendem Maße Abwehrstoffe zugeführt, die eine Beendigung des Prozesses

herbeiführten. Der sofort einsetzende Umschwung ist ein Beweis dafür, daß die Wirkung der Transfusion nicht ausschließlich in einem Reiz — z. B. auf das Reticuloendothel — besteht, sondern daß sicherlich auch spezifische Antikörper mit übertragen wurden. *Rohmer, Phélizot* und *Tassovatz*, die sich ausführlich mit der Frage der Blutübertragung bei Säuglingsbronchopneumonie beschäftigt haben, beurteilen diese Form der Pneumonie ebenfalls als günstig in Hinsicht auf ihren Verlauf, befürworten die Transfusion aber gerade deshalb, weil die Gefahr des Übergangs in eine schwerere Form immer besteht. Auch nach

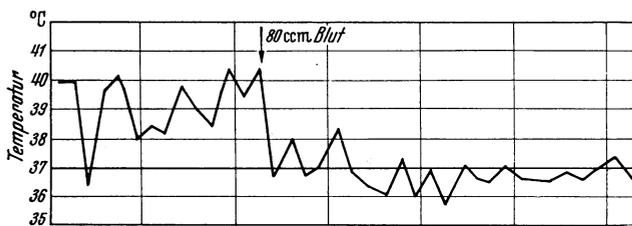


Abb. 1. Säugling H. E., 4½ Monate. Bronchopneumonie.

ihrer Meinung und Erfahrung ist durchaus die Möglichkeit gegeben, mit Hilfe einer Transfusion die Pneumonie zu coupieren. Die gleiche Ansicht vertreten *Baummann, Chteinberg, Flinn, Ferraro, Koch, Krakulik, Rothmann* und *Lasarev*. Im Gegensatz zu dieser Auffassung transfundieren *Fluch* und *Müller-Heß* nur im subakuten Stadium, für die Verabfolgung ausschließlich in gewissen Stadien der Pneumonie setzen sich *György, Durando, Moltschanow, Lessné* und *Dreyfuß-Sée* ein.

Einen in seinem Verlauf ähnlich gelagerten Fall wie den oben geschilderten sahen wir beim Kind H. E. (Prot.-Nr. 2574). Der 4½ Monate alte Säugling erkrankte 3 Tage vor der Einweisung mit hohen Temperaturen, die gleichzeitig einhergingen mit deutlicher Nackensteifigkeit, leichtem Husten und allgemeiner Unruhe. Bei der Aufnahme ließ sich über der rechten Lunge eine leichte Dämpfung und vereinzelte grobblasige RGs. feststellen. Bei der sofort angefertigten Röntgenaufnahme ergab sich eine diffuse Verschattung im rechten Ober- und Mittelfeld. Wie aus der beiliegenden

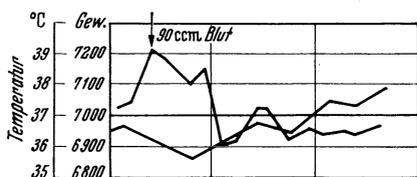


Abb. 2. Säugling G. R., 10 Monate. Bronchopneumonie mit beginnender Dekompensation.

Kurve ersichtlich, schwankten die Temperaturen im Verlauf der ersten 7 Tage zwischen 38—40°. Trotz des schweren Krankheitsbildes war die Nahrungsaufnahme zufriedenstellend, Zahl und Beschaffenheit der Stühle normal. Im Anschluß an die vorgenommene Transfusion von 80 ccm Blut kam es zu einer schlagartigen Entfieberung. Im Verlauf der nächsten Tage traten noch einige kleine Nachschwankungen auf, der weitere Krankheitsverlauf war völlig komplikationslos, so daß die Entlassung am 22. Tage vorgenommen werden konnte (Abb. 1).

Bei dem fast 10 Monate alten Säugling G. R. (Prot.-Nr. 772/40) sollte nach Aussage der Mutter ein Keuchhusten vorausgegangen sein. Vor der Aufnahme hatten 3 Wochen lang wechselnd hohe Temperaturen bestanden bei gleichzeitiger Appetitlosigkeit. Bei der Aufnahme bestand über der ganzen linken Lungenseite eine deutliche Dämpfung, in den mittleren und unteren Partien Bronchialatmen. Die Röntgenaufnahme ergab bronchopneumonische Herde im Bereich des li. Mittel- und Unterfeldes. Eine geringgradige Lebervergrößerung, das blasse Aussehen des Kindes sowie das Verhalten des Pulses ließ uns an eine beginnende Dekompensation des Kreislaufes denken, so daß außer durch Freiluft mit Sympatol und Coramin behandelt wurde. Die Übertragung von 90 ccm Blut führte zu einer vollständigen Entfieberung. Im weiteren Verlauf traten keinerlei Komplikationen auf. Die Röntgenkontrolle nach 7 Tagen zeigte außer einer leichten Hilusvergrößerung keinen krankhaften Befund (Abb. 2).

Als 11 Monate alter Säugling wurde das Kind T. M. wegen eines seit 3 Monaten bestehenden Hustens in die Klinik eingewiesen. Bis zum 7. Monat hatte sich das Kind gut entwickelt,

zu diesem Zeitpunkt traten Masern auf, von da an keine gute Gewichtszunahme mehr. Wechselnd Auftreten von Durchfällen. Seit 3 Wochen Husten und sehr schlechter Appetit. Seit 4 Tagen Temperatur und deshalb Einweisung in die Klinik. Bei der Aufnahme findet sich ein 11 Monate alter Säugling, Gewicht 7950 g in mittlerem EZ. Haut blaß, schlechter Turgor, Rosenkranz angedeutet, über dem Herzen läßt sich kein krankhafter Befund erheben. Über der re. Lunge vereinzelte RGs. im Mittelfeld leichte Schallverkürzung und Bronchialatmen. Der Leib ist weich, Milz und Leber sind nicht vergrößert. Im Blutbild besteht eine Leukocytose von 27000, darunter 6% Stab., 45% Segm., 46% Lympho. und 5% Mono., Hb 57%. Die I.C.R. und *Morosche* Probe sind negativ. Röntgenologisch findet sich eine diffuse Verschattung im re. Mittelfeld. Während des Klinikaufenthaltes wird neben $\frac{2}{3}$ Milch Obstbrei und Gemüse verabfolgt, was gut genommen wird. Stühle regelmäßig und von normaler Beschaffenheit. Die Temperaturen sind wechselnd. Im ganzen scheint es sich um einen bereits abklingenden Prozeß zu handeln, als plötzlich erneute hohe intermittierende Temperaturen auftreten. Am 8. Kliniktage wird daher eine Transfusion von 120 ccm A-Blut vorgenommen, die reaktionslos vertragen wird und im Verlauf des folgenden Tages eine vollständige Entfieberung zur Folge hat. Im weiteren Verlauf bleiben die Temperaturen normal. Röntgenologisch läßt sich außer einer geringgradigen Vergrößerung der Bronchialdrüsen kein krankhafter Befund mehr erheben. Klinisch bestehen noch vereinzelte RGs. (Abb. 3).

Der Allgemeinzustand, die Gewichtskurve sowie die schlechte Nahrungsaufnahme wiesen auch bei diesem Kind auf eine bereits bestehende erhebliche Beeinträchtigung des Gesamtzustandes hin, was auch aus dem niedrigen Hb-Wert hervorging. Die Transfusion von 120 ccm Blut brachte auch in diesem Fall eine entscheidende Wendung.

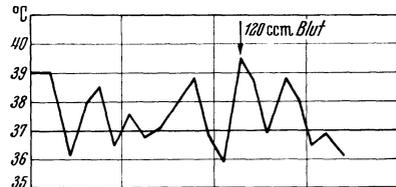


Abb. 3. Säugling T. M., 11 Monate. Bronchopneumonie.

Die hier kurz wiedergegebenenen Krankengeschichten mögen in ihrem Verlauf und in der Einwirkung der Transfusion als kurze Beispiele für viele gleichartig oder ähnlich gelagerte Fälle dienen. Nur schwer läßt sich allerdings bei einer derartigen Wiedergabe der Umschwung im allgemeinen Krankheitsverlauf schildern, wie er dem behandelnden Arzt, vor allem aber den Eltern, in überraschender Weise klar wird. Kinder, die vor der Transfusion hochfiebernd, matt, elend und teilnahmslos in ihrem Bettchen liegen, sind mit einem Schlag wie verändert. Am auffallendsten pflegt dieser Wechsel beim Säugling und Kleinkind zu sein. Wie aus den angegebenen Beispielen ersichtlich, wird die Änderung im Krankheitsverlauf meist durch einen steilen Temperaturabfall eingeleitet. Gerade bei pneumonischen Erkrankungen pflegt dieses auffallende Symptom die entscheidende Wendung im allgemeinen Krankheitsgeschehen einzuleiten. Bei dem Säugling verändert sich oft innerhalb von 24 Stunden Aussehen, Nahrungsaufnahme und Allgemeinzustand wesentlich. Die Haut zeigt wieder die für den Säugling geforderte charakteristische gute Durchblutung, während sich der Turgor auffallend bessert und die schlaflaffe welke Haut an Elastizität zunimmt. Die Nahrung wird ohne Schwierigkeit aufgenommen, häufig besteht ein ausgesprochen gesteigertes Nahrungsbedürfnis. Bei Säugling und Kleinkind erwacht wieder die Teilnahme an der Umgebung. Bei letzterem tritt das Spiel wieder in den Vordergrund des täglichen Lebens. Kurz, es macht sich im Befinden und Verhalten der kleinen Patienten eine entscheidende Änderung bemerkbar. Abgesehen von objektiv nachweisbaren Feststellungen, die für eine beginnende Besserung sprechen, sind es für den Beobachter vor allem diese aus vielen Einzelheiten zusammengesetzte Anzeichen, die uns die bevorstehende Heilung

ankündigen. Der Lungenbefund läßt eine täglich zu verfolgende Besserung erkennen, während röntgenologisch die vorher bestehenden Verschattungen rasche Rückbildung zeigen.

Diese besonders eindrucksvolle vielseitige Transfusionswirkung beobachteten wir in erster Linie bei den Formen der Bronchopneumonien, die eine Dekompensation des Kreislaufes nicht zeigten; es handelte sich also um lokalisierte Formen.

Im folgenden soll nun auf die Anwendung der Transfusionen bei solchen Bronchopneumonien eingegangen werden, die beim Säugling und Kind — insbesondere im Zusammenhang mit Grippe, Masern oder Keuchhusten — auftreten und dann allzuoft in die Gruppe der kreislaufdekompenzierten Pneumonien fallen.

In der Behandlung dekompenzierter Pneumonien werden wir versuchen, dadurch Klarheit über den einzuschlagenden Weg zu gewinnen, daß wir der Säckelschen Einteilung folgen. In Anlehnung an Nassau und Grosser stellte Säckel auf Grund von Untersuchungen über die zirkulierende Blutmenge die

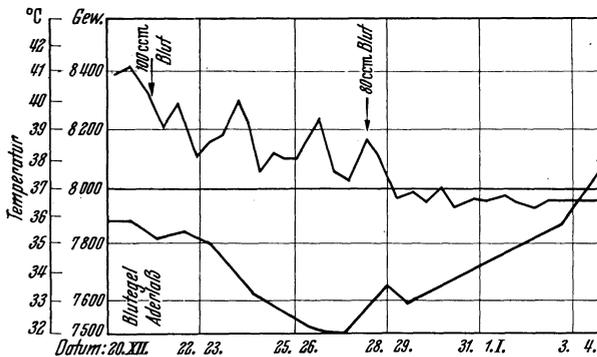


Abb. 4. Säugling H. W., 6 Monate. Bronchopneumonie + Pleuritis.

durch blaugraues bzw. graublasses Aussehen („blauer Typ“), Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, kühle Cyanose, Leberschwellung, herabgesetzten Blutdruck, herabgesetzten Puls, Meteorismus, Unruhe und Apathie charakterisierte *kardiovaskuläre* Form auf („Verblutung in die Deportorgane“). Von ihr abzutrennen ist die *kardioatonische* Form, die mit Er-

höhung der zirkulierenden Blutmenge, kaum tastbarem Puls, Muskelatonie, Fehlen der Lebervergrößerung und vor allem auffallend blassem Aussehen einhergehen („blasser Typ“). Die erhöhte zirkulierende Blutmenge ist Ausdruck für das Versagen der Abfangfunktion des peripheren Kreislaufs. Wenn auch häufig im Einzelfall eine klare Eingruppierung nicht möglich ist, so ist es doch wichtig, bestimmte fast regelmäßig auftretende Symptome zu beachten und entsprechend ihrer Bedeutung bei der Durchführung der Transfusion zu berücksichtigen. Die Entlastung des Kreislaufs steht bei den nicht mehr lokalisierten Pneumonien — vor allem bei der kardioatonischen Form — im Vordergrund der einleitenden Behandlung. Bei größeren Kindern ist hier nach Möglichkeit der direkte Aderlaß auszuführen. Je ausgiebiger dieser angewendet wird, desto eher wird die nachfolgende Transfusion den gewünschten Erfolg bringen. Auf die Verwendung von Blutegeln beschränken wir uns im wesentlichen bei Säuglingen, denen durch das Ansetzen von 4 Egelten etwa 100 ccm Blut abgenommen werden können. Erst nach diesen Maßnahmen kann die Transfusion vorgenommen werden, bei der streng darauf zu achten ist, daß die Infusion als solche langsam und ohne Erregung des behandelnden Kindes vor sich geht. Wie wichtig gerade in Hinsicht auf diesen Punkt die einzuschlagende Technik ist, liegt auf der Hand und wird an anderer Stelle noch ausführlicher erläutert. Ob die Transfusion

durch Übertragung einer kleinen Menge hochprozentigen Traubenzuckers eingeleitet wird, kann nur im Einzelfalle entschieden werden. Immer wieder sahen wir — auch in den endgültig dann nicht zu rettenden Fällen — eine sofort einsetzende günstige Beeinflussung des Allgemeinzustandes, vor allem Aufhören der meist sehr ausgeprägten Unruhe bei gleichzeitiger Besserung des Pulses. Bis zur Wiederholung der Transfusion schalten wir bei Pneumonien eine Pause von mehreren Tagen ein, während der das Blut und Serum höchstens intramuskulär verabfolgt werden.

Bei dem Kinde H. W. (s. Prot.-Nr. 2992/39) ließ sich röntgenologisch neben einer Pneumonie im re. Oberlappen noch eine Pleuritis nachweisen. Besonders eindrucksvoll war bei diesem Säugling die ausschlaggebende Wendung zur Besserung nach der zweiten Transfusion, was aus Gewichts- und Stuhlkurve auch tabellarisch ersichtlich ist (Abb. 4).

Die kardiovaskuläre Form bedarf zur Einleitung der Behandlung einer energischen Kreislaufunterstützung, die durch Anwendung entsprechender Herz- und Kreislaufmittel erreicht wird. Häufig besteht gleichzeitig eine ausgeprägte Darmatonie, die mit Hilfe von Darmspülungen, kräftiger Bauchmassage im warmen bis heißen Bade, Injektion von Doryl oder Gynergen meist erfolgreich behandelt werden kann. Aderlässe können — worauf auch *Säckel* hinweist — durch *kleine* Blutentnahmen ebenfalls eine Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge herbeiführen.

Erst jetzt wird anschließend die Bluttransfusion unter den gleichen Vorsichtsmaßnahmen, die oben erwähnt wurden, vorgenommen.

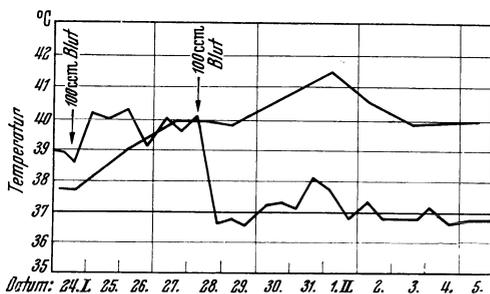


Abb. 5. Säugling H. W. K., 10 Monate. Doppelseitige Bronchopneumonie. Dekompensation.

Das Kind H. W. K. (Prot.-Nr. 197/39) wurde in die Klinik wegen einer seit 7 Tagen bestehenden fieberhaften unklaren Erkrankung aufgenommen. Bei der Aufnahme wurde folgender Befund erhoben: Pastöser Säugling mit leichten Ödemen bds. am Hals. Sehr unruhig, weint dauernd, leicht cyanotisch. Haut und Schleimhäute sind schlecht durchblutet, gutes Fettpolster, am Hals und in Kieferwinkeln bds. vereinzelte Lymphknoten. Für Rachitis keine Zeichen, Fontanelle noch nicht geschlossen. Herz: Grenzen regelrecht, Töne regelmäßig und rein. Lunge: Über der li. Lunge in Hilusnähe Bronchialatmen, sonst kein krankhafter Befund. Röntgenologisch finden sich Verschattungen im re. und li. Oberfeld. Im Verlauf der nächsten Tage wechselt der Befund, der über den Lungen erhoben wird, die Temperaturen bewegen sich zwischen 39 und 40°, der Leib ist stark gebläht, das Kind sieht auffallend blaß aus. Nach vorübergehender Verabfolgung von Kreislaufmitteln und Behandlung der Darmatonie Bluttransfusion (100 ccm AB-Blut). Eine wesentliche Beeinflussung läßt sich durch die erste Transfusion nicht erzielen. Wiederholung der Transfusion nach 4 Tagen, im Anschluß daran kritische Entfieberung. Der weitere Krankheitsverlauf war vollkommen komplikationslos. Bei der Entlassung bestand noch eine leichte Anämie, zu deren Behandlung Eisen verordnet wurde (Abb. 5).

Wenn von mehreren Autoren, *Barack*, *Moltschanov* u. a., die Wirkungslosigkeit oder die Schädlichkeit der Transfusion bei Pneumonien hervorgehoben wird, so dürfte ein ausschlaggebender Grund in der Nichtbeachtung der Tatsache liegen, daß zwar vor allem die erste Übertragung möglichst nieder gehalten, dann aber im Abstand von einigen Tagen wiederholt werden muß.

Wie aus dem oben angeführten Fall ersichtlich, ist die Vornahme einer zweiten, nötigenfalls sogar einer dritten Transfusion in einer Reihe von Fällen durchaus angezeigt. Wahrscheinlich gelingt durch die erste Transfusion neben der „passiven“ Übertragung von Antikörpern die Ausübung eines Reizes auf die jeweilige Bildungsstätte der Abwehrkörper, deren Auftreten erst im weiteren Verlauf der Krankheit wirksam wird.

Von besonderer Bedeutung ist die Wahl des richtigen Zeitpunktes im Krankheitsverlauf, zu dem die Transfusion durchgeführt wird. Hier liegt z. B. ein grundsätzlicher Unterschied zur Anwendung der Sulfonamide, die in jedem Falle und in jedem Stadium der Erkrankung zur Anwendung kommen können. Ihre Anwendung erscheint uns heute neben der Transfusion durchaus berechtigt. Die guten Erfahrungen in der Behandlung kompensierter und dekomensierter Bronchopneumonien mit Bluttransfusionen sind so vielseitig, daß wir jedenfalls für das Kleinkind und den Säugling an ihrer weiteren Verwendung auch bei Verabfolgung von Cibazol, Eubasin oder Tibatin festhalten.

Nach den angeführten Gesichtspunkten wurden in den letzten Jahren die in unsere Klinik zur Aufnahme gekommenen Kinder behandelt. Sowohl unter den Säuglingen wie unter den älteren Kindern war die Zahl der Kinder, die jegliche Beeinflussung durch die Transfusion vermissen ließen, auffallend gering. In manchen Fällen ließ sich vom Transfusionstage ab zwar keine einschneidende Besserung im Gesamtverlauf der Pneumonie, wohl aber eine deutliche Wendung des Krankheitsverlaufs erkennen. Derartige Beobachtungen konnten beim älteren Kind erheblich öfter gemacht werden als beim Säugling. Zwei Gründe dürften hierfür ausschlaggebend sein:

1. Für den an Bronchopneumonie erkrankten Säugling stellt die Transfusion, vom immunologischen Standpunkt aus gesehen, eine Art spezifischer Behandlung dar, so daß — wenn überhaupt noch eine Einwirkung möglich ist — diese meist zu einer sofortigen auffallenden Besserung führt. Die Anwendung der Blutübertragung stellt hier eine Art Funktionsprüfung für den erkrankten Organismus dar, ihr Ausfall vermag uns — bei der Pneumonie wie bei anderen Erkrankungen — häufig wichtige Hinweise auf die noch erhaltene Leistungs- und Resistenzfähigkeit des Kindes zu geben.

2. Die Feststellung der günstigen Beeinflussung des Allgemeinzustandes ist wesentlich abhängig von der Beobachtung des behandelnden Arztes und infolgedessen beim älteren Kind leichter möglich, da dessen persönliches Verhalten sowie — in beschränktem Umfang — auch seine eigenen Angaben wichtige Hinweise zu geben vermögen.

In der Mehrzahl der Fälle wurde durch die Transfusion eine sofort einsetzende Änderung im Krankheitsverlauf erzielt. Als bezeichnendstes objektives Symptom muß der Temperaturverlauf angesehen werden. Erst im Anschluß an die meist kritische Entfieberung macht sich — röntgenologisch und klinisch nachweisbar — eine Besserung des Lungenbefundes erkenntlich. Als Beweis für den tatsächlichen Umschwung geht beim Säugling parallel die Besserung der Stühle, der Nahrungsaufnahme und der sich anschließende Gewichtsanstieg. Beim älteren Kind fällt die Frische des Aussehens, die erhöhte Anteilnahme an der Umgebung, der wiederkehrende Appetit und der Wechsel in der Stimmung auf.

Unsere sich jetzt auf insgesamt über 300 komplizierte Bronchopneumonien stützende Beobachtung ergibt eindeutig den Vorteil der Transfusionsbehandlung. Neben der rechtzeitigen, d. h. möglichst frühen Anwendung der Transfusion muß genügend Blut übertragen werden, was auch von *Weston*, *Tassovatz* und *Phëlizot* ausdrücklich betont wird. *Josserand*, *Gillotel*, *Tassovatz* u. a. setzen sich für die Behandlung jeder Bronchopneumonie durch Transfusion ein, während *Chteinberg*, *Duken*, *György*, *Knauer*, *Moltschanow* gewisse Einschränkungen fordern, die im wesentlichen vom Zustand des Kreislaufs abhängen.

Eine Sonderstellung innerhalb der Pneumonie nehmen die nach Masern auftretenden *Masernpneumonien* ein, sowohl was Klinik, pathologische Anatomie und immunbiologische Stellung betrifft. Diese postmorbillösen Pneumonien sind scharf zu trennen von sog. „primären morbillösen“, pneumonischen Infiltrationen (*Viethen*), die sich während des exanthematischen Stadiums meistens im rechten Oberfelde nachweisen lassen.

Die Masernpneumonie, deren Auftreten als Masernkomplikation erst nach vollendetem 1. Lebensjahr erfolgt, zeigt, angefangen von der eitrigen Pneumonie, Bronchiolitis, alle Schattierungen der Bronchopneumonie. Diese vielseitigen Erscheinungsformen lassen sich nicht allein durch die Wirkung des Maserngiftes auf die Bronchialschleimhaut erklären. Die Änderung der Allergielage des Organismus durch die vorausgegangenen Morbilli muß als ein anderes wesentliches Moment angesprochen werden, wobei nicht ohne weiteres klar ist, ob es sich um eine anergische Phase des Körpers handelt. Eine Beeinflussung der Allergielage findet jedenfalls statt und wird in den meisten Fällen als Anergie anzusprechen sein.

Bei der Behandlung dieser Lungenentzündungen zeigt sich nun eine regelmäßige fast gesetzmäßige Beeinflussung durch die Blutübertragung. Sofort im Anschluß an die Transfusion trat in der Mehrzahl der Fälle Entfieberung, verbunden mit einer Besserung des Allgemeinzustandes, ein. Im Verlauf von nur wenigen Tagen änderte sich der röntgenologisch nachweisbare Lungenbefund erheblich. Nicht sehr wesentlich unterscheidet sich hiervon der Krankheitsverlauf bei solchen Kindern, die an Masernbronchitis oder Peribronchitis erkrankten und ebenfalls durch Blutübertragung behandelt wurden. Bei 25 Masernpneumonien handelte es sich in 6 Fällen um hochgradig septisch-toxische Krankheitsbilder, bei denen eine therapeutische Beeinflussung durch Transfusionen nicht möglich war. Von 19 Kindern, die alle geheilt entlassen werden konnten, wurden die Temperaturverläufe von 9 Kindern herausgegriffen und in beiliegendem Diagramm wiedergegeben. Die kritische Entfieberung trat in allen Fällen im Anschluß an die erste Blutübertragung ein (Abb. 6).

Nicht ausnahmslos ist die Wirkung der Bluttransfusion so eindeutig, wie in den angeführten Fällen, vor allem dann, wenn neben der Pneumonie noch andere Komplikation besteht. Hier bringt erst die zweite Transfusion nach einigen Tagen die Entscheidung. Gelingt es nicht, mit der gleichen oder nur wenig höher gehaltenen Blutmenge eine Entfieberung zu erreichen, so müssen wir — was aus dem bisherigen Krankheitsverlauf noch nicht ohne weiteres erkenntlich sein kann — mit dem Vorliegen eines toxischen Zustandes rechnen. Hier vermag die Transfusion günstigenfalls eine Verlängerung der Lebensdauer herbeizuführen. Diese Pneumonien zeigen einen schubweisen, oft über Wochen dauernden Krankheitsverlauf, bei dem als gefürchtetste Komplikation das para-

pneumonische Empyem hinzutritt. *Großer* sieht in diesem schubweisen Verlauf mit oft letalem Ausgang unter Bevorzugung des 5., 8. bis 6., 15. bis 16., 21. bis 24. Tag nach beginnendem Exanthem als Todestag ein Zeichen für die besondere Reaktion des in seiner Allergielage beeinflussten postmorbillösen Organismus.

Da es sich bei den Masernpneumonien hauptsächlich um eine Erkrankung des Kleinkindes handelt, kommt es hier besonders häufig zu der sog. Übergangspneumonie. Von *Wiskott* wurde der Begriff der Übergangspneumonie geprägt als Bezeichnung der Pneumonieform, die zwischen der Bronchopneumonie des Säuglings und croupösen Pneumonie des älteren Kindes steht. In der Art der Lokalisation und im Verlauf zeigt die Übergangspneumonie bereits deutliche croupöse Symptome als Ausdruck beginnender, aber noch nicht vollständig entwickelter spezifischer Reaktion. In der Regel pflegt sie mit Beginn des 2. Lebensjahres aufzutreten, um im Verlaufe des 3. und 4. Lebensjahres durch die croupöse Pneumonie abgelöst zu werden. Es ist einleuchtend, daß bei einer

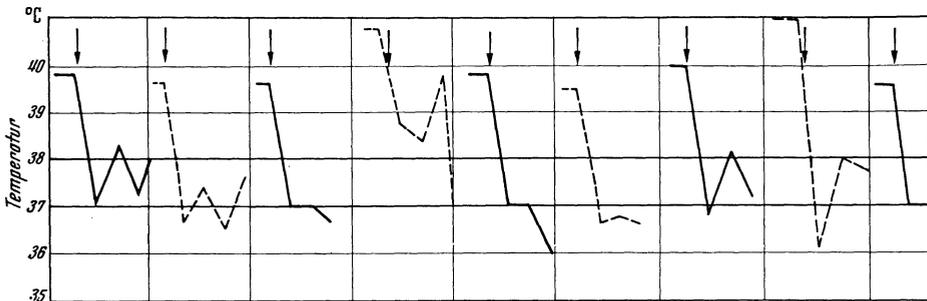


Abb. 6. 9 Fälle von Masernpneumonie. Schlagartige Entfieberung nach Bluttransfusion.

Beeinflussung der Allergielage durch vorausgegangene Masern eine unvollständige Reaktion, wie sie die Übergangspneumonie darstellt, gerade bei solchen Kindern auftritt, die nach Alter und Reife schon zu einer hyperergischen Antwort des sensibilisierten Körpers, d. h. zur croupösen Pneumonie, fähig gewesen wären. Da auch ohne vorausgegangene Masern die Übergangspneumonie besonders prompt auf die Transfusion von Blut anspricht, wird bei feststehender Diagnose der postmorbillösen Übergangspneumonie die Bluttransfusion somit zum selbstverständlichen therapeutischen Eingriff. Auf Grund dieser Beobachtung scheint uns unter Berücksichtigung der Tatsache einer vorliegenden anergischen Phase die Übertragung wirksamer Antikörper durch die Bluttransfusion höchst wahrscheinlich, wenn auch die Möglichkeit eines exakten Beweises fehlt.

Als weitere Komplikation bietet sich uns im Verlauf von Masern sehr häufig das Bild einer eitrigen Bronchitis und Peribronchitis. Die ausschließlich klinische Untersuchung ist ohne Zuhilfenahme des Röntgenapparates meist nicht in der Lage, diese Bronchialerkrankung von der Bronchopneumonie, mit der auch zweifellos fließende Übergänge bestehen, abzugrenzen. Die Peribronchitis als Begleiterkrankung während oder nach dem Verlauf von Morbilli oder Keuchhusten stellt keine Seltenheit dar. Von *Duken* ist 1940 über die auffallende Beobachtung berichtet worden, daß zum erstenmal seit relativ langer Zeit — auch ohne vorausgegangene Masern oder Keuchhusten — die eitrige Bronchitis und Peribronchitis gleichzeitig mit der Grippe fast epidemisch auftrat.

So eindeutig die Erfolge der Bluttransfusion bei einer Reihe von Pneumonien, besonders aber der Masernpneumonie, sind, so schwierig wird die Beurteilung der Transfusionserfolge bei der eitrigen Bronchitis und Peribronchitis.

In der von *Duken* beschriebenen Epidemie vollzog sich der Krankheitsbeginn ziemlich gleichmäßig. Nach einer geringen Temperaturerhöhung, die 2 oder 3 Tage anhielt, stieg das Fieber auf $39-40^{\circ}$, während sich gleichzeitig schwere Allgemeinstörungen entwickelten. Vollständige Appetitlosigkeit gingen mit sich steigerndem Erbrechen einher. Über der Lunge ließ sich ein verschiedenartiger auskultatorischer Befund erheben. Rasselgeräusche bei beschleunigter Atmung sind oft begleitet von massivem Bronchialatmen, so daß beim Untersucher unwillkürlich der Gedanke auf ausgedehnte Infiltration aufkommt. Die Röntgenaufnahme zeigte dann das Irrige dieser Meinung. An beiden Hili sehen wir deutlich vergrößerte Drüsenpakete und als eindrucksvollsten Befund eine Streifenzeichnung, die an beiden Seiten nach abwärts zieht und die Begrenzung der Bronchien darstellt. Es kann sogar — worauf von *Duken* ausdrücklich hingewiesen wurde — zu einer Schattenbildung in der Lunge kommen, die aber im wesentlichen auf „versprayten“ Eiter innerhalb der Lunge zurückzuführen ist.

Unsere therapeutischen Bemühungen trugen vor allem in Hinsicht auf die Transfusion der Tatsache Rechnung, daß in vielen Fällen eine erhebliche Kreislaufbelastung bestand. Gerade zum Unterschied von der erwähnten Behandlungsweise der Bronchopneumonie sahen wir fast nie eine derartig schlagartige Beeinflussung des Krankheitsbildes wie dort. Die Transfusion entfaltet ihre Wirkung erst im Zusammenhang mit der Kurzwellenbehandlung. Als zusätzliche Behandlung, vor allem der länger anhaltenden Erkrankungen, bei denen auf Grund des hartnäckigen Lungenbefundes, des eitrigen Sputums und der Röntgenuntersuchung die Gefahr sich ausbildender Bronchiektasen zu bestehen scheint, hat sich die Verabfolgung von Diathermie jedenfalls immer als wesentlich herausgestellt. Kam eine Transfusion zur Anwendung, so wurden im wesentlichen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen beachtet, die für die kreislaufdekompensierten Pneumonien bereits angegeben wurden. In ungewöhnlich schwerer, aber auch charakteristischer Art entwickelte sich das Bild der eitrigen Bronchitis und Peribronchitis bei dem Kind D. Sch. (Prot.-Nr. 120/40).

Das 4jährige Mädchen D. Sch. machte einige Monate vor der Klinikaufnahme einen Keuchhusten durch und war nach Angaben der Mutter seit dieser Zeit gegen Erkältungen besonders empfindlich. 5 Tage vor der Einweisung erkrankte das Mädchen plötzlich aus voller Gesundheit mit Fieber, Mattigkeit und Appetitlosigkeit. Gleichzeitig trat ein starker Husten auf mit gehäuften Erbrechen. Der zugezogene Arzt stellte eine Pneumonie fest und behandelte mit Brust- und Wadenwickeln. Die Temperatur bewegte sich während der letzten 5 Tage zwischen $39-40^{\circ}$. Ein zu Hause angelegter Senfwickel brachte keine Änderung. Wegen des anhaltend schwerkranken Zustandes erfolgte Einweisung in die Klinik.

Bei der Aufnahme befand sich das sehr zarte Kind in einem stark reduzierten AZ. und EZ. Die Atmung erschien vor allem beim Inspirium deutlich erschwert, Nasenflügeln. Hautfarbe blaß, Hautturgor mäßig. Drüsenpakete waren nicht festzustellen, der Knochenbau war normal, alle Gelenke frei beweglich. Herz: Grenzen nicht verbreitert, Aktion regelmäßig, nicht beschleunigt, Töne rein, Puls mäßig gefüllt. Lungen: Unterhalb der re. Axilla leichte Dämpfung, über der ganzen Lunge massenhaft feuchte, zum Teil klingende Rasselgeräusche. Bds. etwa 4 Querfinger breit paravertebral ausgeprägtes Bronchialatmen. Das Atemgeräusch unterhalb der re. Axilla erscheint abgeschwächt. Der Leib ist weich, Leber deutlich vergrößert, unter dem re. Rippenrand palpabel, Milz nicht tastbar. Übriger Status keine Besonderheiten. — Die Röntgenaufnahme zeigte eine Verschattung der re. Spitze ohne scharfe

Abgrenzung. Fleckig und diffus schattige Zeichnung der Mittelfelder, das re. Lungenbasal-dreieck ist streifig verschattet.

Diagnose: Peribronchitis, eitrige Bronchitis.

Verlauf: Aufnahmetag: Bluttransfusion von 150 ccm (0-Blut der Mutter) wird gut vertragen. 3. *Tag:* Lungenbefund klinisch unverändert, röntgenologisch Aufhellung geringen Grades in den infiltrierten Gebieten, das Kind bekommt täglich 2 ccm Amonal und jeden 2. Tag 10 ccm Blutserum i.m. 5. *Tag:* Intermittierende Temperatur über 40°, Kreislauf relativ gut, keine Lebervergrößerung, auskultatorisch sind nicht mehr so viele Rasselgeräusche zu hören. Bronchialatmen li. hinten unten. Nachts Lebertranwickel. 7. *Tag:* Temperaturen immer noch zwischen 39—40°. 2. Bluttransfusion von 120 ccm wird gut vertragen, nachts Transpulmin. 8. *Tag:* Temperaturabfall auf 37,9°, Blutserum tägl. i.m. 10 ccm. 10. *Tag:* Weitere Aufhellung der vorher verschatteten Lungenteile, bekommt tägl. 25 Min. Kurzwellen, die sehr gut vertragen werden. 14. *LT*ag: Temperatur steigt nicht mehr über 38°, Allgemeinbefinden wesentlich gebessert, über der Lunge noch vereinzelte Rasselgeräusche.

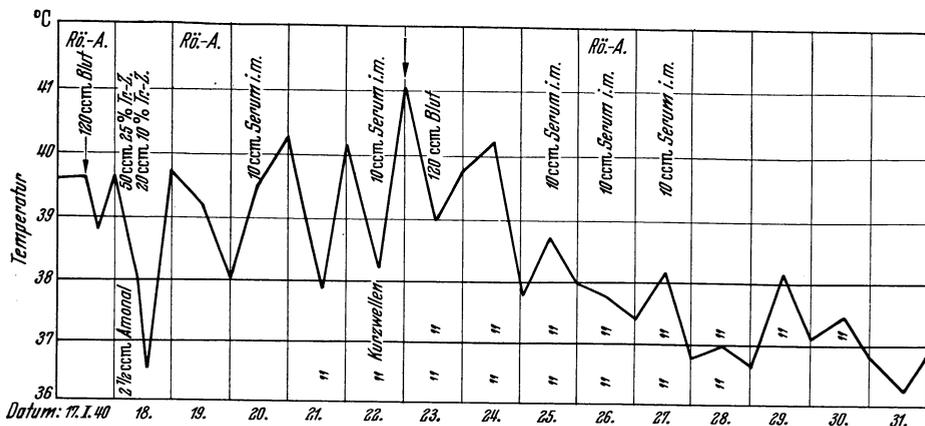


Abb. 7. Kind D. Sch., 4 Jahre. Peribronchitis.

Im weiteren Verlauf sinkt die Temperatur tägl. weiter ab. Am 22. *Krankheitstag* 3. Bluttransfusion. Im Anschluß daran Temperaturen nicht mehr über 37°. Röntgenologisch haben sich die Verschattungen weiter aufgehellt, es findet sich lediglich eine vermehrte Streifenzeichnung (Abb. 7).

Bluttransfusionen wurden im Verlauf der geschilderten Erkrankung, wie aus der Krankengeschichte ersichtlich ist, in größeren Abständen vorgenommen, während gleichzeitig laufend i. m. Seruminjektionen eingeschaltet wurden. Schon nach der 1. Transfusion, die reaktionslos vertragen wurde, sank die Temperatur ab, ohne daß im Zustand des Kindes eine wesentliche Änderung auftrat. Die Röntgenkontrolle ergab eine geringgradige Aufhellung. Die 2. Transfusion dagegen — nach 6 Tagen — wurde mit Absinken der Temperatur beantwortet. Im weiteren Verlauf schwankt die Temperatur zwischen 37 und 38° etwa für die Dauer von 14 Tagen, um erst im Anschluß an die 3. Transfusion zur Norm zurückzugehen. Kurzwellenbehandlung wurde am 7. *Krankheitstage* begonnen und in langsam steigenden Mengen verabfolgt.

Bei dem 2-jährigen Kind Ch. E. (Prot.-Nr. 1135/40) war röntgenologisch eine Verbreiterung beider Hili, vor allem li., nachweisbar. Klinisch über den Lungen massenhaft Rasselgeräusche verschiedener Stärke und Klangfarbe, am Media- und Scapularand links lautes Bronchialatmen. Die Temperaturen zeigten deutlich remittierenden Charakter. Nach der Transfusion kam es in diesem Fall zur sofortigen und endgültigen Entfieberung bei gleichzeitiger Besserung des klinischen und röntgenologischen Befundes (Abb. 8).

Aus den hier wiedergegebenen Beispielen, die durch eine beliebige Zahl weiterer Krankheitsgeschichten ergänzt werden könnten, geht eindeutig hervor, daß mit der Transfusion allein eine wesentliche Besserung nur selten zu erzielen sein wird im Gegensatz zu den beschriebenen Erahrungen bei der Pneumonie.

Der Keuchhusten, bei dem manche Ähnlichkeit mit der Peribronchitis besteht, wurde durch Bluttransfusion, weder was Krankheitsdauer noch Heftigkeit der Anfälle betrifft, wesentlich beeinflußt, so daß wir ihre Anwendung in der Hauptsache auf die gefürchteten pulmonalen Komplikationen beschränkten. Indikationen für die Übertragung von Blut bei Pertussis bildet daher beim älteren Kind eine hinzutretende Bronchopneumonie oder eine ungewöhnlich verlängerte Krankheitsdauer mit beginnenden Bronchiektasen, während beim besonders gefährdeten Säugling der Versuch einer niedrig gehaltenen Transfusion zu Beginn der Erkrankung nicht unterlassen werden darf.

Bei der Behandlung kindlicher Lungenempyeme, die para- oder postpneumonisch auftreten, ist die Frage einer mehr konservativen oder mehr chirurgischen Behandlungsweise immer in den Vordergrund der Erörterungen gestellt worden.

Eine wirklich konservative Therapie mit Vermeidung jeglichen Eingriffes wird nur in einem kleinen Bruchteil der Fälle zu

einem günstigen Heilerfolg führen. Der nächste Versuch muß dahin gehen, durch wiederholte Punktionen Aufschluß über das Fortschreiten des Empyems sowie die Art der Infektion zu erhalten. Ob dann eine Rippenresektion oder lediglich eine *Bülausche Drainage* in Frage kommt, läßt sich nicht allgemein, sondern nur von Fall zu Fall entscheiden. Häufig wird nach erfolgloser *Bülauscher Drainage* die Rippenresektion angeschlossen werden müssen. Hier ist es zum mindesten wichtig, nicht allzulange abzuwarten und durch immer erneute vergebliche Versuche die Gesamtprognose zu verschlechtern, sondern lieber möglichst rasch die radikalere Resektion zu wählen.

Dies gilt besonders beim Auftreten eines Pyopneumothorax oder bei Vorliegen einer Resthöhle, ebenso erfordern anhaltende Temperaturen oder Verdrängungserscheinungen einen Wechsel in der bisher befolgten Therapie. In der Mehrzahl der Erkrankungen wird es sich nicht darum handeln, die eine oder die andere Behandlungsart, also Punktionen, Drainage oder Rippenresektion, zu wählen, sondern diese sinngemäß unter Berücksichtigung von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Alter des Kindes — auf die Sonderstellung des Säuglings sei nur hingewiesen — anzuwenden.

Die Behandlung mit Bluttransfusionen muß dagegen möglichst frühzeitig, sowie es der Kreislauf erlaubt, einsetzen, und zwar nach Möglichkeit schon vom Zeitpunkt der ersten Punktion an. Weniger dringend ist die Indikation zur Übertragung, wenn sich nach der ersten und der zweiten Entleerung des Eiters

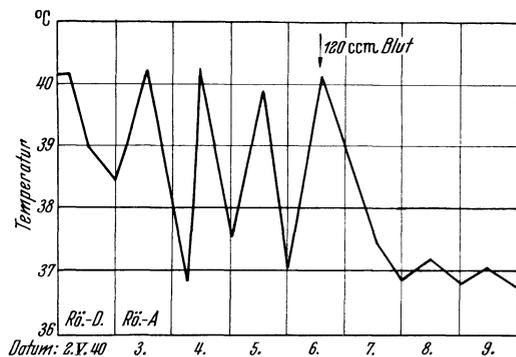


Abb. 8. Kind CH. E., 2 Jahre. Peribronchitis.

bereits eine wesentliche Besserung zeigt. Abgesehen von diesen seltenen Fällen, in denen es zur Resorption des Empyems ohne Drainage kommt, halten wir die Vornahme der Blutübertragung je nach Art des Krankheitsverlaufs zu verschiedenen Zeitpunkten für berechtigt und notwendig. Handelt es sich um Kinder in gutem Allgemeinzustand, bei denen die erste Punktion reichlich fibrinarmes, pneumokokkenhaltiges Exsudat ergibt, so pflegt die Transfusion die schon bestehende Neigung zur Resorption sowie zur weiteren Verschwartung in erheblichem Maße anzuregen. In solchen Fällen gelingt es bei der auf die Transfusion folgenden Punktion oft nicht, selbst mit stärkeren Punktionsnadeln das Sekret abzusaugen. Schon die zweite und dritte Übertragung führt in verhältnismäßig kurzer Zeit zur vollständigen Heilung.

Umgekehrt ist die Situation, wenn der klinische Befund und die Röntgenuntersuchung das Anlegen einer *Bülauschen* Drainage notwendig machten. Durch zähen fibrinhaltigen, sich schwer entleerenden Eiter wird die Heilung oft im Zusammenhang mit den durch Verhaltungen bedingten Temperaturanstiegen wesentlich verzögert. In derartig gelägerten Fällen kann durch eine oder mehrere Transfusionen — sofern es sich nicht um vollständig erschöpfte Kinder handelt — eine lebhaftere Absonderung von dünnflüssigem Eiter erreicht werden. Nicht zu unterschätzen ist auch hier die Wirkung der Blutübertragung auf den Allgemeinzustand der Kinder, der meist durch ein längeres Krankheitslager erheblich in Mitleidenschaft gezogen worden ist. Gleichzeitig mit einer allgemeinen körperlichen Erholung, wie sie sich im verstärkten Appetit und regelmäßigerem tieferen Schlaf anzeigt, pflegen sich die abgesunkenen Hämoglobinwerte erstaunlich rasch zu bessern.

Auch bei Behandlung der Empyeme vertreten wir den Grundsatz, daß häufige Transfusionen im Abstand von mehreren Tagen die beste therapeutische Wirkung erzielen. Die beschriebene Wirkung der Transfusion — einerseits Resorption, Entfieberung und Heilung oder aber vermehrte Bildung eitriges Exsudats — erinnert an die von *Stahl* beschriebene Wirkung der Transfusion beim septischen Krankheitsverlauf. Somit stellt gerade die Anwendung der Transfusion beim Empyem eine eindrucksvolle Bestätigung unserer Auffassung von der Vielseitigkeit ihres möglichen therapeutischen Effektes dar.

Auf die günstige Wirkung der Transfusion beim Empyem des Kindes ist in der Literatur von *Baumann*, *Gambourg*, *Göbel*, *György*, *Koch*, *Krahulik*, *Rothmann* und *Schlegel* hingewiesen worden.

IV. Die Bluttransfusion in der Behandlung von Infekten und Infektionskrankheiten des Kindes.

Die schon betonte vielseitige Wirkung der Bluttransfusion sichert ihr vor allem bei den mit lokalen Infektionen einhergehenden Erkrankungen des Säuglings- und Kindesalter eine besondere Anwendung. Neben den verschiedenen Formen der Furunkulose sind hier die Pyurie und die Otitis zu nennen. Diese Krankheitsbilder gehören nicht nur zu den häufigsten des Kindesalters, sondern zeigen darüber hinaus auch eine ausgesprochene Neigung zur Chronizität. Das gehäufte Auftreten solcher Infekte — gerade beim Säugling — ist bedingt durch verschiedene sich ungünstig und summierend auswirkende Momente.

Zu einer allgemeinen Unfähigkeit in der Abwehr äußerer Einflüsse, die jedem Säugling eigentümlich ist, kann eine durch exogene oder konstitutionelle Momente bedingte Abwehrschwäche hinzutreten. Durchgemachte oder noch bestehende krankhafte Prozesse bewirken ebenfalls eine Herabsetzung der Resistenz, hier ist in erster Linie die Rachitis zu nennen, die ebenso wie bei der Pneumonie auch bei der Pyurie, bei der Otitis und der Furunkulose das Haften jeder Infektion begünstigt. Sehr oft wird meist Unfähigkeit des Säuglings, Antikörper zu bilden, für das Zustandekommen der angeführten Krankheitsbilder verantwortlich gemacht. Dann würde es aber lediglich der Übertragung dieser fehlenden Immunkörper bedürfen, um Heilung in relativ kurzer Zeit zu erreichen. Es darf heute auf Grund zahlreicher Transfusionserfolge bei den Infektionskrankheiten (*Stahl, Knauer, Schottmüller, Speranski*) als bewiesen gelten, daß im geringen Umfang die Übertragung von Antikörpern möglich ist. Wenn trotzdem in der Mehrzahl der Fälle eine einmalige Transfusion nicht zum Ziel führt, dann deshalb, weil außerdem eine Reihe anderer Faktoren zu berücksichtigen sind. Durch Untersuchungen von *Goebel, Györgi, Hansen* wissen wir, daß die Ansicht über vollständiges Fehlen der Fähigkeit zur Antikörperbildung beim Säugling falsch ist, doch ist diese Fähigkeit zum mindesten in der Mehrzahl der Fälle erheblich eingeschränkt.

Nach den Mitteilungen von *Wells* sind wir berechtigt, grundsätzlich das Bestehen zwei verschiedener Arten von Antikörpern anzunehmen. Einerseits solche, die lediglich die Aufgabe haben, toxische Antigene zu neutralisieren, und andererseits Antikörper, die eine Änderung im kolloidalen Aufbau des jeweiligen Antigens herbeiführen, also Agglutinine, Lysine usw. Diese Anschauung über das Wesen der Antikörper erklärt die Tatsache, warum bisher der Nachweis spezifischer antitoxischer Antikörper beim Säugling nur schwer oder gar nicht gelungen ist, während die Existenz von Hämolytinen, Präzipitinen nachgewiesen werden konnte. Ebensogut ist es möglich, daß es sich bei allen Antikörpern um einen und denselben chemischen Körper handelt, das Fehlen des Nachweises aber lediglich eine Folge noch unzureichender Methodik ist. Der exakte Nachweis vom Antikörper im Blut gibt uns andererseits die Möglichkeit, zu unterscheiden zwischen anlagemäßig schlechter Antikörperbildung und solchen Individuen, deren „Antikörperbildungskurve“ sich im Augenblick auf einem besonders niedrigen Punkt befindet. Es läßt sich experimentell nachweisen, daß durch unspezifische Reize die Antikörperbildung angeregt und so ein Anstieg der Antikörper im Blut erreicht werden kann. Ausschlaggebend für die Wirkung eines solchen Reizes wird lediglich die Stärke der einmaligen oder wiederholten Wirkung sein. Im Gegensatz hierzu steht der Organismus, der über eine energiearme Anlage in Hinsicht auf die Antikörperbildung verfügt. Bei ihm wird durch Ausübung eines Reizes bestenfalls eine minimale Steigerung der Antikörperbildung erfolgen, die Hebung der Antikörperbildung im Blut stößt somit auf erhebliche Schwierigkeiten.

Die Klinik wird in den seltensten Fällen in der Lage sein, im Einzelfalle eine klare Entscheidung zu fällen, ob es sich um eine momentane Schwäche oder eine anlagemäßig bedingte Unfähigkeit zur Abwehr handelt. Beim therapeutischen Vorgehen müssen jedenfalls beide Möglichkeiten berücksichtigt werden.

Bei der Behandlung der Furunkulose und der ebenso häufig vorkommenden multiplen Abszeßbildung unter Anwesenheit von Staphylokokken wurde die

Bluttransfusion von uns immer als Unterstützung der lokalen und chemotherapeutischen Behandlung angewendet. Bei ausgedehnten eitrigen Hautinfektionen des Säuglings wurden am 1. und 2. Behandlungstag Transfusionen durchgeführt. Zeigte sich dann im Verlauf der ersten Tage keine Beeinflussung der Temperaturkurve, des lokalen Befundes oder des Gewichts, so schien uns die Wiederholung am 6. Tag angezeigt. Bei Fällen, die nach der ersten oder zweiten Übertragung schon eine offensichtlich gute Beeinflussung zeigten, erhielten wir die eindrucksvollsten Erfolge.

Prot.-Nr. 1116/39, Kind W. D. E. Alter 7 Monate, nicht gestillt, erkrankte im 1. Lebensvierteljahr an einer Lymphadenitis colli rechts, die jedoch rasch abklang. 3 Tage vor der Klinikaufnahme erneut Temperaturanstieg, bedingt durch Otitis media. Bei der Aufnahme findet sich ein 7 Monate alter Säugling in mäßigem AZ. und EZ. Außer der Otitis media re. bestehen bds. am Kieferwinkel bohnen- bis taubeneigroße entzündliche Schwellungen der Lymphknoten. Nach Parazentose rasches Abheilen der Otitis. Infolge der Lymphadenitis weitere Temperaturschwankungen um 37 und 39°, wechselnde Nahrungsaufnahme. 1. Bluttransfusion erzielt weder in Hinsicht auf den AZ. noch auf Temperatur- und Gewichtskurve einen eindeutigen Erfolg. 2. Transfusion, 6 Tage nach der 1., führt zur vollständigen Entfieberung und anhaltendem regelmäßigem Ansteigen der Gewichtskurve (Abb. 9).

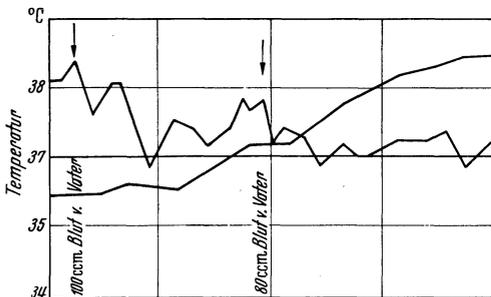


Abb. 9. Kind D. E., 7 Monate alt. Otitis media. Lymphadenitis colli.

Hartnäckiger und dadurch gefährlicher pflegt der Verlauf bei solchen Kindern zu sein, die diese schlagartige Wirkung vermissen lassen. In der Anamnese finden sich dann häufig vorausgegangene In-

fekte, begleitet von parenteralen Dyspepsien. Mit chemotherapeutischen Maßnahmen sahen wir häufig gerade in diesen Fällen Versager. Bluttransfusionen, die in regelmäßigen Abständen zur Anwendung kamen, wurden ergänzt durch intramuskuläre Blutinjektionen. Die so kombinierte Behandlungsform zeigte bei den meist schwer erkrankten Säuglingen die besten Behandlungsergebnisse. 30 Säuglinge, die wegen Furunkulose zur Einweisung kamen, wurden auf diese Weise mit Bluttransfusionen behandelt. In 9 Fällen konnte die eindeutig günstige Wendung sofort im Anschluß an die erste Transfusion festgestellt werden, während 17 andere Kinder erst nach 3 oder 4 Übertragungen sichtbare Besserungen aufwiesen. In 4 Fällen entwickelte sich eine nicht mehr zu beeinflussende Sepsis, die zum Tode führte.

Ähnlich wie bei der Furunkulose und ihren Komplikationen ist für uns Indikation zur Bluttransfusion bei Otitis media und Pyurie gegeben. Im Verlauf jeder Pyurie pflegt sich bei längerem Besehen eine oft hochgradige sekundäre Anämie zu entwickeln, so daß die Indikation zur Bluttransfusion in der Behandlung der Pyurie ursprünglich als prophylaktische Maßnahme eingeführt wurde. Während *Stransky* die Blutübertragung hauptsächlich bei lang dauernden chronischen Pyurien empfahl, entschlossen wir uns zu ihrer Anwendung vor allem beim Säugling, wenn eine prompte Beeinflussung durch die allgemein übliche Behandlung mit Zuckertagen + Amphotropin, Urotropin, Prontosil oder einem anderen Sulfonamid nicht eintrat. Die beim männlichen Säugling auch

auf chemotherapeutische Medikation resistenten Pyurien pflegen nach der Bluttransfusion häufig eindeutig gebessert zu werden. So erlebten wir bei einem 3½ Monate alten Jungen nach 5tägiger vollständig erfolgloser Prontosilbehandlung eine schlagartige Besserung des Urinbefundes, verbunden mit Temperaturabfall, Besserung des Gesamtzustandes mit anschließender Gewichtszunahme auf intravenöse Verabfolgung von 100 ccm gruppengleichen Blutes. *Chteinberg, Maslowski, Moll* und *Schönbauer* berichten ebenfalls über günstige Beeinflussung der Säuglingspyurie durch Bluttransfusionen.

Unter 17 Säuglingen, die an Pyurie erkrankten und bei denen außer diesem Krankheitsbild keine Anzeichen einer sonstigen Infektion bestanden, konnten 13 durch die Kombination von Bluttransfusion und Sulfonamid eindeutig gebessert werden, während sich 4 Fälle als vollständig therapieresistent erwiesen, obwohl Mißbildungen im Bereich des Urogenitalapparates ebenso wie Tuberkulose mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten. Bei älteren Kindern trat in allen Fällen nach Anwendung einer oder mehrerer Transfusionen Heilung ein, und dies vor allem auch dann, wenn eine Reihe anderer Behandlungsversuche vorausgegangen waren.

Eine Sonderstellung im Kindesalter nimmt die Otitis media ein, die sowohl als eigenes Krankheitsbild wie auch als Begleit- und Nachkrankheit anderer Infektionskrankheiten oder Ernährungsstörungen aufzutreten pflegt. Während die akute Otitis bei einem gesunden, nichtfehlernährten Säugling oder Kleinkind keine besonderen Maßnahmen erfordert, stellte die sich schleichend entwickelnde chronische Otitis erhebliche Anforderungen an die therapeutische Aktivität des behandelnden Arztes. Diese chronische Verlaufsform der Otitis zeichnet sich durch ihre Hartnäckigkeit und ihre nicht zu übersehende Beeinflussung des Gesamtzustandes aus. Für die chronische Otitis wird im allgemeinen die Antrotomie nach kürzerem oder längerem Zeitraum unerläßlich sein, letzten Endes wird aber die Frage: Operation oder Abwarten? häufig von der Auswirkung der Otitis auf den Gesamtzustand abhängig zu machen sein. Besonders die im Zusammenhang mit der enteralen Grippe des Säuglings auftretende Otitis wird im besonderen Maße durch den Gesamtverlauf der Erkrankung ausschlaggebend beeinflußt. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß gerade bei der enteralen Säuglingsgrippe nach Ausschluß anderer Fieberherde Parazentesen durchgeführt wurden, ohne daß sich anschließend mehr als etwas blutiges Sekret entleerte. Auf Grund schlechter Erfahrungen (Sektionsergebnisse) wurden trotzdem in solchen Fällen häufig Antrotomien vorgenommen, bei denen sich dann ein mit Pus gefülltes Antrum vorfinden ließ.

In der Behandlung der Otitis und Mastoiditis schalten wir die Bluttransfusion unter Berücksichtigung folgender Gesichtspunkte ein:

1. Die Transfusion ist erforderlich bei jeder chronischen Otitis. Zwei Beobachtungen ließen sich nach vorgenommener Blutübertragung mit Regelmäßigkeit machen. Entweder zeigte sich in relativ kurzem Zeitabstand eine deutliche Tendenz zur Heilung durch Abnehmen der Sekretion, oder die vor der Transfusion zurückgegangene Eitersekretion setzte erneut und diesmal besonders heftig ein. Im letzten Fall kommt der Transfusion als Operationsvorbereitung besondere Bedeutung zu.

2. Die nach einer bereits stattgefundenen Antrotomie wiederholt durchgeführten Bluttransfusionen beschleunigen die Wundheilung und wirken sich

auf Allgemeinbefinden, Anämie und Gewichtszunahme vor allem der jüngeren Kinder sehr günstig aus. Eine wesentliche Abkürzung des Krankenhausaufenthaltes konnte für den Säugling, für den die Antrotomie eine besonders Gefährdung darstellt, erreicht werden.

3. Sowohl die Parazentese bei der akuten Otitis als auch die Antrotomie bei der chronischen Otitis lassen sich in vielen Fällen vermeiden, wenn rechtzeitig Blut transfundiert wird.

Die Vermeidung der Parazentese wird allerdings nur in seltenen Fällen notwendig erscheinen. Trotzdem sei erwähnt, daß wir bei bestehender einseitiger Otitis mit glanzlosen vorgewölbten entzündeten Trommelfellen innerhalb von knapp 12 Stunden restloses Abklingen der Erscheinungen als Nebenbefund bei einer aus anderer Indikation vorgenommenen Transfusion erheben konnten.

Bei subakuten oder chronischen Otitiden ist die Frage, ob eine Antrotomie im Augenblick notwendig oder bis auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden kann, oft von lebensentscheidender Bedeutung. Die günstigen Erfahrungen mit Bluttransfusionen in Fällen von chronischer Otitis gehen so weit, daß vor allem bei Säuglingen in reduziertem Allgemeinzustand und längerer Krankheitsdauer von beratenden Ohrenklinikern immer wieder als letztmaliger Versuch einer günstigen Beeinflussung vor der Operation die Transfusion verlangt wird. Es sei ausdrücklich betont, daß die Behandlung jeder Ohrenerkrankung in engster Zusammenarbeit mit dem Otiater geschehen muß und bei uns auch geschieht. Die oben angeführten Gesichtspunkte für die Einschaltung der Blutübertragung sind in gemeinsamer Beobachtung mit der hiesigen Ohrenklinik gewonnen, und keineswegs selten wurde auf Grund dieser Erfahrungen gerade vom Ohrenarzt zur Vornahme einer Transfusion geraten.

Csapo berichtet über eindrucksvolle Transfusionserfolge bei septisch-toxischen Otitiden im Anschluß an die Operation, ebenso *György* und *Opitz*. *Weber* sah 14 Fälle schwerer otogener Allgemeininfektion, von denen 7 geheilt wurden, wofür im wesentlichen die Bluttransfusion verantwortlich zu machen ist. *Weber* konnte eine Besserung des Allgemeinbefindens bei rascher Entfieberung und gute Wirkung auf die Granulationsbildung feststellen. Aus dem Verhalten der Kinder (7), bei denen es zu einem tödlichen Ausgang kam, glaubt *Weber* auf Grund der 1. Transfusion eine prognostische Beurteilung des weiteren Verlaufs geben zu können. *Krahulik* trat ebenfalls für weitgehende Verwendung der Transfusion bei der Otitis ein.

Von 40 wegen chronischer Otitis media eingewiesenen Säuglingen, die mit Bluttransfusion behandelt wurden, besserte sich bei 34 nach der 1. und 2. Transfusion der Befund auffallend. Ein Kind blieb völlig unbeeinflusst, ein weiteres starb an den Folgen einer als Komplikation hinzutretenden Bronchopneumonie. In 2 Fällen konnte von der vorgesehenen Antrotomie abgesehen werden. Von 51 ebenso behandelten chronischen Verlaufsformen jenseits des 1. Jahres reagierten 45 ausgesprochen günstig, während 6 Fälle unbeeinflusst blieben. Bei dem Kind Gertrud K. konnte die Antrotomie trotz langer vorausgehender Krankheitsdauer, wie aus der nachstehend wiedergegebenen Krankheitsgeschichte zu entnehmen ist, vermieden werden.

Kind Gertrud K. (Prot.-Nr. 2529/39), Alter 1 $\frac{1}{4}$ Jahr. Erstes Kind, 9 Monate gestillt, ab 4. Monat Halbmilch zugefüttert, außerdem Gemüsesaft. Ab 5. Monat Gemüse. Ab

12. Monat alles mitgegessen. 2 Monate vor der Klinikaufnahme Masern, die komplikationslos verliefen. 3 Wochen vor der Klinikaufnahme Schnupfen, wenige Tage später Ohrenschmerzen. Temperaturen bis $39,8^{\circ}$. Beide Ohren laufen. Behandlung durch Ohrenarzt. Am re. Ohr 3mal, am li. Ohr 2mal Parazentese. Nach einigen fieberfreien Tagen erneuter Fieberanstieg bis $39,7^{\circ}$. Einweisung in die Klinik. — Bei der Aufnahme findet sich ein sehr blasses, ruhiges Kind in ausreichendem EZ. und AZ. Haut mäßig durchblutet, Turgor gut, Kieferwinkel-Lymphknoten bds. etwas vergrößert. Aus beiden Ohren entleert sich eitriges Sekret. Herz, Lunge und Leib bieten keine Besonderheiten. Zunge feucht, Tonsillen stark vergrößert und gerötet. Urin o. B. Blutbild: Hb 79% , Erythro. 4,52, Leuko. 17600, darunter 22% Stab., 45% Segm., 29% Lympho., 1% Mono., 2% Eosino. und 3% Jugendl. Nach Rücksprache mit der Ohrenklinik soll vor der vorzunehmenden Antrotomie eine Bluttransfusion verabfolgt werden. Übertragung von 120 ccm gruppengleichem Blutes (A-Blut). Nach der Übertragung unter Schüttelfrost Ansteigen der Temperatur auf $38,8^{\circ}$. Am nächsten Morgen ist die Temperatur auf $36,2^{\circ}$ abgesunken. Revision des Ohrenbefundes durch die Ohrenklinik: Eitersekretion stark zurückgegangen, es soll weiter abgewartet werden. Während der nächsten 2 Tage kein neuer Fieberanstieg, Kontrolle durch Prof. Beck (Ohrenklinik): Noch leichte Sekretion bds., 2. Transfusion wird empfohlen. Nach Durchführung der Übertragung von 120 ccm gruppengleichem Blutes, das dieses Mal reaktionslos vertragen wird, weitere Besserung. Nach weiteren 2 Tagen erneute Untersuchung durch Prof. Beck (Ohrenklinik): Es wird eine weitgehende Besserung des Ohrbefundes konstatiert. Die ursprünglich vorgesehene Antrotomie kommt nicht mehr in Frage. Kind soll in den nächsten Tagen entlassen werden (Abb. 10).

Die grundlegende Besserung setzte also in diesem Falle nach der ersten Bluttransfusion ein, so daß die ursprünglich vorgesehene Operation vermieden werden konnte.

Im Zusammenhang mit den geschilderten Infektionen sei im folgenden kurz

eine Reihe der im Kindesalter vorkommenden Allgemeininfektionen aufgezählt. Mit Bluttransfusionen wurden behandelt 65 Kinder, bei denen eine meist längere Zeit bestehende Lymphadenitis colli vorlag und die offensichtlich zu einer rascheren Abheilung gebracht werden konnte, als es vorher mit anderen Maßnahmen möglich gewesen war. Als Unterstützung der chirurgischen Maßnahmen wurde bei 34 Kindern mit Osteomyelitis Blut übertragen. Im Verlauf von nur 2 Jahren bestand bei 116 wegen Appendicitis acuta zur Operation kommenden Kindern in 17 Fällen bereits bei der Laparotomie eine ausgebreitete diffuse Peritonitis mit Ansammlung von Eiter in der freien Bauchhöhle. Nach der chirurgischen Versorgung wurde sofort im Anschluß an die Operation und bei nicht deutlich sichtbarer Besserung nach 2 Tagen erneut eine Transfusion vorgenommen. Von diesen 17 Kindern, die bis auf eine Ausnahme das 5. Lebensjahr nicht vollendet hatten, starben 6, während 11 nach mehr oder weniger langer Krankheitsdauer gerettet werden konnten. Auch bei diesen teilweise sehr schweren Krankheitsbildern zeigte sich die Wirkung der Transfusion im wesentlichen sofort und war am deutlichsten sichtbar aus dem Temperaturverlauf und der Hebung des Gesamtzustandes. Als Beispiel sei kurz folgende Krankheitsgeschichte angeführt:

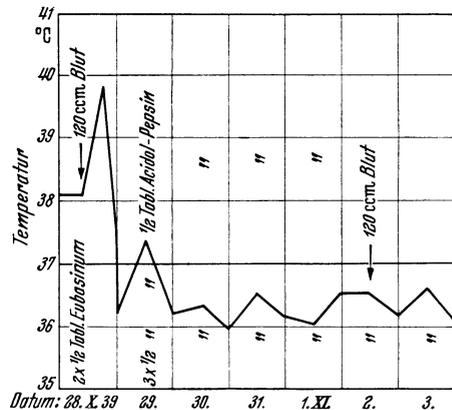


Abb. 10. Kind G. K., 1½ Jahre. Chronische Otitis.

3jähriger Junge W. B. wird wegen Verdacht auf Blasenentzündung eingewiesen. Temperaturen, verbunden mit Leibschmerzen und Erbrechen 3 Tage vor der Einweisung. Bei der Einweisung macht das sehr elende Kind einen ausgesprochen schwerkranken Eindruck. EZ. und KZ. stark reduziert. Apathie. Herz: Töne rein, regelmäßig, Aktion beschleunigt. Über Lungen kein krankhafter Befund. Leib druckschmerzhaft, starke Bauchdeckenspannung. Untersuchung nicht möglich. Bei der Röntgen-Durchleuchtung Spiegelbildung. Bei der rectalen Untersuchung läßt sich im Douglas eine strangförmige Verdickung tasten. Bei der anschließenden Operation entleert sich nach Durchtrennen der Bauchmuskulatur massenhaft grünlich-dünner stinkender Eiter. Darmschlingen, verbacken, Serosa infiltriert. Appendix liegt in den Douglas herabgeschlagen, stark gerötet, kolbig verdickt, im oberen Drittel perforiert. Abtragen der Appendix, Tamponade und Drainage der Wundhöhle. Im Anschluß an die Operation Traubenzucker und Kochsalz. Cardia und Pantopon.

14. 3. Morgens $\frac{1}{2}$ 6 Uhr Verschlechterung des Befundes, Kreislauf erheblich schlechter. 200 ccm 0-Blut werden transfundiert. Anschließend Besserung des Kreislaufes, später Infusionen, Cardia usw. Temperatur morgens 38,5, abends 41°.

15. 3. Nachts starker Kreislaufkollaps, Infusion nicht möglich, Erbrechen, Kind macht sehr verfallenen Eindruck. Morgens leichte Besserung, Temperatur 41°. Im Laufe des

Nachmittags erneut Transfusion 130 ccm Spenderblut.

16. 3. Leichte Besserung des AZ. Schlaf ruhig, Puls gut gefüllt. Leib weich, Temperatur 39°.

17. 3. Allgemeinbefinden wesentlich gebessert, weiteres Absinken der Temperaturen. Verbandwechsel.

Der weitere Verlauf war komplikationslos, das Kind konnte nach 6wöchigem Krankenhausaufenthalt in sehr gutem AZ. nach Hause entlassen werden (Abb. 11).

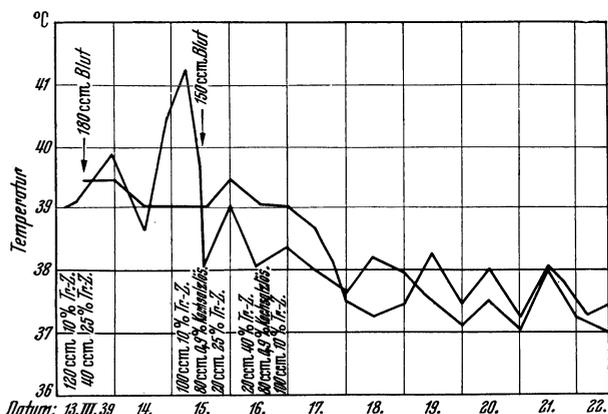


Abb. 11. Kind W. B., 3 Jahre alt. Peritonitis mit Appendicitis.

Der Vollständigkeit halber sei in diesem Zusammen-

hang auf die leider noch immer sehr häufigen ausgedehnten Verbrennungen 1. und 2. Grades eingegangen. Im Anschluß an die Wundversorgung führten wir außer Infusion von Traubenzucker und Kochsalz regelmäßig Bluttransfusionen durch. Der Anwendung der Transfusion lag die Vorstellung zugrunde, daß die Möglichkeit einer Entgiftung durch das übertragene Blut besteht. Außerdem werden auf diese Weise Sauerstoffträger zugeführt und gleichzeitig zur Behebung der Bluteindickung beigetragen. *Wildegans* hält die Transfusion bei Verbrennungen für unbedingt angezeigt, ebenso tritt *Dzialoszywsky* für die Anwendung der Transfusion ein (*Rothmann, György*). Nach einer nicht zu groß gehaltenen Transfusion (bei Kindern bis zu 5 Jahren in der Regel nicht über 150 ccm gruppengleichen Blutes) konnte innerhalb der ersten Stunde bei den mit starker Unruhe einhergehenden besonders ausgedehnten Verbrennungen Beruhigung — häufig sogar Schlaf — neben Besserung der Pulsfüllung erreicht werden, während bei benommenen Kindern zum mindesten eine vorübergehende Aufhellung des Sensoriums eintrat. Deutete der klinische Befund außer auf Vergiftungserscheinungen auf deutlichen Mangel an Sauerstoffträgern hin, so wiederholten wir die Transfusion im Zeitraum von 2—6 Tagen unter Umständen nochmals. Bei 36 Verbrennungen 1. und 2. Grades und in seltenen Fällen auch 3. Grades, die sich

auf $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ der Gesamtkörperoberfläche ausdehnten, kamen 9 Kinder — also 25% — ad exitum. Zu berücksichtigen ist, daß es sich fast ausschließlich um Verbrühungen handelte.

Im engsten Zusammenhang mit den geschilderten Lokalinfektionen, zum Teil aus ihnen sich entwickelnd, stehen die verschiedenen Formen der Sepsis. In allen Fällen wird als oberste Forderung die Entfernung des Sepsisherdes zu erheben sein. Erst in zweiter Linie kommt die Behandlung mit chemotherapeutischen Medikamenten, antitoxinhaltigen Sera oder Bluttransfusionen. Die im Anschluß an die Infektionskrankheiten, Furunkulose, Otitis media, Pyurie oder Verbrennungen auftretenden Sepsisfälle verlangen auch beim Kind keine wesentlich andere Behandlung als bei Erwachsenen. Wenn *Kleinschmidt* und *Fykov*, gleichgültig welche Grundkrankheit der jeweils vorliegenden Sepsis zugrunde liegt, eine größere Aktivität in der Behandlung des sepsiskranken Kindes fordern, dann nicht zuletzt in Hinsicht auf die obenerwähnten besonderen immunbiologischen Verhältnisse des heranwachsenden Organismus. *Reimold* und *Kramer* transfundierten bei verschiedenen Sepsisformen mit gutem Erfolg. Im wesentlichen hielten sie sich aber an kleine Mengen und übertrugen 20—30 ccm in täglicher Folge. Diese Art der Anwendung hat sich bei septischen Prozessen, vor allem beim Säugling, gut bewährt. Jenseits des Säuglingsalters sahen wir allerdings bei größeren Transfusionen im Abstand von einigen Tagen bessere Ergebnisse. Auch *Mischke* empfiehlt bei septischen Erkrankungen der Säuglinge und Kleinkinder die wiederholte Transfusion kleinerer Blutmengen. Das Verhalten der Fieber- und Gewichtskurve gilt der Autorin als Indicator für die Wirksamkeit der eingeschlagenen Therapie. *Schäfer* sah bei schweren Furunkulosen, bei multiplen Gelenkeiterungen, nach Otitis sowie bei Sepsis sehr günstige Ergebnisse der Transfusion. Auch er verlangt die mehrmalige Übertragung. Von *Erlacher* wurde in Hinsicht auf die von *Schäfer* gemachten Beobachtungen ausdrücklich darauf hingewiesen, daß es sich nur um allerschwerste Fälle mit völligem Versagen der Abwehr gehandelt hat. Für die Anwendung der Transfusion bei Sepsis setzen sich *Baumann*, *Boller*, *Debré*, *Durando*, *Chteinberg*, *György*, *Kühnke*, *Rothmann* u. a. ein. *Fykov*, der ausdrücklich auf die Unmöglichkeit einer allgemein gültigen Sepsisbehandlung hinweist, hebt ausdrücklich hervor, daß neben der Beseitigung des Sepsisherdes die natürliche Verstärkung der Resistenz des Kindes das Hauptziel der Behandlung sein muß. Dies gilt vor allem dann, wenn es nicht möglich ist, auf chirurgischem Wege den Sepsisherd auszuschalten. Die Bluttransfusion, so früh als möglich bei häufiger Wiederholung, ist daher dringend erforderlich.

Graßberger und *Pardo* setzen sich außer für rechtzeitigen Beginn der Transfusionsbehandlung bei häufiger Wiederholung für die Wahl junger und jedesmal anderer Spender ein. *Fykov* hält neben der Steigerung der allgemeinen Widerstandskraft die Übertragung von Immunstoffen für wahrscheinlich. *Stahl*, der sich erstmalig mit der Frage der Bluttransfusion als Mittel zur therapeutischen Umstimmung befaßte, unterscheidet zwei aufeinanderfolgende Wirkungsphasen: eine sofort einsetzende schlagartige Wirkung, die bedingt ist durch Übertragung leistungsfähiger Blutkörper, Antikörper und den erzielten akuten Reiz sowie andererseits eine mehr protrahierte Wirkung, die äußerlich erkennbar ist an der Besserung des Allgemeinbefindens, der die Zunahme von Abwehrstoffen

im Serum entspricht. Die Beeinflussung schwerster septischer Zustände hält *Stahl* ebenso wie die meisten anderen Autoren für möglich, tritt aber andererseits für die Anwendung der Bluttransfusion in mittelschweren Fällen ein.

Hermann transfundierte bei einer im Anschluß an eine Mastoiditis auftretende Sepsis zweimal nacheinander ohne jede Wirkung Blut von der Mutter des 12jährigen Patienten. Die dritte Übertragung fand am 17. Krankheitstage statt. Als Spender wurde ein Patient benutzt, der 2 Jahre vorher eine Sinusthrombose mit anschließender Sepsis durchgemacht hat. Am Tage nach der Transfusion kam es zu einer schlagartigen Entfieberung, die um so eindrucksvoller war, da die vorher durchgeführte Prontosilbehandlung ohne Erfolg geblieben war. *Withe* und *Waldapfel* berichten über eine besonders eindrucksvolle Transfusionsrettung bei otogener Sepsis. Ein 3jähriger Junge erkrankte im Anschluß an eine Otitis, die dreimalige Operation erforderlich machte, an einer Pachymeningitis der Dura der hinteren Schädelgrube und des Sinus und nachfolgender Sepsis. Blutproben ergaben Reinkulturen von hämolytischen Streptokokken. Der Vater des Kindes wurde dann 5 Tage mit Autovaccine des Sohnes vorbehandelt. Am 5. Tage Ausführung einer Bluttransfusion, die am gleichen Tage zur lytischen Entfieberung und anschließender vollständiger Heilung des kleinen Patienten führte.

Schon bei den ersten Anzeichen einer beginnenden Sepsis oder eines septischen Prozesses sind wir zu ausgiebiger Transfusionsbehandlung übergegangen. Höchstens zu Beginn der Erkrankung ist eine Beeinflussung möglich. Es erscheint uns wesentlich und soll ausdrücklich hervorgehoben werden, daß die Anwendung von Transfusionen einsetzen muß, bevor es zu einer irreparablen Herabsetzung der Resistenz gekommen ist. Liegt erst eine vollständige *Resistenzzerstörung* vor, dann ist das Schicksal des Kindes besiegelt und jede Behandlung aussichtslos. In letzter Zeit machten wir häufig vom Spenderwechsel Gebrauch. Wenn zu Beginn einer Behandlung meist Eltern oder Verwandte als Spender benutzt wurden, dann später fremde Spender, nach Möglichkeit solche, die kurz vorher Strepto- oder Staphylokokkeninfektion durchgemacht hatten. Gleichzeitige Injektionen von Vaccinen in steigenden Dosen erhöht die Wirkung solcher Transfusionen, die als eine Art Immunotransfusion aufgefaßt werden müssen. Die sich gerade aus der Furunkulose entwickelnde Sepsis des älteren Säuglings ist — wenn überhaupt — nur durch die kombinierte Behandlung von Transfusion, intramuskulärer Blutinjektion und Anwendung von Sulfonamiden erfolgversprechend. In 32 Fällen von Sepsis, bei denen nicht oder nicht mehr die Möglichkeit bestand, die chirurgische Entfernung des Fokus durchzuführen (Endokarditis, kryptogenische Sepsis usw.), konnten 4 Kinder geheilt werden.

Als Beispiel sei Krankengeschichte und Kurve eines 4 Monate alten Säuglings wiedergegeben, die wegen einer Staphylokokkensepsis in Behandlung der Klinik war.

Kind H. F. (Prot.-Nr. 199/41), 2 Monate alt bei der Aufnahme. Etwa 3 Wochen nach der Geburt, die spontan verlief, Auftreten einer Schwellung am li. Knie. Kind war 11 Tage lang gestillt worden, 2. Kind. 1. Kind Totgeburt. Wegen der Schwellung erfolgte Einweisung ins Krankenhaus, dort Incision und Entleerung von Eiter. Im Anschluß an den ersten Absceß bilden sich an verschiedensten Körperteilen frische Furunkel. Bei der Aufnahme findet sich ein pastöser Säugling in sehr elendem AZ. und schlechtem EZ. Die Haut zeigt einen leicht ikterischen Unterton, am Hinterkopf, auf dem Rücken, am Gesäß, an Ober- und Unter-

schenkeln zahlreiche Furunkel und Incisionswunden. Rachen etwas gerötet, keine Schwellung der regionalen Lymphknoten. Herz: Töne rein, Aktion regelmäßig. Lunge: Überall heller Klopfeschall, vesiculäres Atmen, Grenzen gut verschieblich. Die Leber ist deutlich vergrößert, 2 1/2 Querfinger unter dem Rippenbogen hervorragend. Die Milz ist eben tastbar, kein Meningismus, Reflexe re. und li. gut auslösbar, Temperatur 39°, Urin o. B. Blutbild: Hb 75%, Erythro. 1,4 Mill., Leuko. 23000, 74% Lympho., 12% Segm., 7% Stab., 4% Mono., 2% Eosino., 1% Jugendl.

25. 1. Lokale Wundbehandlung konservativ mit Perubalsam, Verabfolgung von 50 ccm Blut i.v. 6 mal 1/4 Tabl. Eubasin, Temp. 39°.

27. 1. Die Incisionswunden zeigen keine Reaktion, Temp. 37°. Nahrungsaufnahme sehr schlecht.

28. 1. Bluttransfusion 80 ccm. Leichte Fieberreaktion.

29. 1. Am Hinterkopf und am Körper frische Furunkel, die durch Thermokauter incidiert werden. *Blutkultur: Staphylokokken positiv.*

5. 2. In der Glutäalgegend frische Furunkel, in der Umgebung der früher angelegten, noch nicht verheilten 3 Incisionswunden. In der li. Leistenbeuge 2 1/2 cm lange Incision, am li. Oberschenkel 3 Incisionen, am re. Oberschenkel 1 Incision, am li. Unterschenkel 3 Incisionen, am re. Unterschenkel 1 Incision, die alle noch von früher bestehen und keine Neigung zur Heilung zeigen.

4. 2. Zwei Plasmainjektionen zu 5 und 10 ccm.

8. 2. 80 ccm Blut.

14. 2. 50 ccm Blut. In der vorangegangenen Woche wechselnde Temperaturen um 37 und 38°. Die am 8. 2. durchgeführte Transfusion wurde von einem Spender vorgenommen, der 14 Tage vorher eine Furunkulose durchgemacht hatte. Die Temperaturanstiege waren daraufhin nicht mehr über 38°. Allgemeinbefinden und Nahrungsaufnahme etwas gebessert. Als Nahrung ausschließlich Frauenmilch.

16. 2. Allmählicher Gewichtsanstieg.

19. 2. 60 ccm Blut. Umsetzen auf Frauenmilch + Dubo. Weiterer Gewichtsanstieg. Temp. subfebril.

26. 2. 40 ccm. Guter Gewichtsanstieg. Allgemeinbefinden wesentlich gebessert. Kind sieht viel frischer aus als früher. Incisionswunden granulieren gut. Es bilden sich nur wenig neue Furunkel. Kopf fast ganz abgeheilt. Diese Besserung hält seit etwa 10 Tagen an.

1. 3. Umsetzen auf 400 g Dubo. Allgemeinbefinden sehr gut. Kind ist munter, keine neuen Furunkel mehr. Wunden fast verheilt.

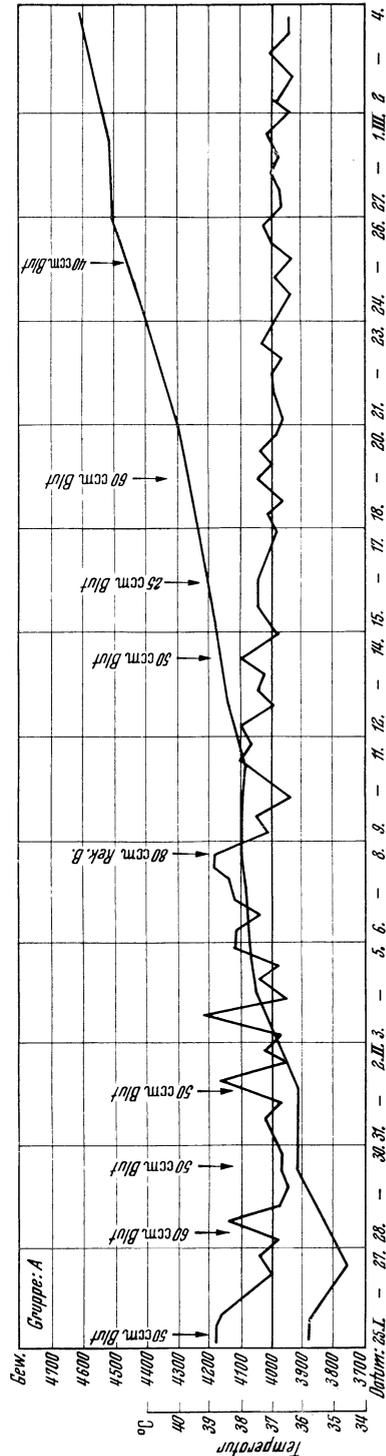


Abb. 12. Kind H. F., 2 Monate alt. Staphylokokkensepsis.

15. 3. Entlassung. In sehr gutem AZ., Gewichtszunahme 1000 g. Das Geburtsgewicht betrug 3750 g. Trotz der schweren Erkrankung fast Normalgewicht bei der Entlassung (Abb. 12).

Besondere Beachtung verdient die Sepsis der Neugeborenen. Das gehäufte Vorkommen dieser Sepsisform beim jungen Säugling findet seine Erklärung in der vermehrten Möglichkeit der Infektion intra- und post partum sowie in der schon besprochenen schlechten Abwehr des Säuglings. Für das jetzt seltene Krankheitsbild ist eine allgemeine Schwäche, verbunden mit Appetitlosigkeit, Erbrechen, Ikterus, Hautblutungen und uncharakteristischen Temperaturanstiegen, ausschlaggebend. Das typische Bild einer septischen Erkrankung fehlt meistens. *Speransky* berichtet im Zusammenhang mit der Behandlung von Phlegmonen, Erysipel usw. des Neugeborenen über relativ gute Ergebnisse bei intraglutäaler Blutinjektion. Obwohl eine günstige Einwirkung von Bluttransfusionen zu erwarten wäre, gelang es uns nicht, unter 8 Fällen von Neugeborenen-sepsis einen zu retten. Der Schutz vor der Infektion stellt für den Neugeborenen bis jetzt die einzige Behandlung dar.

Die Behandlung der verschiedenen Formen der kindlichen Meningitis, insbesondere der Meningokokken-Meningitis, ist durch die Einführung der Sulfonamide grundlegend beeinflußt worden. Die bisher veröffentlichten Heilungsergebnisse sind so günstig und sprechen so eindeutig für die Anwendung vor allem des Sulfathiazols, daß es nur schwer möglich sein dürfte, auch nur eine der früher üblichen Behandlungsarten als Vergleich heranzuziehen. *Glanzmann* berichtet in allerneuester Zeit über ausgezeichnete Resultate. Ähnlich günstige Ergebnisse wurden schon früher von *Oetker*, *Boehncke*, *Kleinschmidt*, *Fanconi* angegeben.

Trotz zweifellos imponierender Zahlen — teilweise wird über 100% Heilung berichtet — erscheint es berechtigt, darauf hinzuweisen, daß sich gerade in der Therapie der Meningitis in der verflossenen Zeit wiederholt eine bestimmte Behandlungsform rasch durchsetzte, um nach einiger Zeit wieder an Interesse zu verlieren. Es sei in diesem Zusammenhang z. B. an die Urotropinbehandlung erinnert, die, obwohl theoretisch nur mangelhaft begründet, zweifellos in einzelnen Fällen gute Erfolge aufzuweisen hatte. Ähnliches kann von den Beobachtungen bei der Quecksilberschmierkur, der Fieberkur mit Pyrifur oder heißen Bädern, der Auslösung des Serumexanthems oder der Anwendung von Pyramidon gesagt werden. So erwähnt z. B. *Glanzmann* in dem oben angeführten Bericht, daß er mit der früheren intralumbalen Serumbehandlung keineswegs so schlechte Ergebnisse zu verzeichnen hatte wie andere Autoren. Außerdem gibt es zweifellos gewisse Meningokokkenstämme, die gegen Sulfonamide resistent sind oder geworden sind. Hier dürfte gerade in Zukunft noch manche Beobachtung zu machen sein. *Mischler* hält in Hinsicht auf die Gonorrhöe die Möglichkeit für gegeben, daß sich gewisse therapieresistente Gonokokkenstämme infolge von Anpassungserscheinungen von seiten der Mikroben entwickeln. Da außerdem die Wirkung der Sulfonamide sich wahrscheinlich nicht gegen die Bakterien an sich, sondern gegen bestimmte Stoffe richtet, die den Bakterien das Leben ermöglichen, so wird es in jedem Falle die Aufgabe des Organismus sein, mit bestimmten Restbeständen von Krankheitserregern selber fertig zu werden. Es muß also wie bisher eine der Hauptaufgaben der Therapie sein, dem Körper

Stoffe zuzuführen, die seine Abwehrkraft steigern. Die Anwendung der Bluttransfusion in der Meningitisbehandlung ist somit nicht überflüssig geworden. Auf die Wichtigkeit der gemeinsam mit Serum oder mit Sulfonamiden verabfolgten Blutübertragung ist von *Kleinschmidt* und anderen Autoren hingewiesen worden. Bei der Einverleibung von Blut und Serum dachte man in erster Linie an den resistenzsteigernden Einfluß der Transfusion, während z. B. *Koch* darauf hinwies, daß eine volle Ausnutzung der angewandten Chemotherapeutica nur bei günstiger Immunitätslage möglich ist, zu deren Verbesserung die Blutübertragung beizutragen pflegt. Außer *Noll* berichten *Schmitt*, *Kopka*, *Boller* und *Schulz* über auffallende Besserungen nach Bluttransfusionen. Die letztgenannten Ärzte sahen Heilung in Fällen von Meningitis, in denen jede andere Heilmaßnahme ohne Erfolg geblieben war.

Bei der Durchsicht der einschlägigen Krankengeschichten, die sich insgesamt auf 180 Fälle von Meningitis erstreckte, ließ sich ein wesentlicher Vorteil der Transfusionsbehandlung nicht feststellen. Trotzdem haben wir die Transfusion beibehalten, da in einigen besonders verlaufenen Erkrankungen der Einfluß der Blutübertragung unverkennbar zutage trat. Hier waren es vor allem solche Krankheitsbilder, die mit sehr heftigen Allgemein- und Lokalerscheinungen begannen, und bei denen sich gleich zu Beginn eine erhebliche Zellvermehrung im Liquor nachweisen ließ neben sonstigen ausgeprägtesten Anzeichen einer Meningitis. Schlecht oder gar nicht zu beeinflussen waren dagegen solche Fälle, die mehr unter dem Bilde einer schleichenden Infektion ohne deutlich meningitische Symptome verliefen. In den letzten Jahren trat zu dieser Behandlung die Verwendung von Sulfonamiden hinzu.

Wenn wir uns neben der Eubasin- oder Cibazolbehandlung zur Transfusion entschlossen, dann wurde diese sofort, spätestens aber am Tage nach der Aufnahme vorgenommen. Als erster Wiederholungstermin kam der 3. oder 4. Behandlungstag in Frage, war noch eine weitere Transfusion notwendig, so verabfolgten wir diese nicht vor dem 6. bis 7. Tag. Für die gewählte Reihenfolge sowie die Zahl und jeweilige Menge des transfundierten Blutes war neben dem Rückgang der meningitischen Symptome der Liquorbefund und das Verhalten der Fieberkurve ausschlaggebend. Bei bereits abfallender Temperatur schalten wir gerne eine Reizbehandlung durch heiße Bäder ein unter der Vorstellung, daß eine größere Durchlässigkeit der Blutliquorschranke für die gleichzeitig verabfolgten Sulfonamide auf diese Weise erreicht wird.

Gelegentlich sahen wir besonders günstige Beeinflussung nach Übertragung von Rekonvaleszentenblut. Bei einem 3jährigen Jungen, der unter schwersten meningitischen Erscheinungen erkrankte, war sowohl die Anwendung von Eubasin als Meningokokkenserum oder entlastende Lumbalpunktion und Bluttransfusion erfolgs. Zellgehalt des Liquors nahm ebenso wie die meningitischen Symptome weiter zu. Nach Übertragung von Rekonvaleszentenblut, der Spender hatte kurze Zeit vorher eine schwere Meningitis durchgemacht, trat ein schlagartiger Wechsel des Krankheitsverlaufs ein. Der während der Rekonvaleszentenbluttransfusion noch benommene, mit schweren meningitischen Zeichen darniederliegende Junge war am nächsten Morgen in seinem gesamten Befinden vollständig verändert. Temperatur, die vorher $39,5^{\circ}$ betragen hatte, war auf $36,5^{\circ}$ abgesunken. Das am Vortage noch schwerkrank und teilnahmslos dar-

niederliegende Kind saß spielend und munter in seinem Bett. Die Nackensteifigkeit war ebenso wie die Hyperästhesie so gut wie verschwunden, der Strabismus weitgehend gebessert. Am nächsten Tag krabbelte der Junge frisch und ohne geringste Beschwerden in seinem Bett umher. Die Lumbalpunktion ergab 1080/3 Zellen, 48 mg% Zucker, keine Erreger. Bei der Einweisung hatte die Lumbalpunktion ergeben: 25300/3 Zellen, darunter 98% Lymphocyten, im direkten Präparat und in der Kultur massenhaft Meningokokken.

Auf Grund dieser und anderer ähnlicher Beobachtungen glauben wir uns dazu berechtigt, die Anwendung der Rekonvaleszentenbluttransfusion in der Meningitisbehandlung auch weiterhin zu befürworten, während der allgemeinen Bluttransfusion auf Grund der bisher vorliegenden Beobachtungen wohl bestenfalls eine unterstützende, jedoch keine einschneidende Bedeutung zukommt.

In der Behandlung der malignen Diphtherie wurde die Bluttransfusion durch *Behr* und *Benedict* eingeführt. Beide beobachteten eine ungewöhnlich günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs. *Benedict* spricht sogar von der Umwandlung schwerster maligner Diphtherien in mittelschwere, ja leichte Fälle. Neben der sofort eintretenden Besserung des Allgemeinbefindens wird von *Benedict* besonders der gutartige Verlauf der später auftretenden postdiphtherischen Lähmungen betont. *Dimmel* bestätigte die Ergebnisse von *Benedict* und wies vor allem auf den nach der Transfusion eintretenden Umschwung im Allgemeinzustand des Patienten, das Verschwinden der motorischen Unruhe, der Verwirrtheit und den Rückgang der peritonisillären bzw. periglandulären Ödeme hin. Dieser Umschwung trat vorübergehend auch bei den Kindern ein, die später starben. *Kleinschmidt* sieht in der Bluttransfusion die einzige Möglichkeit zur Steigerung der Serumwirkung. *Säckel*, der über 34 genau beobachtete Fälle von maligner Diphtherie verfügt, erblickt in der Anwendung der Blutübertragung den bedeutendsten Fortschritt in der Diphtheriebehandlung seit Einführung des Serums. Er hebt ebenfalls in der Beurteilung der Transfusionserfolge den günstigen Einfluß auf das Allgemeinbefinden hervor. Darüber hinaus aber vor allem die Abschwächung einer eventuell auftretenden Myokarditis, Einschränkung der durch Atemlähmung bedingten Spättodesfälle; alles in allem wird also ein grundlegender Wandel im Ablauf der malignen Diphtherie konstatiert. Ebenso wie *v. Kiß* hält *Säckel* die Infusion für kontraindiziert bei schon bestehenden offensichtlichen Myokardschäden. *Möller* und *Auffenberg* bestätigten diese Ergebnisse, während *Hacker* und *Oliver* keine eindeutigen Erfolge sahen, ebenso *Catel*; *Rietschel* und *Vogt* transfundieren ebenfalls in schweren Fällen von Diphtherie.

Die Beantwortung der Frage, worin die Wirkungsweise einer Transfusion bei der malignen Diphtherie besteht, muß dahingehend beantwortet werden, da es sich in erster Linie um die Ausübung eines spezifischen Reizes handelt. *Bahr* und *Benedict* erzielten allerdings besonders gute Erfolge, wenn es ihnen gelang, Blut zu übertragen, das einen relativ hohen Antioxintiter ($12\frac{1}{2}$ ÄE.!) aufwies. Ob der Auffüllung des Kreislaufes eine entscheidende Rolle zugesprochen werden kann, muß nach *Säckel* und *v. Kiß* fraglich erscheinen.

Nach anfänglicher Zurückhaltung und ausschließlicher Beschränkung in der Anwendung der Transfusion auf schwerste Diphtherie sind wir im Lauf der letzten Jahre von einer allzu engen Indikationsstellung abgegangen. Zu diesem

Vorgehen kamen wir durch die Überlegung, daß eine Ausdehnung der Transfusion auf alle schweren Diphtheriefälle mehr als berechtigt erscheint, wenn tatsächlich, wie von den oben angeführten Autoren behauptet, außer der günstigen Beeinflussung des Allgemeinzustandes Myokardschäden und Paresen vermieden werden könnten. Allerdings werden sich immer wieder Schwierigkeiten in der Einteilung ergeben, die durch die Mannigfaltigkeit des klinischen Bildes ebenso bedingt sein können wie durch die Beurteilung durch den jeweilig behandelnden Arzt. Beim jungen Kind pflegen sich außerdem die Begriffe zwischen mittelschwerer und schwerer Diphtherie leicht zu verwischen. In Hinsicht auf die therapeutischen Folgerungen erscheint es uns berechtigt, die Begriffsbestimmung der schweren toxischen Diphtherie nicht zu eng zu fassen. Wir sind dementsprechend in vielen Fällen dazu übergegangen, von „malignem Einschlag“ zu sprechen, wodurch jene Fälle gekennzeichnet werden sollen, die nicht alle, dafür aber eins oder mehrere deutliche Symptome der toxischen Diphtherie aufweisen. Die Hauptkennzeichen dieser toxischen Diphtheriefälle sind: ausgedehnte Rachenbeläge, ödematöse Beschaffenheit der Rachenschleimhaut, vor allem auch der Subcutis im Bereich der stark geschwollenen Lymphknoten des Kieferwinkels. Zu den Allgemeinerscheinungen, wie Fieber, Unregelmäßigkeit des Pulses, Tachykardie und Apathie, treten Zeichen stärkster Toxinwirkung: vasomotorische Störungen mit mehr oder weniger ausgedehnten Hämorrhagien, Albuminurie, postdiphtherischer Myokarditis und Parese.

Den günstigsten Eindruck von der Wirkung der Transfusion hatten wir bei den Formen der Diphtherie, die gewissermaßen auf der Grenze zwischen erfahrungsgemäß gutartigem Verlauf und solchen mit ausgesprochener Neigung zur Malignität standen. Neben der bereits erwähnten Beeinflussung des Allgemeinzustandes, wie er sich im Verschwinden der oft erheblichen motorischen Unruhe, Besserung des Blutdruckes und der Unregelmäßigkeit des Pulses anzeigt, stießen sich die Beläge rascher ab, als wir es sonst zu sehen gewohnt waren, während die ödematösen Schwellungen auffallend zurückgingen.

Eine Änderung oder wirklich einschneidende Besserung im Ablauf schwertoxischer Diphtherien ließ sich bei der überwiegenden Mehrzahl der erkrankten Kinder nicht nachweisen, ebensowenig konnte eine Abnahme postdiphtherischer Komplikationen gefunden werden. Statistisch nachweisbare Vorteile oder Nachteile der Transfusionsbehandlung bei der schweren Diphtherie sind kaum zu erbringen und in jedem Falle nur kritisch zu bewerten. Bei gleichzeitigem Ansteigen der Diphtherie macht sich allerdings in letzter Zeit eine Zunahme besonders schwerer Krankheitsbilder bemerkbar, so daß der Vergleich in der Behandlung mit und ohne Transfusion erschwert wird. Dazu kommt, daß die kriegsbedingten Verhältnisse der Klinik in gesteigertem Maße besonders schwerkranke Kinder zur Aufnahme brachten. Für die Jahre 1929—1939 stellte *Freudenberg* die Diphtherien in unserer Klinik zusammen. Für das Jahr 1940 und 1941 kommen 90 Beobachtungen hinzu, deren Aufgliederung keine wesentlichen Unterschiede zu den Ergebnissen der Vorjahre brachte. Insgesamt wurden 272 Krankengeschichten durchgesehen, von denen 182 in der aufgeführten Aufstellung näher ausgegliedert wurden.

Unter den 182 Kindern wurden 126 als schwere Diphtherien angesehen. Insgesamt starben von 182 Kindern 55 — also 30,2%. Von diesen 182 Kindern

bestand bei 26 Kehlkopfdiphtherie, bei 30 eine als mittelschwer bezeichnete Diphtherie, die restlichen 126 Kinder wurden in 65 Fällen nur mit Serum, in 61 Fällen mit Serum + Blut behandelt. Von 65 Kindern, die Serum erhielten, starben 16, 49 wurden geheilt. Es starben also 28%. Von 61 Kindern, die Blut-

Serum		Serum + Bluttransfusion	
geheilt	gestorben	geheilt	gestorben
49	16 = 28%	30	31 = 50%

transfusion und Serum erhielten, starben 31, 30 wurden geheilt, die Zahl der Todesfälle betrug also 50%.

Auf Grund dieser Zahlen kann von einem Erfolg der Bluttrans-

fusionstherapie gegenüber der reinen Serumtherapie nicht gesprochen werden. Allerdings darf die höhere Zahl der Todesfälle nicht zu dem Schluß führen, daß es durch die Bluttransfusion zu Schädigungen kommt. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß Bluttransfusionen auch in solchen Fällen noch versucht wurden, in denen die Serumtherapie keinerlei Änderung herbeigeführt hatte und mit Hilfe des Blutes eine Steigerung der Serumwirkung im Sinne *Kleinschmidts* versucht werden sollte.

Bei den 16 Kindern, die nur Serum bekamen, trat der Tod in 9 Fällen vor dem 5., in 7 Fällen nach dem 5. Behandlungstag ein, also etwa 54% innerhalb der ersten 5 Behandlungstage, 46% nach dem 5. Behandlungstag. Bei den 31 Kindern, die trotz Serum und Bluttransfusion starben, trat der Tod in 15 Fällen vor dem 5. Behandlungstag, in 16 Fällen nach dem 5. Behandlungstag ein. Ein wesentlicher Unterschied über den Zeitpunkt des eintretenden Todes läßt sich zwischen den beiden Behandlungsarten also nicht feststellen.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die Hoffnungen, die sich in der Behandlung toxischer Diphtherien an die Bluttransfusion knüpften, nicht erfüllt worden sind. In einer Reihe von mittelschweren Erkrankungen — Diphtherien mit malignem Einschlag — glaubten wir günstige Einwirkungen auf den augenblicklichen Krankheitsablauf mit Transfusionen erzielt zu haben. Ein Absinken der postdiphtherischen Lähmungen konnte nach Bluttransfusionen nicht beobachtet werden. In unseren Fällen traten bei den Kindern, die mit Bluttransfusion behandelt wurden, innerhalb der 1. bis 7. Woche nach Krankheitsbeginn Lähmungen auf. Kinder, die nur mit Serum behandelt wurden, bekamen Lähmungen innerhalb der 1. bis 9. Woche nach Krankheitsbeginn. Die Zahl der auftretenden postdiphtherischen Lähmungen ist ebenso wie die Zahl der Kinder, die eine kardiale Komplikation zeigten, bei beiden Behandlungsarten nicht unterschiedlich, die Zahl der Todesfälle konnte durch zusätzlich durchgeführte Bluttransfusion nicht herabgesetzt werden.

In die Behandlung der epidemischen Kinderlähmung wurde die Bluttransfusion durch *Schottmüller* eingeführt. Ursprünglich hatte lediglich die Absicht bestanden, an Stelle des oft schwer, vor allem rasch genug zu beschaffenden Rekonvaleszentenserums Ersatz zu finden. Als weiteres Moment kam die Tatsache hinzu, daß in den Epidemien der letzten Jahre ein ganz eindeutiges Versagen des üblichen Poliomyelitisserums konstatiert werden mußte. Über die Unwirksamkeit des Rekonvaleszentenserums herrscht zur Zeit zum mindesten in der Kinderheilkunde insofern Übereinstimmung, als kein Nutzen von dem Serum erwartet wird, wenn bereits Lähmungen eingetreten sind. Darüber hinaus sprechen zahlreiche Beobachtungen und Statistiken selbst gegen eine Wirksam-

keit im präparalytischen Stadium. Von *Joppich* wurde in der von *Kleinschmidt* herausgegebenen Monographie „Die übertragbare Kinderlähmung“ mit besonderem Nachdruck auf die Unwirksamkeit der behördlicherseits empfohlenen Injektion von 20 ccm hingewiesen. *Pfaundler* erklärt im Hinblick auf die schlechten klinischen Erfahrungen das Versagen der Serumtherapie dadurch, daß die Gewinnung des Serums in erster Linie von solchen Individuen vorgenommen wird, die an einer manifesten Poliomyelitis erkrankten und sich somit als besonders schlechte Immunkörperbildner erwiesen hatten. Auf der anderen Seite haben die Umgebungsuntersuchungen bei Poliomyelitis ergeben, daß im Umkreis eines nachweisbar an Kinderlähmung erkrankten Menschen mit typischen klinischen Symptomen ein mehr oder weniger großer Kreis von Personen entweder an einer abortiven Form erkrankte oder aber zum mindesten im Liquor Veränderungen im Sinne einer Poliomyelitis nachweisbar sind (*Kibler*, *Kämmerer* und *Joppich*). Es ist heute als sicher anzunehmen, daß es auch bei der Kinderlähmung eine stille Feiung gibt. *Pfaundler* hatte ausdrücklich darauf hingewiesen, daß vor dem Zustandekommen einer spezifischen Feiung während längerer Zeit eine sog. latente Infektion bestehen kann. Die meisten Erwachsenen werden — vor allem in dichtbesiedelten Gebieten — im Zustand einer gewissen Immunität sein, die nur auf Grund der Abwesenheit spezifischer Antikörper im Blut denkbar ist. Es kann also bei der überwiegenden Zahl der Erwachsenen mit der Abwesenheit von viruliciden Stoffen im Blut gerechnet werden. Aus diesen Überlegungen heraus führten wir im Verlauf von 4 Jahren bei *allen* wegen Poliomyelitis zur Einweisung kommenden Kindern Bluttransfusionen durch.

Neben Blutübertragungen und möglichst früher orthopädischer Behandlung wendeten wir gelegentlich Tetrophan, Glykokoll, Urotropin sowie in einzelnen Fällen Fieberbehandlung an.

Ganz abgesehen davon, ob es möglich ist, durch Blutübertragungen virulicide Antikörper in ausreichender Menge und Konzentration zu übertragen — bei der Diphtherie ist die Menge der mit Hilfe der Transfusion verabfolgten Antitoxinmenge selbst im günstigsten Falle sehr niedrig und in keiner Weise mit den hohen Dosen der tierischen Immunsera zu vergleichen —, ist durch den bei jeder Transfusion ausgeübten Reiz auf die Stätte der Antikörperbildung ein Ansteigen der das Poliomyelitisvirus neutralisierender Immunkörper anzunehmen. Den Einwand, eine Transfusion könnte im latenten oder präparalytischen Stadium eine Aktivierung zur Folge haben, etwa durch eine Immunitätsschwankung, möchten wir ablehnen.

Bei 15 Kindern, die lediglich einen Liquorbefund aufwiesen und die in die Klinik eingewiesen wurden, weil entweder ein Geschwister erkrankte oder weil in der näheren Umgebung Erkrankungsfälle vorgekommen waren, kam es in keinem Fall zu späteren Lähmungen. Dieses Ergebnis spricht auf der anderen Seite nicht etwa für einen Nutzen der Transfusion, da Untersuchungen von *Kibler*, *Häßler*, *Joppich* ganz eindeutig herausgestellt haben, daß solche lähmungsfreien Erkrankungen mit fast 100proz. Wahrscheinlichkeit auch lähmungsfrei bleiben.

Anlässlich der Kölner Epidemie (1938) erlebte *Joppich* bei einer der ersten Blutübertragungen einen ausgesprochenen Mißerfolg mit der Transfusionsbehandlung. Es wurde in diesem Falle sogar der Eindruck hervorgerufen, durch die

Transfusion „das rasche Fortschreiten der Lähmungen geradezu provoziert zu haben“. Eine Verschlechterung in diesem Sinne oder gar eine direkte Schädigung haben wir im Verlauf von über 4 Jahren keimnal beobachten können.

Bei 156 Kindern, die an Poliomyelitis erkrankten, und bei denen sich im Verlauf der Erkrankung auch Lähmungen entwickelten, wurden Bluttransfusionen gruppengleichen Blutes vorgenommen. Die erste Übertragung, bei der entweder Eltern oder Angehörige der Klinik — also mutmaßlich Personen mit einem relativ hohen viruliciden Titer im Blut — verwendet wurden, führten wir so rasch als möglich nach der Einweisung und Stellung der Diagnose durch. Beobachteten wir bei schon bestehenden Paresen nach Ablauf der ersten 24 Stunden post transfusionem noch ein Fortschreiten der Lähmungen, so wurde ebenso wie bei anhaltender oder ansteigender Temperatur sowie bei Verschlechterung der AZ. erneut Blut übertragen. Die Menge des transfundierten Blutes schwankte zwischen 100 und 250 ccm je nach Gewicht und Alter der Kinder.

Von 156 so behandelten Kindern wurden mit Restheilungen entweder nach Hause oder in die Behandlung der Orthopädischen Klinik 94 = 60,3% entlassen. Vollständig wiederhergestellt, d. h. ohne irgendwelche klinisch nachweisbaren noch bestehenden Schädigungen verließen 52 Kinder = 33,3% die Klinik, 10 Kinder = 6,4% kamen innerhalb der ersten Behandlungstage ad exitum. *Goebel* gibt als Durchschnittszahl für die Überlebenden aller Epidemien 30% vollständige Heilungen und insgesamt 70% mehr oder weniger ausgeprägte Restzustände an. Die Letalität beträgt nach *Goebel* 10%. Unsere Zahlen zeigen also nur geringe Differenzen gegenüber den sonst aufgestellten Statistiken. Geringe Differenzen können in Anbetracht der relativ kleinen Zahl und der klinisch anderen Verlaufsform der jeweiligen Epidemie nicht ins Gewicht fallen.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß ein nachweisbarer Nutzen der Transfusionsbehandlung nicht festzustellen ist. In 16 Fällen konnte eine auffallende und sich rascher als gewöhnlich vollziehende Wendung zur Besserung im Anschluß an eine besonders heftige Fieberreaktion, die nach Blutübertragung auftrat, beobachtet werden. Ob es sich dabei um ein zufälliges Zusammentreffen oder um Wirkung eines unspezifischen Reizes gehandelt hat, wagen wir nicht zu entscheiden.

In einigen wenigen Fällen wurde zur Übertragung Rekonvaleszentenblut verwendet. Obwohl bei der besprochenen Unwirksamkeit des Rekonvaleszenten-serums eine erfolgversprechende Beeinflussung nicht zu erwarten war, erlebten wir in einem Falle eine sehr auffallende und ganz ungewöhnliche Änderung im Krankheitsverlauf.

Kind U. E., geb. 24. 3. 39, erkrankte am 15. 5. 43 aus voller Gesundheit. Die Mutter bemerkte mittags, daß das Kind nicht mehr recht auf den Beinen stehen konnte, vor allem rechts. Keinerlei Schmerzen, keine Temperaturen. Auch nach sehr intensiver Befragung der Eltern konnte keinerlei Erkrankung in den letzten Monaten eruiert werden. Bei der Aufnahme findet sich ein kräftiges 4-jähriges Mädchen, braun gebrannt, im besten EZ. Bei der Untersuchung liegt das Kind völlig unbeweglich da und läßt beim Anheben den Kopf nach hinten fallen. Haut und Schleimhäute sind gut durchblutet, kein Exanthem. Keine Drüsenschwellungen, keine Ödeme. Die Herztöne sind regelmäßig und rein. Über beiden Lungen vesiculäres Atmen, heller Klopfeschall. Der Leib ist weich, Milz und Leber sind nicht vergrößert. Die PSR. fehlen, ebenso wie die ASR. bds. Eine aktive Bewegung der schlaff liegenden Beine ist nicht möglich. Der Kopf sinkt beim Versuch des Anhebens zurück. Sitzen ist noch eben möglich. Liquor bei der Aufnahme: 22/3 Zellen, Pandy negativ. Liquor-

zucker 77 mg₀. Diagnose: Poliomyelitis acuta. Sofort nach der Einweisung werden 200 ccm mütterlichen 0-Blutes transfundiert, außer den angegebenen Lähmungen besteht eine starke Berührungsempfindlichkeit der Haut.

16. 5. Lähmungen sind weiter fortgeschritten. In beiden Beinen besteht eine komplette Parese, auch die Zehen sind jetzt gelähmt.

17. 5. Erneute Bluttransfusion von 150 ccm Blut, weitere Zunahme der Lähmungen, anscheinend aufsteigend. Der re. Arm zeigt jetzt auch eine schlaffe Lähmung. Die Beweglichkeit des li. Armes ist erheblich eingeschränkt.

18. 5. Zu den bisher bestehenden Lähmungen sind Schwierigkeiten beim Schlucken und Sprechen hinzugekommen.

20. 5. Der AZ. hat sich weiterhin verschlechtert. Die Schluckschwäche hat zugenommen, eine Bewegung der Augen ist nicht möglich, es besteht ein deutlicher Strabismus convergens. Intercostalmuskulatur und Zwerchfell arbeiten noch, Rückenmuskulatur seit gestern vollständig gelähmt. Übertragung von 140 ccm Rekonvaleszentenblut. Als Spender wird ein 14jähriges Mädchen verwendet, das vor 2 Jahren eine schwere Poliomyelitis durchmachte, die aber bis auf eine noch bestehende Lähmung im Bereich der re. Schultermuskulatur zurückgegangen ist.

21. 5. Die erwartete Verschlechterung und das Übergreifen der Lähmungen auf die Intercostalmuskulatur ist nicht eingetreten.

23. 5. Anscheinend ganz leichte Besserung, Kauen und Schlucken ist besser möglich als am Vortage.

7. 6. Im Verlauf der nächsten 14 Tage sind ganz wesentliche Besserungen im Bereich der gelähmten Muskelgebiete eingetreten. Das Kind sitzt selbständig im Bett, Füße und Zehen werden frei bewegt, auch Stehen ist möglich. Beim Laufen noch geringe Beschwerden. Intensive Behandlung mit Streichmassage.

26. 6. Entlassung. Das Kind befindet sich in einem sehr guten AZ. Lähmungen irgendwelcher Art bestehen nicht mehr.

Es handelte sich also um ein an Poliomyelitis erkranktes Kind mit schwersten fortschreitenden Lähmungen. Bei der üblichen Transfusionsbehandlung — in diesem Falle 2 Transfusionen — konnte nicht der geringste Erfolg erzielt werden. Nach der Rekonvaleszentenblut-Transfusion kam es zum Stillstand der Lähmungen und im weiteren Verlauf zur völligen Rückbildung sämtlicher befallenen Muskel und Muskelgruppen. Der Umschwung im Krankheitsverlauf war so einschneidend und auffallend, daß der Gedanke, in der Rekonvaleszentenblut-Transfusion die Ursache der Wendung zu sehen, nicht von der Hand gewiesen werden kann. Bis zum Tage nach der Rekonvaleszenzblut-Transfusion schien ein weiteres Ansteigen der Lähmungen und Übergreifen auf lebenswichtige Zentren völlig unabwendbar und damit das Schicksal des Kindes nach den bisherigen Erfahrungen besiegelt. Unter unserem Krankengut fand sich bei gleichartig schwerem Verlauf niemals eine Heilung ad integrum, meistens kam es ad exitum. Die Möglichkeit, daß es ohne Blutübertragung und ohne Serum bei gleicher orthopädischer Behandlung, die sehr früh begonnen wurde, ebenfalls zu einem derartig günstigen Endergebnis gekommen wäre, kann natürlich nicht bestritten werden. Immerhin ist es aber denkbar, daß es sich hier um den seltenen Fall gehandelt hat, daß im Rekonvaleszentenblut tatsächlich eine gewisse Menge virulicider Immunkörper vorhanden war. Aus der Krankengeschichte der Spenderin geht jedenfalls hervor, daß das Mädchen ebenfalls an schweren Lähmungen erkrankt war, die bis auf eine Parese des rechten Armes restlos zurückging, was wiederum für die Möglichkeit optimaler Immunkörperbildung im Blut des späteren Spenders sprechen könnte.

Ebensowenig wie es heute als Kunstfehler bewertet werden kann, wenn vom behandelnden Arzt die Injektion von Rekonvaleszentenenserum bewußt unter-

lassen wird, ebensowenig kann die Vornahme der Blutübertragung gefordert werden. Ein gewisser Nutzen im Sinne der Hebung der allgemeinen Abwehrkräfte oder einer gesteigerten Antikörperbildung liegt immerhin im Bereich der Möglichkeit. Nach unseren Beobachtungen wird eine Blutübertragung niemals schaden, und aus psychologischen Gründen — vor allem den Eltern gegenüber — wird die Erwachsenenblut-Transfusion ihre Wirkung sicher nicht verfehlen.

Die Bluttransfusion wurde durch *Duken* in die Behandlung der kindlichen Lungentuberkulose eingeführt. Anlässlich der Demonstration geheilter Miliartuberkulosen machte *Duken* 1928 auf die Tatsache aufmerksam, daß durch wiederholte Blutübertragungen der Verlauf verschiedenster Tuberkuloseformen, vor allem aber auch der Miliartuberkulose, zweifellos günstig beeinflusst werden konnte. Ausgehend von den Erfahrungen bei älteren Tuberkulosen wurde dies Behandlungsverfahren auch bei frisch infizierten Kindern angewendet und im Laufe der folgenden Jahre fast regelmäßig als wesentlicher Teil der Behandlung durchgeführt. *Boller* hält die Heilung beginnender Miliartuberkulosen durch Blutübertragungen nicht für ausgeschlossen. Bei spezifischen Pleuritiden sah er jedenfalls nach Versagen der sonst üblichen Therapie rasches Absinken der Temperatur und Rückgang des Exsudats nach Blutübertragung. Die Erzielung eines prompten Heilerfolges hält *Boller* bei spezifischen pleuritischen Prozessen dann für möglich, wenn nicht gleichzeitig schon ausgedehnte exsudative Vorgänge intrapulmonal nachweisbar sind. *Weltzel* und *Watz* halten vor allem bei chronischen Organtuberkulosen die Durchführung von Transfusionen für günstig, während sie bei Miliartuberkulosen wenig erfreuliche Beobachtungen sammelten. Im ganzen stellen sich die genannten Autoren aber auf den Standpunkt, daß weitere Versuche gerade bei der Miliartuberkulose durchaus gerechtfertigt sind. *Toussaint* berichtet über negative Ergebnisse bei produktiv-cirrhotischen und doppelseitigen, offenen, produktiv-exsudativen, kavernösen Formen der Lungentuberkulose. *Schürch*, *Willenegger* und *Knoll* heben die günstige Wirkung der Transfusion auf chronische Tuberkulosen hervor, *Zmakin*, *Julien Viéroz* (zit. nach *Willenegger*) treten ebenfalls für die Anwendung der Transfusion bei tuberkulösen Prozessen ein und betonen ausdrücklich, daß eine Aktivierung durch die Transfusion nicht eintritt. *Ivenskaja*, *Feldmann* und *Saryceva* halten die Blutübertragung bei Tuberkulose der Kinder ebenfalls nicht für kontraindiziert. Eine Generalisierung ist hier auch nach ihrer Meinung unter keinen Umständen zu befürchten. In allerneuester Zeit befaßten sich *Kohl* und *Seige* aus der Leipziger Kinderklinik mit der Frage der Bluttransfusion und ihrer Anwendung bei der Miliartuberkulose. Ohne an dieser Stelle auf die Behauptung der Verfasser, „daß wiederholte Transfusionen arteigenen und auch gruppengleichen Blutes durchaus nicht völlig ohne Schaden vertragen werden“, einzugehen, dies geschah bereits bei der Behandlung der Frage über die Wirkungsweise der Transfusion, muß im Zusammenhang mit der Tuberkulosebehandlung doch gefragt werden, woher die Verfasser die Berechtigung nehmen, ihre schlechten Erfahrungen in der Behandlung miliärer Tuberkulosen auf die Behandlung frisch infizierter Kinder ohne weiteres zu übertragen. Die Statistik von *Kohl* und *Seige* bezieht sich ausschließlich auf Kinder, bei denen eine Miliartuberkulose nachweisbar war. Von anderen Formen der Tuberkulose und ihrer Behandlung ist nicht die Rede. Bei einer prognostisch so ungünstigen Erkrankung, wie sie

die Miliartuberkulose darstellt, gehören Heilungen, worauf von *Duken* auch ausdrücklich hingewiesen worden ist, immer zu den größten Seltenheiten. Kommt es also in einigen Ausnahmefällen zur Besserung, oder gar Ausheilung unter Anwendung regelmäßiger Blutübertragungen, so läßt sich die in diesen Fällen mit gutem Erfolg angewandte therapeutische Maßnahme nicht durch 32 gegenteilige Beobachtungen außer Kraft setzen. Wir beobachteten im Verlauf von 5 Jahren nur 3 Besserungen, woraus ersichtlich wird, wie verschwindend niedrig die Zahl der nicht zum Tode führenden Erkrankungen ist. Da aber unseres Wissens keine anderweitigen Beobachtungen über irgendeine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs der Miliartuberkulose bei Kindern vorliegen, möchten wir auf Grund der zweifellos seltenen Ausheilungen, die bei wiederholten Transfusionen erzielt wurden, auf diese Behandlungsform nicht verzichten.

Beobachtungen, die gegen die Behandlung frisch infizierter Kinder mit Bluttransfusionen sprechen, werden von *Kohl* und *Seige* nicht vorgelegt. Aus der Literatur kann bis jetzt eine eindeutige Begründung für ein Für oder Wider nicht erbracht werden. Wie bereits erwähnt, schließen sich eine Reihe Autoren, so auch die Schweizer Forscher *Willenegger*, *Knoll* und *Schürch*, der Auffassung an, die eine Aktivierung der Tuberkulose infolge von Blutübertragung ablehnt. Wir sind in der Lage, mehrere hundert Krankengeschichten über Bluttransfusionsbehandlung bei den verschiedensten Formen der primären und postprimären kindlichen Lungentuberkulose vorzulegen. In *keinem* Falle konnte eine Aktivierung beobachtet werden.

Weitaus die Mehrzahl der behandelten tuberkulosekranken Kinder zeigt nach der Bluttransfusion eine eindeutige Besserung des Allgemeinzustandes, Zunahme des Appetits, Ansteigen des Gewichts, Verlangsamung der Blutkörperchensenkung, im Blutbild Abnahme der Gesamtleukocytose bei Zunahme der lymphocytären Elemente und gleichzeitigem Rückgang der Polynucleose sprechen für einen eindeutig günstigen Einfluß der Transfusion. Es braucht nicht ausdrücklich betont zu werden, daß gleichzeitig die allgemein üblichen therapeutischen Maßnahmen, wie Freiluftbehandlung, calorienreiche Nahrung, Verabfolgung von Lebertran usw., stets verordnet wurden. Rein experimentell ließ sich der günstige Einfluß der Transfusion durch die von *Bonell* aus unserer Klinik veröffentlichten Ergebnisse allergometrischer Untersuchungen an lungentuberkulösen Kindern erhärten. Es ergab sich hierbei — wie bereits erwähnt —, daß die Bluttransfusion wenigstens in gewissem Maße instande ist, die Allergielage des Körpers zu ändern und in der Mehrzahl der Beobachtungsfälle eine Besserung der Allergielage zu erzielen. Seit diesen ersten Veröffentlichungen im Jahre 1941 konnte eine weitere Anzahl von Kindern in der gleichen Form untersucht werden. Die Ergebnisse weichen in keinem wesentlichen Punkt von den bisherigen Beobachtungen ab. Die allergometrischen Beobachtungen deckten sich fast regelmäßig mit dem gleichzeitigen klinischen Befund oder Verlauf. Anzeichen einer beginnenden Verschlechterung infolge von Transfusionen oder gar eine Generalisierung konnte unter unserem Beobachtungsgut weder klinisch, röntgenologisch noch allergometrisch angenommen werden bzw. beobachtet. Einige besonders eindrucksvolle Beobachtungen sollen im folgenden kurz wiedergegeben werden:

Kind J. D., 10 Jahre alt, Mädchen, erkrankt 5 Tage vor der Klinikeinweisung mit allgemeiner Abgeschlagenheit, Temperaturanstieg bis 38,5°. 3 Tage vor der Klinikaufnahme

Auftreten kleiner roter Flecke an den Beinen, die sich in den nächsten Tagen zu etwas größeren, druckschmerzhaften, roten Knötchen entwickeln. Temperatur weiterhin zwischen 37 und 38°.

Bei der Aufnahme findet sich ein normal entwickeltes, gut gebautes und kräftiges 10-jähriges Mädchen. An beiden Schienbeinen bestehen einzelne bis zu pfennigstückgroße, erhabene, etwas druckschmerzhaftige Knoten. An den Streckseiten der Unterarme finden sich die gleichen Erscheinungen. Bei der übrigen Untersuchung an Haut und Knochensystem keine Besonderheiten. Herztöne rein und regelmäßig. Grenzen an normaler Stelle. Über beiden Lungen in allen Abschnitten vesiculäres Atemgeräusch. Beide Thoraxseiten gut verschieblich, überall heller Klopfeschall, keine Dämpfung. Lungengrenzen zwischen dem 10. und 11. BWD. Röntgenuntersuchung: Der li. Lungenhilus ist stark verbreitert und verdichtet, nicht ganz scharf gegen die Lunge abgrenzbar. In den Lungenfeldern sind krankhafte Veränderungen nicht zu erkennen. Zwerchfell und Herz o. B. Intracutane Tuberkulinprobe 1:100000 mg stark positiv. Diagnose: Erythema nodosum, frische Bronchialtuberkulose.

Während des Klinikaufenthaltes beträgt die Senkung 30/65. Blutbild: 80% Hb, 4,9 Mill. Erythro., 10000 Leuko., davon 8,5% Stab., 1,7 Eosino., 0,5 Baso., 57,5 Segm., 8,5 Mono., 23,5 Lympho. Urin: Albumen, Sacch., Urobilin und Sediment o. B. Gewicht: 29 kg. Nach 8-tägigem Klinikaufenthalt wird eine Übertragung von 180 ccm gruppengleichen Blutes Blutgruppe A vorgenommen, die reaktionslos vertragen wird. Die Umgebungsuntersuchung ergibt keinen Anhalt für das Bestehen einer Infektionsquelle im Elternhaus, daher Rückverlegung.

Während der nächsten 4 Wochen Liegekur zu Hause, teils im Freien, teils im Zimmer. Bei der Wiederaufnahme zeigte sich eine Gewichtszunahme von 3,5 kg, die Senkung beträgt 17/40, im Blutbild findet sich ein Rückgang der Leuko. auf 7600. Das differenzierte Blutbild zeigt 2,5% Eosino., 0,5 Baso., 6% Stab., 50% Segm., 29% Lympho., 11,5% Mono. Im Röntgenbild lassen sich keine wesentlichen Veränderungen feststellen. Das Allgemeinbefinden des Kindes ist ausgezeichnet, erneute Bluttransfusion von 180 ccm.

Die dritte Aufnahme findet 2 Monate später statt. Es findet sich eine weitere Gewichtszunahme, das Gewicht beträgt jetzt 34,5 kg und ein sehr guter AZ. Die Senkung beträgt 14/26, im Blutbild finden sich noch 6200 Leuko., 4,4 Erythro. und 80% Hb. Bei der Differenzierung: 2% Eosino., 0,5 Baso., 1,5% Stab., 51% Segm., 39% Lympho., 5,5% Mono. Ein krankhafter Befund läßt sich klinisch nicht erheben, auch röntgenologisch ist am Hilus kein krankhafter Befund mehr nachweisbar. Auch im Verlauf der nächsten 5 Jahre blieb das Kind vollständig gesund, was durch gelegentliche Rö.-Kontrolle und Blutuntersuchungen bestätigt wurde.

Innerhalb von 3 Monaten konnte in diesem Falle ein Prozeß zum Rückgang gebracht werden, bei dem es sich um eine vermutlich erst einige Wochen vor der Krankenhausaufnahme erfolgte Tuberkuloseinfektion mit Erythema nodosum handelte. Die Wirkung der Transfusion, die sich am eindeutigsten von dem behandelnden Arzt und dem Vater des Kindes (ebenfalls Arzt) beurteilen ließ, zeigt als hervorstechendes Merkmal eine fast momentane Besserung des Allgemeinzustandes und des Appetits. Das Mädchen selber fühlt sich frisch und ist deutlich munterer als in den Wochen vorher. Der weitere Verlauf und Wiederholung der Transfusion bietet nicht den geringsten Anhalt für eine Verschlechterung oder gar Anzeichen für eine Generalisierung der Tuberkulose. Wenn dieser Fall als Beispiel für Hunderet herausgegriffen wurde, dann deshalb, weil einerseits die Klinikeinweisung kurz nach der stattgehabten ersten Infektion erfolgte und andererseits, weil neben der laufenden Kliniküberwachung die Beobachtungen des Vaters verwendet werden konnten.

Kind U. C. (Prot.-Nr. 1069/42), Alter 10 Jahre. Klinikaufnahme am 18. 4. Bisher vollständig normale Entwicklung. Masern, Keuchhusten und Varicellen durchgemacht. Vor etwa 4 Wochen Behandlung durch Hausarzt wegen einer Pneumonie. Seit der Zeit blaß, elend und müde. Nach Angabe der Mutter starkes Schwitzen. Klagt selber über etwas Rückenschmerzen und Husten. Während der Lungenentzündung traten am Körper, vor allem an den Beinen, eigenartige rote Flecken auf, die aber im Zusammenhang mit der Pneumonie nicht beachtet wurden. Bei der Aufnahme findet sich ein gut entwickeltes, kräftiges 10-jähriges Mädchen, dessen geistige und körperliche Entwicklung dem Alter entspricht. An der Haut kein Exanthem und keine Ödeme, keine Drüsenanschwellungen. An der Brustmitte spärliche Reste einer positiven *Moro*-Reaktion. Gelenk und Extremitäten frei

beweglich. Herz: Töne regelmäßig und rein, Aktion nicht beschleunigt, Puls gut gefüllt. Über den beiden Lungen in allen Abschnitten vesiculäres, helles Atmen, keine Differenzen des Klopfschalls, keine Dämpfung, die Grenzen sind gut verschieblich, keine pathologischen Geräusche. Leib weich, Leber und Milz nicht vergrößert. Genitale o. B. Sonstiger Befund bietet keine Besonderheiten. Senkung: 18/40. Röntgen-Aufnahme ergibt: Verbreiterung des li. Hilus, in seiner Umgebung weiche Verschattung. Zwerchfell an normaler Stelle. Herz o. B. Röntgenologisch handelt es sich um Infiltration im li. Oberlappen mit starker Beteiligung der bronchialen Lymphknoten. Diagnose: Bronchialdrüsentuberkulose.

Sofort nach der Einweisung vitaminreiche, konzentrierte Kost, Lebertran, Freiluft. Im Magensaft und im Sputum keine Tbc.-Bacillen. Temp. 37,5° rectal. Blutübertragung von 180 cem (Spenderblut 0). Im Verlauf der beiden nächsten Wochen Besserung und Gewichtszunahme. Nach sicherer Ausschaltung einer häuslichen Infektionsquelle und der Überprüfung der sozialen Verhältnisse Entlassung nach Hause unter genauen Verhaltensmaßregeln. (Regelung der Lebensweise, Ernährung, Liegekur usw.) Zur Kontrolle und erneuter Bluttransfusion in 3 Wochen wieder bestellt.

8 Tage vor der geplanten Wiederaufnahme bekommt das Kind plötzlich nachts Fieber, klagt über Angstgefühl in der Herzgegend. Beschwerden nahmen im Verlauf der nächsten Tage zu. Einweisung in die Klinik. Bei der Einweisung findet sich über der li. Lunge eine bis zur Höhe der 4. Rippe reichende Schallverkürzung, vorn und lateral. Dort abgeschwächtes Atemgeräusch. Hinten li. unten Bronchialatmen. Leber 2½ Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Milz nicht vergrößert, Zunge belegt, Senkung 55/89. Röntgenologisch zeigt sich eine massive Verschattung der li. Lungenseite. Diagnose: Tbc.-Pleuritis li. Während der ersten 7 Behandlungstage Temperaturen zwischen 38 und 39°. Im Blutbild deutliche Linksverschiebung. Nach Abklingen der akuten Temperaturen Übertragung von 220 cem Blut. Bekommt außerdem Lebertranwickel. Im Verlauf der nächsten 14 Tage langsame Gewichtszunahme, subfebrile Temperaturen. Nach vollständigem Abklingen der Temperaturen erneute Bluttransfusion. Die Senkung betrug 40/67. Weitere sehr gute Gewichtszunahme. Im Verlauf von 10 Tagen 1 kg. Vor der Entlassung nach Hause Röntgenkontrolle, die eine deutliche Rückbildung der Verschattungen zeigt. Wiederholung der Bluttransfusion.

Nach 4 Wochen Röntgenkontrolle, ergibt wesentliche Aufhellung der Verschattung. Besserung der Senkung. Nach genauen mitgegebenen Richtlinien wird dann während der nächsten 8 Monate zu Hause Behandlung durchgeführt. Es kommt zu vollständiger Ausheilung.

In den beiden hier aufgeführten Krankengeschichten handelt es sich um Lungentuberkulose, die relativ kurze Zeit nach erfolgter Infektion in klinische Behandlung kam. Während bei dem Kind I. D. außer einer Bronchialdrüsentuberkulose kein anderer Herd auftrat, entwickelte sich bei dem Kind U. C. im Verlauf der ersten Monate noch ein linksseitiger spezifischer pleuritischer Prozeß. In beiden Fällen konnte vollständige Ausheilung nach längerer Zeit erzielt werden. Die Transfusion gruppengleichen Blutes führten wir, wie immer in derartig gelagerten Fällen, im Abstand von 4 Wochen durch.

In der von *Duken* geforderten häuslichen Pflege der geschlossenen Lungentuberkulose, vor allem des gerade frisch infizierten Kindes, fällt der Blutübertragung eine ähnliche Rolle zu wie der regelmäßig durchgeführten Röntgenkontrolle. Beide gehören zur Behandlung und Überwachung des Kindes. Schon während der klinischen Beobachtungszeit, in der das Krankheitsbild geklärt und entsprechende Fürsorgemaßnahmen eingeleitet werden, beginnen wir in regelmäßigen Abständen mit der Durchführung der Transfusionen bei gleichzeitiger allgemeiner Therapie. Ergeben dann die Erhebungen des zuständigen Gesundheitsamtes, daß im jeweilig vorliegenden Krankheitsfall die Infektionsquelle nicht in der Familie zu suchen ist, und daß außerdem geordnete soziale Verhältnisse zu Hause vorliegen, so entlassen wir solche Kinder in ihre alte häus-

liche Umgebung. Dem für die Pflege und Aufsicht verantwortlichen Menschen, nach Möglichkeit der Mutter, legen wir klar, daß bei der in Abständen notwendigen Röntgenkontrolle gleichzeitig eine erneute Blutübertragung ausgeführt werden muß. In engster Zusammenarbeit mit den Tuberkulosefürsorgestellen konnte diese Behandlungsweise ausgebaut und somit in vielen Fällen die jetzt oft besonders schwierige Unterbringung in einer Heilstätte vermieden werden. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß vom Leiter einer großen Tuberkulosefürsorgestelle in der weiteren Umgebung Heidelbergs in regelmäßigen Abständen frisch infizierte Kinder nun schon seit Jahren mit der Bitte eingeliefert werden, die geschilderte Behandlung einzuleiten und nach Klärung der Diagnose ambulant fortzuführen. Die seit 20 Jahren von *Duken* immer wieder geforderte häusliche Behandlung tuberkulöser Kinder konnte auf diese Weise nicht unbeträchtlich ausgebaut und erweitert werden.

V. Die Bluttransfusion in der Behandlung von Ernährungsstörungen des Säuglings.

In der Behandlung der verschiedenen Formen von Ernährungsstörungen des Säuglings, wie wir sie unter den Begriffen akute, subakute und chronische Dyspepsie, der Intoxikation, den verschiedenen Bildern der Dystrophie sowie der enteralen Grippe zusammenfassen, kann die Bluttransfusion in besonderen Fällen entscheidenden Einfluß auf den endgültigen Krankheitsverlauf gewinnen. Im allgemeinen wird ihr aber nur eine die sonstige Behandlung unterstützende Bedeutung zufallen.

Die gewöhnliche akute Dyspepsie, deren Behandlung im wesentlichen ambulant durchgeführt werden kann, macht außer einer sachgemäßen Nahrungseinstellung keine weitergehenden Verordnungen erforderlich. Anders verhält sich die parenteral bedingte Verdauungsstörung, der oft einer der oben geschilderten Infekte zugrunde liegt. Wie bereits ausgeführt, stellt eines der hervorragendsten Anwendungsgebiete der Blutübertragung im Säuglingsalter die Behandlung infektiöser Prozesse dar. Bei ihrer Bekämpfung ist die Transfusion gleichzeitig eine prophylaktische Maßnahme gegen die fast regelmäßig bei längerem Bestehen des Krankheitsbildes auftretende Ernährungsstörung. Es sei hier noch einmal an die Vergesellschaftung von Otitis, Furunkulose, Pyurie mit Ernährungsstörungen erinnert. Gerade die leichteren Formen der parenteralen Dyspepsie können nach Ausschaltung des infektiösen Herdes durch gleichzeitige Blutübertragung meist rasch zur Abheilung gebracht werden.

Wesentlich höhere Anforderungen an die therapeutische Aktivität des behandelnden Arztes stellen die schweren Ernährungsstörungen, die Intoxikationen und Erkrankungen an enteraler Grippe.

Die Verwendung von Blutüberpflanzungen bei schwer ernährungsgestörten Kindern ist von den verschiedenen Kliniken immer wieder versucht worden, ohne daß bis heute ein eindeutiges Ergebnis vorliegt. *Jancu* und *Oprisiu* setzten sich ebenso wie eine Reihe amerikanischer Autoren besonders früh für ihre Anwendung ein. *Hitzler* sah bei ernährungsbedingten Intoxikationen sowie bei solchen auf infektiöser Grundlage entstandenen beste Erfolge. Teilweise waren bis zu 10 Transfusionen notwendig, um eine endgültige Besserung zu erzielen. *Jampoleskaja* und *Kanevskaja* transfundierten bei 30 Kindern mit toxischer

Dyspepsie alle 5 Tage 50 ccm Blut und wiederholten die Übertragungen bei dem einzelnen Kind bis zu 5mal. Neben ansteigender Gewichtskurve und Fieberabfall konnte Besserung des Blutbildes und des Appetits erreicht werden. *Bajgorodskij* und *Turtschina*, ebenso *Berkovitsch* und *Bogdanowa*, *Chvarzbourg*, *Debré*, *Goundobina*, *György*, *Kosaka*, *Kopp*, *Leebron*, *Lesné*, *Mendoza*, *Valledor*, *Krahulik* und *Koch* befürworten bei Intoxikationen die Transfusion, die beiden letztgenannten Ärzte halten vor allem eine Wasserretention für wahrscheinlich.

In Fällen schwerster Toxikose konnte *Wilke* durch Blutübertragungen Erfolge erzielen. Er erreichte unter Verabfolgung kleiner täglicher Transfusionen Entgiftung, außerdem wurde der weitere Gewichtssturz verhindert. In der Hauptsache waren es dann technische Schwierigkeiten bei der Transfusion, die *Wilke* dazu bewogen haben, von der Blutübertragung Abstand zu nehmen und sich an ihrer Stelle für die perorale Verfütterung kleiner Plasmamengen einzusetzen.

Die Verwendung von Blutübertragungen bei schwer ernährungsgestörten Säuglingen wurden in größerem Maße zuerst in Amerika durchgeführt und relativ spät in Deutschland eingeführt. *Baumann* berichtete 1929 aus der Tübinger Klinik über 23 derartig behandelte Säuglinge. Es konnten nur 4 Kinder am Leben erhalten werden, was einer Sterblichkeit von 82% entspricht. Die Übertragung wurde in den meisten Fällen intrasinös vorgenommen, einige Male kam auch die intraperitoneale Verabfolgung zur Anwendung. Für unsere heutige Vorstellung waren die injizierten Blutmengen ungewöhnlich groß, wurden doch bis zu 200 ccm intrasinös gegeben. Abgesehen von der kleinen Zahl der so behandelten Kinder dürfte durch die intrasinöse Injektion relativ großer Blutmengen die Sterblichkeit mit ungünstig beeinflusst worden sein. *Grundler* berichtete dann 10 Jahre später aus der gleichen Klinik über die Erfahrung an 267 Kindern, bei denen die gleiche Therapie angewendet worden war. Die Ergebnisse unterschieden sich nicht wesentlich von denen *Baumanns*. Nicht nur bei schweren subtoxischen oder toxischen Ernährungsstörungen, sondern auch bei frischen schweren Dyspepsien wurde ebenso wie bei rezidivierenden Darmkrankungen oder atrophischen Kindern die Transfusion angewendet. Bei der Behandlung dieser Fälle konnte eine wesentliche Beeinflussung nicht gefunden werden.

Diesen sehr ablehnenden Erfahrungen stehen günstige Berichte auch aus neuerer Zeit gegenüber, von denen einige schon erwähnt wurden. Durch den Vorschlag *Bessaus*, in die Behandlung der Toxikose große Plasmainfusionen einzuführen, verlor die Frage der Blutübertragung etwas an Interesse. Das Hauptproblem in der Behandlung der Toxikose und der mit ihr einhergehenden Exsiccation ist die Bekämpfung der Wasserverarmung. Ursprünglich wurde diese nur durch parenterale Wasserzufuhr versucht. Leider gelang es nicht, hier zu befriedigenden Resultaten zu kommen. Die mehr physiologische Zufuhr von Blut lag auf der Hand und wurde weitgehend angewendet. Daß die Bluttransfusion in vielen Fällen von schweren Dyspepsien und Intoxikationen ganz eindeutige Erfolge bringt, steht heute außer Zweifel. Trotzdem gelang es nicht, allein mit Blutübertragungen das Wasserdefizit des prätoxischen oder toxischen Säuglings zu beheben. Von *Bessau* und *Uhse* wurde daher der Vorschlag unterbreitet, mit großen, aus gruppengleichem Blut gewonnenen Plasmamengen einen

Versuch zu unternehmen. Die ersten Ergebnisse waren erstaunlich. Die günstigen Erfahrungen konnten dann allerdings von *Dost* nicht bestätigt werden, im Gegenteil, er beobachtete neben schweren, während der Behandlung auftretenden Zwischenfällen in 4 Fällen eine Endocarditis simplex, die der Plasmatransfusion zur Last gelegt wurde. *Cammerer* berichtete über günstigere Ergebnisse bei der Verwendung von Plasma, die aber nur dadurch erzielt wurden, daß die ursprünglich zur Infusion notwendige, von *Bessau* angegebene Plasmamenge erheblich unterschritten wurde. In neuester Zeit berichteten *Berger* und *Fincke* erneut weniger ermutigend, wobei hervorzuheben ist, daß auch nach dieser Veröffentlichung der Leipziger Klinik ebenso wie bei *Dost* endokarditische Veränderungen der Mitralis nach Plasmainfusion gesehen wurden.

Nach unserer Erfahrung, die sich auf 380 Fälle von schwerer Dyspepsie, voll ausgebildete Intoxikationen und prätoxische Zustandsbilder erstreckt, kann die Aufgabe der Bluttransfusion niemals in der Ergänzung eines vorhandenen Flüssigkeitsdefizits bestehen und folglich auch nicht mit der Plasmainfusion verglichen werden. Bei der Bekämpfung der Exsiccation ist die Frage, inwieweit es gelingt, Flüssigkeit in den Geweben so einzulagern, daß eine optimale Ausnutzung durch den Säuglingsorganismus ermöglicht wird. Dies muß mit Hilfe von physiologischer Kochsalzlösung, Traubenzucker- oder Ringerlösung auch weiterhin versucht werden. Außerdem bestehen grundlegende Unterschiede zwischen Plasma und Blut nicht nur hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und Wirkung auf den Flüssigkeitsspiegel, sondern auch in bezug auf ihre Allgemeinwirkung.

Wie an anderer Stelle bereits ausgeführt wurde, handelt es sich bei jeder Blutübertragung um eine Art Transplantation lebenden Gewebes. In dem übertragenen Blut sehen wir ein überlebendes Organ, in dessen lebenden Zellen sich Stoffwechselforgänge abspielen. Dem Plasma fehlen diese Eigenschaften. Nach schwerem akutem Blutverlust wird es daher als Flüssigkeitsersatz benutzt. Ein Teil der antitoxischen und bactericiden Fähigkeiten des Blutes sind sicher an das Plasma gebunden, andererseits ist aber anzunehmen, daß die verhältnismäßig grobe mechanische Behandlung des Blutes zum Zwecke der Plasmagewinnung nicht ohne Einfluß auf gewisse Stoffe, z. B. Komplemente, Antitoxine usw., bleibt. Die Zerstörung oder Schädigung dieser Substanzen entfällt bei der gewöhnlichen Transfusion.

Durch große Plasmaübertragungen muß außerdem das konstante Verhältnis zwischen Blutkörperchen und Plasma notwendigerweise vorübergehend gestört werden (*Ludwig, Opitz, Säckel*). Zum Zwecke der Regulation bestehen gewisse Depots, die bei solchen Störungen automatisch in Funktion treten. Aus den Capillaren von Milz und Leber werden rote Blutkörperchen ausgeschüttet, während andererseits in der Leber zusätzlich Plasma gespeichert wird. *Ludwig* nimmt als Ort dieser Speicherung die Leberzelle an, während im Gegensatz dazu in den Lebergefäßen Blutkörperchen gesammelt werden. Eine Überbelastung der Leber ist also bei ausschließlicher Zufuhr von Plasma, vor allem in größeren Mengen, in doppelter Hinsicht möglich.

In der Behandlung der Intoxikation sehen wir aber als eine der wesentlichsten Funktionen des übertragenen Blutes außerdem eine entgiftende Wirkung. Die Fähigkeit zur Entgiftung ist ihrerseits an die lebende Zelle, beim Blut an das

rote Blutkörperchen und hier wieder an bestimmte Schwefelverbindungen (Glutathion) gebunden. Dem Serum fehlt diese entgiftende Eigenschaft; bei seiner Übertragung handelt es sich also lediglich um die Verwendung einer physiologisch optimalen Flüssigkeit, nicht aber um die Transplantation von lebender Substanz. Aus den angeführten chemisch-physiologischen Tatsachen geht der Unterschied zwischen Plasma- und Blutverwendung wohl eindeutig hervor.

Schädigungen, die nach großen Plasmainfusionen beobachtet wurden (*Dost*), können, da es sich um sehr große, besonders für den Säugling sicher nicht gleichgültige Mengen von Plasma handelte, auf keinen Fall auf die Bluttransfusion im allgemeinen übertragen werden, wie dies *Kohl* und *Seige* tun.

Eine Gleichsetzung der Bluttransfusion mit der Plasmatransfusion scheint uns aus den bereits erwähnten Gründen auf keinen Fall zulässig. Das Auftreten von Endocarditis simplex nach Plasmatransfusion wurde bisher nur in Leipzig beobachtet, obwohl eine Reihe anderer Mitteilungen über Plasmabehandlungen vorliegen. Eine Warnung vor der Bluttransfusion, deren Einführung in die Behandlung vieler Krankheiten des Kindesalters einen unbestrittenen Fortschritt bedeutet, scheint in diesem Zusammenhang nicht stichhaltig. Über möglicherweise nach wiederholten Transfusionen vorkommende Schädigungen wurde an anderer Stelle berichtet. Ihre Zahl ist aber so verschwindend gering im Verhältnis zur Anzahl der vorgenommenen Transfusionen, daß sie praktisch keine Rolle spielt.

Das erste Ziel in der Behandlung jeder Toxikose und jeder prätoxischen Dyspepsie ist die Herbeiführung der Entgiftung. Erst wenn diese erreicht wurde, läßt sich eine erfolgversprechende Reparation einleiten. Über die von uns angewendete Methode bei der Einhaltung der Teepause, die unbedingt zu erzielende Leerstellung des Darmes sowie die Art und Weise des allmählichen Nahrungsaufbaus ist vor einiger Zeit von *Vofß* berichtet worden. Als wesentliche Unterstützung bei der Entgiftung, bei dem Versuch, Gewichtsstürze aufzuhalten, in der Bekämpfung des gestörten Wasserbindungsvermögens wurde die Bluttransfusion herangezogen. Früher erworbene Erfahrungen ergaben eindeutig, daß mit einer einmaligen großen Transfusion keine Beeinflussung möglich ist, deshalb wurde von ihr Abstand genommen. Wir gingen dazu über, wiederholte kleine Transfusionen in regelmäßigen Abständen zu verabfolgen. Eine deutliche Wirkung auf die häufig bestehende Somnolenz sowie auf den Kreislauf konnte zum mindesten vorübergehend auch bei schwer geschädigten Säuglingen beobachtet werden. Nach der zweiten und dritten Übertragung, es handelt sich meist um Blutmengen zwischen 30 und 50 ccm, war in einem Teil der Fälle eine deutliche Wendung zur Besserung, die sich durch Wassereinlagerung, Stillstand bzw. geringgradigen Gewichtsanstieg nach beginnender Entgiftung anzeigte, unbestreitbar. Bei der gleichzeitigen, bereits angedeuteten sonstigen Behandlung läßt sich natürlich der Einfluß der Transfusion nur schwer gegen diese abgrenzen. Von 63 Säuglingen, die während der Jahre 1939 bis 1941 in der Heidelberger Kinderklinik wegen Intoxikation behandelt wurden, starben 36, während 27 entlassen werden konnten — das bedeutet eine Letalität von 57%. Zum Vergleich sei die von *Berger* und *Fincke* angeführte Statistik über die Sterblichkeit bei der Intoxikation wiedergegeben, die aus der Zeit vor der Plasmabehandlung stammt:

<i>Junck</i> (1938)	54%
<i>Camerer</i> (1938/39)	66%
<i>Hattenstein</i> (1938)	75%
<i>Stöber</i> (1936/39)	79%
<i>Grundler</i> (1940)	82%

Berger und *Fincke* hatten bei Anwendung der Plasmatherapie eine Letalität von 56,6%, *Dost* von 82%, während bei den Angaben von *Bessau* und *Uhse*, *Löhr*, *Camerer* die Zahlen zwischen 37 und 18% schwanken. Die Ergebnisse über die Plasmabehandlung sind vorläufig noch so widersprechend, daß eine endgültige Beurteilung nicht erfolgen kann.

Die Behandlung der Intoxikation mit häufig angewendeten kleinen Blutübertragungen zeigt im Vergleich zu der Statistik aus der Zeit vor der Plasmaanwendung verhältnismäßig gute Resultate, obwohl festgestellt werden muß, daß trotz aller Mühe eine auch nur annähernd befriedigende Lösung der Intoxikationsbehandlung noch nicht gefunden wurde.

Das Krankheitsbild der enteralen Grippe wurde in der Heidelberger Kinderklinik besonders eindrucksvoll in den Jahren 1939, 1940 beobachtet und zuerst von *Duken*, später von *Vofß* und *Bonell* ausführlich beschrieben. Der Beginn der Erkrankung ist durch eine Wesensveränderung allgemeiner Natur des Säuglings gekennzeichnet, die mit Appetitlosigkeit oder völliger Nahrungsverweigerung einhergehen kann. Im Verlauf der ersten Krankheitstage entwickelt sich dann das Bild einer Dekomposition, in deren Verlauf steile Gewichtsstürze, wie etwa bei der Intoxikation, fehlen, dagegen aber ein langsames Abgleiten des Gewichts bei Verschlechterung des Turgors beobachtet wird. Die anfangs unwesentlich veränderten, höchstens etwas vermehrt auftretenden Stühle nehmen einen faden, fauligen Geruch, der etwa dem trocknender Pilze gleicht, an. In dem wasserreichen alkalischen Stuhl treten große Mengen von eitrigem Schleim auf, ohne daß sich zu Beginn die Substanz wesentlich verringert. Erreger ließen sich im Stuhl nie nachweisen.

Ein besonderes Merkmal der enteralen Grippe sehen wir in den veränderten Passageverhältnissen des Darmes. Bei gleichzeitigem Durchfall besteht eine Atonie anderer Darmschlingen, was röntgenologisch durch Nachweis von Spiegelbildung wiederholt gezeigt werden konnte.

Zur Toxikose bestehen wesentliche Unterschiede. So tritt das Bild einer vollständigen Benommenheit nie auf, ebenso fehlen Koma und Azidose; im Urin lassen sich keine Formelemente nachweisen. Die übliche große toxische Atmung pflegt sich nicht einzustellen, der Lidschlag bleibt erhalten, wie sich überhaupt die Exsiccation bedeutend langsamer und nicht so stürmisch wie bei der Intoxikation bemerkbar macht.

In der Behandlung steht die Behebung der Darmlähme an erster Stelle. Gelingt es, diese zu beseitigen, dann besteht Hoffnung für die Erhaltung des Lebens, während bei Fortdauer der Darmparalyse immer der Tod eintrat. Erst durch Einschaltung von Bauchmassagen im heißen Bad, Verabfolgung von Prestigmin usw. konnte eine Herabsetzung der früher fast 100% betragenden Sterblichkeit erzielt werden. Der Nahrungsaufbau muß sich mit allergrößter Vorsicht anschließen. Im einzelnen wurden diese Fragen von *Vofß* ausführlicher besprochen.

Das gehäufte Vorkommen in grippeverseuchten Familien oder Heimen, das gleichzeitige Erkranken einzelner Familienmitglieder mit jeweils anderen besonders hervortretenden Grippesymptomen führte *Duken* dazu, beim Auftreten des oben beschriebenen Krankheitsbildes eine „enterale Grippe“ des Säuglings als Erklärung zugrunde zu legen. Inzwischen wurde diese Annahme von verschiedenen Seiten bestätigt, wenn auch eine derartige Häufung der Erkrankungen wie 1939/40 nicht mehr vorkam. Obwohl bis heute der Nachweis pathogener Keime nicht gelang, ist an der infektiösen Natur der Erkrankung nicht zu zweifeln. Für das Zustandekommen der Erkrankung wurde eine Virusart verantwortlich gemacht. Unter der Annahme einer vorliegenden Allgemeininfektion schien die Anwendung der Bluttransfusion im Hinblick auf die sonst beobachteten guten Erfolge besonders erfolgversprechend. Es gelang trotzdem nur in einem gewissen Prozentsatz, einen als Erfolg der Transfusion zu wertenden Einfluß festzustellen.

Ursprünglich glaubten wir mit wenigen, dafür aber größeren Transfusionen eine Beeinflussung des schweren Krankheitsbildes erzielen zu können. Als dies nicht der Fall war, sind wir dazu übergegangen, möglichst häufig und vor allem frühzeitig kleine Übertragungen einzuschalten. Gemeinsam mit der auch sonst auf Grund der Erfahrungen ausgebauten Therapie gelang es so, bedeutend günstigere Ergebnisse zu erreichen. Bei rechtzeitiger Transfusion kann die beginnende Toleranzerstörung aufgehalten, die noch nicht eingetretene Toleranzerstörung sogar vermieden werden. In der Behandlung der enteralen Grippe nimmt die Transfusion somit einen ganz bestimmten Platz ein. Neben der rechtzeitigen und wiederholten Verwendung der Blutübertragung müssen selbstverständlich alle anderen therapeutischen Möglichkeiten voll ausgenutzt werden.

Die in Einzelfällen gemachten günstigen Erfahrungen werden den behandelnden Arzt bei der sehr ernsten Prognose der enteralen Grippe immer wieder zur Transfusion greifen lassen. Im folgenden seien Krankengeschichten wiedergegeben, die in charakteristischer Weise den Nutzen in der Anwendung wiederholter kleiner Transfusionen zeigen.

Kind H. H., Prot.-Nr. 150/43. Der bei der Aufnahme 3 Wochen alte Säugling war nach der Geburt 5 Tage gestillt worden, später mit Halbmilch-Reisschleim + Zucker ernährt worden. 8 Tage vor der Klinikeinweisung setzten Durchfälle ein, bei denen 5—6 mal täglich grünliche Stühle entleert wurden bei gleichzeitigem Erbrechen. Bei der Aufnahme befand sich der 3 Wochen alte untergewichtige männliche Säugling in stark reduziertem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Die Schleimhäute waren ebenso wie die Haut bei herabgesetztem Turgor gut durchblutet, das Fettpolster stark reduziert. An Herz und Lunge ließ sich ein krankhafter Befund nicht erheben. Die Milz war nicht palpabel, während die Leber deutlich vergrößert unter dem Rippenbogen hervorragte. Der sonstige Befund bot keine Besonderheiten.

Bei der Einweisung und im Verlauf des 1. Tages bot sich das typische Bild einer enteralen Grippe. Sofort nach der

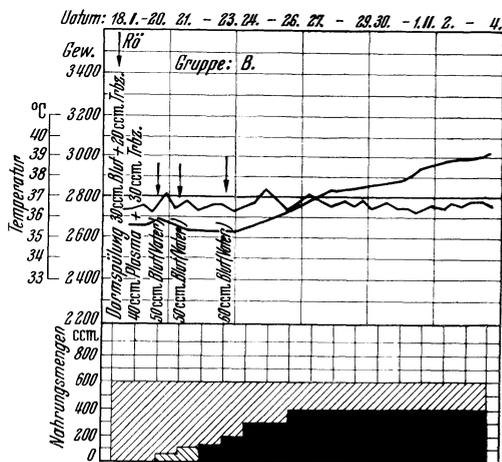


Abb. 13. Kind H. H., 3 Monate alt. Enterale Grippe.

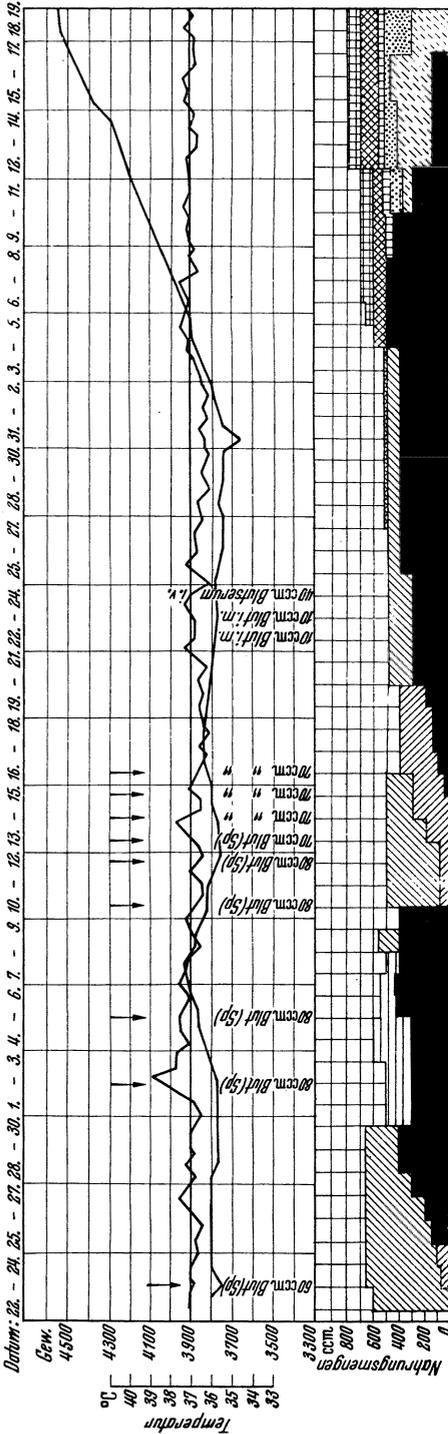


Abb. 14. Kind K. W. Sch., 3 Monate alt. Enterale Grippe.

Einweisung wurde eine Blutübertragung von 30 ccm Blut vorgenommen, gleichzeitig Durchführung einer Darmspülung im Bad, Absetzen der Nahrung auf Tee. Im Verlauf der nächsten Tage werden noch 3 weitere Blutübertragungen von je 50 ccm durchgeführt. Nach 2 Tagen ausschließlicher Verabfolgung von Tee Verabfolgung von 50 g entfetteter Frauenmilch. Im weiteren Verlauf allmähliche weitere Zulage von Frauenmilch. Besserung der Stühle, langsame und gleichmäßige Gewichtszunahme (s. Abb. 13).

Kind K. W. Sch., Prot.-Nr. 159/43, war bei der Aufnahme ebenfalls 3 Wochen alt und war nach der Geburt überhaupt nicht gestillt worden, sondern sofort auf Aletemilch gesetzt worden. Außerdem wurde Reisschleim mit Plasmon und Soxlethzucker gefüttert. Während der 3. Woche Einsetzen starker Durchfälle. Bei der Aufnahme bot das Neugeborene noch einen relativ guten Eindruck. Der Ernährungs- und Allgemeinzustand schien nur wenig reduziert. Außer einer leichten Lebervergrößerung konnte kein krankhafter Befund erhoben werden. Da es sich lediglich um eine gewöhnliche Ernährungsstörung bei einem künstlich ernährten Säugling zu handeln schien, wurde nach einer Bluttransfusion von 60 ccm und Einschaltung eines Teetages verhältnismäßig rasch Nahrung zugelegt. Während der nächsten 8 Tage trat keine wesentliche Besserung ein. Im Verlauf der 2. Woche bildete sich dann das typische Bild einer enteralen Grippe aus. Im Verlauf von 15 Tagen wurde 8mal 80 bzw. 70 ccm Blut übertragen. Im Anschluß daran kam es bei gleichzeitigem Nahrungsaufbau zu einer sehr langsamen Reparation (Abb. 14).

Aus den hier gegenübergestellten Fällen geht eindeutig hervor, wie wichtig die möglichst frühzeitige und häufige Übertragung kleiner Blutmengen für den Gesamtkrankheitsverlauf bei der enteralen Grippe ist. Bei dem Kind K. W. Sch. bestand zu Beginn der Klinikbehandlung der Eindruck, es handle sich um eine leichte Ernährungsstörung.

Infolgedessen wurde von der sonst üblichen Behandlungsform anfangs Abstand genommen. Alter, Ernährungszustand, Art und Schwere des Krankheitsbildes

zeigten eine deutliche Parallelität mit dem Kinde H. H., bei dem von Anfang an die Diagnose der enteralen Grippe gestellt und eine entsprechende Therapie eingeschlagen worden war. Während im ersteren Falle eine sehr lange Behandlung bis zur Wiederherstellung erforderlich wurde, konnte bei dem anderen Kind in kurzer Zeit vollständige Heilung erzielt werden.

Eine Beeinflussung des Krankheitsgeschehens durch Transfusion ist in der Klinik allerdings häufig schon deshalb in Frage gestellt, weil der Großteil der erkrankten Säuglinge zu einem Zeitpunkt zur Aufnahme kommt, der weit jenseits der ersten Krankheitserscheinungen liegt. In diesen Fällen vermag selbst intensivste Behandlung keine Hilfe mehr zu bringen. Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß bei der enteralen Grippe die wiederholte Transfusion in vielen Fällen bei gleichzeitiger Einhaltung anderer erforderlicher therapeutischer Maßnahmen ausschlaggebend zur Heilung beizutragen vermag, ohne daß ihr jedoch eine „spezifische“ Wirkung zugeschrieben werden kann.

Günstiger sind die Erfahrungen, die wir in der Behandlung schwerer, nicht-toxischer Dyspepsie mit der Blutüberpflanzung sammeln konnten. Berücksichtigt wurden nur solche Säuglinge, die entweder bereits mehrmals wegen Dyspepsie außerhalb der Klinik erfolglos behandelt worden sind und die sich im Zustand der Atrophie befanden, oder Kinder, deren Dyspepsie durch einen chronischen Infekt unterhalten wurde. Von 160 Säuglingen hatten 89 das Trimenon noch nicht vollendet, von diesen starben 26. Unter den restlichen 71 hatte keines das erste Lebensjahr vollendet, von diesen starben 20. Die Gesamtsterblichkeit betrug also 28,75%, diese Zahl stellt eine wesentliche Verbesserung dar gegenüber den Aufstellungen von *Grundler*, der selbst bei etwas anderer Eingliederung erheblich höhere Sterbeziffern angibt. *Brehme* tritt für Anwendung der Transfusion ein und hält ihre Anwendung für selbstverständlich.

Neben den schon beschriebenen Auswirkungen auf einen evtl. noch vorhandenen Infekt und die durch ihn bedingten Temperaturen setzte spätestens nach 24 Stunden nach der Transfusion eine deutliche Besserung der Stuhlkonsistenz und ein Rückgang der Stuhlentleerungen ein. In besonders hartnäckigen Fällen hielt diese Besserung nur wenige Tage an. Nach 2 oder 3 Tagen stellten sich die alten Symptome wieder ein und machten eine erneute Blutübertragung erforderlich. Bei anämischen Säuglingen zeigt sich wohl auch eine gleich einsetzende Wirkung der Transfusion, häufig wurde sie aber bei diesen Säuglingen erst nach Ablauf einiger Tage bemerkbar. Bei schweren Dyspepsien sind entsprechend dem früher Gesagten häufige Übertragungen kleiner Blutmengen meist wirksamer als eine große Anfangstransfusion. Gewichtszunahme, Besserung der Nahrungsaufnahme, lebhaftere Anteilnahme nach der Transfusion gehören auch hier zu den untrüglichen Zeichen einer beginnenden Heilung. Prognostisch ungünstig müssen alle die Säuglinge beurteilt werden, bei denen durch die Transfusion in keiner Beziehung eine Änderung des Zustandes herbeigeführt wird.

Im Hinblick auf die Durchführung der Bluttransfusion bei den verschiedenen Formen der Ernährungsstörung möchten wir zusammenfassend sagen, daß ihr Wert für die Intoxikationen und enteralen Grippe zwar nicht in allen Fällen eindeutig zutage tritt, aber doch nicht bestritten werden kann, wenn berücksichtigt wird, daß die Blutübertragung eben nur einen Teil der Gesamtbehandlung darstellt. Auf Grund der von uns schon in vieler Richtung modifizierten Blut-

übertragung beim Kind erscheint es unwahrscheinlich, daß durch neue Versuche mit anderen Blutmengen oder sonst geändertem Anwendungsmodus wesentlich bessere therapeutische Erfahrungen erzielt werden könnten. Bei alimentär oder parenteral bedingten schweren Dyspepsien sowie bei allen Formen der Atrophie ist die wiederholte Blutübertragung dagegen dringend angezeigt, ihre Vornahme sollte in keinem Fall unterlassen werden.

VI. Die Blutübertragung in der Behandlung der kindlichen Nephritis.

In seiner Monographie über die Bluttransfusion in der inneren Medizin setzt sich *Boller* mit den Erfahrungen auseinander, die sich aus der Anwendung der Transfusion bei akuter hämorrhagischer Nephritis ergeben. Er hält Fälle, in denen außer Hämaturie keine wesentlichen Krankheitssymptome vorhanden sind, vor allem solche, bei denen Blutdruckerhöhungen fehlen, für besonders geeignet zur Beeinflussung durch eine oder mehrere Transfusionen. *Mosenthal* und *Asch* betrachten als Indikation bei *Brightscher* Krankheit Urämie, schwere Anämie und Ödeme. *Wetzel* und *Waiz* konnten eine Hämaturie, die bei einer graviden Frau schon zu einer erheblichen Anämie geführt hatte, schlagartig mit Hilfe einer Bluttransfusion zum Stehen bringen. Diese Autoren fassen ihre sich auf mehrere Fälle erstreckenden Beobachtungen dahingehend zusammen, daß sie neben den plötzlichen, durch Gefäßkrampf ausgelösten Anämien, z. B. bei Transfusionszwischenfällen, die Transfusion auch bei solchen subakuten, subchronischen und chronischen Nephritiden für angezeigt halten, in deren Verlauf sich eine Anämie erheblichen Ausmaßes entwickelt hat. Von *Schulte* wurde darauf aufmerksam gemacht, daß es sich bei der infolge einer Nephritis auftretenden Anämie weder um das Merkmal eines gesteigerten Blutzerfalls noch um die ersten Zeichen eines ernstlich in die Waagschale fallenden Blutverlustes handelt. Die Ursache der Anämie ist nach seiner Ansicht die Folge einer verminderten Blutkörperchenneubildung. Die Bekämpfung der nephritischen Anämie könnte also mit der Behandlung einer aplastischen Anämie verglichen werden. In der Kinderheilkunde berichtet *Knauer* über günstige Erfahrungen bei urämischen Zuständen. Er ließ der Transfusion in diesen Fällen einer Aderlaß vorausgehen, während bei der hämorrhagischen Nephritis eine Übertragung ohne vorherige Entlastung oft eine Besserung der Nieren- und Allgemeinsymptome brachte.

Stahl warnt vor der Anwendung der Transfusion, vor allem bei beginnender Schrumpfniere mit gleichzeitig einhergehenden Rest N-Erhöhungen.

Aus einer größeren Anzahl hämorrhagischer Nephritiden, die neben diätetischer Behandlung Bluttransfusionen erhielten, haben wir 12 Fälle herausgegriffen, die keinerlei besondere Nebenerkrankungen oder Komplikationen zeigten. Die Indikation zur Transfusion ist in allen diesen Fällen auf Grund der Schwere des jeweiligen Krankheitsbildes gestellt worden. Die Blutübertragungen wurden auch dann vorgenommen, wenn außer ständiger Hämaturie, beginnender Anämie und deutlich beeinträchtigtem Allgemeinzustand Erhöhung des Blutdrucks sowie der Reststickstoffwerte vorhanden waren. Im Gegensatz zu *Boller* wurden also auch solche hämorrhagischen Nephritiden mit Blutübertragungen behandelt, die eine deutliche Rest N-Erhöhung zeigten.

Wie aus der nachstehenden Aufstellung eindeutig hervorgeht, wird die Zahl der im Urinsediment auffindbaren Erythrocyten durch die Transfusion weder

Alter, Geschlecht, Menge des trans- fundierten Blutes	Urinbefund		Blutdruck		Reststickstoff		Albumen		Allgemeinzustand nach der Transfusion
	vor der Trans- fusion	nach der Trans- fusion	vor der Trans- fusion	nach der Trans- fusion	vor der Transfusion mg%	nach der Transfusion mg%	vor d. Tr. ‰	nach d. Tr. ‰	
4J., Junge 150 ccm	+++	++	120/85	120/85	97	100	14	16	Unbeeinflusst
8 J., Junge 180 ccm	+++	+++	175/70	125/95	61,6 608 NaCl 7,7 Harns.	61 608 NaCl 8,1 Harns.	0,9	0,4	Nach d. T. bes. Ausscheidung, Allgemeinbefin- den gut
7J., Junge 150 ccm	++	++	110/80	110/80	33,6 590 NaCl 4 Harns.	40,2 555 NaCl 4,5 Harns.	0,5	0,2	Gleichbleibend
8J., Junge 150 ccm	++	++	140/90	120/90	100,8	44,8	1	2	Gebessert, gute Ausschwemmg.
9J., Junge 180 ccm	++	++	105/65	127/95	67	63	0,3	0,4	Allgemeinbefin- den gebessert. Scheidet gut aus
2 J., Mäd- chen 120 ccm	++++	++++	155/85	140/80	46	46	—	—	Gebessert, ent- fiebert
4J., Junge 150 ccm	++	++	122/65	105/55	45	40	—	—	Gebessert
7J., Junge 180 ccm	+++	+++	145/100	115/70	33	33	0,2	0,9	Unbeeinflusst
9J., Junge 150 ccm	+++	+	150/90	125/70	56	40	1,2	0,7	Sehr viel frischer. Apathie ver- schwunden
13J., Mäd- chen 200 ccm	+++	++	135/110	120/90	50	31	1,5	2	Auffallend ge- bessert, frischer
5J., Junge 150 ccm	+++	+++	115/80	105/80	50	35	0,2	0,2	Wesentliche Bes- serung. Apathie verschwunden
4J., Junge 150 ccm	+++	+++	110/75	110/75	29,7	26	0,2	0,1	Keine Besserung des AZ.

vermehrt noch wesentlich vermindert. Eine Ausschaltung der Hämaturie wurde also nicht erzielt. Der Blutdruck stieg nach der Transfusion in keinem Falle an, im Gegenteil — in einigen Fällen konnte eine deutliche Herabsetzung beobachtet werden. Die Reststickstoffwerte, vor und nach der jeweiligen Transfusion bestimmt, zeigten mit Ausnahme des Falles 4 keine wesentliche Schwankung. Diese Tatsache kann als Stütze der Theorie herangezogen werden, die in der Transfusion in erster Linie die Überpflanzung eines körpereigenen Gewebes sieht, da andernfalls der erhöhte Eiweißzerfall zum Ansteigen des Reststickstoffes führen müßte. Die Eiweißausscheidung, gemessen nach *Eßbach*, war vor und nach der Transfusion unwesentlich verändert, unbedeutende Zunahme kam ebensooft vor wie eine geringe Abnahme.

Auffallend war in den meisten Fällen die Wirkung auf das Allgemeinbefinden der Kinder — eine Beobachtung, die auch von *Toussaint* beschrieben wurde —. Kinder, die vor der Transfusion häufig etwas apathisch, meist teilnahmslos im Bett lagen, wurden nach der Transfusion zugänglicher, fingen an zu spielen und beschäftigten sich mit ihren Zimmergenossen. Obwohl eine objektive Besserung in den wenigsten Fällen nachweisbar war und in keinem Falle eine wirklich bemerkenswerte Abkürzung der Behandlungsdauer erzielt wurde, stellen Arzt und Schwestern nach der Blutübertragung immer wieder eine Besserung im Verhalten, Aussehen und Nahrungsaufnahme fest. Einige Male stieg die Urinausscheidung im Anschluß an die Transfusion und hielt in der folgenden Zeit an, so daß die vorher nur schwer in Gang zu bringende Ausschwemmung vorhandener Ödeme jetzt einsetzte. Die Transfusion wirkt in derartigen Fällen als eine Art Wasserstoß im Sinne *Volhards* und sollte daher, wenn überhaupt, dann möglichst bei frischen Erkrankungen versucht werden.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund unserer Erfahrungen somit sagen, daß eine Schädigung durch Bluttransfusionen bei der hämorrhagischen Nephritis nicht zu erwarten ist. Eine tatsächlich anhaltende Besserung der nephritischen Symptome konnte nicht beobachtet werden. Die günstigen Auswirkungen auf das Allgemeinbefinden sind eindeutig und nicht zu übersehen. Eine wesentliche Abkürzung der Behandlungszeit wurde nicht erzielt. Die Tatsache, daß Schädigungen oder Verschlechterungen im Verlaufe der Behandlung mit Transfusionen bei Nephritiden nicht auftraten, erlaubt uns allerdings andererseits die Anwendung der Übertragung dann, wenn sie aus anderen Gründen für notwendig erachtet wird. Als auslösende Ursache oder als Begleiterscheinung beobachten wir häufig beim Kind pyämische Prozesse, deren Beseitigung nicht ohne weiteres möglich ist. Liegt ein streuender Fokus zugrunde, so ist seine Entfernung, wenn möglich, selbstverständlich. Andererseits kann es zum Auftreten einer hämorrhagischen Nephritis im Gefolge eines hartnäckigen Impetigo, eines bereits drainierten Empyems oder einer Furunkulose kommen. Bei der Behandlung derartiger Erkrankungen haben wir für das Kind die Anwendung der Bluttransfusion als ein ideales Mittel kennengelernt. Nach unseren Erfahrungen und Beobachtungen kann, also bei gleichzeitig vorliegender Nephritis unbedenklich eine therapeutisch Beeinflussung durch die Bluttransfusion in derartig gelagerten Fällen versucht werden.

Bei urämischen Zuständen soll die Blutübertragung im Sinne einer Entgiftung gelegentlich günstige Ergebnisse haben. *Toussaint* behandelte 10 Kranke mit drohender oder bereits ausgebildeter Urämie mit Bluttransfusion und konnte in 3 Fällen wenigstens eine vorübergehende Besserung erzielen. *Mussgnug* empfiehlt auf Grund experimenteller Beobachtungen die Transfusion, während *Boller* und *Falta* sie ablehnen. Uns fehlen bisher genügend eigene Erfahrungen bei der Urämie. Bei Verbrennungen schwereren Grades kommt der Transfusion ebenso wie bei schweren Säuglingstoxikationen zweifellos eine entgiftende Funktion zu. In Kombination mit einem Aderlaß ist bei einer Urämie als ultimo ratio die Blutübertragung sicher gerechtfertigt und Schädigungen kaum zu erwarten. Aus der Erwachsenenmedizin liegen zahlreiche Beobachtungen vor, die ebenfalls für eine Anwendung der Transfusion bei Vergiftungen sprechen.

VII. Zwischenfälle und Schäden der Bluttransfusion beim Kind.

Auf die Bedeutung der Gefahren und Störungen während und nach einer Bluttransfusion ist besonders eingehend von *Oehlecker* hingewiesen worden, in neuester Zeit schließen sich *Willenegger*, *Schürch* und *Knoll* in ihrer Monographie über den Gebrauch der Blutkonserve der Ansicht *Oehleckers* an. Dieser trennt die eigentliche Hämolyse und die mit ihr im Zusammenhang auftretende Störung als *Sofortreaktion* scharf von der sog. *Nachreaktion* und anderen Spätererscheinungen.

Als Ausdruck der Hämolyse sind Sofortreaktionen aufzufassen, die noch während der Transfusion auftreten und zu der Hauptgefahr der Transfusion gehören. *Oehlecker* gibt als Hauptsymptom an, „daß der Kranke etwa 1 Minute nach Beginn der Übertragung unruhig wird, tief atmet, stöhnt, über Beklemmungen, vielleicht auch über Schmerzen im Kreuz oder in der Magen- und Milzgegend klagt. Außerdem kann sich Erbrechen, Stuhl- und Harndrang einstellen und vor allem der Puls, der von Anfang an gut beobachtet werden muß, schwächer werden oder gar an der Peripherie verschwinden. Oft sehen wir auch ein eigentümliches Wechseln der Farbe: blasse anämische Patienten werden plötzlich auffällig, ja geradezu unnatürlich rot, diese Farbe schlägt aber sehr bald in eine grau-blasser Farbe um, oder die Patienten werden beim Eintreten der alarmierenden Symptome sofort fahl und schlechtaussehend“.

Je nach der Menge des bereits transfundierten Blutes werden sich diese Symptome in stärkerer oder schwächerer Weise bemerkbar machen, so daß es zu schweren schockartigen Bildern mit plötzlichem Temperatursturz und Absinken des Blutdrucks kommen kann. Gesichtsfarbe und Ausdruck ändern sich sofort bei den geringsten Zeichen einer Hämolyse. Der Puls ist gerade bei Kindern peripher oft nicht mehr nachweisbar. Diese wichtigen Anzeichen mahnen vor allem beim Kind zu besonderen Vorsicht, da eigene Angaben über Schmerz, Beklemmungen und Übelkeit nicht möglich sind. Allerdings ist die Bezeichnung Schock für die Sofortreaktion als Ausdruck der Hämolyse irreführend, da diese Bezeichnung nur für ganz bestimmte Hämolysezwischenfälle zutrifft. Bei wiederholten Übertragungen von gleichem Spenderblut kann infolge von Bildung von Isoagglutininen bzw. Isohämolysinen ein *echter Schock* auftreten. *György*, *Witebsky* übertrugen bei einem 8jährigen Kind wegen unstillbarer Blutung 20 ccm Citratblut. Kind und Spender gehörten zur Blutgruppe 0. Bei einer späteren Injektion gruppengleichen Blutes trat ein lebensbedrohender anaphylaktischer Schock auf. Mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion konnte später der Antikörper gegen das Spendereiweiß nachgewiesen werden. *Böttner* hält in diesem Zusammenhang ebenso anaphylaktische Erscheinungen für wahrscheinlich. *Hesse* (zit. nach *Schilling*) faßt diesen hämolytischen Schock als einen sehr verwickelten Sammelbegriff für verschiedenartige Herz- und Gefäßveränderungen auf. Giftige Plasmaeiweißsubstanzen werden von ihm ebenso wie zerfallende Erythrocyten für das Auftreten des Schocks verantwortlich gemacht.

Es muß ausdrücklich betont werden, daß Hämoglobinurie erst nach 60 bis 80 ccm gelösten Blutes auftritt (*Oehlecker*, *Hesse*), während geringere fehlerhaft übertragene Blutmengen lediglich eine Hämoglobinämie im Serum hervorrufen. Letzteres ist aber nur kurze Zeit, 4–5 Stunden post transfusionem, im Serum

des Empfängers nachweisbar. Nephritische Befunde brauchen nicht vorzuliegen, pathologisch-anatomisch kommt es in der Hauptsache zu Leber- und Nierenschädigung, wobei letztere das Bild einer Nephrose aufweisen mit Hämoglobinzylindern in den Nierenkanälchen.

Strengste serologische Blutgruppenbestimmung zur Vermeidung von Hämolysezwischenfällen verlangt *Pietrusky* ebenso wie *Oehlecker*. Derartige Zwischenfälle sind, abgesehen von wenigen Ausnahmen, in der Mehrzahl auf unrichtige Blutgruppenbestimmungen zurückzuführen. Die Ausführung der biologischen Vorprobe nach *Oehlecker* ist daher zur Forderung erhoben worden.

Auf die sachgemäße Untersuchung der Blutgruppen ist außerdem größter Wert zu legen. Sorgfältige Gruppenbestimmung und Berücksichtigung aller Faktoren, die zu Fehlresultaten bei der Blutgruppenbestimmung führen können, machen die Übertragung gruppengleichen Blutes und die mit ihr verbundene schwere Sofortreaktion zu vermeidbaren Zwischenfällen. *Pietrusky* hat auf eine Reihe von Möglichkeiten hingewiesen, die zur fehlerhaften Blutgruppenbestimmung und daraus sich ergebenden Zwischenfällen führen können. So besteht die Möglichkeit, daß bei der gewöhnlichen Bestimmung: Blutropfen gegen Testserum eine schwache Agglutination der A 2- oder A 3-Gruppe mit Serum B eine fehlende Agglutination, also Blutgruppe 0, vortäuscht. Um sicher zu gehen, sollte daher eine Verdünnung des Blutes mit Kochsalzlösung im Verhältnis 2:100 vorgenommen werden. Zur Vermeidung irregulärer Agglutination muß außerdem die regelmäßige Kontrolluntersuchung mit dem Testserum 0 gefordert werden. Ebenso ist die Möglichkeit des Auftretens von Kälteagglutininen zu berücksichtigen. Kinder unter einem Jahr zeigen häufig eine fehlerhafte oder mangelhaft ausgebildete Agglutination (*Pietrusky*). *Georgi* untersuchte gemeinsam mit *Heß* die Anwesenheit von Isoagglutininen bei Neugeborenen. Im Verhältnis zum Erwachsenen wurde ein deutliches Defizit aufgedeckt, die Gruppenspezifität war noch nicht voll entwickelt, erst im 2. Lebensjahr finden sich keine Unterschiede mehr zwischen Erwachsenen und Kindern (*Georgi, Happ, Unger*).

Die Verwendung von Universalspendern der Blutgruppe 0 wurde früher für vollständig gefahrlos angesehen und dementsprechend gehandhabt. Bei der Verwendung der Blutkonserve wird auch heute fast allgemein die Benutzung von Universalspendern, also Angehöriger der Blutgruppe 0, empfohlen. Es hat sich allerdings hierbei herausgestellt, daß es 0-Spender mit ungewöhnlich hohem Titer von Anti-A und Anti-B gibt, bei deren Verwendung bedrohliche Zustände gehäuft beobachtet wurden. Während *Willenegger, Schürch* und *Knoll* bei langsamer Übertragung und Ausschaltung ungewöhnlich hoher Titerwerte die 0-Bluttransfusion für ungefährlich halten, lehnen *Pietrusky, Stahl* u. a. diese ab. *Schilling* möchte die Verwendung von 0-Blut auf dringendste Fälle, die ausschließlich in der Klinik behandelt werden, beschränkt wissen. Wir sind ebenfalls dazu übergegangen, wenn eben möglich, Universalspender zu vermeiden, da nach unserer Beobachtung, ganz abgesehen von Hämolysezwischenfällen, die „normale“ Spätreaktion bei 0-Blutübertragungen in der Regel viel intensiver aufzutreten pflegt als bei vorliegender Gruppengleichheit. Unter 10000 Blutübertragungen bei Kindern erlebten wir im Anschluß an die Transfusion nur 1 Todesfall. Da in diesem Falle das Blut auf ein schwerkrankes Pneumoniekind über-

tragen wurde, ließ sich nicht mit Sicherheit ein Transfusionschaden als Todesursache nachweisen. Als Spender wurde in diesem Falle die Mutter mit der Blutgruppe 0 verwendet, während beim Kind Blutgruppe A vorlag. Wesentlich seltener sind dagegen Sofortreaktionen bei Übertragung gruppengleichen Blutes. Von den einzelnen Beobachtern wurden in diesen Fällen verschiedene Erklärungsmöglichkeiten herangezogen (*Behn, Bonell, Gaupp, György* und *Witebski, Kühnke, Pietrusky, Seggel, Schmidt, Wildegans*). Ob bei an sich gleichen Gruppen eine Differenz der Untergruppen A 1 und A 2 oder, besser gesagt, das Vorkommen irregulärer Agglutinine gegen A 1 bzw. A 2 für die Auslösung einer Sofortreaktion verantwortlich gemacht werden darf, ist fraglich. Noch ungewiß ist die Frage hinsichtlich des Verhaltens der Faktoren N und M. Die Möglichkeit der Bildung von Isoagglutininen bei mehrfacher Verwendung des gleichen Spenders kann nicht bestritten werden, so daß Spenderwechsel bei wiederholten Transfusionen durchaus empfohlen werden muß. Echte anaphylaktische Schocks als Folge der Übertragung von Eiweißzerfallprodukten sind bei wiederholten Transfusionen ebenfalls denkbar. *H. Schmidt* machte kürzlich darauf aufmerksam, daß die Anwesenheit eines als Rh bezeichneten Blutfaktors, der einen Teilfaktor von M darstellt, vor allem nach Geburten zu Transfusionszwischenfällen führen kann.

Da die Mehrzahl der aufgezählten Ursachen für einen Transfusionszwischenfall auch im Kindesalter als auslösendes Moment in Frage kommen kann, muß für die Transfusion beim Kinde, ebenso beim Erwachsenen — abgesehen von der üblichen Untersuchung auf ansteckende Krankheiten — gefordert werden:

1. Genaueste Gruppenbestimmung bei Kind und Spender.
2. Nach Möglichkeit Anwendung der biologischen Vorprobe, bei der nach *Oehlecker* eine Pause von 1—2 Minuten nach Injektion der ersten Blutmenge (5—10 ccm) einzuschalten ist.
3. Vermeidung der Verwendung von Universal Spendern.
4. Spenderwechsel bei der Notwendigkeit mehrerer Transfusionen.
5. Ablehnung der Eltern als Spender bei bestimmten Erkrankungen (z. B. Icterus neonatorum oder bei Verdacht einer familiär bedingten Schwäche der Antikörperbildung).
6. Zurückweisen von Spendern, bei denen auch nur der Verdacht einer Infektionskrankheit besteht. Bei bestimmten durchgemachten Erkrankungen ist auf Jahre hinaus jede Blutspende zu untersagen (Lues, Malaria).

Zu dem letzten Punkt sei noch hinzugefügt, daß neben durchgemachter Lues auch durchgemachte Malaria für Jahre die Verwendung als Blutspender ausschließt. Gerade die Berücksichtigung der Malaria erhält während und für die Zeit nach dem Krieg für den Kinderarzt besondere Bedeutung, da Väter besonders gern als Spender herangezogen werden, diese aber auf den verschiedensten Kriegsschauplätzen unter Umständen jahrelang der Möglichkeit einer Malariainfektion ausgesetzt waren. Die Übertragung von Malaria ist aber selbst bei klinisch gesunden Spendern noch nach langer Zeit möglich. *Oehlecker, Wildegans* u. a. stehen auf dem Standpunkt, daß selbst bei Chininprophylaxe und völligem Fehlen von Malaria in der Anamnese des Spenders die längere Anwesenheit in malariaverseuchten Gebieten genügt, um eine Zurückstellung als Spender zu rechtfertigen.

Scharf abzugrenzen von der *Sofortreaktion*, die im wesentlichen Ausdruck einer Hämolyse ist, sind *Nachreaktionen* bzw. Späterscheinungen bei Transfusionen.

Die Nachreaktion pflegt $\frac{1}{2}$ –1–2 Stunden nach der Blutübertragung in wechselnder Stärke aufzutreten. In den meisten Fällen setzt bei den Kindern, die bis zu diesem Zeitpunkt die Transfusion ohne die geringsten Beschwerden vertragen hatten, unter Schüttelfrost ein plötzlicher Temperaturanstieg ein. Leichte Temperaturerhöhungen, die das Allgemeinbefinden nicht beeinträchtigen, stellen die mildeste Form der Nachreaktion dar, Übelkeit und Erbrechen pflegen vor allem für etwas ältere Kinder schon unangenehm zu sein, während wechselnd heftige Schüttelfröste mit Temperaturanstiegen bis über 40° oft den Eindruck eines schweren Krankheitszustandes hervorrufen. Gelegentlich treten gleichzeitig urtikarielle oder exanthemartige Hauterscheinungen auf. So unangenehm diese Formen der Nachreaktion für die Kinder selbst sein können und so bedrohlich das sich darbietende Bild auch erscheint, eine wirkliche Gefahr besteht für den Patienten nicht. Auf den in Transfusionen unerfahrenen Arzt oder gar Eltern pflegen dartige Reaktionen einen starken Eindruck zu machen, ausnahmslos klingen aber alle diese Erscheinungen im Verlauf relativ kurzer Zeit ab. Die heftig und plötzlich einsetzenden Schüttelfröste haben zu dem Ausdruck „Schock“ geführt, eine Bezeichnung, die — worauf schon hingewiesen wurde — unrichtige Vorstellungen über das Wesen der Nachreaktion hervorruft.

Neben dem Citratzusatz wurde immer wieder die gleichzeitige Infusion von Traubenzucker und Kochsalz als auslösendes Moment in Erwägung gezogen. Nach reinem Traubenzucker bzw. Kochsalzinfusionen sahen wir ganz vereinzelt ähnliche Erscheinungen. Doch sind diese im Verhältnis zur Zahl der infolge von Transfusionen auftretenden Nachreaktionen ausgesprochen selten. Die Reaktionen nach intravenöser Traubenzucker- bzw. Kochsalzverabfolgung stehen sicher in engstem Zusammenhang mit Verunreinigungen oder sog. „Wasserfehlern“. Trotz sorgfältigster Ausschaltung aller Fehlerquellen, wie Verunreinigungen, nicht genügend destilliertem Wasser, ungenügender oder zu starker Erwärmung des zu transfundierenden Blutes, sorgfältigster Spenderwahl, Vermeidung wiederholter Spenden vom gleichen Spender, ja selbst versuchsweiser Zurückstellung aller irgendwie fieberhaft erkrankten Kinder, immer wieder steigt in dem einen oder anderen Falle nach der Transfusion die Temperatur schlagartig an, und unvermittelt treten Schüttelfröste auf, während es bei anderen Kindern nur zu flüchtigen Temperaturanstiegen, die allerdings selten ganz fehlen, kommt.

Zusammenfassend möchten wir dem Standpunkt *Willeneggers* beitreten, der in der Annahme „einer individuellen Überempfindlichkeit gegen körperfremde Eiweißstoffe“ eine einfache Erklärung gibt.

Häufig ist die Nachreaktion Ausdruck einer besonders heftigen Reizwirkung und somit ein Anzeichen der beginnenden oder bereits erfolgten Umstimmung des Körpers. *Bogendörfer* machte die Feststellung, daß nur bei Fieberfähigkeit die Bildung von Antikörpern möglich ist. Nach Durchtrennung des Halsmarks und Fehlen des Fiebers wurden keine Agglutinine, z. B. gegen Paratyphus B, mehr gebildet.

Zu den *Späterscheinungen* gehören Zwischenfälle, die erst mehrere Tage nach der Transfusion aufzutreten pflegen und bei denen gelegentlich Nierenschädigungen beschrieben wurden. Wir selber konnten eindeutig als Späterscheinung zu wertende Reaktion äußerst selten beobachten. Ein ungewöhnlicher und in seiner Einmaligkeit besonders hervorzuhebender Transfusionschaden, der in unserer Klinik beobachtet und von *Bonell* beschrieben wurde, muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden.

Bei einem wegen Bronchitis eingewiesenen Jungen wurde im Verlauf der Behandlung eine Bluttransfusion mit 140 ccm gruppengleichen Blutes von der Mutter vorgenommen. Noch während der Transfusion trat Cyanose, starker Hustenreiz, Unruhe, Schüttelfrost, Temperaturanstieg und ausgedehnte Hautblutungen auf. 5 Tage später bildete sich eine extreme Anämie heraus, die als eine akute hämolytische Anämie Typ Lederer diagnostiziert wurde. Mehrere von anderen Spendern vorgenommene Blutübertragungen wurden im weiteren Krankheitsverlauf gut vertragen. Die Blutverluste gingen auf die Norm zurück. 6 Wochen später führte eine erneute Transfusion von 180 ccm mütterlichen Citratblutes zum erneuten Auftreten einer allerdings wesentlich mildereren Form der hämolytischen Anämie Typ Lederer. Genaueste serologische Untersuchungen ergaben, daß Vater, Mutter und Kind zur Blutgruppe 0 mit den Faktoren M und N gehörten.

Als Ursache dieses Auftretens einer *Lederer*-Anämie nach Transfusion mütterlichen Blutes wurde eine allergische Reaktion des Knochenmarks angenommen. Es handelte sich in diesem Falle um eine der seltenen Späterscheinungen.

Gerade bei Säuglingen beobachten wir häufig ein endgültiges Absinken der Temperatur nach heftiger Transfusionsreaktion. Wochenlang bestehende, mit subfebrilen Temperaturen einhergehende Infekte, schlecht heilende Otitiden, fieberhafte Pyurien, schleichende pulmonale Prozesse, Furunkulosen, also in erster Linie pyämische Prozesse, schlagen häufig fast spontan zur Heilung um im Anschluß an eine durch Transfusion gruppengleichen Citratblutes hervorgerufene steile Temperaturzacke.

Als wirkliche Gefahr bei der Anwendung von Blutübertragungen sind also nur die Sofortreaktionen aufzufassen. Alle anderen Zwischenfälle sind entweder harmlos oder lassen sich durch entsprechende sorgfältig ausgebaute Transfusionstechnik vermeiden. Da gerade in der Durchführung der Transfusion beim Säugling und Kleinkind eine besondere Technik erforderlich ist, sei auf die von uns angewandte und ausgebaute Art und Weise der Blutübertragung noch kurz eingegangen.

VIII. Technik der Bluttransfusion beim Säugling und Kind.

Wie schon eingangs betont wurde, erfuhr die Bluttransfusion in der Kinderklinik erst allgemeine Anwendung, als an Stelle der direkten Transfusionsmethode die indirekte Übertragung von Citratblut trat. Beim Säugling und Kleinkind stößt die direkte Übertragung auf technische Schwierigkeiten, die selbst bei Anwendung von Apparaten, die eine operative Freilegung der Vene nicht erfordern, so groß sind, daß die Transfusion auf dringendste Fälle beschränkt werden müßte. Aus gleichzeitiger Lagerung von Kind und Spender — häufig Vater oder Mutter — erwachsen schon erhebliche Schwierigkeiten, außerdem

erfordert die direkte Transfusion zur Vermeidung von Zwischenfällen eine rasche Abwicklung der Übertragung, die durch Unruhe des Kindes leicht beeinträchtigt wird. Um eine rationelle Verwendung der zur Verfügung stehenden Blutspender zu ermöglichen, wird es oft notwendig sein, von einem Spender für mehrere an verschiedenen Kindern nacheinander durchzuführende Übertragungen Blut zu gewinnen. Das ist nur möglich, wenn das Blut bei der Abnahme ungerinnbar gemacht und dann ents,prechend verteilt transfundiert werden kann. Häufig genügt im Einzelfalle die Übertragung von 50—100 ccm Blut, während der jeweilige Spender ohne Schaden bis zu 400 ccm Blut spenden will und kann.

An Stelle des defibrierten Blutes empfahl *Opitz* und nach ihm andere die Verwendung von Citratblut. Der Einwand, daß Veränderungen in der Struktur des Blutes eintreten oder daß andere Schädigungen, die eine Beeinträchtigung des Transfusionseffektes zur Folge haben könnte, durch Citratblut ersetzt werden, darf heute als unberechtigt zurückgewiesen werden. Gerade aus der Kinderheilkunde liegen zahlreiche Veröffentlichungen über die günstige Wirkung des Citratblutes vor. *Goebel, Hacker* und *Oliver, Halbertsma, Kleinschmidt, Knauer, Ockel, Opitz, Tassovatz, Vera, Verchovich, Weck* und viele andere Autoren berichten insgesamt über eine Unzahl von Citratbluttransfusionen, ohne daß — abgesehen von einem kleinen nicht ins Gewicht fallenden Prozentsatz — ernste Zwischenfälle beobachtet werden.

In einer sehr ausführlichen Darstellung berichteten in neuester Zeit *Schürch, Willenegger* und *Knoll* über biologische Funktionen und Eigenschaften des konservierten Blutes. Unter Berücksichtigung der wesentlichen Literatur und auf Grund eigener Untersuchungen untersuchten sie außer Stoffwechselfvorgängen das Verhalten der chemischen Bestandteile, die physikalisch und physikalisch-chemischen Eigenschaften des konservierten Blutes. Die genannten Autoren konnten in keinem Falle eine wesentliche Veränderung der Blutzusammensetzung oder -funktion finden. Für die Wirkung und das Verhalten des Citratblutes, dessen charakteristisches Merkmal ebenfalls in der Ungerinnbarkeit des Blutes besteht, dürften im wesentlichen die gleichen Bedingungen gelten. Das Citratblut steht aber darüber hinaus in seinen Eigenschaften dem Frischblut noch erheblich näher als beispielsweise eine ältere Blutkonserve. Hämolyseerscheinungen pflegen innerhalb der ersten 24 Stunden nicht aufzutreten, die Zahl der Erythrocyten, die Hämoglobinwerte, die Blutsenkung, der Blutzuckergehalt bleiben nach *Mittelstraß* innerhalb der ersten 30 Stunden im Citratblut unverändert. Der Gebrauch von Citratblut als vollwertigen Ersatz von Frischblut dürfte somit für die Zukunft auf keinerlei Bedenken mehr stoßen, eine Tatsache, die durch die Praxis längst erhärtet worden ist.

Dreibasisches Natriumcitrat als Stabilisator — wobei wir mit Stabilisator „Substanzen“ bezeichnen, die die Gerinnung des Blutes dauernd verhindern und gleichzeitig das Überleben des Blutes nach Möglichkeit nicht beeinträchtigen (*Schürch*) — wurden 1914 zuerst verwendet. Hierbei ist die chemisch reine Darstellung des Natriumcitrates eine der wichtigsten Forderungen. Da im frisch übertragenen Citratblut ein Zellstoffwechsel noch nachgewiesen werden kann, muß diese Art der Transfusion, was *Opitz* immer behauptet hat, als Transplantation eines überlebenden Organs aufgefaßt werden. Um eine genügende Bindung der Ca-Ionen zu erzielen, ist eine bestimmte Endkonzentration des Natriumcitrats

erforderlich, die nach Angabe der oben angeführten Schweizer Autoren mindestens 0,25% betragen muß. Eine größere Anzahl verschiedenster Rezepte mit wechselnd konzentrierter Citratlösung sind bekannt und werden verwendet. Wir pflegen eine 5proz. Lösung zu benutzen und mischen von dieser 10 ccm mit je 90 ccm Blut, was eine Endkonzentration von 0,5% bedeutet. Selbst bei großen Transfusionen von 300 ccm, die praktisch kaum vorkommen, werden also nicht mehr als 1,5 g Natriumcitrat injiziert, eine Dosis, die weit unter der nicht ganz eindeutig noch als verträglich festgelegten Höchstdosis von 5 bis 8 bis 20 g liegt. Toxische Erscheinungen, die bei sehr rascher Injektion von Citrat auftreten können, sollen Krämpfe, Angstgefühle, Blutdrucksteigerungen und Hyperthermie hervorrufen (*Battaglia* zit. nach *Schürch*). Tetanieartige Störungen beobachtete *Minot* im Tierexperiment nach Citratbluttransfusionen bei Tieren mit herabgesetztem Calciumgehalt des Blutes und warnt deshalb vor der Übertragung von Citratblut bei Kindern, bei denen eine Verminderung des ionisierten Calciums angenommen werden muß. *Sellek*, *Codounis* sprechen sich gegen die Verwendung von Citratblut aus, während *Hitzler* *Vetren* als Stabilisator bevorzugt.

Über Erfahrungen mit der Transfusion konservierten Blutes im Kindesalter liegen bisher nur vereinzelte Beobachtungen vor. *Urban* empfiehlt auf Grund seiner Beobachtung am Säugling die Verwendung von Thio-Vetren konservierten Blutes, das vor allem innerhalb der ersten 14 Tage nach der Konservierung durchaus das gleiche leisten soll wie Frischblut. Es ist zu erwarten, daß sich der Gebrauch der Blutkonserve schon aus rein wirtschaftlichen Erwägungen im Laufe der nächsten Jahre gerade in der Kinderheilkunde erheblich mehr einbürgern wird.

Die Frage nach der Menge des in einer Sitzung zu transfundierenden Blutes war vor allem zur Zeit der Einführung der indirekten Bluttransfusion Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. *Halbertsma* berechnete, um den Erythrocytengehalt eines Patienten um eine Million zu steigern, die Notwendigkeit der Zufuhr von 15 ccm Blut pro kg Körpergewicht.

Opitz legte seinen Untersuchungen die gleiche Menge zugrunde. *Urban* rechnet ebenfalls durchschnittlich etwa 15 ccm pro kg Körpergewicht. Eine derartige im Verhältnis zum Gewicht errechnete Blutmenge mag als obere Grenze des möglicherweise zu übertragenden Blutes Berechtigung haben. Im allgemeinen wird aber die Blutmenge von Fall zu Fall festgelegt werden müssen. Das jeweilig vorliegende Krankheitsbild, der Allgemein- und Ernährungszustand des Kindes schaffen derartig wechselnde Voraussetzungen, daß eine Normierung vielleicht für eindeutige, in ihrer Genese klar vorliegende Anämien möglich ist, für die Mehrzahl der Fälle lehnen wir sie jedoch ab. Gerade die Menge des zu transfundierenden Blutes ist im Einzelfalle genau wie irgendein Medikament oder eine Serummenge vom behandelnden Arzt festzusetzen. Die Entscheidung, ob eine große oder im Abstand von mehreren Tagen einige kleine Transfusionen angezeigt erscheinen, ist von ausschlaggebender Bedeutung für die Transfusionswirkung. An Hand von Krankheitsverläufen ist dieses schon besprochen worden.

Bestimmungen über die zirkulierenden Blutmengen vor und nach der Bluttransfusion von *Wetzel* ergaben eine eindeutige Erhöhung der kreisenden Menge etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Übertragung. Bei Erwachsenen stellt die Transfusion

von 500 ccm oder mehr als $\frac{1}{10}$ der Gesamtblutmenge eine Belastung von Herz und Kreislauf dar, so daß bei Erkrankungen dieser Organe besondere Rücksicht notwendig ist. 24 Stunden nach der Übertragung war die kreisende Blutmenge immer zur Norm zurückgegangen. Bei kreislaufgeschädigten Kindern ist, ebenso wie bei Erwachsenen, besondere Vorsicht bei der Anwendung der Transfusion erforderlich. Dieses gilt in besonderem Maße für Säuglingspneumonien, bei denen ohne vorherigen Aderlaß ausgesprochene Schädigungen auftreten können. Größe, Konsistenz und Verhalten der Leber vor und nach der Bluttransfusion dient uns in diesen Fällen als besonders empfindlicher Indicator. *Jones* schlug eine Berechnung der Transfusionsmenge im Verhältnis zur Körperoberfläche vor, während *Nové-Josserand* und *Castel-Gillot* 15 ccm, *Lesné* und *Dreyfuß* bis zu 30 ccm pro kg Körpergewicht empfehlen. Auf die Zusammenhänge zwischen Herzfunktion und Bluttransfusionswirkung wies *Nishimura* besonders hin, Einflüsse auf das Elektrokardiogramm durch die übertragene Blutmenge konnte *Mirculi* nicht nachweisen.

Zur Vermeidung unerwünschter Transfusionsfolgen ist neben der jeweils zu übertragenden Blutmenge vor allem die Verhütung von Blutveränderungen oder -verunreinigungen im Zusammenhang mit der Blutentnahme und der später anschließenden Übertragung von besonderer Bedeutung. Bei der Entnahme sollten Kanülen mit möglichst großer Weite bevorzugt werden, da so ein kräftiger Blutstrom ermöglicht wird. Wir pflegen *Straußsche* Flügelkanülen zu verwenden, die nach der Punktion durch den breit aufliegenden Flügelgriff eine ruhige Lage ermöglichen und so selbst bei pumpenden Armbewegungen oder anderen Erschütterungen ein Herausgleiten aus der Vene nicht zulassen. Das Spenderblut wird in einem graduierten Erlenmeyerkolben aufgefangen, in den vorher für je 100 ccm des abzunehmenden Blutes 10 ccm einer 5proz. Natriumcitratlösung eingefüllt werden. Die Transfusion selber führen wir anschließend — möglichst sofort — mit Hilfe der Rotandaspritze durch. Die von *Voß* beschriebene „Heidelberger Technik“ ermöglicht selbst bei schwierigsten anatomischen Verhältnissen, wie sie sich beim Säugling oder pastösen Kleinkind häufig bieten, unter Verzicht auf komplizierte chirurgische Maßnahmen oder Sinuspunktionen die Durchführung einer reibungslosen Bluttransfusion. Als Punktionsnadel wird ebenfalls eine feinkalibrige Flügelkanüle verwendet. Um die umständliche und Lageveränderungen nach sich ziehende Aspiration zu vermeiden, wird diese Kanüle mit einer Traubenzuckerlösung gefüllt, und zwar in der Art, daß am Ansatzteil ein frei hängender Tropfen haften bleibt. Ist jetzt die Vene getroffen, so vergrößert sich dieser Tropfen oder fällt ab, bevor überhaupt Blut sichtbar wird, und zeigt dem transfundierenden Arzt an, daß die Vene richtig getroffen wurde. Die Brauchbarkeit dieser Methode hat sich uns immer wieder gezeigt und ist darüber hinaus seit der *Voßschen* Veröffentlichung von verschiedenen Seiten bestätigt worden. Erst in neuester Zeit wies *Urban* aus der Kölner Klinik auf die Verbesserung hin, die diese Art der Transfusionstechnik bedeutet. An Stelle einzelner Spritzen benutzen wir dann im weiteren Verlauf der Übertragung die übliche Rotandaspritze, deren Anwendung insofern eine Verbesserung erfuhr, als eine Verlängerung der zu- und abführenden Gummischläuche auf 80—90 ccm eine freie Handhabung des ganzen Systems erlaubt. Aus dem Erlenmeyerkolben wird das mit Citrat vermischte Blut in eine Porzellanschale um-

gefüllt und dabei durch eine Mullkomresse durchgeseiht. Eine zweite, mit Traubenzucker oder Ringerlösung gefüllte Schale stellen wir dann gemeinsam mit der Blutschale in ein körperwarmes Wasserbad. Vor Beginn der Transfusion wird das ganze Schlauchsystem mit der jeweils zur Verfügung stehenden Flüssigkeit gefüllt und so luftleer gemacht. Auf Grund der Angaben von *Breiter* befestigen wir außerdem am Ende des zuführenden Gummischlauches ein feines Drahthaarsieb, in dem auch kleinste Gerinnsel, die trotz Citrat und Durchseihung auftreten können, abgefangen werden. Dieses mit einem Sieb armierte Ende wird von der Flüssigkeitsschale aus erst dann in das Blut getaucht, wenn der einwandfreie Abfluß in die Vene feststeht. Die Transfusion selber geht dann anschließend rasch vor sich. Allein im Jahre 1942 wurden in unserer Klinik auf diese Weise 3000 Blutübertragungen und annähernd ebenso viele Traubenzuckerinfusionen durchgeführt, im Verlauf der letzten 5 Jahre waren es über 10000 Transfusionen mit einer Gesamtblutmenge von etwa 1100 l.

Sinustransfusionen, über deren günstige Anwendung bei Säuglingen früher von *Bratusch-Marain*, *Croß*, *Huber*, *Kubany*, *de la Maza*, *Siegel* und 1939 noch von *Durando* berichtet wurde, erübrigten sich für uns immer, eine um so erfreulichere Tatsache, da Komplikationen bei Sinustransfusionen, vor allem bei weniger geübten Ärzten, nicht gerade zu den Seltenheiten gehören. Ebenso ist damit die *Venae sectio* (*Adams*, *Lesné*, *Lillie*, *Lindemann*, *Vinzent*), die neben der Sinustransfusion früher eine Rolle spielte, verschwunden.

Während bei Kleinkindern und in späteren Altersstufen Cubital- und Handrückenvenen von uns bevorzugt wurden, wird beim Säugling in den meisten Fällen eine Kopf- oder Handvene am brauchbarsten sein. Auf die verhältnismäßig leichte Punktion — gerade beim Säugling — der *Vena marginalis medialis*, die als Ende der *Vena saphena magna* vor dem inneren Knöchel oben verläuft, sei besonders hingewiesen (*Proleau*, *Lillie*, *Vofß*).

Die intraperitoneale Blutzufuhr mag als Möglichkeit rascher Verabfolgung geeignet sein (*Bruce*, *Clausen*, *Cole* und *Montgomery*, *Koenen*, *Opitz*). Unter Berücksichtigung der in ihrem Gefolge möglicherweise auftretenden Peritonitis oder einer schlechten Resorption (*Keller*) ist jedoch das Risiko im Verhältnis zur wesentlich gefahrloseren Venentransfusion zu groß. Aus diesem Grunde wird die intraperitoneale Blutinjektion ebenso wie die intrakardiale Transfusion (*Duniewitz*, *Brückmann*) für außergewöhnliche Vorkommnisse reserviert bleiben.

Die von uns geschilderte Technik der Citratbluttransfusion im Kindesalter hat sich in vielen tausend Fällen vorzüglich bewährt und wurde durch ehemalige Assistenten in einer Reihe anderer Kliniken und Krankenhäuser eingeführt. Es wäre zu wünschen, daß im Laufe der Zeit manche noch übliche veraltete, für Arzt und Patient gleich unbequeme Transfusionstechnik verschwände, ganz abgesehen davon, daß eine einheitliche Technik auf Grund größerer Erfahrungen auch noch manche Verbesserung bringen könnte.

IX. Zusammenfassung.

Auf Grund der Erfahrungen, die wir im Verlauf von 6 Jahren an mehreren tausend Blutübertragungen sammeln konnten, wurde unter vorwiegender Berücksichtigung des pädiatrischen Schrifttums versucht, im vorstehenden einen

Überblick über die wichtigsten Anwendungsgebiete der Transfusion im Kindesalter zu geben.

Aus vereinzelt Versuchen, die sich auf Erfahrungen der Chirurgie und Frauenheilkunde stützten, entwickelte sich innerhalb von 20 Jahren in der Blutübertragung eine therapeutische Maßnahme, die heute in jeder Kinderklinik zu einem sich täglich wiederholenden Eingriff geworden ist. Den Anstoß zu einer derartigen Erweiterung im Anwendungsgebiet der Transfusion gab die günstige Erfahrung, die in der Behandlung kindlicher Anämien gemacht wurde. Vor allem in der Anfangszeit bildete die Frage, ob es sich bei der Blutübertragung um eine reine Substitution oder aber in erster Linie um einen Reiz auf die Blutbildungsstätten handele, Gegenstand vieler gründlicher Untersuchungen. Eine exakte experimentelle Lösung der Frage gelang nicht. Ebenso konnte die Annahme, daß die Übertragung immunologisch wirksamer Stoffe mit Hilfe der Transfusion möglich ist, weniger durch die tatsächliche Anwesenheit entsprechender Antikörper im Blutserum als durch den immer wieder zu beobachtenden klinischen Erfolg bestätigt werden.

Wir sehen heute in jeder Blutübertragung eine äußerst vielseitig wirkende therapeutische Maßnahme, bei der es sich unter Erhaltung der biologischen Funktionen und Eigenschaften des Blutes um die Transplantation von überlebendem Gewebe handelt. Unter den Begriffen Reizwirkung, Substitution und Umstimmung ist es möglich, ihre hauptsächlichsten Merkmale zusammenzufassen. Die häufige und vielartige Verwendung der Transfusion gerade im Kindesalter ist gerechtfertigt durch die Tatsache, daß wir mit Hilfe von Erwachsenenblut in die Lage versetzt werden, dem infolge seiner unfertigen Entwicklung benachteiligten jugendlichen Organismus eine wesentliche Unterstützung in der zwischen Körper und Erkrankung sich abspielenden Auseinandersetzung zu geben.

Wie zu Beginn der Transfusionsbehandlung, so steht auch heute noch die Blutübertragung in der Bekämpfung primär und sekundär anämischer Zustände und der sie begleitenden Erkrankungen weitaus im Vordergrund des gesamten Anwendungsgebietes. Als nicht mehr zu entbehrende Hilfe hat sich die Transfusion vor allem auch in der Behandlung kaum noch als pathologisch zu bezeichnender allgemeiner Dysfunktionen des Kindesalters bewährt.

Unter der Fülle der auch beim Kind auftretenden Blutkrankheiten wurde durch die Einschaltung der Bluttransfusion die Prognose der Erythroblastose — unter den Blutungsübeln hauptsächlich die der Melaena neonatorum — erheblich verbessert, während die als Folge einer Insuffizienz des Knochenmarks anzusehenden Krankheitsbilder trotz wiederholter Übertragungen nur in Ausnahmefällen vollständig, meist jedoch nur vorübergehend gebessert werden konnten.

Unter den Lungenerkrankungen zeigen die kreislaufkompensierten sowie die kreislaufdekompensierten Formen der Bronchopneumonie bei sorgfältig gewählter Blutmenge und entsprechender Übertragung eine ungewöhnlich günstige Beeinflussung in Hinsicht auf ihren endgültigen Verlauf. Eine mit schlagartiger Entfieberung einsetzende Besserung ließ sich vor allem fast regelmäßig bei Masernpneumonien und den ihnen nahestehenden Übergangspneumonien nachweisen. Bei der häufig mit Keuchhusten vergesellschafteten Peribronchitis konnte erst durch mehrmalige Transfusionen zusammen mit Kurzwellenbehandlung eine endgültige Abheilung erreicht werden.

Während die vielseitige Wirkung der Bluttransfusion bei den mit lokalen Infektionen einhergehenden Erkrankungen des Kindesalters, wie Otitis media, Furunkulose und Pyurie, zu besonders günstigen Behandlungserfolgen führte, lassen die verbreiteten Infektionskrankheiten, wie Diphtherie, Meningitis und Poliomyelitis — ebenso auch die in diesem Zusammenhang zu erwähnende Sepsis —, eine eindeutige Wirkung vermissen. Eine Sonderstellung nimmt die Tuberkulose des Kindes ein, in deren Behandlung die Bluttransfusion durch *Duken* eingeführt wurde. Ausgehend von günstigen Erfahrungen in Fällen von Miliartuberkulose, wandten wir die Blutübertragung auch bei frisch infizierten Kindern an und konnten in allen Fällen nur ermutigende Beobachtungen hinsichtlich der raschen Besserung des allgemeinen und lokalen Befundes verzeichnen.

Im Gegensatz zur Plasmabehandlung traten nach Übertragungen von Erwachsenenblut bei schweren Ernährungsstörungen der Säuglinge niemals Schäden auf. Bei alimentär oder parenteral bedingten schweren Dyspepsien sowie in allen Formen der Atrophie ist nach unserer Erfahrung die wiederholte Blutübertragung dringend angezeigt. Bei der schweren Säuglingsintoxikation sowie der enteralen Grippe vermag die rechtzeitig vorgenommene Transfusion wenigstens in einem Teil der Fälle durch die anschließend zu beobachtende Erholung und Besserung des Allgemeinzustandes doch Entscheidendes zu leisten.

Gefahren oder Schädigungen bei der Bluttransfusion sind in der Hauptsache durch die infolge von Hämolyse auftretenden Sofortreaktionen zu erwarten, die aber durch die auch beim jungen Säugling unbedingt durchzuführende sachgemäße Blutgruppenbestimmung in der weitaus größten Zahl der Fälle vermieden werden können. Eine den Bedürfnissen der Kinderklinik angepaßte und ausgebaut Transfusionstechnik erleichtert die Blutübertragung und trägt zweifellos zur Vermeidung von Zwischenfällen bei.

VII. Klinische Ergebnisse der Chemotherapie durch Sulfonamide¹.

Von

Otto Gsell-St. Gallen.

Mit 29 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	406
I. Art der optimalen Sulfonamidkörper	421
II. Wirkungsbereich der Sulfonamide	423
A. Obligate Sulfonamidwirkung	424
1. Pneumokokkenerkrankungen	424
2. Meningokokkenerkrankungen	432
3. Gonokokkenerkrankungen	435
B. Fakultative Sulfonamidwirkung	441
C. Negative Sulfonamidwirkung	465
D. Allgemeine klinische Ergebnisse	470
III. Wirkungsintensität, Dosierung, Chemoresistenz	472
1. Pseudoresistenz durch ungenügende Dosierung	474
2. Pseudoresistenz durch zu späten Behandlungsbeginn	477
3. Pseudoresistenz durch nicht infektierte Komplikationen	477
4. Pseudoresistenz durch nicht kokkenbedingte Erkrankungen	478
5. Pseudoresistenz durch örtliche Unzugänglichkeit	480
6. Pseudoresistenz durch Anergie des Organismus	480
7. Echte Sulfonamidresistenz	481
IV. Prophylaktische Wirkung	488
V. Nebenwirkungen, Kontraindikationen	490
VI. Verhalten der Sulfonamide im Körper	498

Literatur².

- Abegg*: Ein Jahr Cibazol in der kinderärztl. Praxis. Praxis **1942**, 255.
- Abelson and Leichenberger*: Diphtheria treated unsuccessfully with sulfonamide compounds. Report of 2 fatal cases. J. Pediatr. **17**, 670 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **108**, 209 (1941).
- Albertini u. Grumbach*: Die experimentelle Streptokokkeninfektion des Kaninchens in ihren Beziehungen zur Herdinfektion. Erg. Path. **1937**.

¹ Aus der Medizinischen Klinik am Kantonsspital St. Gallen (Chefarzt: Dr. *O. Gsell*). Eingereicht am 25. 7. 1942, ergänzt Ende 1943.

² Weitere Angaben s. auch Tab. 2—7.

- Anderson*: Sulfanilamide in the treatment of measles. Brit. med. J. **1939**, 716.
- Some aspects of the chemotherapie of pneumonia (Brit. Med. Journ. I, 717, 1943).
- and *Cruickshank*: The treatment of bacillary (Flexner) dysentery with sulfanilylguanidine. Brit. med. J. **1941**, 497.
- Antopol and Churg*: The significance of urinary chlorides in cases of pneumonia treated with sulfapyridine. With some remarks on the secondary temperature rise. J. Labor. a. clin. Med. **25**, 946 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **106**, 206 (1941).
- Arlt*: Sulfonamid intralumbal? Klin. Wschr. **1941**, 268.
- Arnett, Shoup and Henry*: Influenzal meningitis treated with sulfapyridine. Bilateral ureteral obstruction uremia, recovery. Amer. J. med. Sci. **200**, 674 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **109**, 49 (1941).
- Auger*: Sulfapyridine resistance of pneumococci following sulfapyridine therapy in infants and children and the comparative potency of 3 chemotherapeutic agents for pneumococci as shown by laboratory tests. J. Pediatr. **18**, 162 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **109**, 261 (1941).
- Ballou and Guernon*: The effect of sulfanilamide upon the growth of acid-fast bacilli in vitro. Tubercle **21**, 151 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 14 (1941).
- Bang, F. u. B.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **46**, 527 (1941).
- Barth*: Die Sulfonamidbehandlung in der Nasen-, Hals- und Ohrenheilkunde (Deutsche Med. Wschr. **423**, 1943).
- Barnet et al.*: Traitement du trachome par un azoïque sulfamide (G. 33). Presse méd. **61** (1941).
- Baumann*: Cibazol (Ciba 3714) in der kinderärztlichen Hauspraxis. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 263.
- Baumgartner, O.*: Über die Appendicitis acuta gangraenosa perforata und ihre Behandlung (Schweiz. Med. Wschr. **128**, 1942).
- Beckermann*: Sulfonamidbehandlung in der inneren Medizin. Klin. Wschr. **1942**, 214.
- Beeson u. Westermann*: Cerebrospinal fever (Brit. Med. Journ. I, 497, 1943).
- Beling*: Amer. J. med. Sci. **53**, 219 (1941).
- Bell*: Treatment of bacillary dysentery with M. & B. 693. Lancet **241**, 101 (1941).
- Bensley*: The toxic effects of sulfanilamide and related compounds. Canad. med. Assoc. J. **42**, 30 (1940).
- Berde u. Nagy*: Behandlung und Heilung des Milzbrandes mit Sulfamethylthiazol (Derm. Wschr. **114**, 272, 1942).
- Berger and Applebaum*: Toxic hepatitis due to sulfanilamide. Report of a fatal case with histopathologic findings in the liver. J. Labor. a. clin. Med. **26**, 785 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **108**, 158 (1941).
- Bertin u. Huriez*: Les Sulfamides en Dermatologie (Masson, Paris 1942).
- Bickel*: [1] La sulfanilamide et ses dérivés en thérapeutique. Lausanne: Payot 1940.
- [2] Les accidents de la chimiothérapie sulfamidée et leur traitement. Schweiz. med. Wschr. **1940**, 453.
- [3] Syndrome de Waterhouse-Friderichsen (septicémie suraiguë avec surrénalite hémorragique et purpura) terminé par la guérison. Rev. méd. Suisse rom. **60**, 1058 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 673 (1941).
- [4] Helvet. med. Acta **11**, 220 (1943).
- et *Bandelier*: Considérations cliniques et recherches expérimentales sur le traitement sulfamidé des brucelloses. Rev. méd. Suisse rom. **61**, 492 (1941).
- u. *Dottrens*: Traitement sulf. des erythrodermes medicamenteuses. (Rev. Med. Suisse Rom. **63**, 119 1943).
- u. *Dubois-Ferrière*: Agramile cytose et traitement sulf. (Rev. Med. Suisse Rom. **63**, 130, 1943).
- et *Guye*: La fièvre d'intolérance au sulfathiazol. Rev. méd. Suisse rom. **61**, 504 (1941).
- et *Mozer*: Endocardite lente et traitement sulfamidé. Rev. méd. Suisse rom. **1941**, H. 8.
- Bierman and Baehr*: The use of physically induced pyrexia and chemotherapy in the treatment of subacute bacterial endocarditis. J. amer. med. Assoc. **116**, 292 (1941).
- Bieter, Baker, Beaton, Shaffer, Seery and Orr*: Nervous injury produced by sulfanilamide and some of its derivatives in the chicken: preliminary report. J. amer. med. Assoc. **116**, 2231 (1941).

- Bingold*: Voraussetzung für eine Therapie bei den septischen Erkrankungen. *Med. Klin.* **1941**, 785.
- Birkhaug*: Sulfapyridine (M. and B. 693) treatment in experimental tuberculosis. *Acta tbc. scand.* (Københ.) **14**, 180 (1940); ref. *Kongreßbl. inn. Med.* **108**, 94 (1941).
- Boak, Charles and Carpenter*: Sulfanilamide fast gonococci. *J. amer. med. Assoc.* **119**, 31 (1942).
- Bonnar*: Sulfapyridin in human anthrax. *Brit. med. J.* **1**, 389 (1940).
- Bosse, Bosse u. Jaeger*: Die örtliche Sulfonamidtherapie (Wissenschaftl. Verlagsanstalt Stuttgart 1943).
- Botteri u. Sokolic*: Unsere Erfahrungen bei der Trachonbehandlung mit Albucid. *Schweiz. med. Wschr.* **1941**, 1215.
- Britton u. Howkins*: (*Lancet* **2**, 718, 1938).
- Brown and Herrel*: Clinical experience with sulfamethylthiazole. *Amer. J. med. Sci.* **200**, 618 (1940).
- Brückner*: Indikationen . . . in der Augenheilkunde (Schweiz. *Med. Wschr.* **644**, 1943).
- Brunner, W.*: [1] Chemotherapie mit Sulfonamidverbindungen unter besonderer Berücksichtigung der chirurg. Infektionen. *Zbl. Chir.* **68**, 482 (1941).
— [2] Über die ersten Versuche der Behandlung chirurg. Infektionen mit Sulfamidothiazol. *Dtsch. Z. Chir.* **255**, 28 (1941).
- *C.*: Die Sulfanilamidtherapie in der Geburtshilfe. *Helvet. med. Acta* **9**, 543 (1942).
- u. *Schlöpfer*: Die lokale Anwendung von Cibazol bei der Versorgung akzidenteller Wunden. *Schweiz. med. Wschr.* **1941**, 213.
- Bruun*: Staphylokokkenmeningitis. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1941**, 695; ref. *Kongreßbl. inn. Med.* **110**, 7 (1942).
- Bullowa*: Voraussetzung der Technik der Pneumoniebehandlung. *Klin. Wschr.* **1936**, 769.
- Burckhardt, J. L.*: Über die Behandlung der Appendicitis acuta mit Cibazol (Schweiz. *Med. Wschr.* **1277**, 1942).
- *W.*: Die perorale Behandlung des Impetigo contagiosa mit Sulfanilamidothiazol. *Schweiz. med. Wschr.* **1941**, 663.
- u. *Fuchs*: Erfahrungen über die Behandlung von Pyodermien mit verschiedenen Sulfonamiden (*Derm. Wschr.* **329**, 1943).
- Bürger u. Zschausch*: Die Sulfonamidbehandlung der lobären Pneumonie. *Dtsch. med. Wschr.* **1943**, 1.
- Bunnet et a.*: *Presse méd.* **61** (1941).
- Bury*: Zur Fleckfiebertherapie mit Sulfonamiden. *Klin. Wschr.* **1942**, 709.
- Cannière, de*: Neue Ergebnisse der Eubasinumbehandlung bei Pneumonie im Kindesalter. *Münch. med. Wschr.* **1941**, 1015.
- Cardozo*: Die Empfindlichkeit von Dysenteriebacillen für Sulfanilamidverbindungen in vitro und in der Klinik. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1941**, 417; ref. *Kongreßbl. inn. Med.* **109**, 187 (1941).
- *Lopez*: Sur le traitement de la dysenterie bacillaire par les Sulfanilamides (Schweiz. *Med. Wschr.* **1474**, 1943).
- Carey*: Meningokokkensepsis mit Waterhouse-Syndrom. *Ann. int. Med.* **13**, 1740 (1940).
- Carpenter, Charles and Allison*: Effect of gradually increased concentrations of sulfathiazole on the gonococcus in vitro. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **48**, 476 (1941).
- Celice et a.*: Sulfamidothiazol (2090 RP), méningococcies et autres infections. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **56**, 443 (1940).
- *Labougle et Isidor*: Sulfamidoprophylaxie de la méningite cerebrospinale. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **56**, 217 (1940).
- Chiray, A. Maschas et Ronault*: Méningite à pneumocoques. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **56**, 291 (1940).
- Christie*: Subacute bacterial endocarditis apparently cured with sulfanilamide. *J. amer. med. Assoc.* **115**, 1357 (1940).
- Christiansen*: *Drug Trade News* **16**, 23 (1941).
- Coggeshall, Maier and Best*: The effectiveness of chemotherapeutic agents in malaria. *J. amer. med. Assoc.* **117**, 1077 (1941).
- Cohn, Steer and Steijo*: Correlation between clinical and in vitro reactions of gonococcus thains to sulfathiazol. *Amer. J. med. Sci.* **203**, 276 (1942).

- Constam*: Sulfanilamidtherapie in einem Fall von Lungenaktinomykose. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 9.
- Conway*: Chemotherapy in management of Ludwigs angina. J. amer. med. Assoc. **118**, 953 (1942).
- Cooper, Merlin and Keller*: Sulfanilamide, sulfapyridine and sulfathiazole and experimental infections in mice due to *Shigella paradysenteriae* Flexner. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **45**, 111 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **109**, 83 (1941).
- *Zucker and Wagoner*: Sulfathiazole for acute, diarrhea and dysentery of infants and children. J. amer. med. Assoc. **117**, 1520 (1941).
- Coste, Gaucher, Morin et Gujot*: Sulfonamidothérapie dans les affections rhumatismales. Ann. Int. Méd. **46**, 128 (1939); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **105**, 147 (1940).
- Cotter, Kirchner and Romano*: Recognition of sulfapyridine-fast pneumococci. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **46**, 241 (1941).
- Craven and o.*: Hemophilus parainfluenzae endocarditis. A report of 2 cases and a review of the literature of the influenzal endocarditis. Amer. Heart J. **19**, 434 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 672 (1941).
- Croisier*: Emploi préventif des sulfamidés dans le traitement de l'avortement. (Schweiz. Med. Wschr. 1465, 1943).
- Dagnini e Cugnini*: Primi tentativi terapeutici con 2 (p-aminofenilsulfonamide) piridina nel tifo e nei paratifi. Bull. Sci. med. **112**, 547 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **108**, 256 (1941).
- Delacheaux et Crausaz*: Quelques remarques au sujet de l'action des sulfanilamides. Helvet-med. Acta **10**, 203 (1943).
- Delafield*: Antiseptic snuffs. Brit. med. J. **1941**.
- Delier*: Rev. Méd. **61**, 492 (1941).
- Detweiler, Kinsey, Brown and Feasby*: Treatment of pneumonia with sulfapyridine. Observations on toxic reactions. Arch. int. Med. **65**, 1144 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **106**, 268 (1941).
- Dickson and o.*: Sulfathiazole for subacute and chronic osteomyelitis. J. amer. med. Assoc. **117**, 1043 (1941).
- Dieckmann*: Über die Behandlung der kruppösen Pneumonie mit Sulfonamidverbindungen (Deutsche Med. Wschr. 725, 1943).
- Dietlen*: Über Lungenentzündungen und ihre Behandlung. Dtsch. Mil.arzt **23** (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 424 (1941).
- Dobson, Holman and Cutting*: Sulfonamide in the therapy of actinomycosis. J. amer. med. Assoc. **116**, 272 (1941).
- Dörffel*: Über die Protosilbehandlung des Milzbrandes. Dtsch. med. Wschr. **1940**, 827.
- Domagk*: [1] Die Grundlagen der Sulfonamidtherapie in der Chirurgie. Chirurg. **19**, 433 (1941).
- [2] Neuere Untersuchungen zur Behandlung der Gasödeminfektionen mit Sulfonamidpräparaten. Klin. Wschr. **1942**, 448.
- u. *Hegler*: Chemotherapie bakterieller Infektionen. Leipzig: Hirzel 1940 u. 1942.
- Domarus*: Die Chemotherapie infektiöser Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1940**, 197.
- Dorling and Eckhoff*: Chemotherapy of abdominal actinomycosis. Lancet **239**, 707 (1940).
- Douthwaite*: Sulfanilamide in typhoid fever. Lancet **236**, 1401 (1939).
- Dowling and Abernethy*: The causes of secondary fever in sulfapyridine-treated pneumonia. Ann. int. Med. **14**, 1815 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **108**, 610 (1941).
- Duzar*: Mschr. Kinderheilk. **87**, 159 (1941).
- Earle*: Further experiences with sulfapyridine in filariasis. Lancet **1941**, 667.
- Eckart*: Ergebnisse der Alucidbehandlung. Z. Hals- usw. Heilk. **1941**, 218.
- Eckstein*: Über die Therapie der Sommerdurchfälle mit Sulfonamiden (Schweiz. Med. Wschr. **1944**, 148).
- Editorials*: Diffusion of sulfonilamides in body fluids. Lancet **1942**, 564, 6193.
- Egglesstone and Weiss*: Urinary tract and sulfonamidtherapy. Amer. J. med. Sci. **202**, 757 (1941).
- Eigler*: Die Wirkung der Sulfonamid bei Krankheiten des Mittelohres und der Nasennebenhöhlen (Münch. Med. Wschr. **1944**, 124).

- Emerson and v. Liere*: Toxic effects of sulfanilamide, sulfapyridine and rhodilone in anoxia. J. Labor. a. clin. Med. **26**, 479 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **108**, 379 (1941).
- Erczy*: Über die spezifische, medikamentöse Behandlung der akuten bacillären Dysenterie. Ref. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 906.
- Fanconi*: [1] Die pseudolulische, subakute hilifugale Bronchopneumonie des heruntergekommenen Kindes. Schweiz. med. Wschr. **1936**, 821.
- [2] Ein Fall von Lungenaktinomykose, geheilt durch protrahierte Sulfonamidtherapie. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 175.
- Die Sulfonamide in der Kinderheilkunde. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 590.
- Feinstone, Wolff, Huntington and Crossley*: Toxicity absorption and chemotherapeutic aetioity of sulfadiazine. Bull. Hopkins Hosp. **67**, 427 (1940).
- Feldman and Hinshaw*: Sulfapyridine in experimental tuberculosis. The pathology of experimental tuberculosis and of apparent toxic changes in guinea pigs treated with sulfapyridine. Amer. Rev. Tbc. **41**, 732 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 113 (1941).
- Feldt*: Die Chemotherapie der Recurrensinfektion mit Gold- und Sulfonamidverbindungen. Klin. Wschr. **1941**, 945.
- Kultur- und Tierversuche mit Sulfonamiden bei Gasoedemerregern. Klin. Wschr. **1943**, 742.
- Felke*: Chemotherapieresistente Gonokokken. Derm. Wschr. **1943**, 321.
- Ferenzi*: Über eine neue Behandlung des Milzbrandes. Dtsch. med. Wschr. **1940**, 435.
- Fiehrer*: Les pneumodies à pneumobacilles de Friedlander. Nouvelle observation. Guérison rapide par le traitement suflamidé. Gaz. Hôp. Paris **1941**, 593.
- Finland, Spring and Lowell*: Immunological studies on patinets with pneumococcic pneumonia treated with sulfapyridine. J. clin. Invest. **19**, 179 (1940).
- Firor and Poth*: Ann. Surg **114**, 663 (1941).
- Fivoli*: Sulfonamidresistente Gonokokkenerkrankungen. Policlinico Sez. pract. **48**, 703 (1941); ref. Dtsch. med. Wschr. **1941**, 1138.
- Flippin, Reinhold and Schwartz*: Sulfapyridine and sulfathiazole therapy in pneumococcic pneumonia. J. amer. med. Assoc. **116**, 683 (1941).
- *Rose, Schwartz and Domm*: Sulfadiazine and sulfathiazole in the treatment of pneumococcic pneumonia. Amer. J. med. Sci. **201**, 585 (1941).
- Follis and Rich*: Furtuer studies on the effect of sulfanilamide on experimental tuberculosis. Bull. Hopkins Hosp. **65**, 466 (1939); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **106**, 376 (1941).
- Forsseil*: Nord. Med. **13**, 409 (1942).
- Frey, W.*: Die Wirkung der Sulfonamide (Demonstr. Kant. Ärztesgesellschaft. Bern 20. III. 1941). Praxis **1941**, 346.
- Friedberg*: Sulfapyridine therapy in lobar pneumonia associated with leukopenia. J. amer. med. Assoc. **116**, 270 (1941).
- Frisk*: [1] Das Verhalten des Sulfapyridins im Blut und Urin bei verschiedenen Krankheiten, besonders bei Lungenentzündung. Nord. Med. **1940**, 1319; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 268 (1941).
- [2] Blood concentration, acetylation and urinary excretion of sulfapyridine and sulfathiazole after various sulfapyridine and sulfathiazole derivatives administered by different routes. Acta med. scand. (Stockh.) **106**, 369, 404 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **108**, 283 (1941).
- Fuhs*: Das Krankheitsbild der Tularämie, seine Erkennung und Behandlung. Ther. Gegenw. **82**, 1 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 568 (1941).
- Gaal*: Die chemotherapeutische Behandlung der akuten Nephritis bei Kindern. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 905.
- Gantenberg*: Ruhr aus dem Polenfeldzug. Stuttgart: Enke 1940; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **106**, 8 (1941).
- Gebauer u. Rating*: Die Behandlung infektiöser Meningitiden mit Sulfanilamiden und Sulfanilamid-Pyridin-Präparaten. Münch. med. Wschr. **1940**, 1293.
- Geel*: Über die Behandlung der Meningitis epidemica mit Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol. Inaug.-Diss. Zürich 1942.
- Gernez et Huriez*: La méningite à bacilles de Pfeiffer. Presse méd. **1940**, 740.
- Geronimo*: Azione della paraminobenzen sulfamide-piridina sul bacillo di Koch „in vitro“ Ann. Ist. Forlanini **5**, 138 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **109**, 397 (1941).

- Gigon*: Eine Beobachtung bei mit Sulfanilamiden behandelten Pneumoniekranken. Schweiz. med. Wschr. **1941**, 142.
- Glanzmann*: Die Chemotherapie der eitrigen Meningitiden im Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 587.
- Glyn, Hughes and Spenge*: Sulfonamide therapy in lupus erythematosus. Brit. med. J. **1941**, 741.
- Gohrbrandt u. Habelmann*: Die Bedeutung des zugrundegehenden körpereigenen Eiweißes bei den Gasoedemen. Ztbl. Chir. **1942**.
- Gounelle, Bohn, Koskas et Marche*: Résultats de l'emploi du 1162 F dans certains cas de dysenterie à bacilles de Flexner. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **56**, 471 (1940).
- et *Marche*: La thérapeutique moderne de la dysenterie bacillaire. Paris méd. **1941**, 339; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **109**, 260 (1941).
- Greeg, Hamburger and Loosli*: J. clin. Invest. **19**, 257 (1940).
- Griener*: Toxische Leberschädigung bei der Behandlung mit Sulfapyridin. Klin. Wschr. **1941**, 97.
- Grob*: Influenzabacillenmeningitis. Inaug.-Diss. Zürich 1942.
- Cibazolenerfolge bei Appendicitis acuta perforativa im Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 604.
- Grumbach*: Der Einfluß der Entdeckung der Sulfanilamide auf unsere chemotherapeutischen Vorstellungen. Praxis **1941**, 315.
- Sulfonamid sensibilisierung eines Stammes von *Streptococcus haemolyticus* (A). Schweiz. Ztschr. für Path. und Bakt. Bd. VI S. 378, **1943**.
- Enterokokkentypisierung. Schweiz. Ztschr. f. Path. und Bakt. Bd. VI, **1943**, 66.
- Serum-, Chemo- und Vakzinetherapie der Colitis ulcerosa. Gastro-Enterologica **1943**, 68, 21.
- u. *Hegglin*: [1] Das Wassermann-positive Lungeninfiltrat. Schweiz. med. Wschr. **1941**, 578.
- — [2] Klinisch-bakteriologische Untersuchungen über die Sulfonamidresistenz der Pneumokokken. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 1369.
- Grupper*: Behandlung des weichen Schankers mit Sulfamid bei 24 Kranken. Rev. franç. Dermat. **1939**, 175.
- Gsell*: [1] Chemotherapie der Infektionskrankheiten durch Sulfanilamidpräparate. Praxis Schweiz. Rundschau f. Medizin **1940**, Nr. 6).
- [2] Chemotherapie akuter Infektionskrankheiten durch Ciba 3714 (Sulfanilamidthiazol). Schweiz. med. Wschr. **1940**, 342.
- [3] Sulfamethylthiazol als Chemotherapeuticum. Dtsch. Arch. klin. Med. **188**, 582 (1942).
- [4] Chemotherapie durch Irgafen. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 692.
- [5] Toxische Polyneuritis durch Sulfamethylthiazol. Schweiz. med. Wschr. **1941**, 1576.
- [6] Grippepneumonien, deren Form und Beziehungen zu den Pneumokokkentypen. Münch. med. Wschr. **1936**, 843.
- [7] Behandlung der epidemischen Poliomyelitis mit Kalium chloricum. Schweiz. med. Wschr. **1940**, 803.
- [8] Die verschiedenen Tonsillitiden und ihre Folgeerkrankungen (Polyarthritiden, Nephritis) als umstrittene Indikationen der Sulfonamidtherapie. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 623.
- [9] Chemotherapie durch Sulfonamide. Klinische Ergebnisse. Helvet. med. Acta **10**, 177 (1943).
- [10] Vom Prontosil zum Elkosin. Schweiz. med. Wschr. **1944**, 1095.
- u. *Engel*: Sulfonamidresistente Pneumonien. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 35.
- Guardavaccaro*: Due casi di pseudomicosi di Castellani osservati nel commissariato dell'Uollo. Jeggü e curati con para aminofenilsolfamide. Riforma med. **1940**; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **105**, 628 (1940).
- Guéniot*: Rev. franç. Gynéc. **1941**, H. 1/2.
- Guillain et Corre*: Un cas de myélite aiguë traitée et guérie par le corps 693 α (p-aminophenylsulfamido) pyridin. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1940**, 730.
- et *Tieffenau*: Bull. Acad. Méd. Paris **1941**.
- Guirdham*: Prontosil in septic parotitis. Brit. med. J. **1**, 997 (1937).
- Hajerland*: Die Sulfonamidbehandlung in der Chirurgie. Klin. Wschr. **1942**, 215.

- Hala*: Effect of sulfapyridine in roundworms in a child with pneumonia. *Indian med. Gaz.* **76**, 8 (1941).
- Hamberger*: Über die Behandlung der Otitis media acuta ect. *Acta otolaryngologica* **46**, Suppl. **1942**.
- Hamburger, Schmidt, Rüegesegger* and o.: Sulfonamide resistance developing during treatment of pneumococcus endocarditis. *J. amer. med. Assoc.* **119**, 5, 409 (1942).
- Harmsen u. Stegler*: Zur Behandlung der malignen Diphtherie, insbesondere der Fleckfieberdiphtherie mit Sulfonamiden. *Deutsche Med. Wschr.* **27**, **1944**.
- Harren*: Beitrag zur Frage der intralumbalen Sulfonamidbehandlung. *Klin. Wschr.* **1943**, 148.
- Hart and Evans*: Ineffectiveness of sulfanilamide in rabies from vaccinated dogs. *J. amer. med. Assoc.* **112**, 731 (1939).
- Hartmann*: Ein Beitrag zur Chemotherapie der Kokkeninfektionen. *Schweiz. med. Wschr.* **1940**, 337.
- Hau*: Albuclid in der Behandlung innerer Krankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Coli- und Streptokokkeninfektionen. *Fortschr. Ther.* **1939**, 583.
- Heggin*: [1] Chemotherapie der Pneumonien. Leipzig: Thieme 1942.
- [2] Über Nebenwirkungen des Sulfapyridins (Erfahrungen der Med. Universitätsklinik Zürich). *Schweiz. med. Wschr.* **1940**, 881.
- [3] Das Wassermann-positive Lungeninfiltrat. *Helvet. med. Acta* **7**, 497 (1941).
- u. *Grumbach*: Das Wassermann-positive Lungeninfiltrat. *Schweiz. med. Wschr.* **1941**, 578.
- u. *Möschlin*: Klin. Erfahrungen mit Diazil. *Schweiz. med. Wschr.* **1944**, 474.
- Hegler*: [1] Behandlung der akuten lobären Pneumonien mit Eubasinum. *Dtsch. med. Wschr.* **1940**, 281.
- [2] Neuzeitliche Chemotherapie bakterieller Infektionen. *Jkurse ärztl. Fortbildg.* **1940**, H. 10; s. auch *Domagk* u. *Hegler*.
- Kritische Wertung der Sulfonamide in der inneren Medizin. *Deutsche Med. Wschr.* **1943**, 390.
- Held, E.*: Chemotherapie der weibl. Gonorrhöe durch Sulfamidothiazol. *Schweiz. med. Wschr.* **1941**, 1270.
- Hellsten*: Halsphlegmoneepidemie mit charakteristischem Krankheitsbild. *Acta oto-laryng.* (Stockh.) **29**, 385 (1941).
- Heubner*: [1] Methämoglobin, Innenkörper der Erythrocyten und Anämie. *Klin. Wschr.* **1941**, 137.
- [2] Heinzsche Körperchen und Blutfarbstoff. *Klin. Wschr.* **1942**, 520.
- Herrell and Brown*: The treatment of septicemia results before and since the advent of sulfamido compounds. *J. amer. med. Assoc.* **116**, 179 (1941).
- Hess*: Die Cibazoltherapie in der Zahnheilkunde. *Schweiz. med. Wschr.* **1943**, 649.
- Hill and Goodwin*: *South. med. J.* **30**, 1170 (1937); s. *Tecoz*: „Prontosil“ in treatment of malaria: report of 100 cases.
- Hinojar u. Corvacho*: Prontosil, das Medikament der Wahl bei Pocken. II. Teil. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **44**, 403 (1940).
- Hodes, Gimbel and Burnett*: Treatment of pneumococcal meningitis with sulfapyridine. *J. amer. med. Assoc.* **113**, 1614 (1939).
- Hogarth*: *Brit. med. J.* **1939**, 718; s. *Tecoz*: Parabenzylaminobenzenesulfonamide in the prevention of measles complications.
- Holländer*: The prognoses of pneumococcal meningitis treated with chemotherapy. *Amer. J. med. Sci.* **203**, 370 (1942).
- Holler*: Zur Klinik des Fleckfiebers. *Med. Klin.* **1941**, 459.
- Hottinger*: Neuere Auffassungen über Epidemiologie und Pathogenese des Scharlachs. *Praxis* **1941**, 664.
- Hsiä*: Chemotherapie der experimentellen Bacillus Friedländer-Infektion mit Sulfanilamidderivaten. *Dtsch. med. Wschr.* **1941**, 324.
- Huber*: Ergänzender Beitrag zur Frage der Dagénan-Komplikationen. *Schweiz. med. Wschr.* **1940**, 884.
- Hüllstrung*: Zur Entstehung von Nervenschädigungen nach Behandlung mit Sulfonamiden. *Arch. f. Dermat.* **182**, 222 (1941).

- Jäckli*: Die Behandlung der Meningitis epidemica mit Sulfanilamidopyridin (Dagénan). Schweiz. med. Wschr. **1940**, 280.
- James*: Excretion of sulfapyridine. Lancet **1940** I, 25; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **104**, 7 (1940).
- Junet et Sciclounoff*: L'utilisation de la sulfapyrine en médecine interne. Schweiz. med. Wschr. **1939**, 781.
- Kaestle*: Zur Behandlung der Parotitis epidemica (Mumps). Münch. med. Wschr. **1940**, 454.
- Karpentier, Charles and Allison*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **48**, 476 (1941).
- Kelson*: s. *Tecoz*.
- Kerger*: Über verschiedene Verlaufsarten des Wolhynischen Fiebers. Dtsch. med. Wschr. **1942**, 814.
- Keyser*: Vergleichende Versuche über Resorption und Ausscheidung von Eubasinum, Albuclid und Clobucid. Klin. Wschr. **1941**, 1267.
- Kimmig*: Die Chemotherapie der Kokkenerkrankungen mit Sulfonamiden. Erg. Hyg. **1941**, 24.
— *J.*: Die p-Aminobenzoesäure und die Wirkung der Sulfonamide. Klin. Wschr. **1943**, 31.
- King and de Rozario*: Chemotherapy in smallpox. J. Army med. Corps **1938**, 404.
- Kinsman, Moore and Harrison*: Sulfapyridine: Studies on absorption and excretion. J. Labor. a. clin. Med. **25**, 1235 (1940).
- Kirby and Rantz*: The treatment of typhoid and dysentery carriers with succinylsulfathiazole. J. amer. med. Assoc. **119**, 615 (1942).
- Kirschner*: Ergebnisse der jüngsten Arbeiten über die erste Behandlung der Wunden. Chirurg **13**, 443 (1941).
- Klotzbücher*: Die Behandlung der mischinfizierten Lungentuberkulose mit Eubasinum. Med. Klin. **1940**, 1364; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **108**, 93 (1941).
- Kneeland and Mulliken*: Antibody formation in cases of lobar pneumonia treated with sulfapyridine. J. clin. Invest. **119**, 307 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 317 (1941).
- Koller*: Beitrag zur Kenntnis der Influenzabacillenmeningitis. Schweiz. med. Wschr. **1938**, 91.
— *Th.*: Die Anwendung von Sulfonamidpräparaten in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 612.
- Kolmer*: Progress in chemotherapy of bacterial and other diseases. With special reference to the prontosil, sulfanilamide and sulfapyridine. Arch. int. Med. **65**, 671 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 64 (1941).
- Konjatzny*: Med. Welt **1941**, 409.
- Kourilsky, Sicard et Barrier*: Etude clinique d'une épidémie hospitalière de dysenterie à bacilles de Flexner. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **57**, 543 (1941).
- Krabbel*: Zur Kenntnis der Pneumokokkenperitonitis. Med. Klin. **1941**, 1105.
- Kristjansen*: Sulfanilamidbehandlung des Schankers und Bubo. Ugeskr. Laeg. **101**, 1109 (1939).
- Krüger*: Sulfonamide an der Front. Deutsche med. Wschr. **1943**, 417.
- Lang*: Zur Sulfonamidtherapie des Ulcus molle und seiner Komplikationen. Dermat. Wschr. **1940**, 763.
- Leach, Faulkner, Duncan, McGinn, Forter and White*: Chemotherapy and heparin in subacute bacterial endocarditis. J. amer. med. Assoc. **117**, 1345 (1941).
- Lennan*: Anaerobic infections of war wounds. Lancet **2**, **1943**, 63.
- Lesné et Ronget*: Sulfamides et les méningites à méningocoques chez l'enfant. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **56**, 214 (1940).
- Liechtman and Bierman*: The treatment of subacute bacterial endocarditis. J. amer. med. Assoc. **116**, 286 (1941).
- Lindner*: Über die Behandlung des Trachoms mit Albuclid. Münch. med. Wschr. **1941**, 543.
- Little, S.*: Nervous and mental effects of the sulfonamides. J. amer. med. Assoc. **119**, 467 (1942).
- Loeffler*: [1] Wirksamkeit verschiedener Sulfanilamidpräparate. Schweiz. med. Wschr. **1941**, 99.
— [2] Therapie bei Sepsis lenta. Schweiz. med. Wschr. **1941**, 1484.
— [3] Dagénan in der Praxis. Schweiz. med. Wschr. **1940**, 307.

- Loeffler*: [4] Zur Sulfanilamidtherapie der Pneumonien (Dagénan und Ciba 3714). Schweiz. med. Wschr. **1940**, 873.
- Die Therapie der Pneumonie mit Sulfanilamid und seinen Derivaten. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 567.
- *Heggin* u. *Maier*: [1] Klinische Erfahrungen bei der Behandlung lobärer Pneumonien mit spezifischem Serum und Sulfapyridin (Dagénan). Schweiz. med. Wschr. **1939**, 617.
- — — [2] Sero- und Chemotherapie der lobären Pneumonien. Helvet. med. Acta **1939**, 558.
- u. *Moser*: Zum Übertragungsmodus des Fleckfiebers. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 755.
- Loeche* u. *Brett*: Neuzeitliche Behandlung der Gonorrhöe. Dtsch. med. Wschr. **1941**, 971.
- Löhlein*: Die Anwendung der Sulfonamide in der Augenheilkunde. Deutsche med. Wschr. **1943**, 420.
- Loeschke*: Tibatinbehandlung der Streptococcus viridans-Sepsis. Med. Klin. **1942**, 13.
- Lohe*: Die kritische Wertung der Sulfonamide in der Dermatologie. Deutsche med. Wschr. **1943**, 394.
- Long*: Clinical use of sulfanilamide and its derivatives in treatment and prophylaxis of certain infections. Bull. New York Akad. Med. **16**, 732 (1940).
- and *Bliss*: The clinical and experimental use of sulfanilamids, sulfapyridine and allied compounds. New York: Mac Millan Comp. 1939.
- *Haviland*, *Edwards* and *Bliss*: The toxic manifestations of sulfanilamide and its derivatives with reference to their importance in the course of therapy. J. amer. med. Assoc. **115**, 365 (1940).
- Loos*: Zur Frage der Kurztherapie der Gonorrhöe mit Fleudron (Cibazol). Dermat. Wschr. **113**, 781 (1941).
- Lorenz*: Trachombehandlung mit Sulfamiden (Albucid). Wien. klin. Wschr. **1941**, 563.
- Loveman* and *Simon*: Erythema nodosum from sulfanilamide. Some experimental aspects. J. Allergy **12**, 28 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **108**, 81 (1941).
- Lüscher, E.*: Die Behandlung mit Sulfonamiden in der Oto-Rhino-Laryngologie. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 1194.
- Die Behandlung mit Sulfonamiden in der Oto-Rhino-Laryngologie. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 619.
- Lundstein* u. *Vermehren*: Untersuchungen über Aufsaugung und Ausscheidung von Sulfapyridin. Ugeskr. Laeg. **1941**, 801; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **110**, 2 (1942).
- Mach*: Les incidents de la thérapeutique sulfamidée. Journée therap. de Genève, Oct. 1943, Presse académique Genève.
- McCammon*: Sulfanilamide in the treatment of smallpox. J. amer. med. Assoc. **112**, 1936 (1939).
- McKelvie*: Erfahrungen mit der Sulfamidtherapie des Trachoms im Sudan. Amer. J. Ophthalm. **3**, 24 (1941).
- MacLead* and *Doddi*: A sulfapyridin fast strain of pneumococcus typ 1. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **41**, 69 (1939).
- McLean*, *Rogers* and *Flemming*: M & B 693 and pneumococci. Lancet **1939** I.
- *Woods* and *Henderson*: Pfeiffer bacillus meningitis; the cure of a case with sulfapyridine. Ann. int. Med. **14**, 331 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **106**, 373 (1941).
- MacLeod* and *Mirick*: Bacteriologic diagnosis of pneumonia in relation to chemotherapy. Amer. J. publ. Health **31**, 34 (1941).
- Mackenzie*: Pfeiffer bacillus meningitis unsuccessfully treated by chemotherapy. Lancet **1940** I, 785.
- Magerl*: Über Fünftagefieber (Wolhynisches Fieber). Symptomatologie und Heilung mit Eubasinum. Klin. Wschr. **1941**, 711.
- Maier* u. *Grumbach*: Immunitätsreaktion ein Maß der Sulfonamiddosierung bei der Pneumonie? Schweiz. med. Wschr. **1942**, 116.
- Major*: The effect of sulfanilamide compounds on endocarditis. Amer. J. med. Sci. **199**, 759 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **106**, 315 (1941).
- Die Anwendung von Sulfathiazol in der Kriegschirurgie. Ztbl. Chir. **69**, **1942**, 1605.
- Mancke*, *Plötner* u. *Siede*: Die Prontosilbehandlung der Cholangitis und ihre experimentelle Grundlage. Münch. med. Wschr. **1939**, 1550.

- Markoff*: Über Veränderungen des Blutes im Verlauf der Therapie mit Sulfonamid. Schweiz. Med. Wschr. **1943**, 656.
- Marquezy, Brumpt et Thomas*: Méningite cerebrospinale, prophylaxie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **56**, 173 (1940).
- Marshall, Bratton, Edwards and Walker*: Sulfanilylguanidine for intestinal infections. Bull. Hopkins Hosp. **68**, 94 (1941).
- *Emerson and Cutting*: Para-aminobenzensulfonamide absorption and excretion. J. amer. med. Assoc. **108**, 953 (1937).
- — — Distribution of sulfonamide in the organism. J. of Pharmacol. **61**, 196 (1937).
- Martin, Fisher and Thompson*: Therapeutic and prophylactic detoxication of sulfonamide, sulfapyridine and sulfathiazole. Arch. int. Med. **1942**, 662.
- Massel and Jones*: New England J. Med. **1938**, 876; s. *Tecoz*.
- Masters*: Two important developments in ophthalmology. J. Indian med. Assoc. **34**, 237 (1941).
- Mauerhofer*: Über Erfahrungen mit Cibazol in der Praxis des Ohren-, Hals- und Nasenarztes. Praxis, Schweiz. Rdsch. Med. **1942**, Nr. 26, 368.
- Mayr*: Z. ärztl. Fortbildg. **38**, 359 (1941).
- Meier, R.*: Chemotherapie durch Sulfonamide, experimentelle Ergebnisse. Helvet. med. Acta **10**, 147 (1943).
- u. *Alleman*: Die „therapeutische Breite“ des Cibazols in Abhängigkeit von Dosisgröße und Dosishäufigkeit. Schweiz. med. Wschr. **1941**, 1518.
- — u. *Merz*: Ciba 3714, ein neues Chemotherapeuticum der Sulfanilamidreihe. Schweiz. med. Wschr. **1940**, 338.
- Meister u. Hestermann*: Zur Frage des Einflusses der Sulfonamide auf die Höhenflugeignung. Klin. Wschr. **1940**, 1080.
- Melton*: Sulfathiazole in treatment of staphylococcal infections. Lancet **240**, 274 (1941).
- Menk*: Kurze Bemerkung zu Versuchen der Eubasinumbehandlung bei Flecktyphus. Klin. Wschr. **1942**, 185.
- Merkelbach*: Kritische Bemerkungen zur Therapie mit Sulfonamiden. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 662.
- Meyer u. Perlmutter*: Aplastic Anemia Due to Sulfathiazole. J. Amer. med. Assoc. **119**, 558 (1942).
- Miescher*: [1] Der heutige Stand der peroralen Chemotherapie der Gonorrhöe auf Grund eigener Erfahrungen (964 Fälle). Zugleich Mitteilung über Erfolge mit den Schweizer Präparaten Ciba 3714 und Cilagen 4. Schweiz. med. Wschr. **1940**, 621.
- [2] Über den heutigen Stand der peroralen Chemotherapie auf Grund eigener Erfahrungen. 2. Mitteilung: „Kurz“- und „Einschlagtherapie“ mit Ciba 3714. Schweiz. med. Wschr. **1940**, 891.
- [3] Zur Cibazol- (Eleudron-) Therapie der Gonorrhöe. Dermat. Wschr. **1942**, 1.
- Der heutige Stand der chemotherap. Behandlung der Gonorrhoe des Mannes. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 633.
- Über Cibazolexantheme und Cibazolfieber. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 521.
- u. *Schnetz*: Der heutige Stand der peroralen Chemotherapie der Gonorrhöe auf Grund eigener Erfahrungen. 3. Mitteilung: Experimentelle Grundlagen der Dosierung mit Ciba 3714 (Cibazol). Schweiz. med. Wschr. **1941**, 175.
- *G.*: Sulfamidoresistenz in der Behandlung der Gonorrhoe. Schweiz. med. Wschr., im Druck 1944; ref. Médecine et Hygiène Nr. 20, **1944**.
- Milbradt*: Zur Sulfonamidbehandlung chron. pyogener Hautprozesse. Derm. Wschr. **1943**, 323.
- Miller and Fell*: Sulfanilamide therapy in actinomycosis. J. amer. med. Assoc. **112**, 731 (1939).
- and *Wray*: Chemotherapy and convalescent serum in poliomyelitis. Lancet **239**, 374 (1940).
- Min-Sen Li*: Studien über den Wirkungsmechanismus des Sulfapyridins einerseits, des Pyrimidons andererseits, bei Infektionskrankheiten. Klin. Wschr. **1941**, 216.
- Mitana*: La nostra esperienza in tema di terapia delle rettiti da virus della malattia di Nicolas e Favre. Dermatologica **82**, 339 (1941).

- Moene*: Nord. Med. (Stockh.) **1940**, 335.
- Moeschlin*: [1] Innenkörperanämie durch Entstehung von Methämoglobin infolge Dagenanwirkung (Sulfapyridin). Schweiz. med. Wschr. **1940**, 786.
- [2] Versuche über die Entstehung von Innenkörpern in Erythrocyten in vivo und in vitro. Fol. haemat. (Lpz.) **65**, 345 (1941).
- [3] Arzneifieber und Schüttelfrost durch Sulfathiazol, Chemospezifität, klinische Erkennung und Vermeidung derselben. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 510.
- Moore and Kinsman*: Sulfapyridine: its absorption and excretion following the several modes of administration. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 563 (1941).
- Müller*: Gyógyászat **1941**, 6.
- Mulder, van den Berg u. Eimers*: Die Entstehung sulfanilamidopyridinfester Pneumokokkenstämme in vivo. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1940**, 923; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **105**, 203 (1940).
- Munk*: Erfahrungen mit Sulfanilamid. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 660 (1941).
- Murray*: Pneumococcal septicaemia with recovery. Brit. med. J. **1941**, 513.
- Nagell*: Über das Vorkommen von Melkerknoten und ihre günstige Beeinflussung durch Sulfonamidverbindungen. Dtsch. Mil.arzt **1941**, 428.
- Nagy*: Unsere Heilversuche an sulfonamidständigen Gonorrhoeerkranken. Dermat. Wschr. **1943**, 507.
- Nathorst*: Grippemeningitis. Ann. paediatr. **157**, 93 (1941).
- Neal, Appelbaum and Jackson*: Sulfapyridine and its sodium salt in the treatment of meningitis due to the pneumococcus and haemophilus influenzae. J. amer. med. Assoc. **115**, 2055 (1940).
- Neff*: Neuere Gesichtspunkte zur Diagnose und Therapie der Pneumokokkenperitonitis. Schweiz. med. Wschr. **1941**, 529.
- Neter*: Survival of pneumococci in empyemic fluid. Effects of sulfapyridine upon their viability. J. inf. Diss. **67**, 84 (1940).
- Nickusch*: Über vergleichende Behandlung der Bacillenruhr. Dtsch. Mil.arzt **6**, 361 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **109**, 486 (1941).
- Nicolai*: Die Wirkung von Sulfathiazol auf künstliches Fieber. Münch. med. Wschr. **1941**, 1084.
- Noon*: Four case of pneumococcal peritonitis. Brit. med. J. **1941**, 724.
- Noone and Kennedy*: Influenzal meningitis, report of 2 cases with recovery (one case complicated by paroxysmal tachycardia). J. amer. med. Assoc. **115**, 2060 (1940).
- Nordmann*: Erfahrungen mit Sulfonamiden in der Chirurgie. Deutsche med. Wschr. **1943**, 413.
- Oberhoff*: Albucidbehandlung des Trachoms. Dtsch. Mil.arzt **1942**, 548.
- Oesterheld*: Die Bestimmung von Ciba 3714 in Harn und anderen Körperflüssigkeiten. Schweiz. med. Wschr. **1940**, 459.
- Opitz u. Hertzberg*: Die Behandlung der Lungenentzündungen im Kindesalter mit Eubasinum. Med. Welt **1941**, Nr. 1.
- Page*: Sulfonamides and enteric fevers. Lancet **242**, 154 (1942).
- Pakenham-Walsh and Rennie*: Sulfathiazole in malaria. Lancet **1940** II, 485; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **110**, 205 (1942).
- Pan and Jary*: Sulfanilamid treatment of chancroid and chancroidal bubo. Dermatologia **81**, 181 (1940).
- Pastinszky*: Über die Behandlung des Ulcus molle durch Sulfanilamide. Münch. med. Wschr. **1940**, 454.
- Patel*: Smallpox and sulfonamide. Indian med. Gaz. **12**, 730 (1940).
- Payne*: Sulfathiazole snuff for diphtheria carriers. Brit. med. J. **1941**, 4182.
- Pechtel*: Eubasinumeffekt bei einem Fall von Wolhynischem Fünftagefieber. Med. Klin. **1940**, 1331.
- Perlmann and Bullowa*: Primary bacillus Friedländer (Klebsiella pneumoniae) pneumonia. Therapy of B. Friedländer B pneumonia. Arch. int. Med. **67**, 907 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **109**, 537 (1941).
- Peterson, Strauss, Taylor and Finland*: Absorption, excretion and distribution of sulfadiazine. Amer. J. med. Sci. **201**, 357 (1941).

- Petren*: Zweijährige Erfahrungen mit der Sulfapyridinbehandlung verschiedener Formen von Pneumonien. Sv. Läkartidn. **1941**, 1101; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **109**, 679 (1941).
- Peyer*: Über die Behandlung des Schweinerotlaufs beim Menschen (Erysipeloid) mit Ciba 3714. Schweiz. med. Wschr. **1941**, 159.
- Pierna*: Sulfanilamide in treatment of smallpox. Rev. españ. Med. **3**, 279 (1939).
- Plügge*: Über zentrale und periphere nervöse Schäden nach Eubasinummedikation. Dtsch. Z. Nervenheilk. **151**, 205 (1940).
- Plummer, Liebmann, Solomon, Kameron, Kalkstein* and *Ensworth*: Chemotherapy versus combined chemotherapy and serum in the treatment of pneumonia. A study of 607 alternated cases. J. amer. med. Assoc. **116**, 2366 (1941).
- Poulsen* u. *Kai Schmih*: Lokale Chemotherapie der Pneumokokkenperitonitis. Ztbl. Chir. **70**, 1399 (1942).
- Poth* and *Knots*: Clinical use of succinylsulfathiazole. Ann. Surg. **44**, 208 (1942).
- *Lee* and *Inui*: Bacteriostatic properties of sulfanilamide and some of its derivatives. Ann. Surg. **44**, 187 (1942).
- Powell* and *Chen*: The action of sulfapyridine. J. of Pharmacol. **67**, 79 (1939); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **104**, 6 (1940).
- Preis*: Disk. bemerkg. Tag. Ungar. Derm. Gesellsch. 1942 (s. Dermat. Wschr. **1943**, 507).
- Pruvost, Hautefeuille* et *Brocard*: Pleurésie purulente à bacilles fusiformes. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1941**, 529.
- Ramel*: Considerations actuels sur la chimiothérapie de la blenorragie masculine. Rev. méd. Suisse rom. **1940**, 602.
- Rammelkamp* and *Jewell*: Comparative in vitro study of various sulfanilamide-derivatives on typhoid-dysentery organisms. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **45**, 169 (1940).
- Randerath*: Die pathologische Anatomie des Fleckfiebers. Med. Klin. **1941**, 462.
- Reid* and o.: Lancet **1938** II.
- Reimann*: Infectious diseases, a review of significant publications in 1940/41. Arch. int. Med. **68**, 325 (1941).
- Reinhold, Flippin, Schwartz* and *Domm*: The absorption, distribution and excretion of sulfadiazine ;n man. Amer. J. med. Sci. **201**, 106 (1941).
- Reuter*: Über das Wolhynische Fieber. Münch. med. Wschr. **1943**, 99.
- Rhoads* and o.: Treatment of pneumococcic meningitis. J. amer. med. Assoc. **115**, 917 (1940).
- Richter*: Über die Anwendung des Cibazols bei der Behandlung periapikaler Infektionen (Granulom). Schweiz. Mtschr. Zahnheilk. **53**, 2 (1943).
- Rieben*: Möglichkeit und Technik der rektalen Therapie mit Sulfonamiden. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 797.
- Robert*: Die Anwendungsmöglichkeiten von Sulfonamidderivaten in der Dermatologie. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 627.
- Rohr*: Die Causytherapie der Bangschen Krankheit. Schweiz. med. Wschr. **1936**, 911.
- Rooyen van, Rhodes* and *Cameron*: Herpes labialis after sulfapyridine and T. A. B. therapy. Brit. med. J. **1941**, 298.
- Rosa*: Ulteriori ricerche sull'azione della paraminofenilsolfamide nell'infezione difterica sperimentale della cavia. Bull. Sci. med. **112**, 95 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **105**, 477 (1940).
- Rossi, E.*: Das Sulfaguaniden in der Behandlung intestinale Affektionen beim Kinde. Schweiz. med. Wschr. **1944**, 279.
- Sadusk, Blake* and *Seymour*: Observations on the absorption, excretion, diffusion and acetylation of sulfathiazole in man. Yale J. Biol. a. Med. **12**, 681 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **106**, 260 (1941).
- and *Nielsen*: Use of sulfathiazole in staphylococcic meningitis with recovery. J. amer. med. Assoc. **116**, 298 (1941).
- and *Tredway*: Observations on the absorption, excretion, diffusion and acetylation of sulfadiazine in man. Yale J. Biol. a. Med. **13**, 539 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **109**, 53 (1941).
- Saile*: Behandlung der Bakterienruhr mit Eubasinum. Dtsch. Mil.arzt **1943**, 104.
- Säker*: [1] Die Behandlung der Meningitis epid. mit Sulfonamiden und Zusatztherapie. Ther. Gegenw. **82**, 116 (1941).

- Säker*: [2] Intralumbale Sulfamidbehandlung der Meningitis? Münch. med. Wschr. **1941**, 938.
 — [3] Zur Pharmakologie des Sulfanilamidpyridins (Eubasinum). Z. klin. Med. **138**, 317 (1940).
 — [4] Intralumbale Sulfonamidbehandlung der Meningitis. Münch. med. Wschr. **1941**, 938.
Sähli: Über die Influenza. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1919**, 1.
Sandegard: „Höfnungsloser“ Fall von abdominalen Aktinomykose. Heilung nach Sulfapyridinbehandlung. Sv. Läkartidn. **1941**, 1961; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **110**, 444 (1942).
Scharpf: Moderne Therapie der Lungenentzündung. Enke 1941.
Schüttenhelm: Sulfonamidtherapie innerer Krankheiten. Klin. Wschr. **1941**, 1232.
Schmidt: Leberfunktionsprüfungen bei Therapie mit Sulfamidkörpern. Klin. Wschr. **1939**, 953.
 — u. *Backi*: Ein Beitrag zur Prontosilbehandlung bei septischen und ähnlichen Erkrankungen. Münch. med. Wschr. **1936**, 2122.
 — *Claugus* and *Starks*: Response of sulfapyridine-fast pneumococci to sulathiazole and sulfamethylthiazole. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **45**, 256 (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **109**, 227 (1941).
Schmith Kai: Exper. studies on the effect of Sulfapyridine on Pneumococci and Gonococci. Kopenhagen 1941.
Schnieper: La chimiothérapie locale par les dérivés sulfamidés et par l'onguent cibazol en particulier. Schweiz. med. Wschr. **1941**, 222.
Schreus: [1] Chemoprophylaxe des Gasbrandes. 2. Mitteilung. Klin. Wschr. **1941**, 529.
 — [2] Chemoprophylaxe des Gasbrandes. 3. Mitteilung. Klin. Wschr. **1941**, 705.
 — *Gahlen* u. *Nürnbergger*: Die Verträglichkeit von Sulfonamidpräparaten unter vermehrter körperlicher Anstrengung. Arch. f. Dermat. **162**, 64 (1941).
Schubert: Ther. Gegenw. **82**, 324 (1941).
Schuchard: Erfahrungen über lokale Sulfonamidtherapie in der Dermatologie. Münch. med. Wschr. Nr. 39, **1942**.
Schürch: Zur Frage der Behandlung der Appendicitis mit Cibazol. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 262.
Schütze: Chemotherapy in plague infection. Lancet **236**, 266 (1939).
Schulz: Sulfonamide in der Gynäkologie. Klin. Wschr. **1942**, 215.
Seid: Meningitis epidemic among navayo Indians. J. amer. med. Assoc. **115**, 923 (1940).
Semadeni: Transitorische Myopie nach Sulfanilamid- und Protosiltabletten. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 827.
Sezary u. a.: Die Wirkung des Sulfamido-Chrysoidins auf das Lymphogranuloma inguinale. Dermat. Wschr. **1942**, 220.
Shank, *Maxwell* and *Bozalis*: Sulfonamides in erysipels. J. amer. med. Assoc. **117**, 2238 (1941).
Siede: Chemotherapeutische Erfolge bei Gallenwegserkrankungen. Klin. Wschr. **1941**, 920.
Sigg: Behandlung des Schweinerotlaufs mit Cibazol und Irgamid. Praxis **1941**, 779.
Simensen: [1] Untersuchungen über das Verhalten des Albucid, Sulfapyridin, Acetylsulfapyridin und Sulfathiazol im Organismus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **87**, 197 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **108**, 557 (1941).
 — [2] Untersuchungen über die Verteilung der Sulfanilamide im Blut. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **12**, 429 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **108**, 558 (1941).
Sinclair: Clinical observations on local use of sulfanilamide in dentistry. J. amer. med. Assoc. **116**, 254 (1941).
Singer: Beitrag zur Behandlung der Pneumokokkenmeningitis. Wien. klin. Wschr. **1941**, 549; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **109**, 489 (1941).
Sirany: Ergebnisse der Insulinumstimmungstherapie sulfonamidresistenter Gonorrhöerkrankungen. Med. Klin. **1941**, 843.
Solomon: Chronic Friedländer infections of the lungs. Report of 17 cases and observations on therapy with sulfapyridine and sulfanilamide. J. amer. med. Assoc. **115**, 1527 (1940).
Stachelin: Über die Behandlung der Pneumonie mit Sulfamidpräparaten. Schweiz. med. Wschr. **1940**, 885.
Stangl: Auffallender Erfolg mit Prontosil rubrum bei Aktinomykose und Tuberkulose der Lunge. Wien. klin. Wschr. **1941**, 568.

- Steele and Gottlieb*: Pneumococcic meningitis and sulfanilamid therapy. Arch. int. Med. **68**, 211 (1941).
- Stern*: J. dent. Res. **20**, 2 (1941).
- Stimson*: Prescription of sulfonamides. J. amer. med. Assoc. **117**, 637 (1941).
- Stone*: Intestinal antiseptics with special reference to sulfanilylguanidine. Ann. Surg. **114**, 670 (1941).
- Stonebunner and Finland*: Proc. Soc. exper. Med. **46**, 83 (1941).
- Storck*: Dermatostomatitis im Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 1102.
- Strauss, Lowell, Taylor and Finland*: Observations on the absorption, excretion and distribution of sulfanilamide, sulfapyridine and sulfamethylthiazole. Ann. int. Med. **14**, 1360 (1941); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **108**, 557 (1941).
- Stryker*: The nature of the renal lesion with sulfapyridine therapy. J. amer. med. Assoc. **114**, 953 (1940).
- Subbacao*: Treatment of typhoid fever by sulfanilamide. Brit. med. J. **1938** II, 638.
- Svartz*: Die Behandlung der chronischen Colitiden. Schweiz. med. Wschr. **1940**, 1197.
- Szüts*: Ultraseptyl, ein äußerst wirksames Mittel gegen Trachom. Budapesti Orv. Ujsag **1941**, Nr. 38.
- Tecoz*: [1] Quelques publications récentes sur les sulfamidés et leurs dérivés. Praxis, Schweiz. Rdsch. Med. **1941**, 623.
- [2] L'emploi de la sulfanilamide chez les enfants. Praxis, Schweiz. Rdsch. Med. **1941**, 668.
- Telegdi*: Die Chemotherapie der Masern, des Scharlachs und der Grippepneumonie. Klin. Wschr. **1942**, 300.
- Thomas*: Treatment of diphtherie carriers with sulfathiazole snuff. Brit. med. J. **1941**, Nr. 4219.
- *France and Reichsman*: The prophylactic use of sulfanilamide in patients susceptible to rheumatic fever. J. amer. med. Assoc. **116**, 551 (1941).
- Thompson and Grenfield*: Chemotherapy in measles and whooping-cough. Prophylaxis and treatment of complications. Lancet **235**, 991 (1938).
- Thomsen*: Über die Wirkung des Sulfanilamids bei infektiöser Mononucleose. Ugeskr. Laeg. **1940**, 779; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **106**, 296 (1941).
- Thjötta*: Nord. Med. **1941**, 285.
- Tixier s. Milian*: Erythrodermie vésiculo-oedémateuse médicamenteuse et biotropisme. Bull. et Mem. Soc. med. Hop. Paris **58**, 405 (1942).
- Tonack*: Zur Prontosiltherapie bei Scharlach. Kinderärztl. Prax. **93** (1940); ref. Kongreßzbl. inn. Med. **104**, 584 (1940).
- Tonnendorf*: Die Erfolge der Sulfonamidtherapie bei der otogenen und rhinogenen Meningitis. Dtsch. med. Wschr. **1942**, 393.
- Toomey and Kimball*: Meningitis caused by streptococcus haemolyticus and treated with sulfanilamide. J. amer. med. Assoc. **112**, 2586 (1939).
- Topping*: Experimental Rocky Mountain spotted fever and endemic typhus treated with prontosil or sulfapyridine. Publ. Health Rep. **1939**, 1143.
- Trachster*: Zur Behandlung der kindlichen Pneumonien mit Sulfanilamidopyridin (Dagénan). Schweiz. med. Wschr. **1940**, 791.
- Ulrich*: Arch. f. Dermat. **182**, 452 (1941).
- Umber*: Disk. Bemerkung (Endocarditis lenta). Deutsche med. Wschr. **1943**, 437.
- Unterberger*: Über Fortschritte in der Meningitisbehandlung. Arch. Ohr- usw. Heilk. **149** (1941).
- Valdes u. Gallaro*: El dia Medico **1941**, 117.
- van de Veer*: Pneumokokkensepsis, geheilt nach Verabfolgung hoher Dagénandosen. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1940**, 5045; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **107**, 522 (1941).
- de Villafane Lastra u. a.*: Semana méd. **1941**, 1073.
- Vischer, A. L.*: Über Dosierung und Verträglichkeit von Sulfanilamidpräparaten im höheren Alter. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 647.
- Vogelius*: Pneumokokkenmeningitis mit spezifischem Serum und Sulfanilamidpräparaten behandelt. Vier Heilungen. Ugeskr. Laeg. **1941**, 633; ref. Kongreßzbl. inn. Med. **110**, 7 (1942).

- Vonkennel* u. *Kimmig*: Versuche und Untersuchungen mit neuen Sulfonamiden. *Klin. Wschr.* **1941**, 2.
- u. *Korth*: Versuche und Untersuchungen mit neuen Sulfonamiden. *Z. klin. Med.* **138**, 695 (1940).
- Zum Problem der sulfonamidresistenten Gonorrhoe. *Klin. Wschr.* **1943**, 302.
- Wagle* and o.: Chemotherapy in plague. *Indian med. Gaz.* **76**, 29 (1941).
- Wagner*: Die Anwendung der Sulfonamide in der Geburtshilfe und Gynäkologie. *Deutsche med. Wschr.* **1943**, 409.
- Walker*: Sulfanilamide in the treatment of actinomycosis. *Lancet* **234**, 1219 (1938).
- Wasserfallen*: Remarque sur le traitement des fistules tuberculeuses surinfectées. *Schweiz. med. Wschr.* **1941**, 159.
- Weersma*: Die Behandlung von Meningokokken- und Pneumokokkenmeningitis mit Dagénan. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1940**, 1610; ref. *Kongreßzbl. inn. Med.* **105**, 528 (1940).
- Wehrlin*: Die Schweinehüterkrankheit. *Erg. inn. Med.* **58**, 352 (1940).
- Wenner, R.*: Ergebnisse der Sulfanilamidtherapie in der Gynäkologie. *Helvet. med. Acta* **9**, 577 (1942).
- Westphal, Charles* and *Carpenter*: *J. Bacter.* **39**, 47 (1940).
- Wilensky*: Value of chemotherapy in treatment of osteomyelitis. *Ann. Surg.* **44**, 234 (1942).
- Williams, Longcope* and *Janeway*: The use of sulfanilamide in the treatment of acute glomerular nephritis. *Amer. J. med. Sci.* **203**, 157 (1942).
- Winzeler*: Erfahrungen mit Cibazol in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Schweiz. med. Wschr.* **1941**, 217.
- Wohlrab*: [1] Experimentelle Chemotherapie des Fleckfiebers. *Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf.* **15** (1940).
- [2] Chemo- und Serotherapieversuche an Flecktyphuskranken. *Klin. Wschr.* **1942**, 455.
- Wood, Barry* and *Long*: Observations upon the experimental and clinical use of sulfapyridine. III. The mechanism of recovery from pneumococcal pneumonia in patients treated with sulfapyridine. *Ann. int. Med.* **13**, 612 (1939); ref. *Kongreßzbl. inn. Med.* **104**, 207 (1940).
- Woods*: The relation of p-aminobenzoic acid of the mechanism of the action of sulfanilamide. *Brit. J. exper. Path.* **21**, 74 (1940); ref. *Kongreßzbl. inn. Med.* **105**, 292 (1940).
- Wuhrmann* u. *Undritz*: Hämatologischer Beitrag zur Wirkungsweise des Sulfanilamidopyridins (Dagénan) bei Pneumonien. *Schweiz. med. Wschr.* **1940**, 96.
- Wyss-Chodat* et *Paillard*: Erythèmes médicamenteux provoqués par la sulfamidopyridine. *Schweiz. med. Wschr.* **1940**, 892.
- Zupuiik*: Fleckfieberbehandlung mit Sulfapyridin. *Med. Klin.* **1942**, 396.

Nachdem nun 6 Jahre verflossen sind seit der Einführung der neueren hochwirksamen Sulfonamidkörper mit dem Sulfapyridin (1938), ist es möglich, auch klinisch über den Wert dieser Chemotherapie ein Urteil abzugeben. Unzählige experimentelle und klinische Arbeiten sind im Anschluß an die grundlegende Entdeckung der Antikokkenwirkung der Sulfonamide durch *Domagk* 1935 und den anschließenden Ausbau des Grundkörpers durch Angliederung verschiedener Ketten erschienen, die dem einzelnen Arzt den Überblick fast unmöglich machen. Heute gestatten aber die mehrjährigen Forschungen nicht nur eine enthusiastische Fanfare für einen nicht bestreitbaren Fortschritt in der Heilkunde auszustoßen, sondern kritische Stellungnahme zu den Grundproblemen der Chemotherapie auch auf Grund der Erfahrungen am Krankenbett zu nehmen. Eine Aufzählung sämtlicher Arbeiten über die Sulfonamidwirkung soll hier nicht erstrebt werden, sondern diese Darstellung bemüht sich, das Ergebnis aus den eigenen klinischen Erhebungen zu ziehen, die wir in der Klinik mit dem Sulfapyridin, dem Sulfathiazol, dem Methylsulfathiazol, dem Irgamid und Irgafen, schließlich mit dem Dimethylsulfapyrimidin (s. *Gsell* 1—4, 10) selbst gesehen haben und die durch die Angaben aus dem Schrifttum ergänzt wurden. Die grundlegenden Änderungen

die die neue Chemotherapie in die Klinik gebracht hat, sollen bearbeitet werden, soweit sie sich aus dem in steter Entwicklung begriffenen Forschungsgebiet bereits herauskristallisieren lassen.

In erster Linie wird der Wirkungsbereich der neuen Chemotherapeutica abgrenzen versucht, in zweiter Linie soll die Wirkungsintensität und damit auch die Gründe evtl. fehlender Wirkung dargelegt werden. Anschließend wird auf die Frage der prophylaktischen Anwendung, der Nebenwirkungen, auf das Verhalten der Sulfonamide im Körper nach Resorption und Ausscheidung eingegangen werden. Für die theoretischen Probleme der Wirkungsart sei auf die zusammenfassenden Arbeiten von *Rolf Meier* und von *Domagk*¹ verwiesen. Dort sind auch die Grundzüge der experimentellen Überprüfungen der Sulfonamide klar gezeichnet, die bewußt hier nicht weiter angeführt werden.

I. Art der optimalen Sulfonamidkörper.

Was die *Art* der am besten zu verwendenden *Sulfonamidkörper* anbetrifft, so haben mehrjähriger Gebrauch und Versuche mit verschiedensten Derivaten zu dem eindeutigen Ergebnis geführt, daß nur wenige Abkömmlinge der Sulfonamide sich bis heute behaupten konnten. Die Forschung ist jetzt an einem gewissen Etappenpunkt angelangt, wo 3 bis 4 verschiedene Sulfanilamid-Derivate als das Optimum dieser chemischen Gruppe anzusehen sind und zwar alle mit fast gleich günstigem Effekt, unterscheidbar bereits nicht mehr durch Wirkungsdifferenzen, sondern durch Art und Stärke der Nebenwirkungen.

Einen Überblick über die wichtigsten Präparate gibt folgende Zusammenstellung. Diese heute meistgebräuchlichen Sulfonamide sind durch Substitution an der Animogruppe des Sulfanilamids gewonnen worden im Gegensatz zu den erstverwendeten Präparaten mit Substitution an der dem Benzolring direkt angegliederten Aminogruppe, wie es unter den neueren Mitteln nur noch das Marfanil zeigt.

Die *heutigen Optimalpräparate*, das Ergebnis gleichgerichteter Arbeit in den verschiedensten Ländern, sind Körper mit Angliederung einer heterozyklischen Gruppe an das Aminobenzolsulfanilamid (mit Ausnahme von Nr. 4), und zwar:

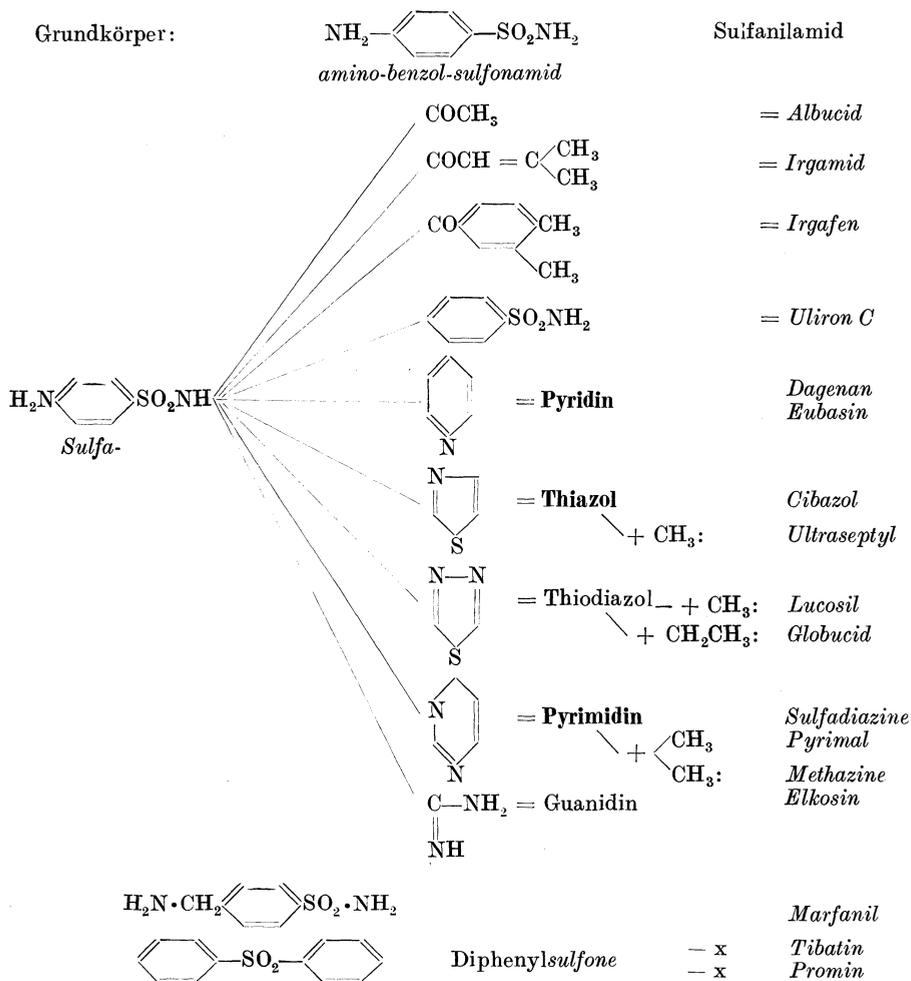
1. **Sulfapyridin** (M u. B 673, Dagéan, Eubasinum), entdeckt durch *Evins* und *Philipp*, eingeführt durch *Whitby* 1938.

2. **Sulfathiazol** (Cibazol, Eleudron, M u. B 760, Thiazamide), entdeckt durch *Hartmann* sowie durch *Foßbinder* 1939 sowie seine Abkömmlinge, das Methylsulfathiazol (Ultraseptyl) und ebenso die

Sulfathiodiazole (Lucocid, Globucid).

3. **Sulfapyrimidin** (Sulfadiazine, Pyrimal), entdeckt durch *Finestone* 1940, dem sich die Dimethylderivate wegen geringerer Nebenwirkungen noch überlegen zeigen (Methazine, Diazil, Elkosin).

4. **Sulfabenzoyldimethyl** (Irgafen, entdeckt durch *Läuger* und *Martin* 1943; es weist wohl eine Benzol- aber keine heterozyklische Gruppe auf und steht gegenüber den ersten 3 Gruppen insofern hinten an, als ihm eine intensive Antigonokokkenwirkung abgeht. Es bewirkt aber einen höheren und länger anhaltenden Blutspiegel, was niedrigere Dosierung erlaubt.



Zu besonderen und umschriebenen Zwecken werden folgende Derivate empfohlen, deren endgültige Beurteilung aber noch nicht möglich ist und die in der Wirkung auf Pneumo-, Meningo- und Gonokokken den erstgenannten sicher hintanstehen:

a) Zur intestinalen Antisepsis: **Sulfaguanidin** und **Succinylsulfathiazol**, beide mit schlechter Resorption vom Magendarmkanal, so daß ein niedriger Blut- und hoher Darm Spiegel entsteht (s. S. 458).

b) Zur Streptokokkenbekämpfung: *Sulfone*, so z. B. **Tibatin** (Galaktosid des 4,4-Diamino-Diphenylsulfon, nur parenteral verwendbar).

c) Zur Anaerobierbekämpfung: **Marfanil**, das eine indirekte Bindung der NH_2 -Gruppe an den Benzolring durch Zwischenschaltung einer CH_2 -Gruppe aufweist.

Die *zuerst entdeckten Präparate* mit Substitution an der kernständigen Amino-gruppe, wie das *Prontosil*, *Rodilone*, *Septacine*, sind wegen wesentlich geringerer Intensität und vermehrten Nebenwirkungen, namentlich aber wegen ungenügendem Effekt bei Pneumo- und Meningokokkenerkrankungen heute *erst in zweiter Linie* zu nennen. Das gleiche gilt auch von den meisten nichtheterocyclischen

Substituenten an der Aminogruppe der Sulfosäure, von denen am bekanntesten die *Acyllderivate* sind, nämlich Sulfacetamid (Albucid) — Sulfacroyl-Dimethyl (Irgamid), beide mit guter Wasserlöslichkeit, ersteres mit ungenügender Antipneumokokkenwirkung, letzteres zwar mit ordentlicher Beeinflussung der Pneumokokken, aber mit nur schwachem Effekt gegen Meningo- und Gonokokken.

Die *drei* erstgenannten *Optimalprodukte* der Sulfonamide sind sich in ihrer Wirksamkeit bei menschlichen Krankheiten praktisch ebenbürtig, so daß *klinisch bestimmte Tests* aufgestellt werden können, die heute ein Chemotherapeuticum der Sulfonamidreihe erfüllen muß, um am Krankenbett verwendet werden zu dürfen. Der *Unterschied* liegt bei diesen Körpern, dem Sulfapyridin, Sulfathiazol und Sulfapyrimidin, bereits nicht mehr in ihrem chemotherapeutischen Effekt, sondern in der *Art und Schwere der Nebenwirkungen* und in der verschiedenen guten Löslichkeit, s. S. 490.

Es ist gut denkbar, daß die nächsten Jahre nochmals einen Schritt vorwärtsdringen, indem sie in noch geringerer Menge wirksame Körper, also quantitativ verbesserte Medikamente oder aber auch noch qualitative Wirkungssteigerung, besonders gegenüber Strepto- und Staphylokokken, bringen werden. Es wird dann eine neue optimale Basis aufgestellt werden müssen nach der *Maxime Vonkennels*: „kleine Dosis — maximale Wirkung“ oder „große Dosis — minimale Nebenwirkung“. Die bis jetzt versuchten Sulfone zeigen keine prinzipiellen Vorteile. Aber auch verbesserte Derivate werden wohl kaum die hauptsächlichsten Eigenschaften der klinischen Wirkungsweise der Sulfonamide im wesentlichen ändern, so daß unsere *heutigen Erkenntnisse* der Sulfonamidtherapie Anspruch auf *allgemeine Geltung* machen können, unabhängig von gewissen quantitativen Wirkungsunterschieden der einzelnen erwähnten und auch heute noch im Versuchsstadium befindlichen Präparate.

II. Wirkungsbereich der Sulfonamide.

Der *Wirkungsbereich*, die Reichweite der Sulfonamidkörper, läßt sich am Krankenbett durch bestimmte *klinische Tests* abgrenzen. Sie umfassen die *obligate Wirkung auf drei verschiedene Kokkenerkrankungen*, nämlich auf die der Pneumo-, Meningo- und Gonokokken. Diese Leiden umschreiben das Hauptindikationsgebiet und können als *erste Krankheitsgruppe mit obligatem Heil-effekt* der neuen Chemotherapie bezeichnet werden. Obligat ist hier nicht in juristischem Sinn als absolut, sondern in biologischer Bewertung als regelmäßig bzw. als über 90proz. aufzufassen, wobei die resistenten Keime im Lauf der Jahre durch rasche Vermehrung bei gleichzeitigem Ausfall der chemosensiblen Stämme (negative Zuchtwahl) ganz in den Vordergrund treten und so auch bei obligater biologischer Wirkung einen Dauererfolg verhindern können. In die *zweite Gruppe* gehören alle häufig oder zum mindesten teilweise beeinflussten Infektionskrankheiten, so daß von einer *fakultativen Wirkung* gesprochen werden kann. Die *dritte Gruppe* mit *negativer Wirkung* läßt oft in den begleitenden Sekundärinfektionen doch noch eine therapeutische Beeinflussung erkennen. Tabelle I gibt den Wirkungsbereich der optimalen Sulfonamide bei den verschiedenen Infektionskrankheiten an.

Tabelle I. Wirkungsbereich der optimalen Sulfonamide.

A. *Obligate Wirkung.*

Pneumokokken-, Meningokokken-, Gonokokkenerkrankungen.

B. *Fakultative Wirkung.*

Streptokokkenerkrankungen	Dysenterie
Staphylokokkenerkrankungen (Erysipel ↔ Sepsis)	Pest
Enterokokkenerkrankungen	Milzbrand
Colierkrankungen	Gasbrand
Brucellaerkrankungen	Aktinomykose
Bac. Friedländer-Erkrankungen	Streptotrichosen
Bac. infl. Pfeiffer-Erkrankungen	Trachom
Ulcus molle	Lymphogranuloma inguinale
Erysipeloid	Pocken

C. *Negative Wirkung.*

Viruskrankheiten:	Typhus abdominalis
Grippe	Paratyphuserkrankungen
Poliomyelitis	Diphtherie
Mononucleosis infectiosa	Tularämie
Herpeskrankheiten	Leptospirosen
Pertussis	Tuberkulose
Masern	Lepra
Rubeola	Spirochätosen
Parotitis epid.	Rickettsiosen
Tollwut	Protozoenkrankheiten

A. *Obligate Sulfonamidwirkung.*

Entsprechend den Unterschieden der drei Krankheitsgruppen der Pneumo-, Meningo- und Gonokokken sind auch die *biologischen Teste* der chemotherapeutischen Wirkung für jede von ihnen verschieden und können scharf umschrieben werden.

I. *Pneumokokkenerkrankungen.*

Für die *Pneumokokkenerkrankungen*, vor allem für die in erster Linie in Frage kommende *Pneumokokkenpneumonie*, gelten zwei charakteristische Eigenschaften der Sulfonamideinwirkung, nämlich: a) prompte Entfieberung innert 24 bis 48 Stunden; b) sofortige Entgiftung innert der gleichen Zeit.

Daß natürlich eine bestimmte Dosierung und damit ein minimaler Blut- und Gewebsspiegel notwendig sein müssen, und daß die Erkrankung nicht bereits so weit fortgeschritten sein darf, daß sie schwere, irreparable Schäden gesetzt hat, sind für den Kliniker selbstverständliche Voraussetzungen. Kenntnis der Normdosierung und Frühdiagnose sind deshalb die Anforderungen der neuen Therapie an den Arzt.

Die Gleichmäßigkeit des Fieberabfalls auf Sulfonamidstoßbehandlung wirkt immer wieder bestechend. Dabei ist eine kritische Entfieberung innert 1—2 Tagen bei frühzeitig einsetzender Behandlung von jedem guten Präparat zu verlangen. Daß dies nicht nur bei Sulfapyridin, sondern auch bei Sulfathiazol zutrifft, belegen Abb. 1 und 2 eindeutig. Für Sulfapyrimidin zeigen Untersuchungen den gleichen Fieberablauf (*Gsell 10, Hegglin und Moeschlin*). Bei lytischem Temperaturabfall müssen wir immer sehr kritisch in der Bewertung als chemothera-

peutischer Effekt bei der akuten Pneumonie sein. Wir dürfen nicht vergessen, daß die spontane Entfieberung schon vom 5. Krankheitstag an vorkommen kann, und daß auch mehr als die Hälfte der Pneumonien normalerweise gut ablaufen, also spontan entfiebern. Manche als Sulfonamideffekt veröffentlichte Fieberkurve hält einer kritischen Beurteilung nicht stand und muß als normaler Temperaturabfall bewertet werden. Die zeitlichen Verhältnisse des Fieberabfalls bei der nicht chemotherapeutisch behandelten Pneumonie haben wir für Lungenentzündungen in den Jahren 1934—1936 in den Züricher Dissertationen von *E. Schmid, Müllly, Andreae* niederlegen lassen.

Die sulfonamidbehandelte Lungenentzündung zeigt nun mehrere wesentliche klinische Merkmale, deren Kenntnis bei der Behandlungsbeurteilung notwendig ist. Die *Sulfonamidwirkung auf die Pneumokokkenpneumonie*

1. ist *unabhängig vom Pneumokokkentypus*. Sämtliche Typen werden beeinflußt, womit die Behandlung gegenüber der typenspezifischen Serumtherapie enorm vereinfacht wird (s. Abb. 1 und 2). Auch die durch ihre Schwere bekannten Pneumonien mit Typ III, die sich der typisch spezifischen Serumtherapie wenig zugänglich erwiesen, sprechen sehr gut an (*Löffler*).

2. betrifft gleichzeitig *croupöse und Bronchopneumonien*, vorausgesetzt natürlich, daß es sich bei den Bronchopneumonien um Pneumokokkenerkrankungen handelt, was längst nicht immer der Fall ist (s. S. 478). Auch posttraumatische und postoperative Pneumonien werden gut beeinflußt (s. Zusammenstellung von *Stoneburner und Finland*);

3. ist *unabhängig vom Lebensalter*. Greisenpneumonien (s. Abb. 3) werden ebensogut beeinflußt wie Kinderlungenentzündungen (s. Abb. 4). Die Mortalität im Greisenalter ist aber wegen der sekundären Schäden und der herabgesetzten Widerstandsfähigkeit begreiflicherweise größer. *Bürger und Zschausch* haben an Hand des großen Leipziger Krankheitsgutes statistisch die günstige Wirkung der Sulfonamide auf sämtliche Lebensstufen nachweisen können. Sie zeigten aber auch den entscheidenden Einfluß der Lebensalter auf die Sterblichkeit an Lungenentzündungen (Letalität unter 40 Jahren 1,5%, über 61 Jahren 21% bei 356 Pneumonien mit Sulfapyridin- oder Globucidbehandlung. Bei 857 Fällen mit Chininbehandlungen war die Letalität bis zum 20. Jahr 2,6%, bis zum 40. Jahr 12,6%, über 61 Jahr 53%, was die Überlegenheit der neuen Chemotherapie drastisch hervorhebt).

4. ist *unabhängig vom Krankheitstag* (s. Abb. 1 bis 4). Der praktische Heil-effekt ist aber um so größer, je früher der Krankheitsbeginn ist. Die Chemotherapie beeinflußt bereits vorhandene stärkere Lungenveränderungen, also vor allem die Fibrinausschwitzung in die Lungenalveolen und toxische Gefäßschädigungen, begreiflicherweise nicht mehr. Die Rückbildung der bei Behandlungsbeginn bereits bestehenden Lungeninfiltrate dauert deshalb gleich lang wie ohne die neue Therapie. Der physikalische und röntgenologische Befund läuft trotz Entfieberung weiter zu Ende, wie auch *Diellen* hervorhob. Früh behandelte Fälle, wo das Lungeninfiltrat im wesentlichen noch aus Ödem und Hyperämie besteht, zeigen dagegen sofortige Resorption innert 1—2 Tagen, also echte Coupierung (Beispiele s. S. 474). Auf den bereits gesetzten Veränderungen vor Therapiebeginn beruht auch die Zunahme der Mortalität bei späterem Einsetzen der Behandlung. Nach *Hegler* starb von 63 am 1. Krankheitstag in

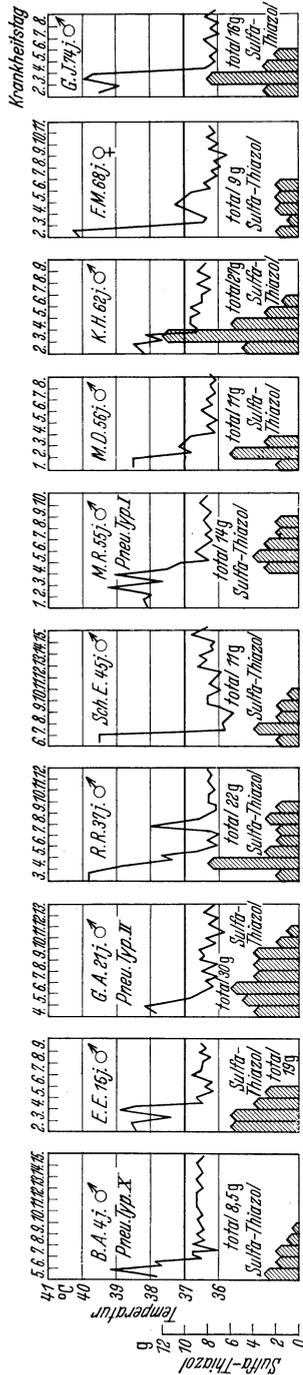


Abb. 1. Fieberverlauf lobärer Pneumonien unter Sulfathiazolbehandlung. Kritische Entfieberung in den verschiedensten Altersstufen.

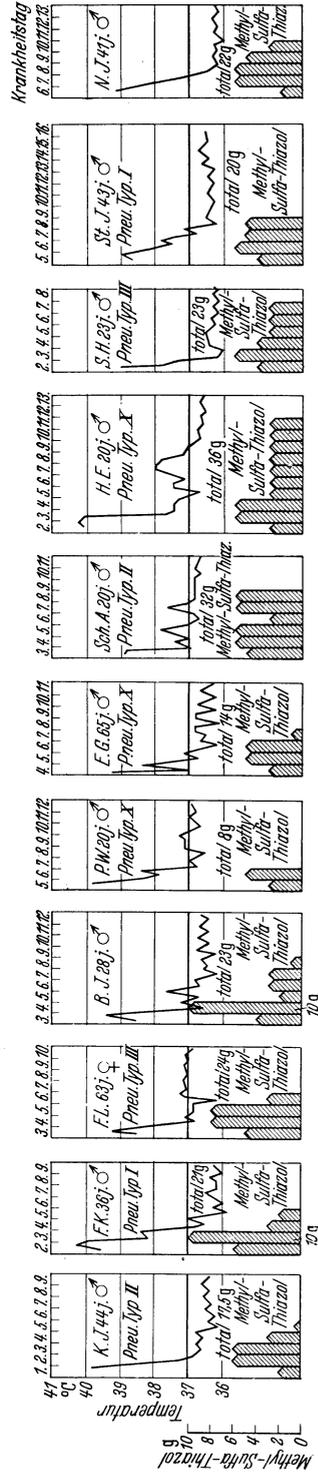


Abb. 2. Fieberverlauf lobärer Pneumonien unter Methylsulfathiazolbehandlung. Kritische Entfieberung bei verschiedensten Pneumokokkentypen.

Sulfapyridinbehandlung gekommenen Kranken keiner, von 463 in den ersten 4 Tagen Aufgenommenen 9, von 287 mit Behandlungsbeginn am 5. Krankheitstag oder später dagegen 30. Daß aber auch bei spätem Therapiebeginn noch Hoffnung auf Erfolg vorhanden ist, beweisen die 2 biliären Pneumonien *Umbers*, die komatös am 9., resp. 10. Krankheitstag eingewiesen wurden und auf i.-v.-Sulfathiazolstoß in 24 bis 48 Stunden entgiftet und entfiebert waren.

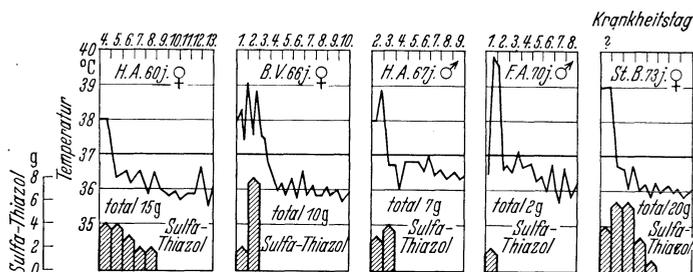


Abb. 3. Fieberverlauf von Bronchopneumonien alter Leute unter Sulfathiazolbehandlung.

5. *setzt die Zahl der Pneumoniekomplikationen stark herab.* Empyembildung ist viel seltener, ebenso Lungenabscesse und sekundäre Metastasen, wodurch die Krankheitsdauer und die Prognose der Lungenentzündungen ganz wesentlich gebessert werden.

Unter unseren 200 Pneumonien (s. S. 483) sahen wir nur 4 Empyeme auftreten, davon 3 unter Irgamidtherapie, wo also das Chemotherapeuticum nicht gleich intensiv wirksam ist wie Sulfapyridin und Sulfathiazol, und ferner einmal bei einem ungenügend vorbehandelten und dann auf Sulfamethylthiazol resistenten Fall. Lungenabscesse und sekundäre Pneumokokkenmetastasen traten in unserem Beobachtungsgut nie auf. Bei hochdosierter Sulfathiazolbehandlung, einsetzend am 1. bis 4. Krankheitstag, kam es nie zu Empyembildung, wie dies auch *Hegglin* für Sulfapyridin angibt.

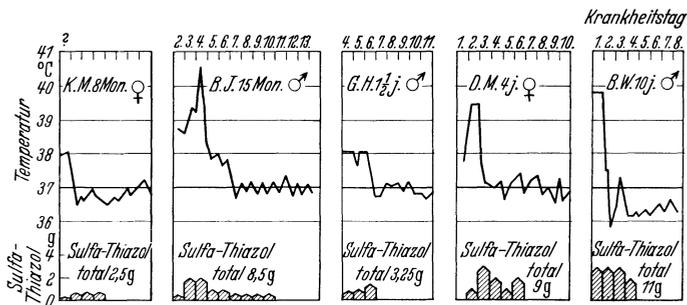


Abb. 4. Fieberverlauf von kindlichen Bronchopneumonien unter Sulfathiazolbehandlung.

6. *behebt die Gefahr der Krisis* und damit der gefährlichen Kreislaufinsuffizienz. Mit dem Fieberabfall durch die Sulfonamidwirkung geht auch die Pulsfrequenz meist parallel zurück, als Folge der Entgiftung. Die früher so gefürchtete Zirkulationsschwäche der Lungenentzündungen kann durch den Wegfall der Pneumonietoxikose verhütet werden. Den völligen Umschwung der Kreislaufbehandlung bei der Pneumonie hat *Hegglin* besonders betont, indem er in über 80% der so behandelten Pneumonien überhaupt von einer Stimulation absehen konnte;

7. weist ferner *neue Besonderheiten* auf, die bei der Pneumonie sonst nicht bekannt waren, so:

a) *Nachfieber*, d. h. kurzdauernde Fiebernachzacken in unmittelbarem Anschluß an die Entfieberung. Sie sind auf kleine Brustfellergüsse oder auf den Entzündungsprozeß im abheilenden Pneumoniegebiet zu beziehen (s. Abb. 5). Wesentlich ist, daß sie keine neue Sulfonamideinnahme verlangen (*Loeffler, Dowling* und *Abernethy, Petren*). Ein gestufter Rückgang mit dem Medikament ist bei den Pneumonien zur Sicherung der Abtötung sämtlicher Bazillen aber angezeigt und kann sich jedoch auf 2—3 Tage beschränken.

b) *Spätfieberzacken*, die erst am 14. bis 18. Tag auftreten. *Gigon* hat darauf hingewiesen und vor frühzeitigem Aufstehen gewarnt. Die genaue Analyse dieser nur sehr selten beobachteten Spätfieberzacken (nicht mehr als 1% der Fälle) wird meist entzündliche oder allergische Nachkrankheiten entdecken, so im folgenden Beispiel von Abb. 6 eine akute Myokarditis.

c) echte *Pneumonierezidive*, deren Häufigkeit auf 4% geschätzt wird (*Hegler, Hegglin*). Unter 200 Pneumonien sahen wir 4 mal Rezidivpneumonien = 2% (s. Abb. 7). Ihr Auftreten erfolgt meist zwischen dem 8. bis 14. Tag nach der Entfieberung. Sie können durch den gleichen Pneumokokkentypus, was mehrheitlich der Fall ist, oder durch einen anderen Typ hervorgerufen werden (*Hegglin*). Bald sind sie im gleichen, bald in einem anderen Lappen lokalisiert. Sie sprechen das ein Mal gut auf neue Sulfonamidtherapie an, das andere Mal dagegen gar nicht, wohl in Abhängigkeit von ihrem Zustandekommen, sei es als Neuinfektion, sei es als Rezidiv infolge ungenügender Immunitätsvorgänge oder unvollständiger Bakterienabtötung.

Die *Resorption* des pneumonischen Infiltrates unter Sulfathiazol und Sulfapyridin ist keineswegs, wie gelegentlich behauptet wird, verzögert. Vergleiche an der Zürcher Klinik ergaben eine Resorption innert 1 bis 3 Wochen in 89,2% gegenüber 70,3% in der vorchemotherapeutischen Zeit (*Löffler*).

Über die *Therapieversager* wird auf S. 474 eingehend eingegangen, auf die Dosierung auf S. 477. Vorzüglich orientiert die Monographie von *Hegglin* über die Chemotherapie der Pneumonien.

Eine Zunahme von sulfonamidrefraktären Lungenentzündungen in den Jahren 1943 und 1944, wie sie bei der Gonorrhoe bemerkt wurde s. S. 439, ist nach unseren und anderen Erfahrungen bestimmt nicht zu sehen gewesen, wie auch unsere guten Erfolge 1943/44 mit Dimethyl-Sulfapyrimidin (*Elkosin, Gsell 10*) und die Statistik von *Löffler* s. S. 484 zeigen.

Von den pneumokokkenbedingten Lungenentzündungen scheinen nur die *primär abszedierenden Bronchopneumonien im Säuglingsalter*, welche schnell zu einem Pyopneumothorax und zum Exitus führen, von vorneherein sulfonamidresistent zu sein. Es liegt dies, gleichwie bei der Pneumokokkenmeningitis der ersten 2 Lebensjahre, nicht an der Chemoresistenz der Bakterien, sondern an der Anergie des Organismus. *Fanconi* glaubt zwar, hier eine gewisse günstige Reaktion auf Sulfonamide in Kombination mit Transfusion und operativer Behandlung sehen zu können.

Die Mehrzahl der sulfonamidresistenten Pneumonien, auf die *Gsell* und *Engel* 1942 zuerst hingewiesen haben, ist nicht pneumokokkenbedingt, worauf auf S. 478 eingegangen wird.

Daß die *chemotherapeutische Entfieberung* keine Pseudokrise und auch keine Unterdrückung der Abwehrreaktion bedeutet, sondern einem *richtigen Über-*

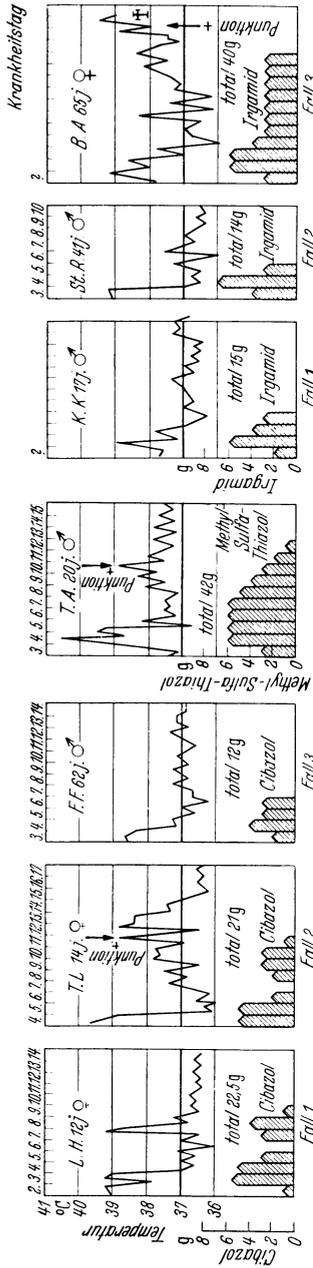


Abb. 5. Nachfieber durch Pleuritis sicca oder exsudativa nach erfolgreicher Chemotherapie von Pneumonien.

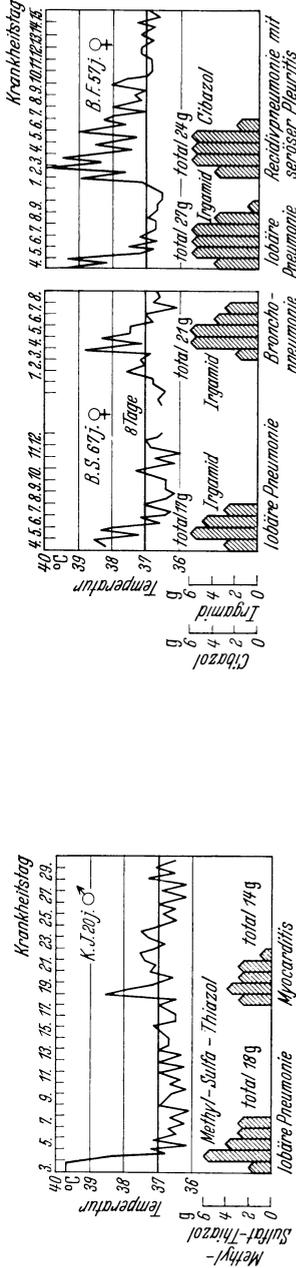


Abb. 6. Spätnachfieber nach erfolgreicher Sulfonamidtherapie einer lobären Pneumonie.

Abb. 7. Pneumonierezidiv nach erfolgreicher Chemotherapie lobärer Lungenerkrankungen.

winden der Krankheit gleichkommt, zeigen feinere Blut- und Stoffwechselanalysen. Die Leukocytenzahlen fallen gleich oder mit der Entfieberung zur Norm ab. Die Linksverschiebung verschwindet, Eosinophile treten auf, und die Lymphocyten steigen bis zum 5. Tag wieder zur Norm an (Wuhrmann und Undritz, Forssel). Die Kochsalzretention hört auf, und wie bei der spontanen Krise tritt eine überschießende NaCl-Ausscheidung im Urin ein (Antopol und Churg). Die Cantha-

ridenblasenreaktion entspricht völlig der natürlichen Krise (*Min Sen-Li*, Köln), übrigens auch bei der chemotherapeutisch behandelten epidemischen Meningitis. Die immunbiologischen Prozesse verlaufen gleich wie bei überstandener Pneumonie (*Callerio*). Die Senkung der Serumlipide während jeder febrilen Pneumonie wird durch die Chemotherapie aufgehoben, durch Sulfathiazol rascher als durch Sulfapyridin (*Stösser*). Die Antikörperbildung, erfaßt in den Agglutininen, tritt wie bei Spontanheilung durchschnittlich nach 7 Tagen auf (*Finland*, *Wood* u. a.), immerhin nach *Meier* und *Grumbach* nur in einem gewissen Prozentsatz. Die Genesung nach Sulfapyridinbehandlung erfolgt sogar meist ohne das Auftreten überschüssiger typenspezifischer Antikörper (*Kneeland* und *Mulliken*).

Der *Rückgang der Letalität* der Lungenentzündungen durch die optimale Sulfonamidtherapie ist aus Tab. 2 und 3 zu ersehen. Ähnliche Zahlen mit einer Senkung der durchschnittlichen Pneumoniesterblichkeit auf nur *rund 5%* sind von zahlreichen Autoren ganz gleich mit Sulfapyridin, Sulfathiazol und Sulfapyrimidin erhalten worden. Wir erwähnen die Zusammenstellung von *Wurm* mit 4742 Sulfapyridinfällen bis April 1941 mit einer Letalität von 5,7%, von

Tabelle 2. Letalität von Lungenentzündungen bei Sulfapyridinbehandlung.

Name	Anzahl	Durchschnittliche Totaldosis g	Letalität %	Zeitschrift
<i>Plummer</i>	152		9	J. amer. med. Assoc. 116 , 2366 (1941)
<i>Flippin</i>	200	25—35	12	J. amer. med. Assoc. 116 , 683 (1941)
<i>Whittemore</i>	92	8	7	J. amer. med. Assoc. 114 , 940 (1940)
<i>Anderson</i>	70		9	Lancet 2 , 776 (1939)
<i>Romcke</i>	342	22	6	Lancet 2 , 778 (1939)
<i>Siclounoff</i>	29		17	Schweiz. med. Wschr. 69 , 781 (1939)
<i>Graham</i>	50	39	6	Canad. med. Assoc. J. 40 , 325 (1939)
<i>Moakins</i>	30	27	3	Canad. med. Assoc. J. 40 , 533 (1939)
<i>Agranat</i>	71	20—25	9	Lancet 1 , 309 (1939)
<i>Evans</i>	100	25	8	Lancet 2 , 14 (1938)
<i>Wiele et al.</i>	77	25	16	Münch. med. Wschr. 87 , 343 (1940)
<i>Riehn</i>	60	25	10	Med. Welt 13 , 1336 (1939)
<i>Hegler</i>	303	15—25	5	Dtsch. med. Wschr. 66 , 281 (1940)
<i>Wildgrube</i>	91	12 u. mehr	12	Med. Welt 14 , 1019 (1940)
<i>Schulz</i>	41	15	10	Fortschr. Ther. 16 , 339 (1940)
<i>Singer</i>	64	4—20	12	Wien. klin. Wschr. 54 , 960 (1941)
<i>Löffler u. Hegglin</i>	359	20 u. mehr	7	Schweiz. med. Wschr. 72 , 7 (1942) u. <i>Hegglin</i> : Chemotherapie. Leipzig: Thieme 1942
<i>Binger</i>	210		7	Münch. med. Wschr. 1941 , 897
<i>Strangmann</i>	69		12	Münch. med. Wschr. 1941 , 983
<i>Koch</i>	112		21	Münch. med. Wschr. 1941 , 986
<i>Kern</i>	117		5	Dtsch. Arch. klin. Med. 186 , 403 (7940)
<i>Jakobi</i>	106		7	Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1940
<i>Alsted u. a.</i>	102	12—15	6	Acta med. scand. (Stockh.) 103 , 83 (1940)
<i>George and o.</i>	50		8	Amer. J. clin. Path. 10 , 97 (1940)
<i>Detweiler and o.</i>	88	22—35	6	Arch. int. Med. 65 , 144 (1940)
<i>Kohlstaedt and o.</i>	50	etwa 20	6	Arch. int. Med. 14 , 129 (1940)
<i>Wolf</i>	80		5	Hippokrates 1940 , 829
<i>Bürger u. Zschausch</i>	356	26—31	6	Dtsch. med. Wschr. 1943 , 1
	3463			

Hegler mit über 1000 Fällen bei rund 4% Letalität, ohne Verwertung der nach dem 7. Tag in Behandlung gekommenen und der innert 24 Stunden nach Einlieferung Gestorbenen, wobei Sulfapyridin, Sulfathiazol und Pyrimal verwendet wurden. Es kann sich hier nicht nur um zufällige Resultate handeln, sondern um einen echten, gesetzmäßigen Heileffekt, der in Anbetracht der sonstigen Letalität der Erwachsenen-Lungenentzündungen zwischen 25 bis 45% als ganz hervorragend zu bezeichnen ist. Daß auch in den jetzigen Statistiken gewisse Unterschiede zwischen 0—10% bestehen, ist auf die uneinheitliche Auslese zurückzuführen, mit Verschiedenheit der Dosierung, des Zeitpunktes des Behandlungsbeginns, des vorbestehenden Gesundheitszustandes, der Lebensalter und auch der Pneumonieform. Daß die Individualstatistik auch die Gründe für das gelegentliche Versagen der Therapie, durchschnittlich 5%, aufdeckt, belegt die Analyse unserer Fälle, die den Ursachen der Sulfonamidresistenz besonders nachgeht und auf S. 484 eingehend behandelt wird.

Tabelle 3. Letalität von Lungenentzündungen bei Sulfathiazolbehandlung.

Name	Anzahl	Durchschnittliche Totaldosis g	Letalität %	Zeitschrift
<i>Gsell, O.</i>	60	31	2	Schweiz. med. Wschr. 70 , 342 (1940)
	51	22	2	Erg. inn. Med. 64 , (1943)
<i>Löffler u. Hegglin</i> .	121		6,7	Schweiz. med. Wschr. 42 , 7 (1942) und <i>Hegglin</i> : Chemotherapie. Leipzig: Thieme 1942
<i>Bickel et Guye</i> . .	21	15—30	5	Rev. méd. Suisse rom. 60 , 399 (1940)
<i>Teitinger et al.</i> .	62	13	2	Med. Klin. 37 , 652 (1941)
	43		5	
<i>Smahel</i>	24	15	0	Čas. lék. česk. 80 , 1485 (1941)
<i>Göpfert</i>	25	30	8	Dtsch. med. Wschr. 67 , 978 (1941)
<i>Schnetz</i>	47		2	Wien. klin. Wschr. 54 , 814 (1941)
<i>Heni u. Hahn</i> . .	18		0	Zbl. inn. Med. 62 , 681 (1941)
<i>Ringl</i>	24		0	Wien. med. Wschr. 91 , 248 (1941)
<i>Grunke</i>	31	33	0	Ther. Gegenw. 82 , 393 (1941)
<i>Plummer</i>	15		0	J. amer. med. Assoc. 116 , 2366 (1941)
<i>Gaisford</i>	3	14,5	0	Lancet 2 , 451 (1940)
<i>Flippin</i>	200	25—35	8	J. amer. med. Assoc. 116 , 686 (1941)
<i>Volini</i>	169		5	J. amer. med. Assoc. 200 , 778 (1940)
<i>Scott</i>	167		3	J. Pediat. 17 , 423 (1940); ref. Mod. Med. 1941
	1081		etwa 5	

Ein wichtiger Vergleich mit der Periode kurz vor Chemotherapie liefert die Statistik der Zürcher Medizinischen Klinik (*Löffler*) mit einer heutigen Letalität von $\frac{1}{6}$ gegenüber zuvor:

Todesfälle

35%	Pneumonien der Jahre 1934 bis 1938 (<i>Gsell/Schmid, Andreae</i>)
6,1%	Pneumonien September 1938 bis September 1941 (<i>Hegglin</i>) 511 Fälle
5,2%	Pneumonien Oktober 1941 bis Januar 1943 (<i>Löffler</i>) 192 Fälle

Auch zeigt die alternierende Behandlung in 2 Krankenhäusern am gleichen Ort den Heileffekt der Sulfonamide: im Winter 1938/39 war die Pneumonieletalität im Krankenhaus S. Georg, Hamburg unter Sulfapyridinbehandlung

4 bis 5%, im nahegelegenen Marien-Krankenhaus, ohne Therapie, 32% (*Hegler*); in Köln, bei abwechselnder Behandlung mit und ohne Sulfonamide, 9%: 15% (*Dieckmann*), wohl Unterdosierung, 15 bis 18 g in 4 Tagen mit verschiedenen Präparaten).

Von den *extrapulmonalen Pneumokokkenerkrankungen* zeigen besonders die prognostisch stets ernstesten Erkrankungen des Bauchfells und der Hirnhäute gute Beeinflussung durch die neue Chemotherapie.

So ist die *Pneumokokkenperitonitis* durch Frühlaparotomie, die die Diagnose erst sicherstellen muß, und sofort anschließend intensive Sulfathiazol- oder Sulfapyridinbehandlung heilbar geworden (*Neff, Noon, Krabbel*).

Auch die *Pneumokokkenmeningitis* ist mehrfach geheilt worden (*Munk, Hodes u. a., Reid u. a., Hegglin, Singer, Weersma, van de Veer, Vogelius, Rhoads, Chiray u. a.*). Nach der Zusammenstellung von *Steele* und *Gottlieb* sind von 69 mit Sulfonamid behandelten Fällen 66,6% geheilt worden.

Nach der von *Holländer* gegebenen Übersicht über 160 Fälle von Pneumokokkenmeningitis ist die früher infauste Prognose (95–100%†) durch die Sulfonamidtherapie entscheidend geändert worden. Die Heilungsziffern steigen bereits mit Sulfonamid (58 Fälle) auf 35,9%, mit Sulfapyridin (48 Fälle) auf 58,5%. Die Prognose ist dann günstig, wenn der Liquor innert 4 Tagen bei Anwendung von Sulfapyridin sterilisiert ist. Heilungsunterschiede je nach Pneumokokkentypus bestehen nicht. Auch bei Serumanwendung läßt sich kein sicherer zusätzlicher Erfolg feststellen (50 Fälle mit Serum und Sulfapyridin: gestorben 29 = 58%).

Für die Säuglinge ist die Pneumokokkenmeningitis, der besonders ernährungsgestörte, konstitutionell abnorme Kinder erliegen, Ausdruck einer allgemeinen Resistenzlosigkeit, so daß bei der ungenügenden Abwehr die Sulfonamidtherapie versagen muß.

Als Dosierung bei Erwachsenen empfiehlt *Bickel* 16 g Sulfathiazol in den ersten 24 Stunden, dann 12 g täglich während der folgenden 5–8 Tage, *Harren* intralumbale Cibazolzugabe 0,2 ccm im Anschluß an die entlastende Liquorpunktion. Mit *Elkosin* 7, dann 6 g täglich, ev. parenteral, sahen wir guten Erfolg.

Wir verloren 3 Fälle bei Kleinkindern, wobei das Versagen der Therapie einmal auf Unterdosierung, sonst aber auf die fehlende individuelle Abwehrleistung bezogen werden muß. So konnten wir bei einem 2jährigen Kind mit Meningitis durch Pneumokokkentyp VI trotz hoher Sulfamethylthiazol- und dann Sulfapyridinbehandlung den tödlichen Ausgang nicht verhindern, trotzdem die experimentelle Nachprüfung des Pneumokokkenstammes gar keine Sulfonamidresistenz zeigte. Der fehlende Heileffekt ist demnach nicht in der Chemotherapie zu suchen, sondern er liegt begründet in der Resistenzlosigkeit dieses schon längere Zeit ernährungsgestörten, abwehrgeschwachten Kindes (s. S. 480).

Kindliche Lipoidnephrosen, aufgefaßt als chronische Pneumokokkeninfektion, sind von *Fanconi* (3 Fälle) erfolgreich mit Cibazol behandelt worden, wobei Oedeme und Albuminurie verschwanden, die Infektanfälligkeit aber vorhanden blieb. Um Rezidive zu verhüten, muß eine prolongierte Chemotherapie vorgenommen werden.

2. Meningokokkenerkrankungen.

Für die Wirkung auf die *Meningokokkenerkrankungen* kann der klinische Test bei der hier am wichtigsten erscheinenden Krankheit, der *epidemischen*

Meningitis, nicht in der Fieberkurve gesucht werden, sondern er liegt in der *Liquorsanierung*. Diese äußert sich

a) im Verschwinden der Meningokokken aus dem Lumbalpunktat innert 24–72 Stunden.

b) im raschen Rückgang der Liquorzellzahl von hohen, unzählbaren Werten auf Zellzahlen unter 1000 innert 4–6 Tagen.

Es ist immer wieder erstaunlich, wie ein trüb-
eitriges Lumbalpunktat innert 3–5 Tagen klar wird
unter Absinken der Zellzahlen auf durchschnittliche
Werte um 500. Abb. 8 zeigt diese Zellverminderung
an Hand unserer ersten 17 mit Sulfathiazol be-
handelten epidemischen Meningitiden überzeugend.

Als weiterer klinischer Test kann auch noch die
Entgiftung angeführt werden, die sich in der Rück-
kehr des oft verlorengegangenen Sensoriums am 3.
bis 4. Behandlungstag erkennen läßt und die die
endgültige Behebung der Lebensgefahr am besten
demonstriert.

Dagegen darf die Fieberkurve und auch der
Rückgang der klinischen meningitischen Symptome
nicht für die Therapiebeurteilung herangezogen
werden, da die Hirnhautentzündung auch nach dem
Absterben der Meningokokken noch weiterbesteht.
Die Fieberkurve fällt meist erst im Laufe einer

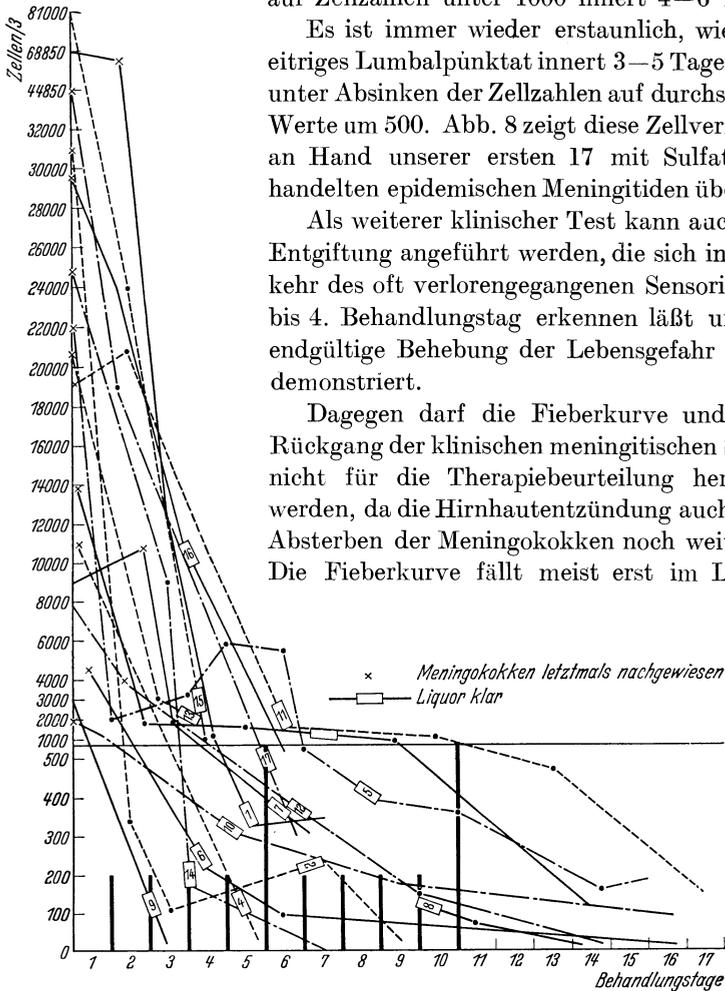


Abb. 8. Meningokokkenmeningitis: Ablauf der Liquorzellzahlen nach Einsetzen der Sulfathiazoltherapie (17 Fälle, alle mit rascher Heilung, siehe Geel).

Woche stufenweise ab, und die meningitischen Zeichen verschwinden anschließend in der 2. bis 4. Woche. Auch die Zellzahlen kehren erst nach einigen Wochen vollständig zur Norm zurück.

Der Fortschritt im Heileffekt der epidemischen Meningitis durch die neuen Sulfonamidkörper zeigt sich eindeutig aus folgender *Letalitätsstatistik*, die von Geel aus dem gesamten Schrifttum bis Herbst 1941 entnommen wurde, wobei noch die Zahlen von Greiner mit 22 durch Sulfathiazol geheilten Fällen hinzugefügt wurden (s. Tab. 4).

Tabelle

Medikament	Gesamtzahl	Zahl der Todesfälle	Letalität %
Prontosil	321	150	47
Uliron	65	28	43
Septazin	19	3	16
Sulfanilamid	318	44	14
Albucid	202	18	9
Sulfapyridin + Sulfamethylthiazol	26	2	8
Sulfapyridin	1190	84	7
Sulfamethylthiazol	170	9	5
Sulfathiazol	174	4	2,3
	2463	342	
<i>Aus tropischen Verhältnissen:</i>			
Sulfanilamid	638	97	15
Sulfapyridin	311	23	7
	949	120	

Für Sulfathiazol beträgt die Letalität noch 2,3%, nach 74 Fällen von *Pulver* 3,8%.

Wenn sich in Zukunft weniger sulfonamidempfindliche Meningokokkenstämme gleich intensiv vermehren, wie es bei den Gonokokken der Fall ist, so wird man eine Zusatztherapie durch Serum zur Steigerung der Abwehrkräfte nicht außer acht lassen. Im Jahr 1944 sprachen unsere epidemischen Meningitiden noch gleich prompt an wie 1940. Nach *Duzar* soll die Kombination von Sulfonamiden und Meningokokkenserum auch auf Stämme, die durch die beiden Mittel einzeln nicht deutlich beeinflußt wurden, günstig wirken.

Rezidive können bei Sulfonamidtherapie vorkommen. Wir sahen sie zweimal bei Behandlung mit Irgamid, dessen bakteriostatische Wirkung auf Meningokokken wohl zu schwach ist. Übergang auf Sulfathiazol brachte in beiden Fällen prompte Heilung. Auch bei *Dagenan* sah *Glanzmann* gelegentlich nach scheinbarer Heilung wieder Meningokokken im Liquor auftreten und die Temperaturen nochmals aufflackern.

Versager bei fudroyanten Fällen, die innert 24 bis 48 Stunden ad exitum kommen, können nicht der Chemotherapie zur Last gelegt werden, da diese hier trotz Frühbehandlung schon zu spät einsetzt. *Verschleppte Fälle* sprechen nach unseren Erfahrungen auch noch gut an, doch sind dann die bereits gesetzten Schäden wie Hirnnervenlähmungen, Taubheit eventuell nicht mehr reparabel. Bei sachgemäßer Behandlung sahen wir gleich wie *Fanconi*, *Glanzmann*, *Pulver* bei Kindern, auch bei Säuglingen, keine Bildung von Hydrozephalus mehr.

Als *Behandlungsweg* kommt die normale perorale Eingabe mit 3 bis 5 tägigem Stoß und Verwendung von 0,1 bis 0,18 g pro kg Körpergewicht wegen Brechneigung und Benommenheit zu Beginn öfters nicht mehr in Betracht. Parenteral wirken die Mittel, gleich dosiert, prompt und werden vorteilhaft auch in Infusionen mitverabfolgt. Die intralumbale Injektion ist von *Säcker*, *Arollt*, *Hegler*, abgelehnt worden, sowohl wegen Hirnhaut- und Nervenschädigungen durch die nicht isotonischen Lösungen, da der Liquor nicht die Verdünnungs- und Pufferungsfähigkeiten des Blutes aufweist, als auch theoretisch, da es sich bei der epidemischen Meningitis um eine Allgemeininfektion und nicht um eine

lokale Hirnhauterkrankung handelt. Bei den neueren gut wasserlöslichen Derivaten sind die Bedenken in bezug auf Toxizität nicht mehr am Platz. Wir haben aber nie zur intralumbalen Injektion Zuflucht nehmen müssen, da die hämatogene Einwirkung stets prompt zustande kam.

Die englische Statistik über 2455 Fälle vom Juni 1939 bis Juni 1941 kommt auf eine Letalität von 9,49% unter Sulfonamidtherapie, wobei die Kombination mit Serum keine bessere Resultate zeigte (*Beeson* und *Westermann*, meist Sulfapyridin). Mit zunehmendem Alter stieg die Letalität von 5,6% zwischen 15 bis 20 Jahren auf 56,6% bei den über 60jährigen, wobei immerhin die Zahl der Fälle im hohen Alter viel geringer ist.

Die Dosierung kann, trotzdem die Konzentration der Sulfonamide im Liquor nur durchschnittlich die Hälfte der Blutwerte beträgt, gleichgehalten werden wie bei der Pneumonie. Die Meningokokken sind als leichter lädierbar als die Pneumokokken anzusehen. So kann die Chemotherapie auch unmittelbar nach dem Verschwinden der Meningokokken aus dem Liquor abgesetzt werden ohne Gefahr eines Rückfalls, d. h. schon am 3. bis 4. Tag. Die Tagesdosen werden bei Säuglingen auf 0,2 g pro kg Körpergewicht, bei Kindern auf 0,15, bei Erwachsenen 0,1 so lange durchgeführt bis die Meningokokken aus dem Liquor verschwinden. Halbe Dosierung wird während 3 bis 4 weiteren Tagen abgeschlossen.

3. Gonokokkenerkrankungen.

Für die Wirkung auf die *Gonokokkenerkrankungen* fällt bei der Hauptkrankheit der Genitalgonorrhöe, d. h. der männlichen Urethritis und der weiblichen Vaginitis und Cervicitis gonorrhoeica, als klinischer Test sowohl der Fieberverlauf wie die Entgiftung weg.

Der klinische Erfolgstest zeigt sich hier durch:

- a) das Verschwinden der Gonokokken im Sekret innert 24—48 Stunden,
- b) das Sistieren des Ausflusses innert 2—3 Tagen.

Gerade die einfach liegende oberflächliche Schleimhauterkrankung der Gonorrhöe erwies sich als besonders geeignet, um die Wirksamkeit der verschiedenen Sulfonamidkörper zu überprüfen, die optimale Dosierung zu gewinnen, die immunbiologischen Verhältnisse und den Mechanismus der Wirkung zu analysieren. Die Wirksamkeit der neuen Sulfonamidderivate zeigte sich in einem Heileffekt von über 90%, bis 98% mit Überlegenheit des Sulfathiazols (*Miescher, Löhe* und *Brett, Loos, Mayer, Schubert*). Es darf dies biologisch als vollkommener, absoluter pharmakotherapeutischer Effekt angesprochen werden. Daß einige wenige Prozent der Gonokokken dieser Therapie widerstehen, spricht nicht dagegen, obschon diese refraktären Stämme für den Dauererfolg schließlich entscheidend sind, indem der Endeffekt der Chemotherapie durch die ständige Vermehrung der sulfonamidresistenten Keime illusorisch wird, siehe unten.

Die Vervollkommnung der Sulfonamidkörper ergab sich aus der Zunahme der Heilungszahlen von rund 50% bei den erstbekannten Derivaten bis 1942 auf rund 95%, wie sie folgende Tabellen 5, 6 und 7 für Albuclid, Sulfapyridin und Sulfathiazol zusammenstellen.

Einen gewissen *Einfluß auf den Heileffekt* hat das *Alter der Infektion*, nicht dagegen Geschlecht und Alter der Patienten. Die beste Heilungsaussicht bietet die zweite Woche. Der Unterschied zu dem etwas geringeren Effekt für ganz

Tabelle 5. Behandlungsergebnisse der Gonorrhöe mit Albucid.

Name	Anzahl	Typische Dosis	Totaldosis	Resultate		
				+	-	
				%	%	
<i>Miescher, G.</i> (9)	28	9, 9, 9, 9, 9, 9, 9 T	31,5 g	78	22	Schweiz. med. Wschr. 70 , 621 (1941)
<i>Aretz, H.</i> . . .	50	10, 10, 10, 10, 10ccm i.v. + 6, 6, 6 T.		88	12	Med. Klin. 36 , 620 (1940)
<i>Marinkovitch</i> .	100	9, 9, 9, 9, 9, 9, 6 T.	30 g	74	26	Lancet 240 , 144 (1941)
<i>Volavsek</i> . . .	353	9, 9, 9, 9, 9, 9, 9 T. + (evtl. + 2.u.3. Stoß)	63 T.	w: 81 m: 72	19 28	Dermat. Wschr. 112 , 41 (1941)
<i>Wilde et al.</i> . .	346	9, 9, 9, 9, 9, 9, 9 T.	63 T.	88	12	Dermat. Wschr. 113 , 881 (1941)
	40	Stoß intravenös		75	25	
<i>Schmidt</i> . . .	(63)	„höchste u. längste Dosis“		93	7	Geburtsh. u. Frauenheilk. 3 , 588 (1941)
<i>Löhe et al.</i> . .	561	15, 12, 9, 9 T.	45 T.	55	45	Dtsch. med. Wschr. 67 , 971 (1941)
	123		63 T.	66	34	
<i>Batchelor</i> . . .	13	15, 12, 9, 6 T.	21 g	31	69	Brit. med. J. 1 , 961 (1940)
<i>Nagell</i>	101	9, 9, 9, 9, 9, 9, 9 T.	63 g	90	10	Med. Welt 13 , 221 (1939)
		9, 9, 9, 9, 9, 9, 9 T.				
<i>Lindemann</i> . . .	34	9, 9, 9, 9, 9 T.	22,5 g	76	54	Dtsch. med. Wschr. 66 , 401 (1940)
<i>Ullrich</i>	m. 47	9, 9, 9, 9, 9, 9, 9 T. (evtl. wiederholt)	31,5 g	70	30	Dermat. Wschr. 109 , 967 (1939)
	w. 9	9, 9, 9, 9, 9, 9, 9 T. (evtl. wiederholt)	31,5 g	56	44	
	m. 61	9, 9, 9, 9, 9, 9, 9 T. (evtl. wiederholt)	31,5 g	90	10	
	w. 16	9, 9, 9, 9, 9, 9, 9 T. (evtl. wiederholt)	31,5 g	57	43	
<i>Loos</i>	m. 43	6, 6, 6 T.; 0 (7Tage); 6, 6, 6 T.	18 g	83	17	Dermat. Wschr. 108 , 509 (1939)
	w. 17	id.	18 g	76	24	
<i>Bruns</i>	m. 28	1. Stoß! Dazu Vor- kur in 8 Fällen		54	46	Med. Welt 13 , 883 (1939)
	w. 17			94	6	
	2050			75,5	24,5	

frische und für ältere Fälle beträgt aber für Sulfapyridin und Sulfathiazol nur ganz wenige Prozente, wie folgende Zahlen von *Miescher* (Tabelle 8) zeigen.

Ungünstig wird das Resultat beeinflusst durch Sulfonamidvorbehandlung mit ungenügender Dosierung, indem die Heilungsziffer nach einmaligem Stoß bei allen nichtvorbehandelten 635 Fällen *Mieschers* 96,6% betrug, bei 92 vorbehandelten Fällen 83,7%.

Rezidive treten gleichwie bei der Chemotherapie der Pneumonien und Anginen in einem kleinen Prozentsatz auf; bei dem Sulfathiazol-Zweitagestoß meist in den ersten 5 Tagen. Frührezidive, nach *Löhe* und *Brett* innert 10 Tage im ganzen 10%, werden durch einen zweiten Stoß meist behoben. Spätrezidive sind viel seltener, 3,5% auf 1100 weibliche Fälle der eben genannten Autoren. Die Rückfälle weisen auf die Notwendigkeit einer sorgfältigen Provokation hin, worin sich sämtliche Venerologen einig sind.

Tabelle 6. Behandlungsergebnisse der Gonorrhöe mit Sulfapyridin.

Name	Anzahl	Typische Dosis	Totaldosis	Resultate		
				+	-	
				%	%	
<i>Miescher, G.</i>	421	7, 7, 6, 6, 5, 5 T.; 1. Stoß	18 g	95	5	Schweiz. med. Wschr. 70 , 621 (1940)
<i>Meier' B.</i>	173	6, 6, 5, 5, 4, 4 T.	15 g	95	5	Dermat. Wschr. 81 , 281 (1940)
<i>Pastinszky</i>	106	6, 6, 6, 6 T.	12 g	88	12	Wien. med. Wschr. 90 , 550 (1940)
<i>Boerlin</i>	110	6, 6, 6, 6, 6 T.	15 g	91	9	Dermat. Wschr. 83 , 33 (1941)
<i>Löhe et al.</i>	520	6, 6, 6, 6, 6 T.	15 g	77	22	Dtsch. med. Wschr. 67 , 971 (1941)
<i>Uhle et. al.</i>	87	6, 6, 6, 6, 6, 6, 6 T.	24 g	92	8	J. amer. med. Assoc. 117 , 247 (1941)
<i>Narbel</i>	171		18	95	5	Vjschr. schweiz. San- offiz. 18 , 59 (1941)
<i>Marinkovitch</i>	100			67	33	Lancet 240 , 144 (1941)
<i>Wilde et al.</i>	40	9, 9, 9 T.	27 T.	93	7	Dermat. Wschr. 113 , 881 (1941)
<i>Greig</i>	252			87	13	Canad. med. Assoc. 44 , 237 (1941)
<i>Mofett</i>	95	4, 4, 4, 4, 4, 4, 4T.	14 g	87	13	Brit. med. J. 1940 II , 8
<i>Mitchell</i>	252	6, 8, 8, 6, 6 T.	17 g	87	13	Canad. med. Assoc. 42 , 533 (1940)
<i>Batchelor</i>	m. 445	3, 3, 3, 3, 3 g (wiederholt)	30 g	47	53	Brit. med. J. 1 , 961 (1940)
	w. 75	3, 3, 1,5, 1,5, 1,5, 1,5, 1,5 (wiederholt)	30 g	47	53	
			27 g	60	40	
<i>Lloyd</i>	80	3, 3, 3, 3, 3, 1,5, 1,5, 1,5, 1,5 g	22,5 g	85	15	Lancet 1938 II , 1160
<i>Prebble</i>	25	6, 6, 6, 6, 6 T. bis 12 Tage	15 bis 36 g	48	52	Lancet 1938 II , 1163
<i>McGregor, Ro- bertson</i>	101		19 g	92	8	Lancet 1938 II , 1463
<i>Bowie</i>	127	3, 3, 3, 3, 3, 1,5, 1,5, 1,5 g	19,5 g	71	29	Brit. med. J. 1 , 711 (1939)
<i>Durel</i>	23	II: 6, 6, 6, 4, 4, 4, 2, 2, 2 T.	18 g	87	13	Presse méd. 1938 , 1571
<i>Fernet</i>	32	6,6,6,4,4,4,2,2T.	18 g	70	30	Presse méd. 1939 , 109
<i>Bruns</i>	52			92	8	Med. Welt 13 , 883 (1939)
	24			100	—	
	3311			87	13	

Seit Sommer 1942 änderten sich die Therapieresultate ganz auffallend und zwar in der Richtung einer zunehmenden *Verschlechterung*. Die erwähnten vereinzelt Versager vermehrten sich 1942 und 1943 progressiv, indem erst der 2- bis 3tägige Stoß nicht mehr die gleiche Zahl von Heilungen brachte und dann auch die Wiederholung erfolglos blieb, bis schließlich sogar die zusätzliche Fiebertherapie nicht mehr imstande war, die Versager zur Heilung zu bringen. Am besten gibt die Statistik von *Miescher* diese Tatsache wieder (Tabelle 8 a).

Tabelle 7. Behandlungsergebnisse der Gonorrhöe mit Sulfathiazol.

Name	Anzahl	Typische Dosis Tablette = 0,5 g	Totaldosis T.	Resultate		
				+	—	
				%	%	
Miescher, G. . .	187	7, 7, 6, 6, 5, 5 T.; 1. Stoß	36	97	3	Schweiz. med. Wschr. 70, 621 (1940)
Hestermann . . .	10	8, 6, 4, 4	22	90	10	Diss. Kiel 1940
Rolli, F. . . .	15	6, 6, 6, 6, 6 T.	30	100	0	Schweiz. med. Wschr. 71, 196 (1941)
Hämel et al. . .	53	8, 6, 4, 4 (+ 1 g par. in 2 Pt.)	22	100	0	Münch. med. Wschr. 88, 179 (1941)
Mitchell	12	6, 8, 8, 6, 6 T. . .	34	92	8	Canad. med. Assoc. J. 42, 533 (1940)
Lloyd	19	8, 8, 8, 8, 8 T.	40	90	10	Lancet 1940 II, 186
Harkness	17	8, 8, 8, 8, 8 T.	40	94	6	Lancet 1940 II, 250
Célice, J. . . .	11	9 g, evtl. + 6 g	18	100	0	Gaz. Hôp. 113, 45 (1940)
Winkler, M. . . .	6	8 T. in 3 Stunden	8	100	0	Dermat. Wschr. 83, 20 (1941)
Ramel, E. . . .	8	12, 12, 12 T.	36	100	0	Dermat. Wschr. 83, 6 (1941)
Klaftenegger, E.	10	6, 6, 6 (opt.)	18	100	0	Wien. med. Wschr. 91, 410 (1941)
Greig et al. . .	120	6, 8, 8, 6, 6	34	92	8	Canad. med. Assoc. J. 44, 237 (1941)
Hamann, H. . .	61	6 T. 6 Tage	36	95	5	Ther. Gegenw. 82, 250 (1941)
	33	1—2mal 8 T.	8—16	100	0	
Decoux et al. . .	86	0,1 g/kg		93	7	Le Scalpel 94, 1039 (1941)
Petrin	102			ausgezeichnet		Münch. med. Wschr. 88, 688 (1941)
Hrad et al. . . .	226	in 3 Tagen 30 T.	30	90	10	Wien. klin. Wschr. 64, 650 (1941)
Krückeberger et al.	112	10, 10 T.	20	100	0	Dermat. Wschr. 113, 593 (1941)
Narbel, F. . . .	329	6, 6, 6, 4, 4, 4, 2, 2, 2 evtl. + Pyrifur (inkl. 2. u. 3. Stoß)	36	100	0	Vjschr. schweiz. San.offiz. 18, 59 (1941)
Wilde et al. . .	105	10, 10, 10 T.	30	88	12	Dermat. Wschr. 113, 881 (1941)
Dahlenburg . . .	28		6—12	97	3	Ther. Gegenw. 82, 215 (1941)
Held, E.	19	7, 7, 6, 6, 5, 5 T. (+ evtl. 12, 12, 8, 8, 4, 4 T.)	36	95	5	Schweiz. med. Wschr. 71, 1270 (1941)
Uhle et al. . . .	55	6, 6, 6, 6, 6, 6, 6 T.	48	96	4	J. amer. med. Assoc. 117, 247 (1941)
Boerlin	58	8, 8 T.	16	96	4	Dermat. Wschr. 83, 33 (1941)
Fletscher	194	8, 8, 8, 8, 8 T. nach 24 Wochen	40	100	0	J. amer. med. Assoc. 117, 1769 (1941)
Schreus	220	9, 9 T.	18	97	3	Dtsch. Mil.arzt 6, 481 (1941)
Schmidt	63	10 T.	10	100	0	Geburtsh. u. Frauenheilk. 3, 588 (1941)
Miescher, G. . .	635	10, 10 T.	20	96	4	Dermat. Wschr. 114, 1 (1942)
Schröder, H. . .	184	10 T.	10	90	10	Diss. Erlangen 1941
Löhe u. Brett . .	w.1100 m. 300	10, 10, z.T. + 10 T. 10, 10, z.T. + 10 T.	20—30 20—30	97 95	3 5	Dermat. Wschr. 114, 41 (1942)
	4378			etwa 96—97	2—5	

Die *Versagergruppe* erwies sich im allgemeinen nicht nur gegenüber Sulfathiazol und gegenüber einem Fieber- + Cibazol Schub resistent, sondern auch gegenüber den andern Sulfonamidderivaten. Die Zahl der völlig resistenten Gonorrhöen ist demnach von 0,6 bis 0,7% im Jahr 1941 auf 21% Ende 1943, d. h. bereits auf 1 von 5 Fällen angestiegen.

Tabelle 8.

Dauer der Go. bei Behandlungsbeginn	Zahl	Heilung nach erstem Stoß	%
1 Woche	196	184	94
2 Wochen	174	173	99,5
3—4 Wochen	125	122	96
5 und mehr Wochen	104	96	91,4

Bei vorbehandelter Gonorrhöe finden sich 1943 30% Versager und nur noch 38,5% prompte Heilung. Wie *Storck* nachwies, ist in Zürich diese Zunahme der Versager nicht in exogenen Faktoren wie Ernährung oder allgemeinem Gesundheitszustand zu suchen, sondern einzig im Auftreten resistenten Gonokokkenstämme. Auf die Ursache dieser Resistenzzunahme wird auf S. 485 näher eingegangen.

Der Sulfonamidtherapie der Gonorrhöe ist demnach wohl der erste gewaltige chemotherapeutische Einbruch in die Front der verbreitetsten Geschlechtskrank-

Tab. 8a. Erfolgsprozente der Gonorrhöebehandlung mit Sulfonamiden an der Dermatologischen Klinik Zürich.

	I Heilung mit Zwei- tagestoß	II Heilung mit 2. Cibazol Schub + Fiebertherapie	III Versager
<i>A. Nicht vorbehandelte Fälle:</i>			
1941 1. Semester	95,7	3,7	0,6
2. Semester	96,0	3,3	0,7
1942 1. Semester	92,9	7,1	0
2. Semester	86,0	8,8	5,2
1943 1. Semester	72,5	18,5	9,0
2. Semester	55,5	23,5	21,0
<i>B. Schon vorbehandelte Fälle:</i>			
1941 1. Semester	93,2	5,6	1,0
2. Semester	94,4	4,9	0,7
1942 1. Semester	84,0	14,2	1,8
2. Semester	70,6	19,8	9,6
1943 1. Semester	62,1	24,9	13,0
2. Semester	38,5	31,5	30,0

heit zuzuschreiben, wobei ihr über 90% der Gonokokkenstämme zum Opfer gefallen sind. Die restlichen, resistenten Fälle sind aber dank ihrer raschen Vermehrung im Begriff, die Front zu behaupten. Die alten lokalen Behandlungsmethoden müssen deshalb wieder herangezogen werden. Ob die durch *Vonkennel* versuchte Maximaldosierung mit dreimal täglich je 10 g Sulfathiazol oder Sulfapyrimidin unter wiederholten Fieberschüben, siehe S. 487 diesen Vorgang noch ändern kann, erscheint kaum wahrscheinlich. Auf alle Fälle sind heute neben

der Sulfonamid-Intensivbehandlung, gefolgt von kombinierter Sulfonamid-Fiebertherapie, sorgfältig durchgeführte Provokationen und genügend lange Überwachung zu fordern. *Hämel* hat nach einer Umfrage bei den führenden deutschen Venereologen Ende 1943 folgende Vorschriften für die Nachbehandlung bei Chemotherapie der Gonorrhöe aufgestellt:

Bei der Gonorrhöe des Mannes werden nach dem Aussetzen der chemotherapeutischen Behandlung etwa 1 Monat lang bei mehrfacher Untersuchung die Absonderungen der Harnröhre, der Fäden des Harns und des Prostatasaftes zu beobachten sein. Frühestens 4 Tage nach Behandlungsende muß eine Provokation nach einem wissenschaftlich anerkannten Verfahren mit anschließenden täglichen Untersuchungen (5 Tage) vorgenommen werden. Bei zweifelhaftem Befund ist Wiederholung der Provokation notwendig. Finden sich in dieser Zeit keine Gonokokken, so wird man den Fall als geheilt ansehen können.

Bei der Gonorrhöe der Frau ist Abkürzung der Beobachtung nach dem augenblicklichen Stande nicht zu verantworten.

Als wissenschaftlich anerkannte Provokationen können heute folgende Verfahren gelten: 1. allgemeine Reizung durch intramuskuläre, intravenöse oder kutane Injektionen spezifischer oder unspezifischer Mittel, 2. örtliche Reizung durch chemische Mittel (z. B. Lugolsche Lösung, Silberpräparate), mechanische Reizung (z. B. Dehnung), Wärmereizung (z. B. Heizsonde, Diathermie, Kurzwellen). Bei der Frau ist auch die Menstruation als eine Art von Provokation aufzufassen, ohne daß jedoch deshalb auf die Vornahme einer andern Provokation verzichtet werden dürfte.

Bei der *weiblichen Gonorrhöe* verschwinden bei gutem Effekt Ausfluß und subjektive Störungen innert 2 bis 4 Tagen. Allgemein wird empfohlen, die Behandlung nicht nur während 1 bis 2 Tagen durchzuführen, sondern einen 3- bis 6tägigen Stoß vorzunehmen (Lit. s. *Held, Wenner*) z. B. 4 Tage lang 5 g oder 2 Tage lang je 6, dann 4, dann 2 g. Gonorrhöe während der Gravidität und während des Wochenbettes wird ebenfalls gut beeinflußt und kann ohne Gefährdung des Kindes während der Laktation durchgeführt werden. Bei komplizierter Gonorrhöe mit Übergreifen auf die Adnexe oder Parametrien sind die Sulfonamide bei frischer Erkrankung erfolgreich und bewirken raschen Fiebrückgang und Verschwinden der Schwellungen. Sobald aber pathologisch-anatomisch stärkere Veränderungen bereits bei Behandlungsbeginn vorliegen, so kann höchstens eine bescheidene Beeinflussung, aber keine Heilung mehr erwartet werden. Chronische Adnextumoren, Pyosalpinx widerstehen der Chemotherapie. Rezidive sind bei allen Gonokokkenerkrankungen nicht so selten und erfordern genaue Nachkontrolle.

Die Bedeutung der Sulfonamide für die weibliche Gonorrhöe ist in ihrem endgültigem Erfolg noch nicht zu übersehen. Die Gefahr der Aszension mit nachfolgendem Tubenverschluß wird gebannt und damit eine der häufigsten Ursachen der Sterilität verhütet. Die chronischen Metritiden und Adnextiden mit langwieriger Krankheitsdauer können vermieden werden und die Möglichkeit einer wirksamen Therapie in Gravidität und Wochenbett ist erstmals vorhanden. *Wagner* hat den Vorteil der Sulfonamidbehandlung der weiblichen Gonorrhöe in folgenden 5 Punkten zusammengefaßt, die aber bei Zunahme der resistenten Stämme wieder eine Änderung erfahren werden:

„1. Wir dürfen nunmehr auf die zeitraubende Lokalbehandlung, die selbst leider so oft die Aszension der Gonorrhöe verschuldet hat, weitgehendst verzichten.

2. Wir können die Gonokokken schnellstens, in wenigen Tagen, ja manchmal wohl in wenigen Stunden unschädlich machen und ihre endgültige Vernichtung erzielen, bevor es noch zur Aszension kommen kann.

3. Noch bei erfolgreicher Aszension ist durch Sofortheilung der eben beginnenden gonorrhöischen Salpingitis die Zerstörung der Tuben als Eileiter und damit die Unfruchtbarkeit zu verhüten, aber eben nur noch in diesem Stadium der Erkrankung.

4. Wir können die wirksame Behandlung der Gonorrhöe rücksichtslos energisch durchführen in Zeiten, in denen die frühere Lokalbehandlung undurchführbar war, wie während der Menstruation, bei der die Gonokokken bekanntlich gerade am häufigsten ascendieren, und können so im Augenblick der höchsten Gefahr noch Rettung bringen.

5. Während der Schwangerschaft, bei der die Lokalbehandlung wie die Hitzebehandlung eine große Gefahr für den Fortgang der Schwangerschaft bedeuten, dürfen wir unbedenklich behandeln.“

Die *Vulvovaginitis gonorrhöica der Kinder*, die früher monatelang Spitalbehandlung notwendig machte, zeigt nach *Fanconi* „wohl die verblüffendste Wirkung der Sulfonamide auf eine Krankheit“. *Löhe* gibt folgende Zahlen an (bis Ende 1942):

	Zahl der Rezidive nach 1 Stoß			Nach 2. Stoß	
	Fälle	Zahl	Heilung %	Zahl	Heilung %
Diseptale	28	8	71,5	4	85,7
Eubasin	16	4	75,3	1	93,8
Eleudron	37	11	70,3	4	89,2

Die *Neugeborenen-Blenorrhöe* zeigt schon nach dem ersten Stoß ein schnelles Versiegen der eitrigen Sekretion, Rückgang der Lid- und Bindehautschwellung, in 1 bis 2 Tagen Verschwinden der Gonokokken und baldige Heilung. Die Behandlung soll peroral erfolgen (Lit. s. *Brückner*). Daß manche Autoren jetzt noch die Proteinkörpertherapie in Form von Milchinjektionen unterstützend daneben anwenden, deutet auch hier auf eine Zunahme resistenter Stämme.

Die *gonorrhöische Arthritis* spricht in ihrer akuten Form gut an, während die chronischen Gelenkentzündungen sich als hartnäckig erweisen, weil es nach *Miescher* bereits zur Umwandlung in eine (rheumatische) Infektarthritis gekommen ist, deren Veränderungen durch Chemotherapie nicht mehr beeinflussbar sind. Auch bei anderen, seltenen extragenitalen Gonokokkenerkrankungen sind die Erfolge wechselnd. Von *Go-Septikämien* konnten *Futscher* und *Scott* nur einen Fall zur Heilung bringen, während andere letal verliefen. Von *Gonokokken-Meningitis* wurde durch *Marvin* und *Wilkinson* eine Heilung durch Sulfonamide mitgeteilt.

B. Fakultative Sulfonamidwirkung.

Neben den drei Kokkenerkrankungen mit obligater Wirkung der Sulfonamidtherapie steht als zweite Gruppe die der häufig, aber längst nicht immer auf die Chemotherapie ansprechenden Infektionskrankheiten, wo *neben der Chemosensibilität der Erreger* verschiedene *Organfaktoren* eine ausschlaggebende Rolle spielen, so daß nur mehr von einer fakultativen Sulfonamidwirkung gesprochen werden kann. Die Behandlung durch Sulfonamidkörper ist bei diesen Infektionen angezeigt, die Erfolge sind aber wechselnd, bald vorzüglich, bald fraglich, bald aber auch fehlend. Am besten sind die Wirkungsbedingungen bei den Strepto- und Staphylokokkenerkrankungen, bei denen *Domagk* 1935 zuerst die neue Therapie anwandte, zu erkennen, wobei auch verständlich wird, daß kli-

nische Teste der Wirksamkeit hier nicht mehr wie bei der obligaten Gruppe aufgestellt werden können.

1. Strepto- und Staphylokokkenerkrankungen. Die Erfolge der Chemotherapie mit den heutigen Optimalpräparaten hängen hier im wesentlichen von *zwei Organfaktoren* ab, die schon nach der Diagnosestellung die Aussichten einer Sulfonamidtherapie ziemlich genau beurteilen lassen.

Der erste Faktor liegt in der *Organlokalisierung* der Erkrankung, indem der Heileffekt von der direkten Sulfonamidzufuhr entweder durch den Blutstrom oder durch äußere Anwendung abhängt. Die Wirkung ist an Orten mit *guter Durchblutung* viel *besser*, so z. B. in der Haut beim Erysipel, in den Hirnhäuten bei Streptokokkenmeningitis, als bei Infektherden in schlecht durchbluteten Stellen, so z. B. in den Blutgerinnseln der Beckenvenen, unter den Thromben des Endokards oder in blutleeren Nekroseherden. In Abscesse, Infarkte, in abgekapselte Eiterhöhlen können die Sulfonamide von der Blutbahn her nicht genügend konzentriert zukommen und von vornherein nicht wirksam werden. Günstig ist dagegen der Infekt wieder bei den von außen, also lokal durch Pulver oder Lösungen zugänglichen Stellen der Haut und Schleimhäute, so auch bei oberflächlichen Wunden.

Der zweite Faktor liegt in der vorbestehenden *Abwehrlage des Organismus*, also im Zustand der *Pathergie* nach *Roeßle*. Daß diese ganz verschiedene Reaktionen auf den Kokkeninfekt bedingt, zeigen sowohl die Gegensätze der Sepsis acuta und der Lentasepsis, der lokalisierten Wundeiterung und der lymphangitischen Wundinfektion. Die konstitutionelle Grundlage läßt sich oft, aber nicht immer, schon bei Behandlungsbeginn einschätzen und gestattet die Hoffnungen auf den Sulfonamid-Heileffekt am Krankenbett schon von vornherein zu differenzieren.

Daß neben dem Wirtskörper auch *Bakterieneigenschaften* für die Sulfonamidwirkung bei diesen Kokken und bei den Erregern der Erkrankungen aus der fakultativen Gruppe wesentlich mitspielen, nämlich Virulenz und wohl auch Typus mit verschiedener Chemosensibilität, muß nach den experimentellen Untersuchungen angenommen werden, ist aber am Krankenbett schwer zu beweisen und vor allem nicht vorauszusehen. Für das praktische Vorgehen ist deshalb dieser Faktor hintanzustellen. Da aber auch die Zahl der Bakterien eine Rolle spielt, ist auch für diese Gruppe die Frühbehandlung zu postulieren.

Für die einzelnen Strepto- und Staphylokokkenerkrankungen ergeben sich demnach ganz verschiedene Heilungsaussichten durch die Chemotherapie, die am meisten mit der Durchblutungsstärke des Krankheitsherdes zusammenhängen, was sich bei der Durchsicht der einzelnen Krankheitsgruppen bestätigt.

a) Das Erysipel ist der Prototyp der gut ansprechenden Kokkenerkrankungen. Auch wenn wir wissen, daß diese Unterhautentzündungen vom Körper ohne besondere Behandlung oft innert 4—7 Tagen überwunden werden und spontan kritisch entfiebern, so lassen Serienvergleiche mit größeren Statistiken und genaue Beobachtungen gefährlicher Erysipel bei alten Leuten keine Zweifel über die vorzügliche coupierende Wirkung der Sulfonamidbehandlung. Im Gegensatz zu den Kokkenerkrankungen der obligaten Gruppe sind auch hier die älteren Sulfonamidkörper, wie Prontosil, Sulfanilamid bereits gut wirksam, sofern sie hochdosiert werden. Die Letalität ohne und mit Prontosilbehandlung

ist nach der Weltliteratur etwa 9,7 : 2,8% (Haferland 1942). Nach unseren Erfahrungen (40 Fälle mit prompter Entfieberung) bietet auch hier die Stoßtherapie mit den neuen Präparaten die beste Heilungsaussicht. Abb. 9 zeigt den regelmäßigen kritischen Fieberabfall innert 24 bis 48 Stunden nach Sulfathiazoldarreichung. Unsere Vergleiche zwischen Prontosil, Irgamid, Irgafen, Sulfathiazol, Methylsulfathiazol und Dimethylsulfapyrimidin ergaben gleich vorzügliche Wirkungen der vier zuletzt genannten Präparate, während die ersten beiden nicht die gleich-rasche und regelmäßige Entfieberung bewirkten. Rezidive kommen vor, namentlich wenn die Behandlung nach einem 2- bis 3tägigem Stoß abgeschlossen wird; sie sind aber nicht häufig. Wunderysipele außerhalb des Gesichts, namentlich bei *Ulcus cruris*, sahen wir auch gut reagieren. Sie zeigen aber nach verschiedenen Autoren doch weniger sicheren Effekt oder gar negative Wirkung, wie in Fällen von gangränösen Unterschenkelerysipelen (Robert) und in den seltenen malignen Staphylokokkenerysipelen (Orsos). Scharowsky betonte, daß Frühbehandlung notwendig sei und daß nach 2 bis 3 Tagen einer sichere Wirkung nicht mehr erwartet werden könne (Lit. s. Robert).

An Hand einer Statistik von 165 Fällen weisen Shank u. a. darauf hin, daß in keinem ihrer 160 erfolgreich behandelten Fälle einer Weiterausbreitung des Erysipels nach 36 Stunden zu sehen war, und daß 90,3% aller Fälle innert 48 Stunden entfiebert waren, 56% bereits in 24 Stunden.

Ein richtiger Heilerfolg muß diese sofortige Entgiftung und Entfieberung zeigen meist innert 24 bis 36 Stunden, spätestens bis 48 Stunden, gleichzeitig mit Abstoppen der Erysipelausbreitung. Nachher erfolgender, eventuell lytischer Fieberabfall zeigt entweder eine ungenügende Dosierung an oder spontane Abheilung. Die Abkürzung der Krankheitsdauer, die Vermeidung der bei Kleinkindern und alten Leuten immer zu befürchtenden Komplikationen sind weitere, statistisch nicht leicht erfaßbare Erfolgszeichen der Chemotherapie, die am Krankenbett aber sehr deutlich in Erscheinung treten.

b) Strepto- und Staphylokokkenkrankungen der Haut sind nur dann zu beeinflussen, wenn es sich um oberflächliche Erkrankungen handelt, die von außen

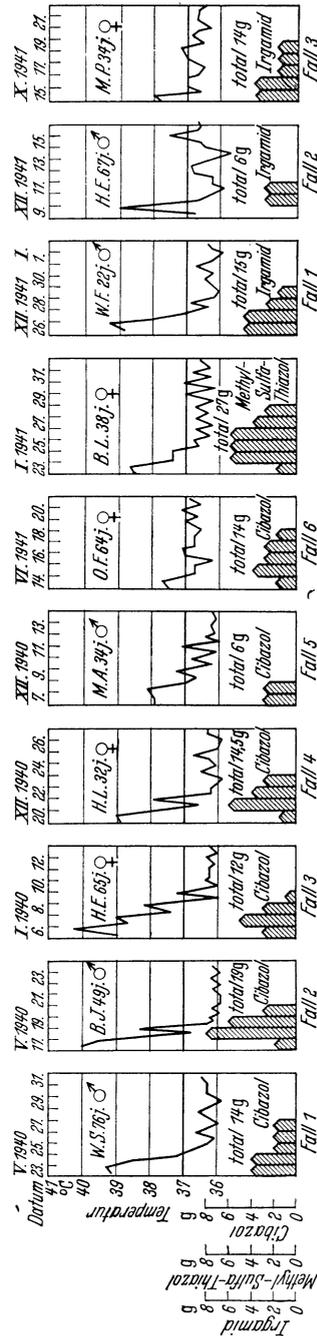


Abb. 9. Fieberverlauf von Erysipel unter Sulfonamidthherapie. Prompte Entfieberung in allen Altersstufen.

durch Pulver oder Salbenpräparate oder dann vom Blutweg her frei zugänglich sind, so bei Impetigo, Sykosis, Follikulitis, Ulcerationen. Daß Sulfonamide von der Haut aus resorbiert werden, haben uns fortlaufende Urinkontrollen bewiesen. Sobald aber Abkapselung der Kokkeninfektion durch dichten Entzündungswall erfolgt oder sobald Nekrosen auftreten, wie bei Furunkeln, Abscessen und Phlegmonen, sobald auch der Blutzutritt infolge Quetschung und Gefäßläsion ungenügend wird, wie es bei vielen Wunden der Fall ist, ist kein sicherer Erfolg mehr zu erzielen.

In der *Dermatologie* wurden Sulfonamide in den letzten Jahren recht wahllos angewandt. Hier sollen nur die wesentlichsten Ergebnisse erwähnt werden. Von den bakteriellen Hauterkrankungen sprechen nach Ansicht der meisten Autoren die Streptokokken-bedingten besser an als die durch Staphylokokken.

Bei Pyodermien (Lit. s. *Fuchs*) hat die äußerliche Behandlung der *Impetigo contagiosa* nach den Vergleichsuntersuchungen an rund 150 Fällen durch *Burckhardt* und *Fuchs* keinen revolutionierenden Fortschritt gebracht gegenüber der früher verwendeten Vioform/Salicylsalbe. Die Behandlungszeit mit Sulfanilamid, Cibazol- und Irgamid-Salbe verkürzte sich von 8 auf 5 Tage, die Zahl der täglichen Verbände von 6 auf 4. Die einzelnen Präparate wiesen unter sich keinen nennenswerten Unterschied auf. Die perorale Behandlung der *Impetigo contagiosa* mit 4 g Cibazol oder Irgamid täglich (94 Fälle) gelangte auch ohne Anwendung der Salben zu gleich gutem Resultat (Heilung in 6 Tagen).

Bei den *staphylogenen follikulären Pyodermien* (Furunkel, Sykosis) war der Erfolg der internen und lokalen Chemotherapie nicht deutlich. Wir selbst sahen bei Furunkel gar keinen, bei Sykosis, Hydradenitis nur fraglichen Effekt, mit Versagern unter den schweren Fällen. Wir stimmen *Robert* bei, daß nämlich bei den epidermalen Pyodermien die altbewährten antiparasitären Mittel keineswegs durch die Sulfonamide entthront worden sind. *Milbrat* hat zur Sulfonamidbehandlung die Reizkörpertherapie zugefügt und dann bei Schweißdrüsenabszessen, disseminierten Furunkulosen und Sykosis besseren Heileffekt erzielen können. Empfehlend lauten die Angaben von *Schmidt*, *Schnieper*, *Wyss-Chodat*, *Brack* bei Impetigo, Ekthyma, sekundär infizierten Dermatosen und hier auch bei Hauttuberkulosen. Namentlich bei Säuglingen und Kleinkindern konnte die perorale Medikation mit Vorteil benützt werden.

Bei den hartnäckigen Erythrodermien sind von *Bertin* und *Huriez* auffallend gute Erfolge erzielt worden (s. auch S. 493), nicht sichere dagegen bei Dermatitis herpetiformis, Pemphigus vulgaris, Lupus erythematoses und Mycosis fungoides (s. *Löhe*, *Robert*).

Die Sulfonamide bleiben für kokkenbedingte und für manche unklare Hautaffektion eines der verschiedenen zu versuchenden Mittel, aber nicht das Mittel der Wahl, wobei die perorale Behandlung durch ihre Einfachheit und Materialersparnis bei Verbänden ihren besonderen Vorzug hat.

c) Die sehr verschiedenen Urteile über den Wert der Sulfonamidtherapie bei der **Wundinfektion** hängen von diesen komplexen Bedingungen wie auch von der Mischinfektion mit weiteren Erregern, so vor allem Gasbrand und anderen Anaerobiern, ab.

Für die Bekämpfung der Wundinfektion ist im Verein mit einer sachgemäßen chirurgischen Wundversorgung eine von zwei Seiten angreifende Chemotherapie

empfohlen worden, und zwar sowohl lokal wie peroral. *Domagk* rät dazu, Marfanil- und Prontalbinpuder in die Wunden zu geben, je nach Größe 5–25 g, 3–4 mal wiederholt, und bei Gefahr einer Allgemeininfektion Marfanil-Prontalbin-Tabletten, täglich 3–6 g peroral, zu verabfolgen. Bei Gasödeminfektion bzw. dringendem Verdacht auf diese ist sogleich i. v. Gasödemserum hinzuzufügen. *Brunner* und *Schlöpfer* geben Cibazol-Borsäurepuder 1–25 g in die Wunde und lassen innerlich 3–6 g Sulfathiazoltabletten täglich einnehmen. Die Heilwirkung zeige, sich in einer auffallenden Eindämmung der Sekretion und Eiterung der Wunde sowie in der Verhütung der Progredienz und Beschränkung der Toxikose.

In der *Unfall- und Kriegschirurgie* sind die Sulfonamide während der letzten Jahre in großem Ausmaß angewandt worden. Die Bewertungen, die wir hier nicht alle aufführen können, schwanken von begeisterter Zustimmung bis zu völliger Ablehnung, wobei schon früh kritische Stimmen laut wurden (*Kirschner*). Von den zusammenfassenden Urteilen seien nur die gegensätzlichen Referate in der Aussprache der Berliner Medizinischen Gesellschaft vom Frühjahr 1943 erwähnt:

Krüger fordert auf Grund von über 40000 Kriegserfahrungen für die Front ein kombiniertes Vorgehen, sowohl chirurgische Wundversorgung als auch Chemotherapie. Unbedingt bleibt die exakte chirurgische Wundversorgung das erste Erfordernis. Unmittelbar darnach, schon auf dem Operationstisch, setzt die zusätzliche Sulfonamidbehandlung ein, und zwar in jedem Fall lokal und allgemein. Lokal wird Sulfonamidpuder leicht aufgeblasen oder aus einer Sulfonamidampulle beträufelt, allgemein werden 3mal 2 bis 3 Tabletten täglich, evtl. Injektionen, verabfolgt für die Dauer von 5–6 Tagen. Die Mortalität hat durch dieses Vorgehen nach *Krüger* eine sichtbare Senkung erlitten, bei den Schädelverletzungen von früher 44,6% auf 20,5%, bei den Brustverletzungen von 47% auf 12,6%, bei den Bauchverletzungen von 67,8% auf 40,3%, beim Gasbrand von rund 50% auf 18,7%.

Nordmann sieht bei der Behandlung frischer Verletzungen keinen Vorteil in der Anwendung der Sulfonamide. Wenn die chirurgische Wundbehandlung mit möglichster Exzision des zerquetschten Gewebes, mit Unterlassung jeder Naht und mit absoluter Ruhstellung befolgt wird, sind nach seinen Erfahrungen und denen von *Kirschner* die Resultate mit und ohne Chemotherapie gleich. Als Prophylaktikum haben die Sulfonamide in dieser Richtung versagt. *Nordmann* sieht auch in den zustimmenden Arbeiten von *Haferland*, *E. Schneider*, *v. Haberer* u. a. keinen Beweis, daß bei frischen Verletzungen die Sulfonamide an dem guten Erfolg schuldig sind, da die bewährten Grundsätze der chirurgischen Wundversorgung befolgt wurden. Bei Staphylokokken-Infektionen ist beim Lippenfurunkel, bei Karbunkeln, bei chronisch-rezidivierenden Eiterungen kein entscheidender Erfolg zu sehen, ebenso bei Streptokokken-Infektionen, sowohl bei Phlegmonen als bei örtlichen Eiterungen. Sorgfältig ausgeführte chirurgische Eingriffe führten viel sicherer und rascher zur Heilung und werden durch die Chemotherapie nur zu oft verzögert. Auch beim Erysipel zeigen Sulfonamide bei den ernstesten Wundrosen viel weniger günstigen Effekt als bei den an sich gutartigen Gesichtserysipelen.

Heim sah bei Gesichtsphegmonen trotz hochdosierter Tibatin-Therapie in 4 Fällen Exitus, *Baumann* bei Vergleichsserien von frühzeitig chirurgisch behandelten Unfallwunden ohne oder mit Cibazol (56 Fälle), resp. Irgamid (20 Fälle) keine Unterschiede. Auch ohne präventive antiseptische Behandlung wurden in einer simultanen Versuchsreihe (16 Fälle) die gleich guten p. p.-Heilungen erzielt.

Die Gründe für das *Versagen der Sulfonamidtherapie in der Wundbehandlung*, zum mindesten ihr nur problematischer Wert, liegen u. E. nicht an den Chemotherapeutika als solchen, sondern an den *falschen Voraussetzungen*, die man sich vielerorts von einer Wunde oder von einer Verletzung macht. *Das Entscheidende* bei größeren Wunden, bei Weichteilverletzungen ist eben *nicht die Infektion, sondern*, wie dies *Sauerbruch* in einem Vortrag anfangs 1944 besonders wieder

betont hat, die Gewebszertrümmerung mit der Drosselung der Ernährung durch Gefäßverschluß und mit lokalen Nervenschock, d. h. der Aufhebung der normalen nervösen Regulation. Auf die Bedeutung des zugrundegehenden körpereigenen Eiweißes auch bei Gasödem haben *Gorbrandt* und *Habelmann* noch besonders hingewiesen. Fieber und Intoxikation sind bei allen größeren Verletzungen Folge der *Autolyse und Nekrobiose*. Die Infektion spielt erst die sekundäre, heute noch oft überschätzte Rolle.

Ein heilender Sulfonamideffekt ist demnach aus 2 Gründen von vornherein in Frage gestellt:

1. Der Zutritt der Sulfonamide kann in die tieferen Wundteile gar nicht erfolgen. Der Blutweg ist durch Gefäßzerstörung, durch Spasmen oder Thromben blockiert und die lokale Sulfonamideingabe bedient nur die oberflächlichen Abschnitte.

2. Gegen die toxischen Wundprodukte, die Eiweißautolyse, eventuell mit Gasbildung, sind Chemotherapeutika unwirksam. Die an solchen Stellen begünstigte Anärobierinfektion wird dann aus den unter 1 angeführten Gründen rein chemotherapeutisch nicht zu bannen sein.

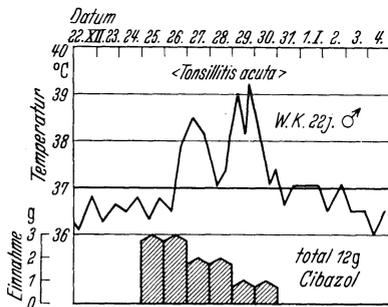


Abb. 10. Tonsillitis lacunaris, ausgebrochen während Sulfonamidtherapie wegen Gonorrhöe.

Sind wir uns dieser Voraussetzungen bewußt, so werden auch die Anforderungen an eine Chemotherapie der Verletzungen viel bescheidener sein und wir werden die Lösung des Problems der Wundgefährdung des Organismus wohl überhaupt auf einem andern Weg als durch Chemotherapie suchen müssen.

d) Streptokokken- und Staphylokokkeninfekte der Rachen-, Ohren- und Nasennebenhöhlenorgane werden durch Sulfonamide sicher vielfach günstig beeinflusst, doch ist die Beurteilung bei diesen auch spontan oft rasch

heilenden Erkrankungen nicht einfach und auch heute noch nicht einheitlich (Lit. s. *Eigler*). Optimistische Beurteiler sind voll Lob über die Sulfonamidwirkung sowohl bei Anginen wie bei Otitis und Sinusitis. Der sachliche Beurteiler muß sichere Versager zugeben und das Auftreten von Abszedierung trotz dieser Behandlung bejahen. Stets ist in Erinnerung zu behalten, daß schon früher 80% der akuten eitrigen Otitiden glatt ausheilten (*Stimpson*), und daß die Mehrzahl der Anginen spontan entfiebern.

Daß eine akute hochfebrile Angina lacunaris unbekümmert um Sulfonamideinnahme frisch entstehen und ablaufen kann, zeigt Abb. 10 bei einem 22jährigen Mann, der wegen einer Gonorrhöe unter Sulfathiazolwirkung stand. Wie früher üblich, wurde hier ein zweiter Sulfathiazolstoß trotz bereits negativem Gonokokkenbefund ausgeführt. Am Abend des 2. Sulfathiazoltages trat eine beidseitige lacunäre Tonsillitis auf, die 2 Tage Fieber um 39° und starke Drüsenschwellung bewirkte, sich also unbeeinflusst von der Chemotherapie entwickelte.

Einen unzweifelhaften Vorteil scheint aber die Sulfonamidtherapie bei diesen Infekten zu besitzen, nämlich die Zahl der *Komplikationen zu vermindern*, so bei Frühbehandlung am 1. und evtl. auch noch am 2. Tag, die Tonsillarabszesse und die Eiterung bei Mittelohrentzündung, bei späterer Behandlung die Abszedierung der Mastoiditis und die Entstehung oder dann Weiterausbreitung der otogenen Meningitis (s. auch S. 452).

Bei der *Otitis media* hat *Lüscher* nach Darlegung des Schrifttums und Verwertung von 56 eigenen Fällen schwerer eitriger Mittelohrentzündung folgende *Richtlinien* aufgestellt, die sich auch mit unseren weniger ausgedehnten Erfahrungen decken:

1. Die Sulfonamidbehandlung ist bei leichten fieberlosen Mittelohrentzündungen oder subfebrilem Verlauf mit nur geringer oder mäßiger Trommelfellentzündung ohne Durchbruch zwecklos. Denn diese Otitiden, die gerade beim Kinde häufig sind, laufen in der Regel in wenigen Tagen ab und sind harmlos.

2. Bei den schweren Mittelohrentzündungen mit Fieber, hochgradiger Rötung und Vorwölbung des Trommelfells mit Spontandurchbruch oder der Notwendigkeit der Parazentese soll die Sulfonamidbehandlung (am besten Sulfapyridin oder Sulfathiazol) möglichst frühzeitig, jedenfalls aber im sog. phlegmonösen fieberhaften Stadium einsetzen. Eine möglichst baldige bakteriologische Diagnose ist wünschenswert. Pneumokokkenotitiden sind besonders günstig. Später als 4 Tage nach Krankheitsbeginn verliert die Chemotherapie ihre Wirkung größtenteils. Bestehen im Beginne Zeichen einer Mastoidbeteiligung, so ist dies keine Gegenanzeige. Mit einer wesentlichen Verschleierung des Krankheitsbildes, einem symptomarmen Ablauf und einer latenten Mastoiditis muß gerechnet werden. Es ist daher gefährlich, die Sulfonamidbehandlung über die 3. bis 4. Krankheitswoche hinaus fortzusetzen. Das Absetzen der Behandlung bringt die Mastoiditis oft rasch zum Vorschein.

3. Bestehen die Zeichen einer Mastoiditis bzw. einer Knocheneinschmelzung oder einer intrakraniellen Komplikation, so muß operiert werden. Die Chemotherapie ist in diesem Stadium ohne Operation kontraindiziert.

Nach der Mastoidektomie, die mit wenigen Ausnahmen eine rasche und unverwickelte Abheilung einleitet, verwenden wir die Sulfonamide nur bei Störungen im Heilverlauf und nur unter gebührender Berücksichtigung versteckter Eiterherde, beispielsweise in der Pyramidenspitze.

Die interne Sulfonamidbehandlung der chronischen Ohreiterung erscheint von vornherein aussichtslos und ist deshalb nie ernstlich versucht worden. Gegen die lokale Anwendung, besonders von Sulfonamidpulver (Cibazol- oder Irgamidpulver), läßt sich nichts einwenden. Ihr Nutzen steht noch nicht fest.

Die sog. *Verschleierung des Krankheitsbildes* muß als eine Besonderheit der Sulfonamidtherapie der abszedierenden Mittelohr- und Nebenhöhlenerkrankungen gekannt werden (*Hamburger, Lüscher, Barth*). Unter der Chemotherapie treten Schmerzen und Fieber zurück, der Allgemeinzustand bessert sich und trotzdem bleibt der lokale eitrige Prozeß vorhanden, vorerst latent, gelegentlich langsam fortschreitend und die angrenzenden Venen oder Hirnhäute bedrohend. Bestehen Zeichen einer Knocheneinschmelzung, so muß operiert werden. Die ungenügende Kenntnis dieser Tatsache, nämlich der *verschleierten Krankheit*, die auch für anders lokalisierte Abscesse, für *alle* größeren infizierten *Nekrosen bei Sulfonamidtherapie* gilt, hat zur Mißkreditierung der Chemotherapie bei vielen Chirurgen, speziell Otologen nicht wenig beigetragen. Abscesse müssen ganz gleich operativ angegangen werden wie früher. Sekundäre otogene und Rhinomeningitiden zeigen als solche wieder sehr guten Sulfonamid-effekt, s. S. 452. Auch bei *Sinusitis* ergibt die Chemotherapie nur dann Erfolg, wenn gleichzeitig auf chirurgischem Weg optimale Abflußverhältnisse für das Sekret geschaffen werden (*Mauerhofer*).

Bei den Tonsillitiden, vor allem den *Angina lacunaris* ist zu beachten, daß nicht immer Kokken die Erreger der Tonsillitis sind, sondern daß auch Spirillen und Virusarten ursächlich in Frage kommen, die von vornherein nicht sulfonamidempfindlich sind. So besitzen wir eindeutige Beispiele über fehlende Wirkung bei *Angina Plaut Vincent*, bei der *Angina des Drüsenfiebers*, die beide zu Beginn nicht

leicht von einer lacunären Angina zu differenzieren sind. Bei Vergleich des Ablaufs der Angina lacunaris mit und ohne Sulfonamidstoßbehandlung zeigt sich aber deutlich eine Verminderung der Komplikationen (Abszedierung, septische Streuungen) und eine Abkürzung der Fieberdauer durch die Chemotherapie (Gsell [8]). Immerhin trifft dies nur unter der Voraussetzung der Frühtherapie am 1. und 2. Tag zu, wo eine Entfieberung innert 12–14 Stunden zu erzielen ist. Vom 3. Tag an ist ein Heileffekt nicht mehr sicher zu beurteilen, da die Spontanheilung der Angina lacunaris nach der Fieberkurve durchschnittlich zwischen 3 und 4 Tagen liegt. In diesem Zeitpunkt wird auch meist die Abszeß-

bildung bereits eingesetzt haben, so daß dann die Chemotherapie der Angina zu spät kommt.

Als neue Erscheinung seit der Sulfonamidtherapie sind *Tonsillitisrezidive* zu erwähnen, die wir in Parallele setzen zu den Pneumonierezidiven nach chemotherapeutisch erfolgreich behandelten Lungenentzündungen. Sie treten nach einem Intervall von 4–7 Tagen nach der Entfieberung auf und gehen wieder mit Temperaturerhöhung, Belagbildung und Drüsenanschwellung einher. Es handelt sich hier wohl fast nie um Neuinfektionen, sondern um lokale Rezidive infolge ungenügender Bakterienabtötung und unvollkommener Antikörperentwicklung, s. Abb. 11.

In Fall 1 trat bei dem 10jährigen Mädchen die Entfieberung einer lacunären Angina innert 36 Stunden nach Einnahme von 6 g Methylsulfathiazol auf. 4 Tage später kam es zu einem neuen Temperaturanstieg bis 38,9 mit Schwellung und Fleckung der Tonsillen. Entfieberung nach Eingabe von Sulfathiazol innert 48 Stunden.

Im 2. Fall war eine am 2. Tag mit Sulfamethylthiazol behandelte lacunäre Angina mit Leukocyten 11700 innert 24 Stunden entfiebert. Am 5. fieberfreien Tag erneute Schluckbeschwerden, Anschwellen der bereits reizlos gewordenen

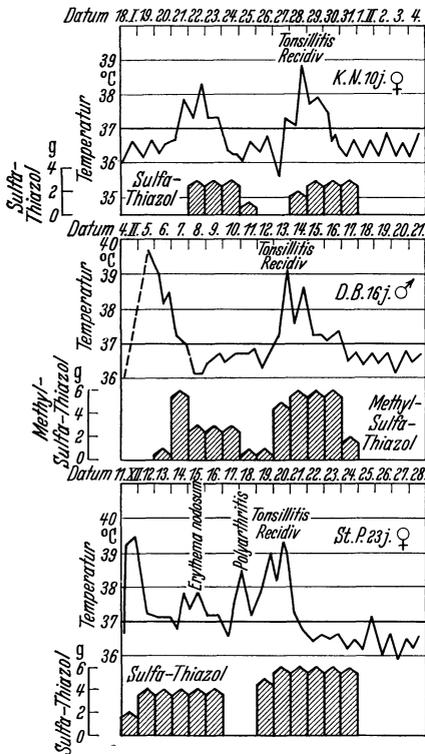


Abb. 11. Tonsillitisrezidive nach chemotherapeutisch erfolgreich behandelter Angina lacunaris.

Tonsillen, Belagbildung, Temperatur 39,1. Das nie ganz abgesetzte Methylsulfathiazol wird wieder hochdosiert. Fieberabfall nach 48 Stunden. Völlige Entfieberung erst nach 72 Stunden.

Fall 3 zeigt Fieververlauf bei 23jähriger Pflegerin, die wegen lacunärer Angina ab 24. Stunde mit Sulfathiazol, 4 g täglich, behandelt wurde. Entfieberung innert 24 Stunden, Schluckweh verschwindet. Pfröpfe bleiben noch 1 Tag. Am 5. Sulfathiazoltag Erythema nodosum. 1 Tag später nach Absetzen des Präparates frische lacunäre Angina mit Temperatur 38,9 und polyarthritischen Schmerzen. Luko. 9000, Stabkge. 18, Segmentkge. 67, Lympho. 8%. Zweiter Sulfathiazolstoß mit 6 g Entfieberung in 48 Stunden, gleichzeitig Angina und Gelenksbeschwerden behoben.

Die Sulfonamidtherapie erscheint demnach *aussichtsreich* bei *Frühbehandlung* der lacunären Tonsillitis am 1. und 2. Krankheitstag, wo die Angina fast aus-

nahmslos rasch behoben wird, und wo die gefürchteten Komplikationen verhütet werden. Zur Vermeidung von Rezidiven empfiehlt sich Fortsetzung der Chemotherapie in kleinen Dosen während einer Woche. Die Spätbehandlung kann bereits in Entwicklung begriffene Abszedierungen nicht mehr verhindern und auch eine rasche Entfieberung nicht mehr garantieren. Sie scheint aber die Gefahr der hämatogenen und lymphogenen Komplikationen zu vermindern. Daß peritonsilläre Phlebitis mit Jugularvenenthrombose und Sepsis heute bei uns seltener sind, ebenso wie die gut auf Chemotherapie ansprechenden Phlegmonen (*Hubert* und *Leroux*) und Halsdrüenschwellungen (*J. L. Burckhardt*), ist wohl auf die Chemotherapie zurückzuführen.

Die *Tonsillitis abscedens* wird durch die Chemotherapie nicht geheilt. Die Abszesse müssen nach wie vor eröffnet werden (*Lüscher, Kirchstein*). Unter Sulfonamidbehandlung fiel uns auf, daß die Abszesse mehrfach nicht richtig zur Reife kamen und trotz ausgesprochenem Lokalbefund mit Kiefersperre nur subfebrile Temperaturen bedingten, was auch *Ekart* erwähnt. Spontanentleerung oder Inzision brachten Heilung. Peritonsillitiden sah *Stöcker* unter Globucid, 9 Tabletten täglich, zurückgehen, ohne daß es zur Abszedierung kam. Nach den Erfahrungen von *Lüscher* und von uns trifft dies meist nicht zu.

Auch *postangiöse Lymphadenitiden* reagieren auf Sulfonamide oft sehr gut. Namentlich bei Kindern waren wir erstaunt, prompte Entfieberung und raschen Rückgang der Schwellung bei akuten und subakuten Halsdrüsenentzündungen auf Stoßbehandlung sehen zu können. Bei 2 Schulkindern mit beginnender Abszedierung und positivem Streptokokkenpunktat trat Resorption und Ausheilung, ohne Inzision, nach 5 bis 6 tägiger Einnahme von täglich 3 g Sulfathiazol ein. Auch bei Scharlachlymphadenitiden bewährte sich bei uns dieses Vorgehen.

Die Frage, ob nun bei jeder Tonsillenentzündung, auch bei *leichter Angina*, zur Sulfonamideinnahme geschritten werden soll, möchte ich *verneinen* und zwar schon aus der Überlegung, daß jeder Mensch während allen Lebensphasen immer wieder oralen Infekten ausgesetzt ist, und daß die Immunität des Erwachsenen dieser ständigen Exposition gegenüber nur infolge Erwerbung der notwendigen Abwehrkräfte durch wiederholte Überwindung solcher Infekte zustande kommt. Deshalb sollten leichte katarrhalische Anginen ruhig von den körpereigenen Kräften bekämpft werden. Erst wenn Tonsillitiden infolge anderweitiger Organerkrankungen unerwünscht sind, so vor allem bei erholungsbedürftigen oder tuberkulösen Kindern, bei postoperativen Zuständen, ist die Hilfe der Chemotherapie erwünscht.

Bei *Angina Ludovici* (*Conway*) und bei *Halsphlegmonen* mit Streptokokken (*Hellsten*) erwiesen sich Sulfonamide als sehr günstig.

e) Der **Scharlach**, den ein Teil der Kinderärzte als „Streptokokkenfieber“ bzw. als „Pharyngitis durch toxinbildende hämolysierende Streptokokken“ auffassen (s. *Hottinger*), läßt sich durch die Sulfonamidtherapie weder verhindern noch im Verlauf ändern. Der Grund dafür liegt wohl vor allem darin, daß die Sulfonamide auf die Kokkentoxine keine neutralisierende Wirkung ausüben können. Meist wird auch die Therapie erst dann einsetzen, wenn die toxischen Erscheinungen mit dem Exanthem bereits vorhanden sind. Dagegen sind die Komplikationen, so die sekundären Otitiden und Lymphdrüsenentzündungen (*Tonak*), deren Ursache unumstritten den Streptokokken zugeschrieben wird,

sicher zu beeinflussen. Gerade für Infektionsabteilungen, wo solche Streptokokkenkomplika­tionen gern von Kind zu Kind übertragen werden, ist mit der Therapie Erfolg zu erwarten, nicht sicher dagegen bei den vor allem allergisch mitbedingten zweiten Krankheiten, wie Nephritis, Polyarthritis und Myokarditis. *Fanconi* konnte in Parallelversuchen mit und ohne Sulfonamidtherapie zeigen, daß die chemotherapeutisch behandelten Scharlachfälle im Krankenhaus wesentlich weniger Komplikationen zeigten und früher entlassen werden konnten, daß sie aber nachher zu Hause eine deutlich erhöhte Anfälligkeit auf Kokkeninfekte aufwiesen, was auf ungenügende immunbiologische Abwehrreaktionen hindeutet.

f) Bei der **Sepsis staphylo- und streptococcica** kann ein Urteil über die Chemotherapie erst zwingend ausfallen, wenn die Definition der Sepsis genauer und einheitlicher gehandhabt wird, was jetzt leider noch gar nicht der Fall ist.

Die *eigentliche Sepsis*, definiert nach *Albertini* und *Grumbach* als schrankenlose Vermehrung der Keime in reaktionslosem Gewebe, ist sicher sehr selten. Ein Erfolg der Chemotherapie ist hier auch nicht mehr zu erwarten, weil die für die Sulfonamidwirkung notwendige Abwehrreaktion des Körpers fehlt. So wird auch für *Puerperalsepsis kein Heilungseffekt* angegeben, wenn man sich an die strenge Definition hält. Es sehen dann aber auch große Kliniken, wie z. B. Hamburg, nur 2—4 solche echte Sepsisfälle pro Jahr (*Schulz*).

Für die *Sepsiserkrankung im weiteren Sinn*, wie sie *Schottmüller* als anhaltende Bakterieneinschwemmungen in den Blutstrom von einem Gefäßherd aus definiert, sind Erfolgsaussichten gewiß vorhanden. Die Optimaltherapie besteht heute neben der nur manchmal auszuführenden Ausschaltung des Streuherdes in einer Kombination der Sulfonamidtherapie mit einer Vermehrung der Abwehrkräfte durch Bluttransfusionen, evtl. unter Zugabe von konzentrierten Antikörpern (Serum). Wenn auch *Bingold* die Sulfonamidtherapie bei dauerndem Eindringen der Bakterien in die Blutbahn nicht für ausreichend hält (immerhin hat er noch nicht die neueren Präparate verwendet), so ist der Versuch einer hochdosierten Chemotherapie unbedingt zu machen und sollte dabei nach *Bickel* nicht zu kurzdauernd gewählt werden, sogar unbekümmert um Nebenerscheinungen fortgesetzt werden. Die Heilungsaussichten der Septicämien sind nach *Herrel* und *Brown* (103 Fälle) durch die Sulfonamidkörper bereits verdoppelt worden. Während man noch vor wenigen Jahren für die einzelnen Bakterien bestimmte Sulfonamidderivate empfahl (*Kolmer*), kann heute die vereinfachte Liste der vorn erwähnten Optimalpräparate empfohlen werden. Wochenbettfieber s. S. 453.

g) Bei der **Sepsis lenta** sind Heilungen durch die Sulfonamidtherapie noch sehr umstritten, und die *Viridanssepsis* kann bis heute als der Prototyp einer Streptokokkenerkrankung ohne Heileffekt der Chemotherapie bezeichnet werden. Gleichwie *Löffler*, *Schittenhelm*, *Stähelin*, *Beckermann* sind auch unsere 28 eigenen Beobachtungen sämtlich ungünstig und schließlich letal verlaufen. Unbestritten ist die zeitweise Herabsetzung der Fieber, also eine gewisse Beeinflussung des infektiösen Prozesses, die aber nur für die Dauer der Medikation anhält. Unter besonders günstigen Verhältnissen sind aber bereits einige der Kritik wohl standhaltende Heilungen gesehen worden, wozu wir besonders die Mitteilungen von *Bickel* und *Mozer* zählen.

Diese Autoren sahen je einen Fall mit *Streptococcus viridans* und hämolytischen Streptokokken bei Endokarditis mit Anämie, Milztumor, Mikroembolien und positiven Blutkulturen ausheilen, und zwar durch Einnahme von sehr hohen, lang dauernden Sulfathiazoldosen, rund 1 kg innert 4 Monaten. Als Voraussetzung des Erfolges geben sie frühzeitigen Behandlungsbeginn an, bevor sich massive endokarditische Vegetationen ausgebildet haben, in die das Medikament nicht mehr eindringen kann.

Weitere Heilungen sind in USA. von *Hussey, Christie, Long* und *Bliss, Spink* und *Cargo, Major, Lichtman* und *Bierman, Leach* beschrieben worden, wobei meist gleichzeitig Fiebertherapie, evtl. Paratyphusvaccine angewandt wurde. Nur ist bei diesen Fällen nicht immer klar, ob dem Bakteriennachweis im Blut auch wirklich ein klinisches endokarditisches Krankheitsbild entsprochen hat.

Von den Sulfonkörpern bewirkte Tibatin bei einem 6 Monate alten Säugling mit *Streptococcus-viridans*-Sepsis ohne Herzbefund Heilung, nachdem andere Sulfonamidkörper versagt hatten (*Löschke*). Einer echten Lentasepsis entspricht aber dieser Fall nicht. *Umber* hat einen Fall einer 44-jährigen Frau durch Globucid 8 g, dann 6 g täglich günstig beeinflussen können, ob dauernd, ist nicht mitgeteilt.

Die schlechte chemotherapeutische Beeinflussung der Endocarditis lenta hängt nach *Bickel* davon ab, daß 1. die Zahl der an sich wenig virulenten Streptokokken in diesen Fällen sehr reichlich ist. (*Long* und *Bliss* haben darauf hingewiesen, daß die therapeutische Wirkung der Sulfonamide umgekehrt proportional der Zahl der infizierenden Mikroorganismen ist); 2. die Streptokokken im Endokard in der Tiefe der Vegetationen wuchern und die oberflächliche Fibrinschicht für die Sulfonamide fast nicht durchgängig ist; 3. die *Streptococcus-viridans*-Stämme ganz verschieden starke Chemosensibilität aufweisen, wie *Britton* nachwies. In vitro wird zwar meist eine gute bakteriostatische Wirkung gesehen.

Bickel teilt die Sepsis-lenta-Fälle in 3 Gruppen ein: eine erste Gruppe von zirka 60% ohne jeden Sulfonamideffekt; eine zweite Gruppe von zirka 30% mit vorübergehender Temperatursenkung und zeitweiliger Blutsterilisation durch Sulfonamide; eine dritte Gruppe, in die seine mit *Mozzer* veröffentlichten 2 Fälle gehören und wozu er eine weitere Heilung bei einem 14-jährigen Mädchen rechnet (erst 8 g Sulfathiazol täglich, total 830 g in 5½ Monaten).

Die Besserung zeigt sich bereits in der 1. oder 2. Woche. Rezidive kommen bei zu frühem Therapieabbruch vor. *Notwendig* für Erfolg ist *Frühdiagnose*, solange die endokarditischen Vegetationen noch gering sind. Die *Chemotherapie* muß nicht nur *frühzeitig und energisch* mit 8—12 g Sulfathiazol in den ersten Tagen sein, sondern *auch lang anhaltend*, während 3 Monaten 6 g, dann nochmals 2—3 Monate 3 g. Blut- und Urinkontrollen zur Beachtung medikamentöser Schädigungen sind dabei notwendig.

h) Bei **Strepto- und Staphylokokkeninfektionen der inneren Organe** wie Peritonitis, Cholecystitis, Pneumonie, Meningitis, Osteomyelitis, Parotitis, ist im allgemeinen dann kein Effekt mehr zu erwarten, wenn bereits nekrotisches Gewebe vorhanden ist. Eine Eindämmung der Krankheit und die Verhütung einer Sepsis wird aber durch die Chemotherapie oft erreicht, was schon ein ganz wesentlicher Gewinn ist. Die optimale Behandlung scheint uns in einer *Zweiphasentherapie* zu liegen. Der erste Abschnitt besteht in hochdosiertem Sulfonamidstoß von 3—8 tägiger Dauer und bewirkt eine Lokalisation des Entzündungsprozesses ohne weitere Ausdehnung. Als zweite Therapieetappe folgt der chirurgische Eingriff, der nun mit viel größerer Erfolgsaussicht als zuvor angetreten werden kann.

Bei *Osteomyelitis* bewährte sich uns diese *Zweiphasentherapie* wiederholt. In 2 Fällen wurden die Staphylokokken aus dem Blut zum Verschwinden ge-

bracht und die Allgemeinintoxikation behoben, so daß anschließend der chirurgische Eingriff mit kleinerer Ausdehnung und raschem Erfolg durchgeführt werden konnte (Gsell 3). Über gleiche Erfahrungen berichten *Melton*, *Dickson* u. a., *Penberthy* und *Weller*. Nach *Beling* muß bei solchen Staphylokokkeninfektionen die hochdosierte Sulfonamidtherapie über mehr als eine Woche fortgesetzt werden. *Wilensky* betont in einer zusammenfassenden Arbeit den guten Effekt für das Stadium der Allgemeininfektion und für die Verhütung von Komplikationen bei bereits lokalisiertem Prozeß. Sie müssen dann aber alle lokalen Infektionsherde operativ geöffnet und verborgene Prozesse dürfen auch nach erreichter Entfieberung nicht übersehen werden.

Für die *Meningitis strepto- und staphylococcica* nach Ohrerkrankungen oder Traumen gelten gleiche Überlegungen. Bei dem durch die Chemotherapie „immobilisierten“ Hirnhautprozeß kann die operative Lokalbehandlung früher nicht mehr erwartete Erfolge bewirken (*Toomey* und *Kinball*, *Sadusk*, *Bruun*). Die Letalität der otogenen eitrigen Meningitis ist durch die Zweiphasentherapie und operative Ausschaltung des Ohrprimärherdes von früher fast 100 auf rund 30% gesenkt worden (*Tonndorf*, *Unterberger*, *Hamberger*).

Bei der *Parotitis streptococcica* sahen wir unter Thiazolstoß eine auffallende Heilung ohne Abszeßbildung, ebenso *Guirdham*. Desgleichen heilte eine beidseitige Staphylokokkenparotitis mit Sepsis unter Irgafen, Bluttransfusionen und Incision der einen abszedierten Parotis.

Bei der *Appendicitis acuta perforativa* hat die Sulfonamidtherapie nach den Erfahrungen der Chirurgischen Abteilung des Kinderspitals Zürich erstaunliche Erfolge gezeitigt. *Grob* hatte bei perforierten kindlichen Appendizitisfällen eine Letalität von 16,1% unter 640 Fällen der Jahre 1931 bis 1940. Seit Anwendung des Cibazol im Anschluß an die Appendectomie war die Letalität zehnfach geringer, nämlich für die Jahre 1941/42 unter 125 Fällen noch 1,6%.

Neben lokaler Eingabe von Cibazol-Borsäurepulver in die Bauchhöhle (2,5 bis 15 g, je nach Alter und Ausdehnung des Befundes) verabfolgte *Grob* peroral während 3—4 Tagen 0,1 bis 0,15 g Sulfathiazol pro kg Körpergewicht und die halbe Dosis noch bis zum 8. bis 14. Tag. 59% der so behandelten Kinder zeigten komplikationslosen Verlauf. In 36,2% wurde Fieber als Ausdruck gutartiger pyogener Komplikationen (Abszesse oder Infiltrate) gesehen gegenüber früher 50,5%. Septischer Verlauf und schwere Komplikationen waren in 4,8% gegenüber 20% vorhanden.

Bereits *Thompson* u. a. konnten eine Verhütung der postappendizitischen Peritonitis mit Sulfanilamid erreichen. Während sich die *Erfolge Grobs* und auch *Baumgartners* nur auf die operativ angegangene perforierte Appendizitis beziehen, hat *J. L. Burckhardt* auch bei gewöhnlichen akuten Appendizitiden das konservative chemotherapeutische Vorgehen bei Kindern empfohlen. *Schürch* warnt aber energisch davor und rät zur operativen Frühbehandlung, um so mehr als die intraperitoneale Sulfonamidverabreichung zu Serosaschädigung führen kann. Die klinischen Ergebnisse der intraperitonealen Sulfonamidbehandlung sind noch nicht eindeutig und ihr Vorzug gegenüber peroraler Anwendung noch nicht erwiesen (Lit. s. *Schürch*, *Jentzer*).

i) In der Gynäkologie kommt die Sulfonamidbehandlung als Zusatz zur bisherigen Therapie in Frage, so bei kriminellen Aborten, bei Uterusrupturen, bei Uteruskarzinom-Operationen, also dort, wo Gefährdung durch eitrige Peritonitis besteht. Eine bessere Prognose scheint aber bei Sepsis und Peritonitis

nach Abort und nach Geburt durch die Sulfonamide nicht erreicht worden zu sein (s. *Koller*). Auch bei Zervizitis, Endometritis chron. und Fluorfällen sind die Erfolge nicht deutlich. Die Hauptindikation bilden Gonorrhöe, s. S. 440 und Koliinfekte, s. S. 457.

In der *Geburtshilfe* ist das wichtigste Indikationsgebiet das **Wochenbettfieber**. Die Bewertung muß sehr kritisch erfolgen. Die echte Puerperalsepsis ist heute auch in großen Kliniken sehr selten (nach *Schulz* 2 bis 4 Fälle im Jahr für Hamburg). Größere Statistiken liegen bis jetzt nicht vor. Aus einzelnen Beobachtungen scheint für die schweren Fälle kein Heileffekt hervorzugehen. Versager muß es schon deshalb geben, da bei der Sepsis im Sinne *Schottmüller* der infizierte Gefäßthrombus vom stömenden Blut und damit vom Chemotherapeutikum abgeschaltet ist, und ebenso die durch Quetschung hervorgerufenen Nekrosen. Todesfälle wurden nicht verhütet (*Schulz, Stickel, Heynemann, Wagner*). Die Sulfonamide dürfen hier nur als ein Glied in der Behandlung, gemeinsam mit Transfusionen, Kreislaufstützung, optimaler Ernährung, chirurgischen Eingriffen, angewandt werden.

Die leichten Temperaturschübe des Wochenbettes, meist durch Streptokokken- oder Staphylokokkeninfektionen bedingt, scheinen unter Sulfonamiden eine raschere Heilung zu nehmen (*Wagner, Koller*). Die Statistik von *Baird, Mitchie* und *Macdonald* über 336 Fälle von Streptokokken-Wochenbettfieber ergab nach leichten Geburten eine Sterblichkeit von 12,7% ohne, von 4,1% mit Sulfonamidbehandlung, nach schweren Geburten eine Sterblichkeit von 28,9% ohne, von 12,8% mit Prontosil. Die Wiener Statistik von *Käuffler* mit 359 Fällen sieht *Wagner* als nicht verwendbar an. Dessen schlechte Erfahrungen beruhen auf nicht erlaubten Vergleichen der schweren, mit Sulfonamid behandelten Fälle (Mortalität 6,2%) mit den leichteren unbehandelten Fällen (Mortalität 0,9%). Er verwendet zudem das noch wenig wirksame Prontosil und nur selten, in ungenügender Dosierung, Tibatin. Die Sulfonamide müssen aber in ihrer optimalen Form und hoch dosiert angewandt werden.

k) In der **Augenheilkunde** wurden die Sulfonamide bei den verschiedensten infektiösen Prozessen herangezogen. Die *lokale Behandlung* mit Salben, günstig vor allem Irgamidsalbe, oder Tropfen erwies sich als günstig bei Randgeschwüren und skrophulösen Augenerkrankungen, ist noch unstritten bei den Staphylokokken-bedingten Liderkrankungen, negativ bei Ulcus serpens und bei Diplokokken-Konjunktivitis. Die *interne Sulfonamidtherapie* ergab neben den an andern Stellen besprochenen Erfolgen bei Trachom und Gonorrhöe auffallenden Heileffekt bei dem meist pneumokokken-bedingten Ulcus serpens, bei Einschlußblenorrhöe, bei verschiedenen bakteriell bedingten Konjunktividen. Refraktär verhielten sich die herpetischen Affektionen, die meisten Erkrankungen der Uvea, verschieden und eines Versuches wert die perforierenden Verletzungen, die intraokularen Infektionen und die Entzündungen des Tränensackes (Zusammenfassungen s. *Brückner, Löhlein*).

l) Die **Fokalherdsanierung** durch Sulfonamidkörper ist noch nicht weit gediehen, was nach *Domarus* an der mit allerhand bedenklichen Mängeln belasteten Diagnose der Fokalinfektion hängt:

α) Bei der **chronischen Tonsillitis** ist der im allgemeinen angegebene ungenügende Effekt schon deshalb nicht verwunderlich, da die Sulfonamidzufuhr durch

den Blutstrom in das chronisch entzündliche vielbuchtige Tonsillengewebe sicher ganz ungenügend ist. Ob eine Lokalbehandlung mit Sulfonamid-Streupuder bessere Erfolge bringen wird, ist nicht genügend erprobt. Heute muß bestimmt betont werden: *chronische Tonsillitiden* wie auch wiederholt auftretende akute Anginen sind *nicht Anzeige zu intensiven Sulfonamidschüben* oder zu kleindosierter Dauersulfonamideinnahme, *sondern zur Tonsillektomie*. Auch für die von den Tonsillen ausgehenden Fokalinfekte bietet heute nur die Tonsillektomie Gewähr für Fokussanierung.

β) Die Behandlung der strepto- und staphylokokkenhaltigen Zahninfekte ist versucht worden.

Stern hat Sulfathiazol und Sulfapyridinpulver, maximal 1 g, in infizierte Zahnalveolen gebracht, diese temporär hermetisch abgeschlossen und Heilung durch Abstoßung kleiner Sequester erlebt. Bei gewöhnlicher Extraktion infizierter Zähne führte er eine einmalige Sulfonamidfüllung mit 0,3 g, bei Zahncysten bis 2 g mit anscheinend gutem Erfolg aus, ebenso wie *Sinclair*

Bei der radikalen Extraktionstherapie ist im Hinblick auf mögliche hämatogene Streuung ein 1- bis 2tägiger Cibazolstoß von 4 bis 6 g empfohlen worden, dessen Wert aber schwer zu beweisen ist.

Im zahnärztlichen Schrifttum werden Dosierung und Indikation der lokalen Chemotherapie zur Zeit intensiv erörtert.

In der konservativen Therapie der Zahngranulome ist die Jontophorese mit Sulfathiazol/Natriumlösung und Wurzelfüllung mit sulfonamidhaltigen Pasten versucht worden, nach den Erfahrungen von *Hess* (Lit. s. dort) und *Richter* mit gutem Erfolg.

Wichtig erscheint eine Einzelbeobachtung von *Bickel* und *Mozer*, wo bei einem Patienten ein Zahngranulom in Erscheinung trat, nachdem er schon 600 g Sulfathiazol erhalten hatte. Demnach ist ein Verlaß auf die hämatogene Auswirkung der Chemotherapie bei Fokalinfektion nicht vorhanden.

m) Bei **Infektarthritis**, als einer Form des akuten und chronischen **Gelenkrheumatismus**, sind die Erfolge meist ausgeblieben.

Bei *Gelenkrheumatismus* sahen wir *einzig bei frischen akuten Infektarthritis* richtige Erfolge. In 4 Fällen mit akuter Monarthritis im Fußgelenk, im Anschluß an Anginen, konstatierten wir unter Eingabe von Cibazol 3—4 g täglich während 1—2 Wochen auffallend raschen Rückgang der lokalen Schwellung und der Leukocytose bei lytischer Entfieberung, welchen Erfolg wir auf die Kokkenbeeinflussung am Fokus und evtl. am Gelenk bezogen. *Gantenberg* und *Thimme* berichteten über 8 Fälle akuter und chronischer Infektarthritis mit Besserung oder Heilung durch Prontosil, ebenso *Domarus*. Eine kombinierte Anwendung von Sulfonamid mit Natr. salicylicum (*Gram*) oder Pyramidon (*Frimberger*, *W. Müller*) ist deshalb naheliegend, für die Klärung der Verhältnisse z. Zt. aber nicht zweckentsprechend.

Dagegen konnten wir *bei primär-chronischen Polyarthritiden keine Besserung* erzielen, ebenso nicht bei subakut und chronisch-sekundärer Polyarthrit. Bei echter Polyarthrit rheumatica, dem *Rheumatismus verus*, läßt sich der hochfebrile Zustand auch durch intensive Sulfonamidgaben *nicht* ändern; vor allem bleiben auch die peinlichen Gelenkschmerzen gleich, die auf Salizyl oder Pyramidon vielfach dann prompt reagieren. *Schnetzer* und *Umrath* sprechen in einem auf Cibazolstoß mit Entfieberung reagierenden Fall von Polyarthrit und End-

myokarditis nur von vorübergehender Besserung. Nach *Long* und *Bliss* wird das „rheumatische Fieber“ durch Sulfonamide weder günstig beeinflusst noch bei prophylaktischer Verabreichung sicher verhütet, was auch eindrucksvolle Beispiele von *Hegler*, *Hau*, *Coste*, *Leitinger*, *Gantenberg* und *Gsell* [8] belegen.

Sowohl bei der Polyarthritits, wie bei der Endo- und Myokarditis des Rheumatismus verus bleibt ein durchschlagender Erfolg der Sulfonamidtherapie aus. Es spricht dies gegen die Annahme einer rein kokkenbedingten Genese dieses Leidens und zeigt auch, daß der Ablauf einmal in Gang gekommener allergischer Vorgänge durch antibakterielle Mittel nicht mehr beeinflusst werden kann. Als Besonderheit ist die Neigung zu toxischen Nebenwirkungen der Chemotherapie bei Polyarthritikern zu erwähnen. Gerade solche Patienten zeigen öfters Arzneifieber, Exantheme, Leukocytensenkung. Auch bei Chorea minor sind nach *Massel* und *Jones* toxische Reaktionen häufig.

Sulfonamidresistente Temperaturen bei Polyarthritits und Endokarditis mit wiederholt negativen Blutkulturen dürfen direkt differentialdiagnostisch für den Rheumatismus verus oder das rheumatische Fieber verwendet werden. Auch bei rheumatischer Pankarditis und bei der *Stillschen* Krankheit mit monatelangen Fieberschüben sahen wir gar keinen Heileffekt.

n) Für **Glomerulonephritis** wird bei Auffassung der Erkrankung als Kokken-Fokalinfekt die Sulfonamidtherapie neuerdings im akuten Stadium von *Bickel*, *Williams*, *Marcel* empfohlen.

Joung und *Vert* haben zuerst die Sulfonamidbehandlung einer Nephritis angewandt bei einem Fall von Septicaemie durch Bac. aerogenes nach Prostataoperation. *Marcel* sah in einem Fall von Nephritis nach Angina mit streptokokkenhaltigen Tonsillen auf salzarme Diät allein keine Besserung. Ein 7tägiger Cibazolstoß mit 21 g bewirkte prompte Besserung der verschiedenen bedrohlichen nephritischen Symptome. Beachtenswert war dabei, daß die hämolytischen Streptokokken der Tonsillen auch nachher nicht verschwanden und daß bei dieser Nephritis keine Harnstoffhöhung im Blut bemerkt wurde. *Gsell* [8] berichtet über 3 eigene Erfahrungen, erfolglos bei Herdnephritis und bei abklingender diffuser Nierentzündung, scheinbar günstig bei einer Glomerulonephritis ab 7. Krankheitstag, wo aber der gleichzeitigen Diätbehandlung allein schon die rasche Besserung zugeschrieben werden könnte. *Williams* u. a. fanden bei 42 sulfanilamidbehandelten Nierentzündungen bei Totaldosis von durchschnittlich 49 g in 17 Tagen ein rascheres Abklingen der Infektfoci, meist mit hämolytischen Streptokokken, ebenso der Zeichen renaler Schädigung, der Ödeme sowie geringere Hypertonie als bei den zum Vergleich herangezogenen 108 Nephritiden ohne Chemotherapie. Völlige Heilung wurde in der Behandlungsgruppe in 74,3% bei Kontrollen über 2 Jahre erzielt, bei der anderen Gruppe nur in 52% mit mehr Todesfällen. Eine renale Schädigung durch die Sulfonamide, die früher immer befürchtet wurde, war nicht zu konstatieren. *Gaal* kam bei 25 kindlichen Nephritiden zum gleichen Ergebnis.

Sorgfältigste Überwachung des Reststickstoffes sowie des Sulfonamidspiegels im Blut und der Sulfonamidkristalle im Urin ist aber Voraussetzung solcher Nephritisbehandlung.

o) Bei **Agranulocytose** wird die sekundäre Streptokokkensepsis neuerdings erfolgreich durch Sulfonamide behandelt. Ein Effekt ist dort zu erwarten, wo die Agranulocytose durch eine Hemmung der Zellausschwemmung aus dem Knochenmark oder durch temporäres Sistieren der Granulocytenbildung bedingt ist (Stadium I und II nach *Rohr*). *Mendes de Leon* glaubt 2 Fälle, *Ives* einen Fall von Agranulozytose durch Prontosilinjektionen geheilt zu haben. *Fitz-Hugh*, *Bickel* und *Dubois-Ferrière* berichten über gute Erfolge. Auch uns ist 1943 in

einer Beobachtung eine eindeutige Heilung geglückt, in einem zweiten Fall wohl die Überwindung der agranulocytotischen Phase, nicht aber die Begehung einer Blutung aus einem sich reinigenden Darmgeschwür. Durch Sulfonamide kann die Sepsis bei völliger Granulocytopenie über 6 bis 8 Tage verhütet werden, wie folgendes Beispiel zeigt:

66jährige Frau seit einer Lungenentzündung 1922 immer gesund, erkrankt am 28. August 1943 an einem fieberhaften Infekt und wird am 12. Krankheitstag in benommenem Zustand hochfebril, mit Pneumoniebefund und Angina agranulocytotica in die Klinik gewiesen. Am 8. September 1943 zeigt die schwerkranke Frau Leukocyten 750, stabkernige 2, segmentkernige 2, Monocyten 2, Lymphocyten 94%, am folgenden Tag Leukocyten noch 300, am nächstfolgenden noch 180. Temperatur um 39°, Puls 120, Senkung 121, Hämoglobin 71%. Sternalmark aplastisch mit einzelnen Reticulozellen und Normoblasten, ohne myeloische Elemente. Behandlung mit Dimethylpyrimidin 6g täglich, während 13 Tagen total 78g, durch wiederholte Transfusionen (5mal 450 ccm) können 8 kritische Tage überwunden werden. Am 14. September sind die Leukocyten wieder 1100 und steigen nun an bis auf 6000 am 17. September, mit 62% stabkernigen und 17% segmentkernigen. Als Komplikation tritt am 15. September eine Darmulkusperforation mit vorübergehendem Ileus und Pneumoperitoneum auf. Pulmonal hat sich ein Lungenabsceß gebildet. Beide heilen aus, und jetzt ist die Frau seit einem halben Jahr wieder geheilt beruflich tätig (Kurve s. Gsell 10).

p) Bei der *Colitis ulcerosa* stehen in der komplexen Ätiologie, was die Bakterien anbetrifft, sicher die Streptokokken und unter ihnen die Enterokokken durchaus im Vordergrund, wie dies Grumbach letzthin zusammenfassend betont hat. Die Sulfonamidtherapie hat nach ihm nur in dem kleinen Prozentsatz, wo hämolytische Streptokokken vorkommen, Erfolgsaussichten, nicht dagegen dort, wo die sulfonamidresistenten Enterokokken überwiegen. So sah Streicher mit Sulfathiazol und Azosulfonamid in Fällen mit hämolytischen Streptokokken wirklich günstige Beeinflussung. Svartz und Köllner hatten mit Sulfapyridin schwankende Resultate, wohl aus den eben erwähnten Gründen.

2. Enterokokkenerkrankungen. Bei den Infektionen mit Enterokokken scheint die Wirkung der Sulfonamidkörper nach den nicht sehr zahlreichen klinischen Erfahrungen weniger deutlich zu sein als bei Streptokokkeninfektionen. Enterokokken reagieren experimentell und in vitro gar nicht auf die bekannten Sulfonamide (Grumbach). Enterokokkencystitis erwies sich uns fast regelmäßig als therapieresistent, ebenso wie einige Fälle von Enterokokken-Endokarditis. Wiederholt gelang es uns, bei Cystopyelitis mit Colibacillen und Enterokokken durch die Chemotherapie wohl die Colibacillen zum Verschwinden zu bringen, wohingegen die Enterokokken trotz verschiedener Sulfonamidstöße unbeeinflusst blieben. Daß gelegentliéh septische Erkrankungen mit Enterokokken gut reagieren können, belegt die Fieberkurve in folgendem Beispiel (s. Abb. 12):

37jährige Frau, septisches Krankheitsbild, subakut einsetzend Mitte Juli mit Bronchitis und Herzbeschwerden, ab Anfang August mit kleinen Dosen Prontosil ohne Effekt behandelt. Es besteht Mitralstenose und Insuffizienz, sekundäre Anämie mit Hämoglobindrückgang von 68 auf 45%. Milz nicht palpabel, Agglutinationen negativ, auch Blutkulturen, aber wiederholt im Urin Reinkulturen von Enterokokken (Hygieneinstitut Zürich), leichte Albuminurie und Erythrocyturie, Leuko: 15000, Lympho: von 14 auf 6% zurückgehend, Senkung 62 mm. Bluttransfusionen ohne Erfolg. Erst auf Sulfathiazol in Dosen von 4g im Tag plötzlicher Umschwung des Krankheitsbildes, Entfieberung und Entgiftung, Verschwinden der Enterokokken. Nach einem Monat Hb 79%, Senkung 4 mm, Blutbild normal, Herzdilatation behoben. Zweiter verstärkter Pulmonalton bleibt, ebenso lauter erster Spitzenton; Geräusche

verschwunden. Die hochdosierte Therapie mit einem optimalen Sulfonamid hat eine bedrohliche septische Enterokokkeninfektion mit Endokarditis zur Ausheilung gebracht, die jetzt bereits 3 Jahre anhält und damit wohl endgültig behoben ist.

Bei Infektionen mit *Micrococcus catarrhalis*, auch bei *Tetragenus*, ist die Sulfonamidwirkung ebenfalls wechselnd, bei Erkrankungen der Harnwege aber doch öfters günstig. Statistische größere Mitteilungen liegen hierüber aber noch nicht vor.

3. Colierkrankungen. Infektionen mit *Bacillus coli* sprechen auffallend gut auf die neue Chemotherapie an.

Daß wir die Coligruppe doch nur zu den fakultativ auf Sulfonamidtherapie reagierenden Infektionen zählen, ergibt sich aus *Besonderheiten* der menschlichen Colierkrankungen. So werden nie sämtliche Colibacillen des Körpers durch die Chemotherapie beeinflußt. Die Coliflora des Darmes wird durch die üblichen

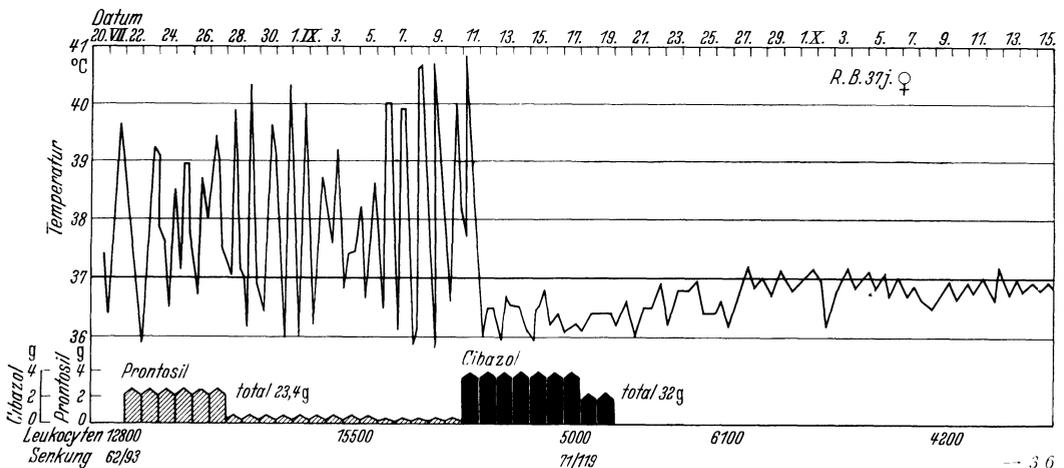


Abb. 12. Enterokokkensepsis: Erfolgreiche Behandlung mit höher dosierter Cibazoltherapie nach Mißerfolg kleiner Prontosilgaben.

gut resorbierbaren Sulfonamide nicht beeinträchtigt, sondern nur die Colibacillen der Harn- und Gallenwege, evtl. auch des Blutes, wo eine höhere Sulfonamidkonzentration erreicht wird. Dann zeigen die Colierkrankungen der Harnwege selbst alle Stufen von der harmlosen Bakterurie bis zur hochentzündlichen Cystitis und Pyelitis. Die *Abwehrlage* des Organismus gegenüber diesen im Vergleich zu den Kokken ungefährlichen Keimen ist äußerst *wechselnd*, und der Organismus wird auch von selbst in der Mehrzahl der Fälle mit dem Infekt schließlich fertig. Die Sulfonamidwirkung ist deshalb auch nicht gleich eindringlich wie bei vielen Kokkenerkrankungen. Als weitere Besonderheit ist die *Rückfallneigung* der Coliinfektion zu erwähnen. Diese wird begreiflicherweise durch die Sulfonamidtherapie nicht behoben, liegt sie doch begründet in der Urinstase durch Harnröhrenverengungen, Prostatahypertrophie, Steinleiden, Mißbildungen, Inkontinenz, in der Obstipation mit ihren Folgen auf das Bakterienwachstum und auf die Colibesiedelung der Lymphwege des Beckens.

Diese Eigenarten der Coliinfektionen bedingen auch eine andere Normaldosierung, indem die hohe Stoßtherapie hier verlassen wird zugunsten protrahierter, mittelgroßer Schübe, am besten 3—4 g während 7—10 Tagen.

In 181 Fällen mit Colicystitis oder -pyelitis konnten wir die Infektion in 161 Erkrankungen, d. h. in 89%, durch einen Stoß zum Verschwinden bringen, und zwar durch Irgamid in 28 von 34 Fällen, durch Sulfamethylthiazol in 19 von 22 Fällen, durch Sulfathiazol in 26 von 28 Fällen, durch Irgafen in 37 von 40 Fällen, wobei hier Tagesdosen von 1,5 g genügten, durch Methylsulfapyrimidin in 57 von 51 Fällen, also mit allen fünf Mitteln gleich gut.

Die *hochfebrile Kolipyelitis* zeigt den chemotherapeutischen Erfolg besonders deutlich mit prompter Entfieberung und Entgiftung in 2—3 Tagen (s. Kurven bei Gsell[4]). Die Kolibacillen verschwinden nach unseren Erfahrungen bei 3—4 g Tagesdosen bei Zystitis und Pyelitis meist nach 3—6 Tagen. Oft waren schon am 3. Krankheitstage im Ausstrichpräparat keine Bazillen mehr zu finden, gingen aber bei Kultur noch an.

Spricht eine Cystopyelitis ungenügend oder nicht auf Sulfonamidtherapie an, so handelt es sich nach unseren Beobachtungen nie um reine Coliinfektionen, sondern um Mischinfektion mit Staphylo- oder Streptokokken, Tetragerus oder Tuberkelbacillen. Sobald Mischinfektionen von Kolibacillen und Kokken im Urin vorliegen, sind die Erfolgsaussichten viel geringer. Meist gelingt es, die Kolibacillen zu beseitigen und auch dieses oft nur temporär, sobald organische Veränderungen mit Urinretention vorhanden sind. Gar nicht reagieren die Enterokokken, gelegentlich Staphylokokken und Streptokokken.

Von urologischer Seite hat *Wildbolz* jun. die Cibazolbehandlung von 147 Fällen mit entzündlichen Affektionen der Harnorgane, vorwiegend Koliinfektionen, genau analysiert.

In akuten, unkomplizierten Fällen ist ein Erfolg der Sulfothiazolbehandlung die Regel, so bei Zystitis, Pyelitis (24 Fälle), dann bei akuter Prostatitis und Epididymitis (9 Fälle). Bei chronischen Infektionen, die durch spontan nicht mehr reversible anatomische Veränderungen der Harnorgane kompliziert waren, blieb der Erfolg die Ausnahme, so bei Prostatahypertrophie (55 Fälle), bei Erkrankungen der Blase (20 Fälle), Pyelonephritis und Hydronephrose (11 Fälle), Nephrolithiasis (8 Fälle) und Urogenitaltuberkulose (20 Fälle). Zur Erzielung eines Fistelschlusses bei mischinfizierten Tuberkulosen war die Chemotherapie dagegen ausgezeichnet. Von der lokalen Applikation in die Harnblase war kein überzeugender Effekt zu sehen. *Wildbolz* folgert: „es gelingt nur mit Cibazol diejenigen Fälle zu heilen, die wir schon mit den alten uns zur Verfügung stehenden Harnantiseptica heilen konnten. Allerdings erfolgt die *Heilung* durch Cibazol *rascher* und *sicherer*. Bei den komplizierten Fällen ist das Cibazol nur ein, allerdings oft sehr wertvoller Helfer im Behandlungsplan“. Auf die Häufigkeit der Rezidive macht *Wildbolz* auch aufmerksam, und zwar in 10%.

Die günstigen Ergebnisse der Sulfonamidtherapie bei *Gallenblasenentzündung und Cholangitis* beruhen auf der gerade hier häufigen Coliinfektion (*Hau, Mancke* u. a.).

Eine Einwirkung auf die *Colistämme des Darmes* durch Sulfonamidkörper ist bis vor kurzem verneint worden. Neuerdings ist im *Sulfaguandin* ein Sulfonamidderivat gefunden worden mit schlechter Darmresorption, so daß seine hohe Ansammlung im Darmlumen es als besonders geeignet erscheinen läßt, um die Darmbakterien zu beeinflussen. Eine *intestinale Antiseptik* wird mit Sulfaguandin nach den vorliegenden Mitteilungen aber nur partiell erreicht, und zwar nur eine wesentliche Reduktion der coliformen Flora, nicht der anderen Bakterien (*Firor* und *Poth*), auch dies nur bei hoher Dosierung (4stündlich) und nicht bei Vorhandensein ulceröser oder tumoröser Prozesse. Da bei Darm-entzündung, bei Ileus die Resorptionsbedingungen sich ändern und unberechenbar werden, bleibt die Möglichkeit einer stärkeren Resorption doch bestehen,

so daß dann wieder eine Vergiftungsgefahr entstehen kann (*Firor* 4 mal unter 36 Fällen). Bei *Colitis ulcerosa* waren keine Erfolge zu sehen (*Stone*), so daß das Präparat an sich nicht für wertvoll bei klinischem Gebrauch bezeichnet wird, s. S. 456.

Die gleichen Eigenschaften wie das Sulfaguanidin, aber mit geringerer Toxizität, zeigt das *Succinylsulfathiazol*, das eine Substitution an der kernständigen Aminogruppe aufweist, nicht wie die sonstigen Sulfathiazolabkömmlinge am heterocyclischen Ring. Es zeigt nur geringe Resorption vom Darm aus, so daß die Blutkonzentration des freien Sulfathiazols nach Eingabe von 0,25 g pro kg und Tag nur 0,6—1,0 mg% beträgt und die Urintagesausscheidung nur 2—4% der Gesamtdroge (*Kirby* und *Rantz*). Die hohe Darmkonzentration macht seine Verwendung als Darmdesinfizienz mit gutem bakteriostatischem Effekt auf die coliforme Flora möglich (*Poth* und *Knotts*). Günstig ist auch die Wirkung auf Dysenteriebacillen, schlecht dagegen auf die Bakterien der Typhusgruppe, ungenügend auch hier der Erfolg bei *Colitis ulcerosa*.

4. Brucellaerkrankungen. Bei den Brucellosen finden sich ebenfalls klinisch alle Abstufungen zwischen sepsisähnlichen Formen bis zu parasitären *Bang*-Erkrankungen, wo sogar, trotz positiver Blutkultur, keine Krankheitszeichen vorhanden sind und erst eine zufällige Resistenzstörung, z. B. Trauma oder interkurrenter Infekt, den Morbus *Bang* oder *melitensis* manifest macht. *Nägeli* und *Rohr* haben diese Besonderheit der *Bang*-Infektion besonders hervorgehoben. Dementsprechend sehen wir auch die Chemotherapie manche *Bang*-Fälle rasch entfiebern und ausheilen, manche aber erst lytisch abklingen und schwerere Erkrankungen überhaupt nicht reagieren, wobei nach unseren Erfahrungen *Causyth* manchmal noch gut einwirkt. Die Sulfonamidtherapie ersetzt demnach bei Morbus *Bang* weder das hier oft vorzüglich einwirkende *Causyth* noch die für hartnäckige Fälle notwendige Vaccinetherapie. Diese Verhältnisse erklären auch die widersprechenden Angaben im klinischen Schrifttum. Sie werden durch die Tierversuche unterstützt, wo eine deutliche Beeinflussung, aber meist keine Heilung der Infektion mit *Brucella Abortus Bang* und *melitensis* zu erreichen war. Die *Bang*-Bacillen setzen der Sulfonamidwirkung nach *Bickel* und *Bandelier* entschieden höheren Widerstand entgegen als die Kokken. Diese Autoren glauben, daß Tagesdosen von 15 g Sulfathiazol über 1—3 Wochen Erfolg bringen können. 10 eigene Beobachtungen zeigten 7 \times gar keinen, 2 \times vorübergehenden Einfluß auf diese Chemotherapie, nur 1 \times trat lytische Entfieberung auf.

Abb. 13 zeigt 3 hochfebrile *Bang*-Fälle, die auf Sulfonamidstöße gar nicht beeinflußt wurden, dann aber auf *Causyth* prompt und endgültig entfieberten.

5. Infektionen mit *Bacillus Friedländer* können nach experimentellen Mäuseversuchen von *Hsiä* erfolgreich beeinflußt werden. Bei den menschlichen *Bacillus Friedländer*-Pneumonien, die 0,5—4% aller Lungenentzündungen ausmachen, sind die Erfolge vielfach unsicher (*Perlmann* und *Bullowa*, *Detweiler* u. a., *Solomon*). Immerhin reagierte je 1 Fall von *Heggin*, von *Fiehrer* und von uns günstig.

Mi. P., 22jähriger Mann, akut mit Schüttelfrost, Kopfweh und Erbrechen erkrankt, eingewiesen am 2. Tag mit Temperatur 40°, Zeichen von Unterlappenpneumonie und Meningismus. Leuko: 15300, Lympho: 5%, Senkung 76. Auf Einnahme von Cibazol 4stündlich, total 20 g in 4 Tagen, prompte Entfieberung innert 36 Stunden. Unterlappenbefund

in 6 Tagen resorbiert. Im Sputum Bacillus Friedländer und Pyococcus aureus. Nach 12 Tagen Entlassung, geheilt.

6. Infektionen mit Pfeifferschem Influenzabacillus werden öfters, aber nicht regelmäßig, durch die Sulfonamidtherapie beeinflusst, so daß diese Behandlung stets bei Influenzabacillenpneumonien versucht werden sollte.

Bei der *Influenzabacillenmeningitis* der Jugendlichen, die bisher fast ausnahmslos infaust verlief, ist mit der neuen Behandlung von verschiedensten Autoren völlige Heilung erzielt worden (*MacLean* u. a., *Gernez* und *Huriez*, *Gebauer* und *Rabery*, *Nathorst*, *Neal* u. a., *Noone* und *Kennedy*, *Koller*, *Arnett* u. a.), während andere Versager erlebten (*Mackenzey*, *Gsell* [2], *Glanzmann*). Nach der Zusammenstellung von *Grob* ist die Letalität der *Pfeiffer*-Meningitis von 92 auf 43% durch die Sulfonamidtherapie zurückgegangen, als schon ein ganz wesentlicher Fortschritt.

Bei der *Influenzabacillenendokarditis* konnten *Biermann* und *Pache* eine Heilung durch Kombination von Chemo- und Fiebertherapie erreichen, währenddem 2 Fälle von *Craven* u. a. unbeeinflusst blieben.

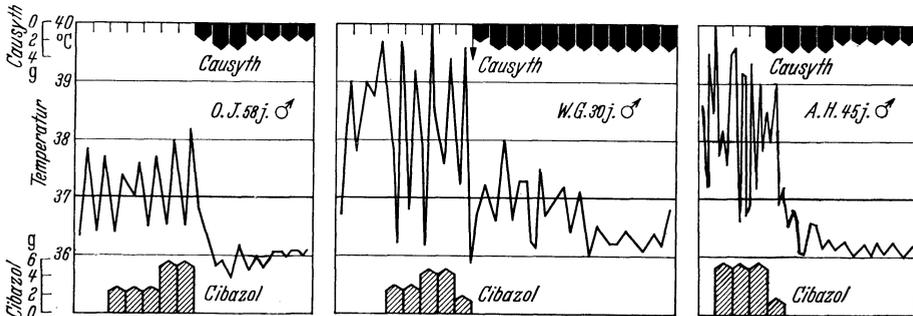


Abb. 13. Morbus Bang: Fehlende Wirkung von Sulfathiazol bei prompter Entfieberung durch Causyth.

7. Bei *Ulcus molle* mit *Bac. Ducrey* werden sehr gute Resultate mitgeteilt, sowohl peroral wie lokal, so daß die Sulfonamidtherapie allgemein als das Mittel der Wahl erklärt wird (Lit. *Kolmer*). Die Heilungsdauer wird wesentlich verkürzt auf durchschnittlich 8–10 Tage (*Grupper*, *Kristjansen*, *Lang*). Einzelne Fälle bedürfen immerhin einen zweiten Stoß oder unspezifische Reiztherapie (*Pastinsky*, *Pan* und *Jary*).

8. Bei *Dysenterie* sind experimentelle Erfahrungen mit günstiger Einwirkung bei *Flexner*- und *Shiga*-Stämmen (*Cooper* u. a., *Rammelkamp* u. a.) in den Ruhrepidemien des Krieges bestätigt worden. Sowohl in bezug auf Zahl und Reichlichkeit der Stühle wie auch auf Entgiftung wurden mit der Sulfonamidbehandlung recht gute Resultate mitgeteilt (*Nikusch*, *Gantenberg*, *Bell*, *Valdes* und *Gallardo*), auch bei Kindern (*Cardozo*, *Cooper*, *Zucker* und *Wagoner*), wenn auch nicht alle Stimmen (z. B. *Kourilsky* u. a.) so begeistert lauten wie die von *Gounelle* und *Marche*, die die Bacillenruhr als neue Eroberung der Chemotherapie erklären und die die Ruhr künftighin nur noch als eine benigne Affektion, ähnlich wie Erysipel und Genickstarre, hinstellen. Ein Vergleich an 85 Eubasinfällen von *Flexner*-Dysenterie, den *Saile* mit 100 Fällen mit alleiniger Diät- und 72 Fällen mit Tanninbehandlung anstellte, zeigte offenkundig, daß die Stühle mit Sulfapyridintherapie durchschnittlich in wesentlich kürzerer Zeit

blutfrei, breiig und geformt waren, und daß auch der Allgemeinzustand sich rascher besserte als mit den üblichen Behandlungsarten. *Erczy* empfiehlt vierstündlich 0,08–0,15 g pro kg Körpergewicht während 2 Tagen, dann halbe Dosis für weitere 3–4 Tage. *G.* und *Th. Jennerich* sahen bei einer Endemie von Flexnerruhr die unter Cibazolbehandlung einen Abfall der Sterblichkeit von 20% auf 0%.

Von der Annahme ausgehend, daß das Sulfonamid im Darminnern wirkt, muß man von den üblichen Präparaten große Dosen geben (*Cooper* empfiehlt 0,2 g Sulfathiazol pro kg Körpergewicht im Tag) oder aber die schwerer resorbierbaren Derivate wie Sulfaguanidin oder Succinyl-Sulfathiazol, s. S. 458. Ob den letztgenannten Präparaten ein Vorteil zukommt, ist aber noch problematisch. Bei Dysenterie-Shiga sollen mit massiven Dosen (28 g am 1. Tag, 20 g während der folgenden 5–6 Tage) in der englischen Armee 1942 75% Heilungen innert einer Woche erzielt worden sein (zit. *Bickel*).

Bemerkenswert ist, daß auch *nicht-bakterielle kindliche Durchfallerkrankungen* gut ansprechen (Lit. s. *Rossi, Cardozo*), ebenso Säuglingsenteritiden (*Fanconi*). Die chronischen Colitiden, vor allem auch die *Colitis ulcerosa*, wurden nach unseren Erfahrungen nur vorübergehend in bezug auf die Begleittoxikose beeinflußt, aber nicht geheilt; s. S. 456.

9. Das Erysipeloid, der Schweinerotlauf durch *Bac. murisepticus*, wird durch die Sulfonamidtherapie nach den noch nicht zahlreichen Mitteilungen eklatant beeinflußt (*Peyer*, 4 Fälle, *Sigg*, 2 Fälle, *Kulchar* und *Rosenberg*, 2 Fälle). Auch in 2 eigenen Beobachtungen trat die Heilung innert 2 Tagen auf Sulfathiazol, resp. Sulfapyrimidin überraschend prompt ein, so daß bei dieser an sich nicht sehr schweren, sonst aber erst in 2–3 Wochen heilenden Infektion sicher eine wesentliche Verkürzung durch die Sulfonamidanwendung erreicht wird.

10. Bei der Pest, wo die Sulfonamidkörper tierexperimentell auf den *Bacillus pestis* in ähnlicher Stärke wie das Antipestserum wirken (*Schütze*), sind nach einem Sammelreferat im *Brit. med. J.* 1941 sehr ermutigende Resultate erzielt worden, die ein neues Kapitel in der Chemotherapie der Pest eröffnen.

Von einer Epidemie in Bihar (Indien) teilen *Wagle* u. a. mit, daß bei 237 Pestkranken die Mortalität von 82 Kontrollen 52% betrug, bei 70 Serumbehandelten 28%, bei 53 SP-Behandelten 24%, mit STh bei 32 Fällen 15%. Betrachtet *Wagle* die Patienten mit Septicämie zu Behandlungsbeginn, so starben 95% der Kontrollen, 60% der Serum- und 43% bzw. 42% der SP- und STh-Behandelten. Aus Argentinien wird von *de Villafane Lastra* u. a. Sulfathiazol besonders empfohlen.

11. Auf Milzbrand ist nach Einzelbeobachtungen ein unbestreitbarer Einfluß der Sulfonamidtherapie vorhanden, der die Serumwirkung zu übertreffen scheint (*Bonnar, Ferenczi, Dörffel, Gsell* [3]).

12. Gasbrand. Bei dieser hochpathogenen Erregergruppe, die bis anhin chemotherapeutisch nicht zu beeinflussen war, sind tierexperimentell einwandfreie Wirkungen durch Sulfonamide erzielt worden. Auch im biologischen Test des *Friedreichs*chen Versuches mit Muskelzertrümmerung und Gasbrandinfektion, direkt oder mittels infizierter Erde, ist ein sicherer Heileffekt vorhanden (*Schreuß* u. a., *Domagk*), der aber abhängig ist von der Versuchszeit, von der Höhe der Dosis und der Art des Präparates. Länger als bis 9 Stunden nach Infektsetzung geht die verhütende Wirkung nicht. Frühbehandlung ist deshalb

bei Wundinfektion mit Gasödembacillen unbedingtes Erfordernis, spielt sich doch bei diesem Erreger der Entzündungs- und Vergiftungsprozeß in Stunden ab, was sich bei anderen Infektionen in Tagen abwickelt (*H. Schmidt*). Günstig wirken experimentell die Thiazolderivate (*Schreuß*) und die Sulfonkörper. Nach *Domagk* kommt dem Marfanil die beste Wirkung auf die Pararauschbrandbacillen zu, währenddem *Bac. Fränkel*, *Novy* und *histolyticus* weniger, aber doch auch noch deutlich beeinflußt werden.

Nach *Feldt* ist experimentell bei Kultur- und bei Mäuseversuchen die bakteriostatische Wirkung bei Pararauschbrand-Bacillen, bei *Bac. perfringens* und *Bac. histolyticus* für Globuzid und Pyrimal wesentlich, d. h. 10mal stärker als für Marfanil, während bei *Bac. novy* eine Beeinflussung durch Sulfonamide nicht gelang, wie es auch *Withby* und *Hawkin* angeben. Die Wirkung des Gasödemsersums wird durch die Chemotherapeutica wesentlich verbessert.

Schreuß berichtet von der Front über kombinierte Operations-Globuzid- und Serumtherapie mit nur 3 Todesfällen unter 30. Über die Chemotherapie allein geben aber diese Statistiken keine Auskunft. *Lennan* sah an der nordafrikanischen Front keine Heilwirkung der Sulfonamide. Mit Serum war die Letalität wesentlich niedriger, unabhängig von eventueller Zugabe von Sulfonamiden, wie folgende Zahlen zeigen:

Sulfonamide	Ohne Antitoxin		Mit Antitoxin	
	Fälle	gest.	Fälle	gest.
mit.	28	22 (78,6%)	58	19 (32,8%)
ohne	19	15 (78,9%)	8	2 (25%)

Wichtig ist eine genaue klinische Diagnose, denn der bakteriologische Befund an Anoerobiern beweist noch keinen Gasbrand, ferner die bakteriologische Differenzierung, indem die einzelnen Gasbranderreger sowohl verschieden gefährlich sind, als auch experimentell verschieden gut auf Sulfonamide ansprechen.

Von den **Viruskrankheiten** sprechen nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen klinisch *nur 3* auf die Sulfonamidtherapie an, und zwar das Trachom, das Lymphogranuloma inguinale und die Pocken. Die Heilwirkung betrifft auffallenderweise gerade 3 Viruskrankheiten, wo sekundäre Kokkeninfekte eine wesentliche Rolle spielen. Man kann sich deshalb fragen, ob eine direkte Virusbeeinflussung oder nur mehr eine Hebung der Abwehrkräfte durch die Beseitigung der Kokkenmiterkrankung vorliegt. Der sonst fehlende Effekt der Sulfonamide gegenüber den Virusarten legt die Annahme nahe, daß die im Vergleich zu den Bakterien viel einfachere Virusstruktur gar keine Angriffsfläche für die Sulfonamide bietet. Es scheint den Virusarten die Grundbedingung für den Sulfonamideffekt zu fehlen, nämlich ein zu hemmendes oder zu verdrängendes Fermentsystem. Ob für die 3 eben erwähnten Viruskrankheiten mit positiver Sulfonamidwirkung die Paraaminobenzoensäure notwendig im Stoffwechsel der Erreger gebraucht wird im Gegensatz zu den übrigen Virusarten, wurde theoretisch postuliert, bleibt aber vorerst reine Hypothese. Die gut ansprechenden Krankheiten sind:

13. Das Trachom. Bei dieser bis anhin jahrelangen Behandlung mit oft sehr fraglichem Erfolg erfordernden Augenerkrankung werden günstige Effekte

von den verschiedensten Seiten bekanntgegeben. *Lindner* spricht direkt von einem der größten augenärztlichen Fortschritte. Wesentlich scheint bei der Behandlung nicht die lokale Wirkung der 10–20proz. Sulfonamid-Tropflösung, sondern der durch perorale Resorption erzielte Effekt zu sein, welcher bei Frühbehandlung vollkommener und rascher eintritt als im zweiten und dritten Stadium (*Botteri* und *Soholic*, *Masters*, *Burnet* u. a., *Lorenz*, *Szűts*, *Oberhoff*). Daß die Wirkung namentlich für die Sekundärinfektion günstig ist, betont *McKelvie*.

Spezifisch für die Sulfonamidwirkung ist bei Trachom die rasche Rückbildung der akuten Erscheinungen und der viel geringere Einfluß auf die chronisch proliferativen Symptome der Entzündung, wie Follikel- und papilläre Hypertrophie. Der Ausgang ist nicht die endgültige Heilung, sondern das Bild des „Trachoms in Ruhe“. Heilung wird erst durch die Verbindung mit den bisher üblichen örtlichen, mechanischen und kaustischen Maßnahmen erreicht. Ein großer Fortschritt liegt trotzdem vor und äußert sich nach *Löhlein* in 2 Richtungen:

1. in Verkürzung der Abheilungsdauer; sie verringert die Bildung von Komplikationen und damit der Erblindung, von Infektionsgefahr für das zweite Auge, und befreit den Kranken von Lichtscheu und Schmerzen. Die auf die Hälfte verkürzte Behandlungszeit bringt eine erhebliche wirtschaftliche Entlastung;

2. in viel milderer mechanischer und kaustischer Behandlung, so daß keine oder geringere Narben der Bindehaut und des Tarsus entstehen.

Die Sulfonamide bewirken demnach bei Trachom eine sichere Hemmung des Erregers, aber nicht dessen endgültige Überwindung.

14. Das Lymphogranuloma inguinale. Die *Nicolas-Favresche* Krankheit ist die erste Virusinfektion, bei der in einwandfreier Weise experimentell und klinisch eine Wirkung der Sulfonamide nachgewiesen werden konnte. Bei intracerebral mit diesem Erreger geimpften Mäusen wurde z. T. Heilung, z. T. Abschwächung des Krankheitsbildes mit Senkung der Mortalität erreicht (*Bär*, *Levaditi*, *MacCallum* und *Finley*). Klinisch wurde bei dieser langwierigen venerischen Krankheit von verschiedenen Seiten, erst aus des Tropen, und neuerdings auch bei frischen Fällen aus Europa mitgeteilt (*Sezary* u. a., *Midana*). Aus den bisherigen Berichten läßt sich aber nicht immer sicher ersehen, ob die Heilwirkung direkt zustande kommt oder nur mehr durch Beeinflussung der im anogenitalen Bereich immer auftretenden Sekundärinfektionen (Lit. s. *Bär*, *Löhe*). Chronische ältere Fälle können auch noch beeinflusst werden (*Löhe*), aber meist nicht mehr geheilt. So konnten wir bei einem sicher schon 10 Jahre bestehenden Lymphogranuloma inguinale mit Sphincterinsuffizienz auch durch 3monatige fortgesetzte Eingabe von Irgamid, total 257 g in 85 Tagen, keine Änderung mehr erzielen, wie dies ähnlich auch eine Beobachtung von *Müller* belegt.

Experimentell hat sich ferner die *Virus-Bronchopneumonie der Mäuse* als sulfonamidempfindlich erwiesen.

Das Bronchopneumovirus der Nagetiere besitzt morphologisch und in der Entwicklung große Ähnlichkeit mit dem Virus des Lymphogranuloma inguinale und des Trachoms. Es bedingt bei Mäusen und Ratten nach intranasaler Instillation eine zum Tode führende spezifische Bronchopneumonie. Die Virusbronchopneumonie der Mäuse läßt sich durch

Sulfonamide beeinflussen (*Gönnert*). Von den verschiedenen Derivaten zeigten die Sulfapyrimidine eine überlegene Wirkung sowohl peroral wie subcutan. *Kikuth* hat das Bronchopneumovirus intranasal instilliert und die Tiere gleichzeitig chemotherapeutisch behandelt. Er gab erstmals 24 Stunden, dann 3 Stunden vor der Impfung, nachher 4mal in Abständen von 24 Stunden, Sulfapyrimidin in Dosen von 0,01 mg, im gesamten 0,06 mg pro Maus. Diese Dosis genügte, um die Tiere vor einer tödlichen Injektion zu bewahren. Ähnliche Versuche waren beim Lymphogranuloma-inguinale-Virus bei intracerebraler Wirkung zu erzielen und bewahrten die Tiere vor der sonst obligaten Encephalomyelitis.

Mooser, der bei seinen Fleckfieberarbeiten auf dasselbe pneumotrope Virus bei Mäusen gestoßen ist, konnte durch Inhalation mit Irgafen, Irgamid und Sulfathiazol die intranasal geimpften Mäuse vor dem Exitus bewahren. In einer 35 Liter enthaltenden Inhalationskammer wurde ein Nebel mit 20 ccm einer 1%igen Lösung erzeugt, worin die Mäuse unmittelbar nach Impfung für eine Stunde gebracht wurden, entweder nur 1mal oder dann 2mal täglich während 3 Tagen. Irgafen peroral brachte den gleichen Erfolg. Mit Irgafen genügte eine einstündige Inhalation, mit Sulfathiazol nur wiederholte Exposition. Die besseren Resultate auf Inhalation gegenüber der peroralen Behandlung deuten auf die direkte Einwirkung des im Lungengewebe angesiedelten Virus. Bemerkenswert ist, daß Rickettsien unbeeinflusst bleiben.

Die sog. Viruspneumonien des Menschen sind nach unsern und andern Erfahrungen vollkommen sulfonamidresistent, s. S. 478.

15. Die Pocken. Von Tropenärzten wird Prontosil für Variola als Mittel der Wahl bezeichnet. Ob die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Herabsetzung der Letalität, die Unterdrückung der Hautabscesse und der Narbenbildung, die durch Sulfonamide hier erreicht werden können, nur als Wirkung auf die begleitenden Kokkeninfektionen zu beziehen sind oder ob die Viruskrankheit selbst beeinflusst wird, ist noch nicht entschieden. Coupierung bei Frühbehandlung und Verschwinden des zweiten Temperaturanstieges lassen an Virusbeeinflussung denken (*Hinoyar, King, MacCammon, Pierna, Patel*).

Auch bei den durch Kuhpockeninfektion hervorgerufenen *Melkerknoten* ist günstige Beeinflussung festgestellt worden (*Nagell*).

16. Von den Erregern der chronischen Granulationsentzündung kommt bei der **Aktinomykose und Streptotrichose** eine Heilwirkung nach klinischen Erfahrungen sicher in Betracht. Es ist noch nicht erwiesen, ob die Strahlenpilze direkt durch die Sulfonamide beeinflusst werden oder ob nicht die Behebung der Sekundärinfektionen die Abwehrkräfte des Körpers wesentlich verstärkt.

Bei *Aktinomykose* beziehen sich die eindeutigen Erfolge u. a. auf die Bekämpfung der sekundären Kokkeninfektion, vor allem auch der Pneumonie. Einzelfälle mit günstigem Einfluß sind verschiedentlich mitgeteilt worden (*Moene, Stangl, Constam, Fanconi*), so daß an direkte Wirkung auf den Strahlenpilz gedacht werden muß. *Fanconi* empfiehlt für die langsam sich vermehrenden Strahlenpilze über mehrere Wochen fortgesetzte Sulfonamidreicherung.

Besonders bei abdominalen Aktinomykosen sind auffallend gute Heilerfolge berichtet worden (*Dorling und Eckhoff, Saudegard, Miller und Fell, Walker, Dobson* u. a.). Wir sahen eine Lungen- und Burstfellaktinomykose bei 50jährigem Mann durch Empyemdrainage, Röntgenbestrahlung, Kalijodat und während Pneumonieschüben hohe Dosen von Cibazol ausheilen mit nunmehr 1½jähriger Genesungszeit.

Bei weiteren Pilzkrankungen und auch bei der kastellanischen Pseudo-*mykose* (*Guardo Vaccaro*), bei der *Streptotrichose* (*W. Frey*) sind die mitgeteilten Erfolge wohl gleich zu bewerten wie bei der Strahlenpilzkrankung mit Haupt-

effekt auf die Sekundärinfektion und vorerst nur fraglicher Wirkung auf die Pilzerreger.

Von den *Spirochätosen* ist als einzige Einwirkung bis jetzt ein deutlicher Einfluß von Sulfathiazol und Sulfapyridin auf die Recurrensinfektion der Maus bekannt (*Feldt*). Aus der Humanmedizin fehlen noch alle Mitteilungen.

C. Negative Sulfonamidwirkung.

Fehlende Wirkung der Sulfonamidtherapie findet sich bei der Mehrzahl der Viruserkrankungen, bei den Erregern der chronischen Granulationsentzündung, wie Tuberkulose und Lepra, auch bei Lymphogranulom, ferner bei den Spirochätosen, bei der Salmonella- und Typhusgruppe sowie den Protozoenerkrankungen.

Von den menschlichen *Viruskrankheiten* sind besonders zu erwähnen: die *epidemische Poliomyelitis*. Nach unseren Erfahrungen bei 45 Fällen mit hochdosierter Sulfathiazol-, Sulfapyridin- oder Irgamidtherapie, mit Tagesdosen von 6–7 g bzw. 0,2 pro kg Körpergewicht, muß ein Heileffekt bestimmt verneint werden. Lähmungen und Todesfälle wurden auch bei Frühbehandlung nicht verhütet (im Gegensatz zu *Miller* und *Wray*). Beweisend sind Fälle, wo Sulfonamide in der ersten Fieberphase hochdosiert verabfolgt wurden und trotzdem das zweite Stadium mit Nervensystemerkrankung eintrat, dann frühbehandelte Fälle im rein meningitischen Stadium, wo dennoch Paresen erfolgten, ja wo auch bei genügend hoher Liquorkonzentration des Mittels das Fortschreiten einer *Landry'schen Paralyse* nicht aufgehalten wurde. Der Fieberablauf allein darf bei der Poliomyelitis nicht für die Beurteilung der Medikamentwirkung benutzt werden, wie wir bereits an Hand der Kalichloricumtherapie der Kinderlähmung gezeigt haben (*Gsell* [7]). Auch die unbehandelte Poliomyelitis entfiebert meist in 3–5 Tagen. Wir müssen uns bewußt bleiben, daß fast 50% der Poliomyeliden heute im nichtparetischen Stadium stehenbleiben. Bei experimenteller Prüfung an Affen war auch kein Sulfonamideffekt zu erreichen (*Kelsen, Kolmer*).

Die Grippe. Das klinische Bild des Grippeinfektes, als dessen Erreger ein frettchenpathogener Virus heute allgemein angenommen wird, mit 2–3 tägigen Fieberschub, Katarrhsymptomen der oberen Luftwege, mehr oder weniger starker Capillartoxikose und Leukopenie, wird durch die Sulfonamidtherapie *nicht beeinflusst*. Es fehlen zwar große Epidemien seit Entdeckung der neuen Chemotherapeutica. Die vielfach veröffentlichte günstige Wirkung auf Grippe beruht sicher meist auf Unkenntnis des raschen benignen Ablaufs des Grippeinfektes. Wir konnten uns nie von einer Änderung des normalen Verlaufes der banalen Grippe überzeugen. Auch *Baumann* betont die fehlende Wirkung bei der Grippebronchitis der Kinder. Die prophylaktische Anwendung der Sulfonamide bei jedem grippösen Fieberschub ist unbedingt zu verwerfen (s. S. 488).

Die Chemotherapie hat aber eine große *Bedeutung für die Grippekomplikationen*. Faßt man die Grippepneumonien als zweite Erkrankung durch verschiedene Bakterien auf, denen der Grippeinfekt den günstigen Boden bereitet hat, so erhellt sich auch gleich die Indikation der Sulfonamidtherapie bei den Grippe-Lungenentzündungen. Diese Behandlung ist sogleich anzuwenden, wo eine kokkenbedingte Pneumonie hinzutritt. Sie wird bei foudroyant-septischen

Formen wohl stets, bei Streptokokken- und Influenzabacillen-Pneumonien oft erfolglos sein, dagegen bei den pneumokokkenbedingten Grippepneumonien günstig wirken können. Da letztere meist die Mehrzahl der Grippepneumonien ausmachen, sind die günstigen Erfahrungen mit der Chemotherapie bei der Grippe-Lungenentzündung, wie sie von *Stähelin, Löffler, Hegglin, Opitz* und *Hertzberg, Telegdi* gleich wie von uns gesehen wurden, verständlich. Die Entfieberung tritt aber meist nicht gleich prompt ein wie bei den primären Pneumokokkenerkrankungen infolge vorbestandener toxischer Gripeschädigung.

Beim sog. *grippalen Infekt* der Säuglinge und Kleinkinder, wo bakterielle *Mischinfektion* eine große Rolle spielt, ist eine prompte Reaktion auf Sulfonamide zu sehen. *Fanconi* benützte deshalb bei hartnäckiger *Grippe-Hausinfektion* von Klinik oder Kinderheimen mit *Erfolg* Sulfonamide. Es muß dabei die ganze Belegschaft behandelt werden, die nicht Erkrankten mit 0,05 pro kg Körpergewicht, die Erkrankten mit 0,1 während 20 Tagen.

Pfeiffersches Drüsenfieber. Die Mononucleosis infectiosa entspricht auf Sulfonamidbehandlung, wie wir es mehrfach sahen, nicht an, was auch *Thomson* bestätigt. Da das Drüsenfieber sehr verschieden starke Fieberreaktionen bedingt, sind bei leichten Fällen Scheinerfolge durch den Spontanfieberabfall zu sehen. Unter unsern 11 Fällen sahen wir sichere Beispiele fehlender Wirkung. Plötzliche Einwirkung wie bei Kokkenerkrankung blieb immer aus. Schwere, über Wochen febrile Fälle konnten wir mit dieser Therapie nicht beeinflussen (s. *Hegler, Gsell* [8]).

Bei *Pertussis und Masern* wird die Grundkrankheit nicht verändert. Für die Komplikationen, so Ohrenentzündungen und Pneumonien, ist aber ein Erfolg oft zu erwarten und auch nachgewiesen, da hier meist Kokken mitspielen (*Thompson* und *Grenfield, Long* und *Bliss, Anderson, Hogarth, Trachsler*). Fehlender Effekt bei Pertussis-Lungenentzündungen kann dann vorkommen, wenn es sich um mit dem Virus in direktem Zusammenhang stehende Pneumonien handelt (*De Cannière*). Durch sofortige Sulfamethylthiazolverordnung für 4 bis 6 Tage mit Klinik Eintritt konnte *Telegdi* die Häufigkeit der Komplikationen bei Masern auf etwa die Hälfte herabsetzen, ebenso auch bei Scharlach. Die Letalität der Pertussis-Pneumonie konnte *Fanconi* von 19,6% bei 117 Fällen ohne Sulfonamide auf 2,2% bei 47 Fällen mit Sulfathiazol senken.

Bei Pertussis-Bronchopneumonie mit leukämoidem Blutbild zeigt folgende Beobachtung prächtigen Erfolg bei lebensbedrohlichem Kind. Es ist dabei auch zu ersehen, daß die Leukozytenproduktion durch die Sulfonamidwirkung nicht gehemmt wird.

10 Monate altes, 7 kg schweres Kind, seit 2 Wochen an Keuchhusten erkrankt, wird am 5. November mit Bronchiolitis und Bronchopneumonie, Temperatur 40°, Puls 165, Respiration 116, eingewiesen; Erbrechen, bedrohlicher Zustand. Leuko: 91000, 2% Myelocyten, 1% Metamyelocyten, 11% Stab., 10% Segmentkge., ½% Eos., 3% Mono, 71½% Lympho. Auf Cibazolinjektion 0,15 pro kg Körpergewicht, total 2,7 g in 3 Tagen: kritische Entfieberung innert 24 Stunden, Entgiftung, Behebung der Bronchopneumonie. Noch 3 Tage leichte Nachfieber. Nach 2 Tagen Leuko 50000, nach 6 Tagen Leuko 27000, ohne unreife weiße Zellen. Endgültige Ausheilung.

Bei *Parotitis epidemica* glaubt *Kaestle* günstigen Erfolg gesehen zu haben. Uns scheint der normale Ablauf nicht verändert zu werden.

Bei *Röteln* ist keine Wirkung zu sehen (*Anderson*). Auch hier wird aber die sekundäre Bronchopneumonie gut beeinflußt (*Hogarth*).

Bei *Tollwut* fehlt eine Heilwirkung (*Hart* und *Evans*).

Die *Herpeserkrankungen* bleiben ganz unbeeinflusst. So sieht man nach chemotherapeutischer Pneumonientfieberung nicht selten noch einen Herpes labialis ausbrechen. Im Speichel wird auch das Herpes-labialis-Virus durch Sulfapyridin nicht zerstört (*van Rooyen*). Klinisch eher Günstiges sah *Hegler* beim Herpes zoster mit Sulfapyridin.

Die den Herpesinfekten nahestehenden akuten *Encephalitiden* werden nach unseren Erfahrungen mit sporadisch auftretenden Encephalitiserkrankungen nicht beeinflusst. In experimentellen Versuchen mit Virus von Herpes, von Choriomeningitis Armstrong, von Encephalomyelitis der Pferde, von St. Louis-Encephalitis erwiesen sich die Sulfonamide als unwirksam (Lit. s. *Kolmer*).

Von *akuter Virusencephalomyelitis* sollen einzelne Fälle solcher ätiologisch sicher nicht einheitlichen Erkrankungen durch diese Therapie geheilt worden sein, was vorerst bei dem oft spontanen guten Verlauf dieser Infektionen noch sehr fraglich erscheint. Günstig verliefen akute Encephalomyelitiden unter Sulfapyridinbehandlung bei *Kretschmer*, je 1 Fall von akuter Myelitis bei *Guillain* und *Coore*, bei choreiformer Encephalitis (*Guillain* und *Tiefenau*). Wir haben selbst eine ganze Reihe von solchen Erkrankungen mit Sulfonamidderivaten behandelt, ohne den geringsten Effekt zu sehen. Schon spontan tritt hier nach einigen Tagen Entfieberung und teilweiser Rückgang der zerebralen Störungen auf.

Negativ ist die Wirkung bei virussuspekten *Hauterkrankungen*, so bei Dermatitis herpetiformis, bei Pemphigus vulgaris (Lit. s. *Kolmer*), bei Dermatostomatitis (*Storck*). Dagegen werden bei Lupus erythematodes verschiedentlich günstige Erfolge mitgeteilt, was für dessen Entstehung durch Kokkenwirkung von Fokalinfektionen aus sprechen könnte (*Glyn-Hughes* und *Spence*), s. ferner S. 444.

Von den *durch Bakterien bedingten Erkrankungen* mit negativem Sulfonamideffekt sind zu nennen:

Typhus abdominalis. Eine eindeutige Wirkung der Chemotherapie liegt beim Typhus sicher nicht vor. In eigener Beobachtung sahen wir gleich wie *Junet* und *Siclounoff*, *Douthwaite* gar keine Veränderung weder des Fiebers noch des Allgemeinbefindens noch auch Verhütung eines Rezidivs. *Dagnini* und *Cugnini* bezeichnen die Zahl der Rezidive als ebenso häufig wie bei Kontrollen, glauben aber eine Abkürzung des Rezidivverlaufs und eine Minderung der Letalität mit Sulfapyridindosen um 35 g erreicht zu haben (50 Fälle); ebenso wie dies nach Einzelbeobachtungen *Subacao*, *Schmidt* und *Backi*, amerikanische Autoren (s. *Kolmer*), annehmen.

Bei der *Paratyphusgruppe* bzw. bei Salmonellainfektionen liegen ebenfalls keine beweisenden, befürwortenden Äußerungen vor (s. *Page*). Wir sahen bei einem 8jährigen Mädchen mit Paratyphus B keine Änderung der um 39° hochbleibenden Temperatur bei Irgamidstoß (0,15 g pro kg Körpergewicht während 4 Tagen) ab 11. Krankheitstag.

Bei *Angina Plaut-Vincenti* mit Spirillen und fusiformen Stäbchen im Tonsillenabstrich erweisen sich Sulfonamide als wirkungslos (Lit. s. *Gsell* [8]). Abb. 14 belegt dies an einer stark toxischen, nachher spontan ausheilenden derartigen Erkrankung. Auch bei Empyem durch *Bacillus fusiformis* sahen *Pruvost* u. a. keinen Heileffekt.

Die *Diphtherie* wird nicht beeinflusst. Deutlich zeigte dies uns ein Krankheitsfall, der wegen anfänglich negativem Diphtheriebacillenbefundes im Rachen,

was sich nachträglich als unrichtig erwies, als Angina mit Irgamid 6 g pro Tag behandelt wurde. Die Diphtherie schritt unbeeinflusst mit Bildung großer Beläge an Tonsillen und Gaumenbogen weiter. Erst durch Einleitung der Serumtherapie am Abend des 2. Behandlungstages trat eine Wendung im Krankheitsbild und innert 2 Tagen Abstoßung der Beläge und anschließend Heilung auf. Wie gefährlich sich die Chemotherapie bei der Diphtherie auswirken kann, betonen *Abelson* und *Leichinger*, die zwei nicht erkannte Diphtherien, die als Angina mit Sulfanilamid behandelt wurden, verloren. Experimentell sind die Sulfonamide nicht imstande, Diphtherietoxin zu entgiften (*Rosa*). Bei schweren malignen Diphtherien, wo eine Doppelschädigung durch Diphtheriebacillen und Streptokokken anzunehmen ist, sind chemotherapeutische Erfolge gesehen worden (*Boissard* und *Fry*, *Neff*, *Harsen* und *Siegler*). Die letztgenannten Autoren sahen bei intravenöser Globucidgabe von 7 bis 8 g während 2 bis 3 Tagen eine

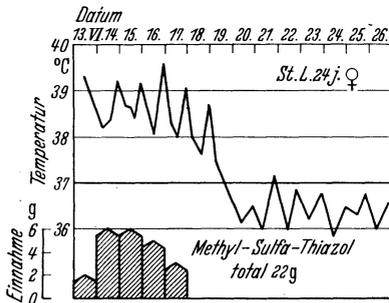


Abb. 14. Angina Plaut-Vincenti: Fehlende Wirkung auf Fieberverlauf durch Sulfonamidbehandlung.

rasche Hemmung des Keimwachstums bei kulturellem Nachweis in den Abstrichen und auch auffallend günstige Beeinflussung des Kreislaufs bei maligner Diphtherie an der Front und bei Mischinfektionen von Fleckfieber und Diphtherie.

Zur Bekämpfung der Diphtheriebacillenträger wurde Pinselung oder Puderbestäubung mit Sulfonamidkörpern durch *DeLafield*, *Payne* und durch *Harmsen* warm empfohlen. Die Erfolge sind aber nach *Thomas* weder einheitlich noch überzeugend.

Bei *Fleckfieber* erwiesen sich die Sulfonamide sowohl experimentell (*Topping* und *Wohlrab*) wie auch am Krankenbett wirkungslos auf das Grundleiden (*Randerath*, *Wohlrab*, *Holler*), während sie zur Bekämpfung der sekundären Infekte, z. B. der Pneumonie, günstig sind (*Menk*, *Celice*, *Bury* u. a.).

Beim Fünftagefieber (Wolhynisches Fieber), einer Rickettsienkrankung, ist zwar prompter Fieberabfall und endgültige Heilung nach Eingabe von Sulfapyridin sowohl von *Pechtel* (1 Fall) wie von *Magerl* (4 Fälle) mitgeteilt und kurvenmäßig belegt worden. Zahlreiche andere Autoren sind aber auf Grund neuerer Erfahrungen von der völligen Wirkungslosigkeit der Chemotherapie beim Wolhynischen Fieber überzeugt (s. *Kerger*, *Reuter*).

Leptospiren und *Schweinehüttermeningitis*. Bei der Meningitis porcinarum (*Wehrlin*) läßt sich das Fehlen der Sulfonamidwirkung bereits an der Fieberkurve sehr gut darstellen. Bei dieser biphasisch verlaufenden serösen Meningitis mit Leptospirenreger gleich wie bei der Feldfiebermeningitis (*Gsell* und *Rimpau*) ist der erste Fieberschub höher und anhaltender als bei der Kinderlähmung, so daß die Sulfonamidbehandlung bereits im ersten Stadium regelmäßig möglich ist. Trotzdem trat in unseren Beobachtungen mit gesetzmäßiger Folgerichtigkeit der zweite kurze Fieberschub mit starkem Kopfweh und nunmehr auch mit Zell- und Druckerhöhung im Liquor auf, wie drei Beispiele in Abb. 15 mit verschiedenen Derivaten belegen.

Bei *Tularämie* fehlt ebenfalls eine deutliche Heilwirkung (*Thjötta*, *Fuhs*).

Tuberkulose. Die Wirkungslosigkeit der Sulfonamidbehandlung zeigt sich am Krankenbett immer wieder eindrücklich bei den rein tuberkulotischen Fiebern der Drüsentuberkulose und der Pleuritis exsudativa, wo die Unbeeinflussbarkeit der Fieberkurve direkt differentialdiagnostisch für Tuberkulose verwertet werden kann (s. Abb. 16). Auch der Verlauf der Lungentuberkulose

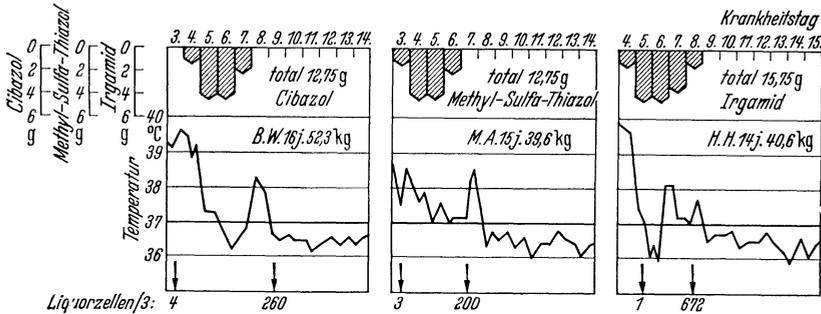


Abb. 15. Schweinehütermeningitis: Fehlende Sulfonamidwirkung, Auftreten von zweitem Fieberschub und Meningitis trotz Chemotherapie in der ersten Fieberphase.

wird nicht beeinflusst. Zeitweilige Besserung bei chronischen Phthisen beziehen sich auf die *Auswirkung auf die Mischflora* in tuberkulösen Kavernen (*Klotzbücher*), in Fisteln (*Wasserfallen*).

Experimentell zeigen die Sulfonamidpräparate eine gewisse hemmende Wirkung auf die Tuberkelbacillen (*Birkhaug, Ballou und Guernon, Feldman und Hinshaw, Folis und Rich, Geromino*), so daß doch bereits ein gewisser Lichtblick

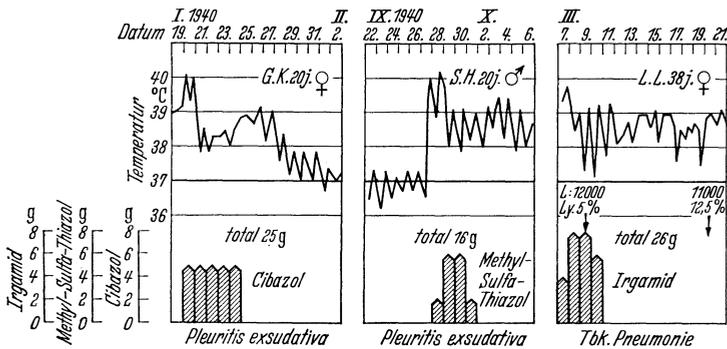


Abb. 16. Fehlende Wirkung hoher Sulfonamiddosen bei tuberkulösem Fieber.

für eine spätere Angreifbarkeit des Tuberkelbacillus durch chemische Mittel gegeben ist. Versuche mit Promin sind jetzt im Gang.

Von den *Protozoenerkrankungen* wird einzig bei der *Malaria* eine gewisse chemotherapeutische Beeinflussung angenommen, indem ein Rückgang der Temperatur zu erzielen war (*Hill und Goodwin, Pakenham-Walsh*). Zur endgültigen Abtötung der Plasmodien war aber doch meist Chinin notwendig (*Bickel, Ulrich*).

Kein Effekt wird gemeldet bei *Filariasis* (*Earle*), *Trichinose* (*MacKoye*), *Tripanosomiasis*. Auf die dabei nicht seltenen Sekundärinfektionen sind günstige Angaben wohl zurückzuführen. *Ascariden* sah *Hala* in einem Fall massenhaft

abgehen, gleichwie dies uns einmal bei *Oxyuriasis* erging, ohne daß aber bei Kontrollen ein regelmäßiger Heileffekt auf die bei uns gewöhnlichen Wurminfektionen sich einstellte.

Bei *Trichophytien* und Epidermophytien sind die guten Erfolge bei oberflächlichen Formen (*Schuchardt*) wohl auf die Begleitinfektion zurückzuführen.

Bei *Lymphogranulomatosis Hodgkin* sahen wir keine Beeinflussung der Fieberschübe oder des Grundleidens. Bei *Leukämien* kann nur in den komplizierenden septischen Infektionen ein vorübergehender Effekt gesehen werden, was sich namentlich bei Kindern in temporärer Besserung äußern kann (*Fanconi*).

Abschließend kann gesagt werden, daß die Infektionskrankheiten mit *negativem Sulfonamideffekt*, die fast alle Virusinfektionen, die granulationserzeugenden Erreger und die Protozoen umfassen, *indirekt von der neuen Chemotherapie* doch *häufig Nutzen* ziehen, nämlich für die sie oft begleitenden oder verschlimmernden sekundären Kokkeninfekte. Diese *sekundäre Indikation* hat bei all diesen Krankheiten wertvolle Heileffekte ermöglicht.

D. Allgemeine klinische Ergebnisse.

Übersehen wir rückblickend den *klinischen Wirkungsbereich* der Sulfonamide, so wird er am besten verständlich bei richtiger Auslegung der experimentellen Grundlagen. Es ist hier nicht der Ort, auf die *Ursachen* der Sulfonamidwirkung, die durch experimentelle Untersuchungen zu klären versucht wurden, einzutreten. Wir verweisen auf die neuere Zusammenstellung von *Rolf Meier, Domagk, Staub*. Die Erfüllung der *Ehrlichschen* Forderung einer Therapie magna sterilisans haben die Sulfonamide nicht gebracht. Dieses Postulat darf als unbiologisch bezeichnet werden und ist wohl auch nie zu verwirklichen. Die Sulfonamide haben aber einen der intensivsten Einbrüche in den Aktionskreis menschen-pathogener Bakterien erzielt. Sie greifen am Stoffwechsel der Bakterien selbst ein und ermöglichen so eine Wachstumshemmung und damit einen Stillstand der Bakterienvermehrung. Es ist heute sichergestellt, daß die Sulfonamide im intermediären Bakterienstoffwechsel eingreifen. Sie scheinen das Bakterienwachstum durch Hemmung der Wuchsstoffe, der Enzyme, unmöglich zu machen (Fermenthemmungstheorie). Die Wirkung kann auch in einer Verdrängung der für das Wachstum wichtigen Stoffwechselfaktoren bestehen (Verdrängungstheorie). Substanzen, die im Experiment die Wirkung der Sulfonamide aufzuheben in der Lage sind, sog. „*Inhibitoren*“ sind die p-Aminobenzoesäure, Stoffe mit der Gruppe SH, niedere Eiweißabbauprodukte. In Nekrosen und Eiterherden sind Inhibitoren nachgewiesen worden. Man muß sich vorstellen, daß die Bakterien wegen ihres gering entwickelten Fermentsystems viel empfindlicher auf Sulfonamide sind als die Zellen des menschlichen Körpers, oder aber daß sie andere Fermentstrukturen aufweisen, sowohl in qualitativer wie in quantitativer Differenzierung. Die primär chemotherapeutisch geschädigten Bakterien werden nun für den Organismus angreifbar und können durch die körperlichen Abwehrkräfte, sowohl durch Phagocytose wie durch humorale, noch nicht faßbare Substanzen, endgültig zerstört werden. Der Anteil des Organismus ist deshalb als nicht gering und als unbedingt erforderlich für die wirksame Chemotherapie zu bezeichnen. Eine *fehlende Wirkung* kann ebensowohl

auf einer *Sulfonamidresistenz der Bakterien wie auch auf einem Versagen der Abwehrkräfte*, einer Resistenzlosigkeit des *Organismus*, beruhen, worauf noch besonders eingegangen wird.

Die Klinik zeigt nun dieses Wechselspiel in ganz besonderem Maß. Bei der einen Bakteriengruppe genügt die bakteriostatische Sulfonamidwirkung fast allein, um die Infektionskrankheit zu beheben; bei einer andern Gruppe ist die bakteriostatische Schädigung zwar gering, der Beitrag der Abwehrkräfte des Organismus aber genügend, um eine Heilung zu erzielen. Erschwert wird die Deutung im Einzelfall, da bei der gleichen bakteriellen Infektion sowohl die Chemosensibilität auf Sulfonamide, bei den einzelnen Stämmen wechselnd stark ist, als auch die Resistenz des Organismus je nach Konstitution, Alter und Jahreszeit verschieden zu werten ist.

Es ergibt sich daraus:

1. Die *chemotherapeutischen Erfolge* sind *biologische Erfolge*, d. h. sie sind nicht 100%ig. Ein fehlender Effekt von nur wenigen Prozenten kann in der Biologie auf die Dauer den momentanen fast, aber nicht ganz 100%igen Erfolg wieder in Frage stellen, da chemoresistente Keime sich weiter vermehren und zwar bei diesen kleinen Lebewesen enorm rasch. Deshalb ist ein endgültiges Urteil über den Dauereffekt der Sulfonamidtherapie heute nicht möglich; es muß für die einzelnen Bakteriengruppen besonders gegeben werden. Vorerst ist der Wirkungseffekt bei optimalen Sulfonamiden für die obligat ansprechende Gruppe der Pneumo- und Meningokokken gut, für die Gonokokken ursprünglich vorzüglich, jetzt, nach 4jähriger Anwendung, bereits nur noch teilweise. Für die fakultativ reagierende Gruppe, vor allem für Strepto- und Staphylokokken, wechselt der Erfolg je nach der Virulenz der Bakterienstämme, nach der Zugänglichkeit der Infektlokalisation und nach der Reaktionslage des betroffenen Organs und des Gesamtorganismus. Recht günstig ist der Effekt auf die Bakterien der Koli- und Dysenteriegruppe und auf die Bakterien des Ulcus molle und des Schweinerotlaufs; wesentlich geringer auf die *Brucella Abortus Bang*, auf Influenza- und Friedländer-Bazillen sowie Pest; problematisch auf Milzbrand und Gasbrand sowie Enterokokken; recht ordentlich dann wieder auf 3 Virusarten: Trachom, Lymphogranuloma inguinale und Pocken. Bei Infektionskrankheiten mit negativem Effekt ist trotzdem recht oft ein Erfolg durch Ausschaltung der kokkenbedingten Sekundärinfektion zu erzielen.

2. Das von verschiedenen Seiten, namentlich von *Domagk* verfochtene *Postulat, für jeden Erreger ein spezifisches Derivat* aus der Sulfonamidgruppe als Chemotherapeutikum zu erlangen, erfährt durch die Klinik bis heute *keine eindeutige Stütze*. Diese Spezifizierung mit gegen bestimmte Bakterien genau definierten Sulfonamiden ist in der Praxis nicht erreicht worden. Am wirkungsvollsten haben sich vielmehr einige wenige Derivate herausgeschält, die eine große Wirkungsbreite und -Intensität bei geringen Nebenwirkungen aufweisen, und die als optimale Präparate gegen sämtliche sulfonamidsensiblen Erreger zu bezeichnen sind, nämlich Sulfapyridin, -Thiazol und -Pyrimidin mit ihren Abkömmlingen. Auch das für die intestinale Antisepsis besonders geeignete Sulfaguanidin ist nur durch seine schlechtere Resorptionsfähigkeit und nicht durch spezifischen Effekt auf die Darmflora für diese Sonderindikation zu bevor-

zugen. Ob sich das Marfanil beim Gasbrand auf die Dauer besser als die allgemeinen Optimalpräparate erweisen wird, ist noch nicht zu entscheiden.

3. Als klinische Besonderheit der sulfonamidbehandelten Infektionen treten die *Rezidivkrankheiten* hervor. Bei Pneumonie, bei epidemischer Meningitis, bei Gonorrhöe, ebenso bei Erysipel, Tonsillitis, Otitis und Lymphangitis, bei Kolierkrankungen und Dysenterie, um nur die wichtigsten zu nennen, findet sich neu ein Wiederaufflackern des Krankheitsprozesses nach scheinbarer klinischer Heilung. Solche Rezidive, die sonst nur selten sind, erreichen Prozentzahlen zwischen 4 und 10. Sie sprechen meist, aber nicht immer, auf die Chemotherapie wieder an; sie geben zu bedenken, daß die rasche Überwindung der Krankheit die Abwehrfunktionen des Körpers nicht im gleichen Maß in Funktion gesetzt haben wie die Vollkrankheit und daß vereinzelte Keime der Chemotherapie entgangen sind. Diese Keime können sich in einer mehrtägigen Latenzperiode wieder so stark vermehren, um eine zweite Krankheit zu erzeugen. *Glanzmann* hat dies bildlich folgendermaßen ausgedrückt: Die Erreger werden nur vorübergehend in ihrem Wachstum gehemmt, gewissermaßen eingekesselt, aber später können sie von solchen Igelstellungen aus den Organismus wieder überfallen.

Liegen bereits Nekrosen oder Abszedierungen vor, so kommt an Stelle des massiven Rezidivs die *verschleierte Krankheit*, indem lokal das pathologische Geschehen weitermottet und die unmittelbare Umgebung gefährdet. Sie bildet Indikation zur *Zweiphasentherapie* mit kombiniertem chemotherapeutischem und operativem Vorgehen. Rezidivgefahr und Krankheitsverschleierung müssen dem Arzt bei der Anwendung der Sulfonamidtherapie bekannt sein.

4. Um die Sulfonamide voll zur Wirkung kommen zu lassen, muß für die einzelnen Krankheiten die *optimale Dosierung* bekannt sein, wie dies auf S. 477 näher ausgeführt wird. Diese beruht auf der *Konzentrationshöhe* und *Einwirkungsdauer* der Sulfonamide, also der Dauer der erreichten Konzentration am Ort der Wirkung. Entscheidend ist dafür die Löslichkeit des Medikaments im Gewebe, die Blutzufuhr an den Wirkungsort, die dort erreichte Konzentration nicht nur in bezug auf ihre Höhe, sondern auch ihre zeitliche Dauer, während der diese Konzentration aufrecht erhalten werden kann.

III. Wirkungsintensität — Dosierung — Chemoresistenz.

Die mehrjährigen Erfahrungen mit der Sulfonamidtherapie haben nicht nur die Wirkungsbreite dieser Heilmittel im wesentlichen klargestellt, sondern auch der Intensitätsgrad auf die verschiedenen bakteriellen Infektionen wurde in zahlreichen klinischen Untersuchungen festgelegt und, wie bereits erläutert, als sehr verschieden, je nach Art des Erregers, gefunden. Statistisch ist die *Intensität der Sulfonamidtherapie* aus dem Prozentsatz der Heilungseffekte bei den obligat reagierenden Pneumo-, Meningo- und Gonokokkenerkrankungen klar ersichtlich. Er ist hier wirklich durchschlagend und im biologischen Sinn als absolut zu bezeichnen, praktisch um 90—95%, wenn wir die größeren Statistiken durchsehen. Im Einzelfall zeigt aber die tägliche Praxis den Effekt der Chemotherapie öfters nicht deutlich. Das komplexe biologische Geschehen bei jeder Einzelperson bedingt, daß dort, wo ein Erfolg theoretisch rasch eintreten sollte,

dieser erst verspätet oder gar nicht sichtbar wird, d. h. vorsichtiger gesagt, scheinbar nicht sichtbar werden kann. Für die Medizin als Individualtherapie sind aber die nichtreagierenden Fälle, vor allem, wenn sie 5—10 oder mehr Prozent ausmachen, nicht nur in ihrer Deutung, sondern allein schon durch ihr Vorkommen ganz wesentlich. Diese Versager der Sulfonamidtherapie werden als *chemorefraktäre Fälle* bezeichnet und unter den Begriff der **Sulfonamidresistenz** zusammengefaßt. Noch viel mehr als bei der Gonorrhöe, wo die Heilungsziffer mit Sulfathiazol bis auf 97% angestiegen ist und jetzt wieder absinkt (s. S. 485), treten diese Probleme am Krankenbett bei Lungenentzündungen jedem Arzt entgegen, so daß darauf besonders in unseren Untersuchungen geachtet wurde. Die Frage der Gonokokkenresistenz wird anschließend behandelt, s. S. 485.

Bei **Lungenentzündungen** werden als **chemoresistent** am besten nach *Hegglin* alle Fälle bezeichnet, die

- a) trotz länger als 48stündiger Chemotherapie ad exitum gekommen sind oder
- b) nach 96 Stunden noch nicht entfiebert waren.

Therapierefraktär erwiesen sich von *akuten Pneumonien* bei *Hegglin* (511 Fälle) 16%, letal 6,2%, bei uns (200 Fälle) 14%, letal 5%. Nach unseren Erfahrungen mit 200 Pneumonien (bis 1942), von denen 111 mit Sulfathiazol, 54 mit Sulfamethylthiazol und 35 mit Irgamid behandelt wurden (s. Tab. 10), beruht der scheinbare Mißerfolg in 14% aber fast durchgehend nicht in der Reaktion der Bakterien, sondern in anderen Gründen, auf die gleich eingegangen wird, so daß hier von einer *Pseudosulfonamidresistenz* gesprochen werden muß.

Wenn die Definition von *Hegglin* auch sehr praktisch gewählt ist, so genügt sie für eine kritische Beurteilung nicht ganz. Einerseits entfiebert innert 4 Tagen eine beträchtliche Anzahl von Pneumonien spontan, vor allem solche mit Behandlungsbeginn ab 4. bis 5. Tag. Die Entfieberung kann also mit dem Chemotherapeuticum gar nichts zu tun haben. Andererseits steht auch die fehlende Entfieberung oder der Exitus mit der Chemotherapie bzw. mit der Pneumonie selbst manchmal in gar keinem Zusammenhang. So kann ein Arzneifieber die Ausheilung der Pneumonie verdecken. Öfters wird der Tod einige Tage nach Entfieberung erfolgen, wobei die Todesursache vielleicht gar nicht mehr mit der Pneumonie in Zusammenhang steht, so bei Carcinom, Arteriosklerose, Diabetes. Nur die Analyse jedes Einzelfalles einer Beobachtungsserie kann hier genauen Aufschluß geben.

Sulfonamidrefraktäres Verhalten heißt demnach noch lange *nicht chemoresistent*, da das Versagen der Therapie ganz verschiedene Gründe haben kann, die mehrheitlich nicht dem Chemotherapeuticum zur Last zu legen sind. Die Erwartung der Skeptiker, daß nach einigen Jahren Chemotherapie nur noch sulfonamidrefraktäre Keime vorhanden seien, und daß damit die jetzigen erstaunlichen Erfolge auf Kokkenerkrankungen hinfällig würden, ist nicht unberechtigt und eröffnet ein Problem, dessen Ausgang jetzt noch nicht abzusehen ist. Heute zwingen uns die atypischen, schlecht und nichtreagierenden Krankheitsfälle den Ursachen des scheinbaren Mißerfolges, der *Pseudosulfonamidresistenz*, aufzudecken und erst, wenn diese ausgeschlossen werden kann, die echte Chemoresistenz zu überprüfen.

Für die Lungenentzündungen lassen sich **7 Hauptgruppen der Resistenz** unterscheiden, von denen 6 nunmehr **Pseudoresistenz** anzeigen.

Tabelle 9. Sulfonamidresistenz der Pneumonien.

		<i>Ärztliche Forderung</i>
<i>Pseudoresistenz</i> infolge	{	1. ungenügender Dosierung Normdosierung
		2. zu spätem Behandlungsbeginn Frühtherapie
		3. nichtinfektbedingten Komplikationen
		4. nichtkokkenbedingten Pneumonien Pneumoniedifferenzierung
		5. örtlicher Unzugänglichkeit der Therapie Chirurgische Therapie
		6. Anergie des Organismus Zusatztherapie
<i>Echte Resistenz</i> infolge		7. Chemoresistenz der Bakterien.

1. Pseudosulfonamidresistenz durch ungenügende Dosierung.

In der täglichen Praxis ist zu geringe oder verzettelte Dosierung der *häufigste Grund* für das Versagen der neuen Therapie. Die Medikamentendosis muß in direktem Verhältnis zur Zahl und zur Toxizität der Bakterien stehen. Anders ausgedrückt heißt das, daß das Massenwirkungsgesetz auch für biologische Vorgänge gilt, und zwar nicht nur in der experimentellen Medizin, sondern auch am Krankenbett. Es ist ein wesentliches Nebenverdienst der Chemotherapie, daß sie den *pharmako-therapeutischen Effekt* als *quantitatives Problem* klar zu erkennen gegeben hat. Je schwerer an Gewicht ein Organismus ist und je mehr Bakterien vorhanden sind, um so größer muß die therapeutische Dosis sein, und zwar nicht nur in quantitativer Beziehung, sondern auch in zeitlicher Dauer. Diese *dreidimensionale Bewertung* hat *Rolf Meier* zu der plastischen Darstellung des experimentellen Effektes als Modellkörper geführt. Diese dreidimensionale Bewertung muß auch als *Leitmotiv* für die klinische Anwendung gelten.

Für das praktische Vorgehen ergeben sich folgende *Regeln*:

a) Eine *hohe Anfangsdosis* gibt viel größere Aussicht auf coupierende Wirkung als gleichmäßige längere Eingabe.

Die Untersuchungen von *Miescher* mit einmaligem 10-g-Stoß bei der Gonorrhö zeigen die sterilisierende Wirkung am deutlichsten. Bei der Pneumonie ist bei Behandlungsbeginn in den ersten Stunden nach dem Schüttelfrost mit hohen Dosen sofortige Heilung zu erzielen, ohne daß es dann zur richtigen Pneumoniebildung kommt. Eine solche Einschlagtherapie mit rascher Erreichung eines hohen Gewebspiegels des Medikaments läßt ihre Begründung klar aus den Kenntnissen der Bakterienvermehrung ableiten. Wenn sich ein Pneumococcus alle 18 Minuten teilt (*Bullowa*), so ist bereits nach 6 Stunden die Bakterienzahl einer Million erreicht. Es hat sich deshalb die Anwendung einer *Stoßtherapie* für die Sulfonamidbehandlung der akuten Kokkeninfektionen überall durchgesetzt.

Zwei Beispiele zeigen, wie eine Pneumonie durch Frühbehandlung mit hoher Stoßtherapie coupiert wird:

Fall B., 59jähriger Mann. Bereits 3mal Pneumonie in den letzten 6 Jahren, erkrankt nach 3 Tagen leichter Erkältung akut mit Schüttelfrost, Temperatur 38,8, kommt 4 Stunden später in die Klinik, zeigt Infiltratsymptome im linken Unterlappen, erhält 4stündlich 2 Tabletten Irgamid. Leuko: 9700, Stabkge. 11, Lympho: 17%. Entfieberung nach 12 Stunden. Senkung dann 22/35 mm. Glatte Ausheilung. Röntgenologisch nach 3 Tagen kein Lungeninfiltrat mehr. Sputum hat der Patient, gleich wie bei früheren Pneumonien, nicht ausspucken können.

Fall K., 40jähriger Arzt, wird von einem Geisteskranken mit croupöser Pneumonie angespuckt, erkrankt selbst abends mit Schüttelfrost, Temperatur 39°, Bruststechen, nimmt nach wenigen Stunden 2 g Cibazol, das dann 3stündlich während 2 Tagen fortgesetzt wird mit je 1 g. Nach 10 Stunden Temperatur 37,4. Leuko: 16800, Lympho: 14%, klingende R.G. rechts basal. Nach 7 g Cibazol völlig entfiebert, nach 24 Stunden keine weiteren Ausbildung eines Infiltrates. Heilung.

b) *Kleine, verzettelte Dosen* sind *ungünstig*, oft nicht ungefährlich. Es wird dadurch die Bakterienvermehrung nur partiell oder vorübergehend gehemmt, aber nicht, wie gewünscht, vollständig unterbunden. Es besteht theoretisch die Möglichkeit der Angewöhnung der pathogenen Keime an das Medikament, also die künstliche Erzeugung einer Chemoresistenz. Experimentelle Untersuchungen haben bewiesen, daß dies zutreffen kann (s. S. 482). Auch am Krankenbett konnte dies belegt werden, so eine Resistenzerhöhung der Bakterien in der Emyemflüssigkeit mit ungenügenden Sulfonamidkonzentrationen (s. S. 480).

Ein deutliches Beispiel von ungenügender Wirkung kleiner Dosierung zeigt Abb. 12 bei einer Enterokokkensepsis.

c) *Lang anhaltende Dosierung* ist bei früher Intensivtherapie *nicht nötig* respektive nur bei bestimmten, wenig sulfonamidempfindlichen Bakterienkrankungen indiziert.

Bei Meningokokkenmeningitis kann nach 3–4 Tagen das Medikament rasch abgebaut werden, da die Intensivtherapie die Kokken im Liquor regelmäßig innert dieser Zeit zum Verschwinden bringt.

Bei der Pneumonie ist am 3. Tag, meist nach Eingabe von 15 g, ein stufenweiser Abbau möglich. Die Eingabe von kleineren Medikamentenmengen noch während des 4. bis 6. Tages läßt sich dadurch begründen, daß Kokken in für den Blutstrom schwer zugänglichen Gewebspartien, z. B. in Atelektasen, im pleuranahen Lungengewebe sich noch aktiv halten können, wenn längst die Erreger im Hauptpneumoniegebiet erledigt sind. Lang anhaltende Sulfonamidmedikation ist bei Krankheiten, deren chemotherapeutischer Effekt unstritten ist, empfohlen werden, so bei Endocarditis lenta, bei Kokkensepsis überhaupt, bei Morbus Bang, bei Aktinomykose.

d) *Je später* die Behandlung einsetzt, *desto intensiver* muß sie sein.

Bei späterem Beginn bedingt die größere Zahl von Erregern einen höheren und länger anhaltenden Sulfonamidspiegel. Auch verlangt die schlechtere Blutzufuhr im nicht mehr ganz frischen Entzündungsgebiet einen höheren Blutspiegel zur Erreichung eines Effektes. Für septische Erkrankungen, namentlich Strepto- und Staphylokokkensepsis, ist deshalb meist eine längere Intensivtherapie am Platz, wie dies namentlich *Bickel* und *Loeffler* belegt haben.

b) *Genügende Resorption* des Mittels muß *garantiert* sein, unter Umständen kontrolliert werden. Die verschiedenen Applikationsorte der Sulfonamide sind keineswegs gleichwertig und auch nicht gleichgültig.

Die *perorale* Medikation ist die *Therapie der Wahl*, da die neueren Sulfonamidkörper sich rasch und gut resorbieren, wie dies die Abb. 22–25 beweisen. Bei Erbrechen oder Benommenheit ist auf *intramuskuläre Eingabe* überzugehen, deren gute Resorption bei Blutspiegelkontrollen ebenfalls erhärtet ist. Sicher gestellt ist die Resorption bei der *intravenösen Anwendung*, die zu Beginn erwünscht ist, nachher aber wegen der rascheren Ausscheidung weniger empfehlens-

wert erscheint. *Abzulernen* ist die *rectale Anwendung*, sofern die Resorption für das einzelne Präparat, sei es als Suppositorium oder als Einlauf, nicht

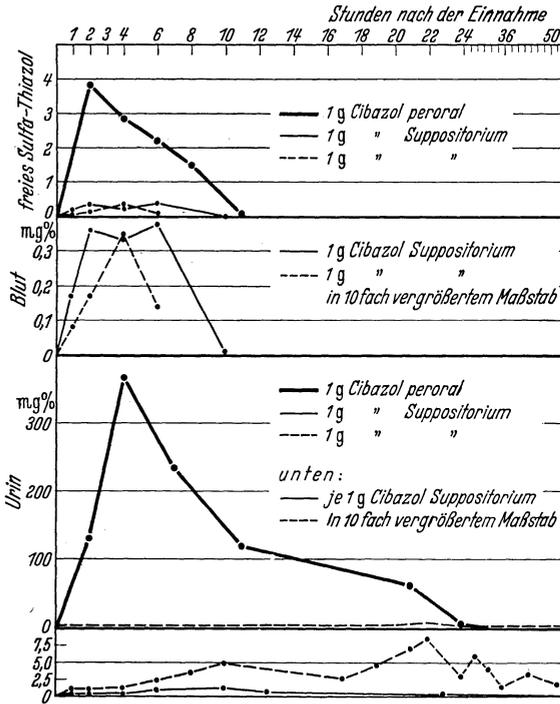


Abb. 17. Vergleichende Sulfathiazolbestimmungen in Blut und Urin bei peroraler und rectaler Eingabe von Cibazol. Geringe Resorption der Suppositorien.

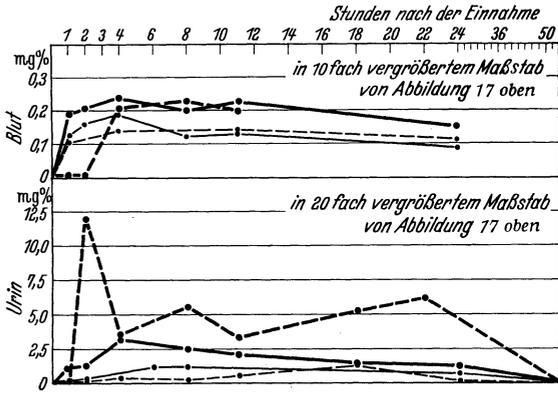


Abb. 18. Blut- und Urinspiegel nach rectaler Eingabe von Cibazolösung. Ebenfalls geringe Resorption.

— nach Einnahme von 100 ccm Cibazolsuspension 5% = 5 g
 - - - " " " 100 ccm " 5% = 5 g
 . . . " " " 60 ccm " 5% = 3 g
 - · - " " " 60 ccm " 5% = 3 g

geführt. *Bosse* und *Jäger* haben die lokale Sulfonamidbehandlung letzthin monographisch zusammengestellt. Ihre Ergebnisse sind in der Wundchirurgie, wie erwähnt, umstritten, im Gebiet der innern Medizin beschränkt, am deut-

genau durch Blutkurven kontrolliert ist. Vielfach ist die Sulfonamidresorption durch Suppositorien und Einläufe ganz ungenügend. Untersuchungen mit Sulfathiazol in Suppositorien und Lösungen haben uns gezeigt, daß nur $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{2}$ der rectal eingegebenen Dosis aufgenommen wird. Dabei geschehen Resorption und Ausscheidung auch noch sehr verzögert (s. Abb. 17 u. 18). Für das Sulfapyrimidin sind die gleich ungünstigen Resultate von *Peterson* u. a. erhalten worden, währenddem *Irgamid* (*Jentzer* und *Demole*) und *Irgafen* viel besser rectal resorbiert werden.

Rieben hat für *Irgafen*-Suppositorien ungenügende Werte erhalten, dagegen mit *Irgafen*-Einläufen (3 g im rektalen Tropfeinlauf) fast gleiche Serumwerte wie bei oraler Eingabe, ebenso für Sulfanilamid und Sulfapyridin. Rectale Tropfeinläufe können deshalb nur mit diesen Präparaten empfohlen werden, auch Klysmen zu 100 ccm, diese bereits schon wieder mit schlechteren Resorptionsverhältnissen.

Es wird heute noch mit Suppositorien oft eine unbewußte Scheintherapie getrieben, wobei man sich dann über das Versagen der Therapie nicht wundern muß.

Die lokale Behandlung mit Sulfonamiden ist in ihrer Bedeutung beschränkt. Sie wird in Form von Puder, Gaze, Salbe und Lösungen durch-

lichsten in der Dermatologie und in der Augen- und Ohrenheilkunde. Für schwerere Erkrankungen haben sie bis jetzt keine grundsätzliche Bedeutung erlangt.

Die Bedeutung der Blutspiegelbestimmung ergibt sich gerade aus den gern übersehenen Resorptionsstörungen. Auf diese Verhältnisse wird deshalb auf S. 499 besonders eingegangen.

Das *Ziel der Dosierung* bei den akuten Infektionskrankheiten ist für die heutigen Sulfonamidderivate nach allgemein übereinstimmenden Erfahrungen in der Verordnung von *0,1 g pro kg Körpergewicht und Tag* anzusetzen. Bei sehr schweren Erkrankungen empfiehlt sich Erhöhung auf 0,2, ebenso für das Kleinkindesalter. Die Dauer der Zufuhr wechselt je nach der Art der Kokkeninfektion und der Organerkrankungen mit verschiedener Durchblutungsintensität.

Die *Normbehandlung* des Erwachsenen beträgt:

für Pneumonie 3-tägiger Stoß à 6 g, dann 2-tägiger Abbau, total um 20 g,

für Meningitis epidemica 3—4-Tage-Stoß à 6 g, dann 2-tägiger Abbau,

für Gonorrhöe 3- oder 4-Tage-Stoß à 5 g, evtl. wiederholt mit Fiebertherapie,

für Colierkrankungen 7—10-Tage-Stoß à 3 g,

für Strepto- und Staphylokokkenerkrankungen 5—6 g pro die über 3 und mehr Tage, je nach Art der Erkrankung.

2. Pseudosulfonamidresistenz durch zu späten Behandlungsbeginn.

Bereits gesetzte Veränderungen, vor allem auch toxische Schädigungen, können durch die Chemotherapie bzw. durch die Bakterientötung *nicht mehr beeinflusst* werden. Durch Zirkulationsinsuffizienz kann gerade bei spätbehandelten Pneumonien im höheren Alter ein ungünstiger Verlauf erfolgen, der fälschlicherweise auf ein Versagen der Sulfonamide bezogen wird. Bereits in Bildung begriffene Empyeme, Perikarditiden und Abscesse werden auch durch hohe Stoßbehandlung nicht mehr verhindert werden können.

Für foudroyante perakute Infekte, z. B. Meningokokkenerkrankungen mit Nebennierenschädigung, kommt auch eine bereits in den ersten Tagen einsetzende Behandlung zu spät, da die irreparablen Giftwirkungen sich schon innert weniger Stunden ausbilden. Auch hier ist es nicht richtig, von einer Chemoresistenz zu sprechen.

3. Pseudosulfonamidresistenz durch nichtinfektbedingte Komplikationen.

Die nicht primär kokkenbedingten und damit auch nicht zu beeinflussenden Komplikationen, also meist Auswirkungen vorbestehender konstitutioneller Veränderungen, lassen sich durch genaue Untersuchungen vielfach erkennen, immerhin oft erst nachträglich, so daß man auch hier geneigt ist, eine Chemoresistenz anzunehmen. Solche Komplikationen sind: Ernährungsschäden, die namentlich bei Kindern für ungünstigen Krankheitsausgang verantwortlich sind, dann Stoffwechselliden, wie Diabetes, Gicht, Basedow, chronische Toxikosen, wie Alkoholismus und Bleischädigung, dann Gefäßleiden, wie Arteriosklerose, Myodegeneratio cordis, endlich Lebercirrhose, Nephritis, Ulcus ventriculi und vor allem alle Tumorerkrankungen. Da öfters erst die Sektion verborgene, vor-

bestehende Leiden aufdeckt, ist eine Autopsie bei tödlichem Verlauf, vor endgültiger Annahme einer Sulfonamidresistenz, zu fordern (Beispiele s. S. 484).

4. Pseudosulfonamidresistenz infolge nicht kokkenbedingten Erkrankungen.

Völlig fehlender Effekt bei unkomplizierter Erkrankung, vor allem bei Lungenentzündung, läßt in erster Linie ein nichtkokkenbedingtes Leiden annehmen, d. h. genauer ausgedrückt, eine Infektion durch andere Erreger als die obligat auf Sulfonamide ansprechenden Bakterien, so eine *nichtpneumokokkenbedingte Lungenentzündung*.

In der Alltagspraxis verstecken sich unter dem Deckmantel der sulfonamidresistenten Pneumonien meist *Tuberkulosen*, so Tbk.-Lungeninfiltrate, exsudative Pleuritiden, die nicht selten pneumonieartig beginnen, und Hilusdrüsen-Tbk.

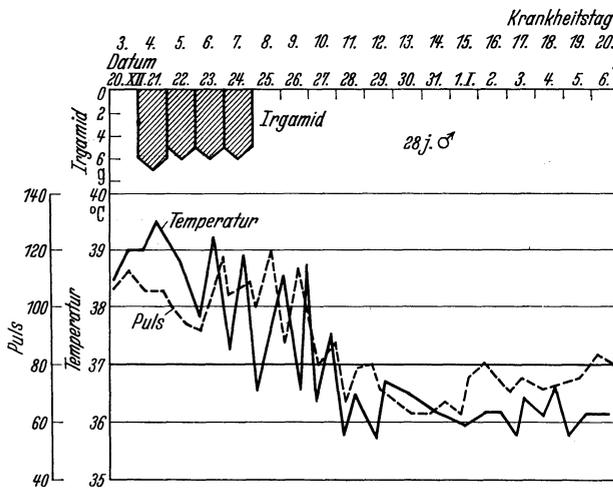


Abb. 19. Sulfonamidresistente Pneumonie (akute Viruspneumonie).

kokken im Auswurf sind wesentlich häufiger, als man meist annimmt, wie Gsell und Engel nachweisen konnten. Sie kommen auch epidemisch vor. Der Virusnachweis ist amerikanischen Autoren geglückt, Die Sulfonamidresistenz ist ganz ausgesprochen, wie folgendes Beispiel in Ergänzung unseres früheren Beobachtungen zeigt:

28 jähriger Soldat, der nach 4wöchiger leichter Pharyngitis akut am 18. Dezember hochfibril erkrankt. Vom 4. Tag an hochdosierte Irgamidtherapie ohne Effekt. Das Gesamtbild ist stark toxisch. Trotz Reizhusten und Dyspnoe läßt sich kein physikalischer Lungenbefund erheben, erst die Röntgendurchleuchtung am 7. Krankheitstag deckt einen weichen Infiltratschatten im linken Mittelfeld auf. Im nur spärlichen Auswurf keine Pneumokokken zu finden. Leukocyten erst 5000, später bis 10000 bei starker Linksverschiebung. Beträchtliche Cyanose, die wohl zum Teil auf die Irgamideinwirkung zurückzuführen ist. Spontane Entfieberung am 11. Tag. Resorption des Infiltrates in der 3. Woche. Völlige Erholung in 4 Wochen, s. Abb. 19.

Zu virusbedingten Pneumonien scheinen mir auch die pseudoluischen *Wassermann-positiven Lungeninfiltrate Fanconi-Hegglin's* zu gehören, die auf die Sulfonamidkörper nicht ansprechen, dann die *Psittakosepneumonien* und vielleicht ein Teil der eosinophilen Bronchopneumonien und Pertussislungenentzündungen.

Als dritte Gruppe sind die wohl durch Bakterien, aber nicht durch Pneumokokken bedingten Pneumonien zu setzen, so *Pneumonien durch Bacillus Friedländer* (0,4—4% aller Pneumonien nach *Pertman* und *Bullowa*), durch *Streptokokken* (Prozentsatz sehr verschieden angegeben), durch *Pfeiffersche Influenzabacillen*. Ein Teil dieser Bakterien scheint durch die Sulfonamidkörper beeinflusst zu werden, aber nicht in der gleichen Intensität wie die Pneumokokken.

Die vierte Gruppe umfaßt *sekundäre Pneumonien* bei vorbestehenden Lungengewichtsveränderungen, so Bronchopneumonien bei *Bronchiektasen*, wo nach *Heggin* die Chemotherapie oft einen anfänglichen, meist aber nur vorübergehenden Erfolg hat, so daß er zu lokaler Sulfathiazolinstillation (intratracheal mit Cibazolsuspension) rät, dann Mantelpneumonien bei *Lungencarcinomen* und ferner *Infarktpneumonien*, deren akute Schübe gedämpft, aber nicht beseitigt werden. Diese Gruppe spricht je nach dem Mitwirken von Pneumokokken mehr oder weniger gut auf die Chemotherapie an.

Als fünfte Gruppe sind endlich nur *scheinbar pneumokokkenbedingte Lungenentzündungen* zu erwähnen, wo aber die im Sputum nachweisbaren *Pneumokokkentypen* der Gruppen 4—32 als parasitäre, *nichtpathogene Erreger* zu betrachten sind. Wir müssen uns klar sein, daß nicht jeder im Sputum aufgefundene Pneumokokkentyp bereits auch auf ein pathogenes Bacterium hindeutet, da in den oberen Luftwegen häufig parasitäre Typen vorhanden sind, gleichwie parasitäre Staphylokokken auf der Haut. Die Ausführungen von *Reimann* sind hier besonders hervorzuheben.

In seinem Krankengut vom Winter 1940/41 mußte er etwa zwei Drittel der Pneumonien als nichtpneumokokkenbedingt ansehen und hat sie auch von vorneherein nicht mit Chemotherapie oder Serum behandelt. Oft waren bei Viruspneumonien Pneumokokken von höheren Nummernzahlen ab 9 (exklusive 14) im Sputum zu finden, die keine Beziehung zur Lungenentzündung hatten.

Reimann hält sich an folgende *Regel*: Pneumokokkentyp 1 und 2 im Sputum einer Pneumonie sind fast immer Ursache der Erkrankung, Typ 3, 5, 7, 8, 14 sind oft die Ursache der Lungenentzündung, die anderen Typ können nur Bewohner des Respirationstraktes sein, ohne Zusammenhang mit der Pneumonie. Nur wenn in einem Fall Pneumokokken von einem bestimmten Typus in größerer Zahl im Sputum gefunden, wenn sie im Blut oder in einem Eiterherd nachgewiesen werden, dann sind sie meist Ursache der Erkrankung.

Von den kindlichen, nicht pneumokokkenbedingten Lungenentzündungen ist noch besonders zu erwähnen die *interstitielle plasmazelluläre Pneumonie* des frühen Säuglingsalters, die sich nach *Stirnimann* cibazol-resistent erwies, dann die *pertussoide eosinophile Bronchopneumonie* des jungen Säuglings, mit gutartigem Verlauf, auch ohne Sulfonamideffekt (*Fanconi*).

Die komplexen Verhältnisse der Pneumonieentstehung gehen auch daraus hervor, daß *Doppel- und Mischinfektionen* wesentlich häufiger sind, als man in den letzten Jahren dachte, so vor allem Virusinfektionen mit sekundärer Kokkenbesiedelung, als deren Prototyp die Grippe-Lungenentzündungen anzusehen sind, dann Virus- oder Pneumokokkeninfektionen mit sekundären Anaerobier-, Spirillen- oder Pilzkrankungen, wo je nach der pathogenen Bedeutung des mitwirkenden Coccus die Sulfonamidtherapie erfolgreich oder unwirksam sein kann. Die schon fast in Vergessenheit geratene *Sahlische Hypothese* des kom-

plexen Erregers, der obligat zusammengesetzten Infektionsgifte, findet also hier wieder ihre Rechtfertigung und bereits, wenn auch in nichtgeahnter Weise, ihre praktische Bedeutung.

5. Pseudosulfonamidresistenz infolge örtlicher Unzugänglichkeit der Therapie.

Die Chemotherapie ist darauf angewiesen, an den Infektionsherd durch den Blutweg oder lokal direkt von außen zu gelangen. Wo dies nicht möglich ist oder wo eine genügende Sulfonamidkonzentration auf diesen Wegen nicht erreicht werden kann, ist keine heilende Wirkung zu erreichen. So können die Bakterien in abgekapselten Abscessen, in Nekrosen, in abgeschlossenen Körperhöhlen, wie im Pleuraempyem, in der Gallenblase, dann in Infarkten nicht richtig beeinflußt werden. Trotz vorhandener Chemosensibilität der Erreger sind sie in solchen Entzündungen chemotherapeutisch nicht erfolgreich anzugreifen. Solche Entzündungen erfordern, falls nicht spontane Heilung durch die Abwehrkräfte des Körpers erwartet werden kann, *chirurgisches Vorgehen*, womit sie, wenn nötig, der Chemotherapie wieder zugänglich werden.

Das *Versagen* der chemotherapeutischen *Empyembehandlung* beruht im wesentlichen auf der ungenügenden Sulfonamidkonzentration im Brustfell-exsudat. Bei rechtzeitiger hochdosierter direkter Medikamenteneinspritzung in das Empyem ist wohl ein Erfolg häufiger zu erwarten als mit der jetzt noch meist versuchten hämatogenen Chemotherapie. Der Brustfellspiegel von 2–6 mg%, wie er durch perorale Medikation erreicht wird, ist viel zu niedrig und begünstigt die Entwicklung von Arzneifestigkeit der Bakterien.

Neter sah bei Prüfung *in vitro* von Pneumokokken aus Empyemflüssigkeit anfänglich sehr gute Reaktion auf Sulfapyridinkonzentration von 5 mg%. Später war dagegen beim gleichen Krankheitsfall die Resistenz der Pneumokokken aus dem Empyem mehr als 10fach höher, so daß bei 50 mg% bereits keine Reaktion mehr eintrat.

6. Pseudosulfonamidresistenz durch Anergie des Organismus.

Bei den wenigen verbleibenden Fällen, die trotz Pneumo- oder Meningokokkennachweis bei Lungenentzündung oder Meningitis chemorefraktär sind und evtl. letal verlaufen, zeigen tierexperimentelle und kulturelle bakteriologische Nachprüfungen meist überraschenderweise eine ganz normale Reaktion der Kokken außerhalb des menschlichen Organismus auf die Chemotherapeutica. Es liegt demnach zum mindesten für die *in vivo* überprüften Stämme nicht eine Bakterienresistenz, sondern ein *Versagen der Abwehrreaktionen des Organismus* vor. Es fehlt der notwendige Beitrag des Körpers zur Sulfonamidwirkung.

So sahen wir eine Pneumokokkenmeningitis mit Typ VI bei einem 2jährigen Kind, die trotz Behandlungsbeginn am 2. Tag und täglicher Eingabe von 0,15 g pro kg Körpergewicht Methylsulfathiazol während 5 Tagen, nachher Soludagénan und Serum am 11. Tag, letal ausging. Der Pneumokokkentyp erwies sich bei tierexperimenteller Prüfung im Hygieneinstitut Zürich als gut reagierend gegenüber den verschiedenen Sulfonamidpräparaten. Es hat demnach keine primäre Chemoresistenz des Pneumococcus, sondern ein Abwehrversagen des kindlichen Körpers vorgelegen.

Nicht nur im Säuglings- und Kleinkindesalter scheint die Anergie des Organismus besonders oft den Erfolg der Chemotherapie von vorneherein in Frage

zu stellen, sondern auch im höhern Greisenalter, wo kardiale oder vasculäre Schädigungen bereits die Abwehrkraft herabgesetzt haben (s. *Vischer*).

Am besten sind diese Verhältnisse bei der Gonorrhöe zu überprüfen, wo die Pseudoresistenz durch Umstimmungstherapie des Organismus zu überwinden gesucht wird. Die Arbeiten von *Miescher* und *Schnetz* haben gezeigt, daß verschiedene Faktoren mitwirken, so neben der wechselnden Empfindlichkeit der einzelnen Gonokokkenstämme auf die Chemotherapeutica (geprüft in vitro) die ebenfalls schwankende antibakterielle Wirkung des Patientenserums und endlich die Höhe des Bluttiters. Die echte Chemoresistenz der Gonokokken scheint hier aber doch die Hauptrolle zu spielen.

Die praktische Folgerung aus diesen Erhebungen liegt in der Begründung einer *Zusatztherapie* bei ungenügender Sulfonamidwirkung. Es stehen uns heute dafür zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

a) *Unspezifische Reiztherapie*. Sie kommt praktisch in Frage für Gonorrhöe und für die septischen Kokkenerkrankungen. Die Reiztherapie selbst ist sehr mannigfach. Vor allem sind in Betracht zu ziehen: künstliche Fieber, Bluttransfusionen, Injektionen von Eiweißabbauprodukten, Insulin (von *Sirany*), dann auch physikalische Einwirkungen durch Bestrahlungen. Wesentlich ist, daß nach neuen experimentellen Untersuchungen bei höherer Temperaturlage die Sulfonamide viel intensiver antibakteriell wirken. *Ramel*, *Miescher* kombinieren die Chemotherapie bei Mißerfolg des ersten Sulfathiazolstoßes mit Pyrifur, Stärke 2 und 3, wobei dieses gleichzeitig mit der ersten Medikamentengabe injiziert wird.

b) *Spezifische Therapie* mit *Serum* oder *Vaccine*. Die typenspezifische Serumbehandlung, ausführbar für Pneumokokkentyp 1, 2, 5 und 7 und für Meningokokken, hat ihre Indikation für Fälle behalten, die nach 72 Stunden nicht auf die Chemotherapie ansprechen, die von vornherein enorm toxisch sind oder die, wie *Plummer* zuzügt, die Sulfonamide nicht ertragen. Wie selten diese Indikationen sind, geht daraus hervor, daß die sehr kostspielige und an Nebenwirkungen reiche Serumtherapie der Pneumonien auch in der Klinik fast nie mehr benötigt wird, und daß sie zur Zeit für die Praxis beiseite gelassen werden kann. Bei den Meningokokkenerkrankungen ist ihre Bewertung noch umstritten. Anzuwenden ist sie zur Neutralisierung starker Toxinwirkung bei hyperakuten Formen. Durch die Kombinationstherapie von Serum und Sulfonamiden konnten septische Fälle mit dem *Waterhouse-Friedrichs*chen Syndrom der Nebenniereninsuffizienz erstmals geheilt werden (*Carey*, *Bickel*).

7. Echte Sulfonamidresistenz.

Ob es eine vollständige Sulfonamidresistenz der Bakterien überhaupt gibt, ist noch fraglich, da sowohl die Überprüfungsverfahren in vitro wie im Tierexperiment unter ganz verschiedenen Bedingungen vorgenommen werden können und keine strikt beweisenden Schlüsse auf eine eventuelle Resistenz im menschlichen Organismus zulassen. *Rolf Meier* hat die Chemoresistenz als konditionell bezeichnet und die Prüfungsmöglichkeiten für die Übertragung auf die Humanmedizin als ungenügend bezeichnet. Die meisten Untersuchungsbedingungen zur Gewinnung arzneifester Stämme sind ganz unphysiologisch (*Grumbach*). Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß bis vor kurzem keine beweisende klinische Sulfonamidresistenz mit Erzeugung arzneifester Bakterienstämme während

des Krankheitsablaufes, zum mindesten für die Pneumokokken, vorgelegen hat.

Als einfache experimentelle Prüfungsmethode kann besonders die in vitro-Methode von *Cotter*, *Kirchner* und *Romano* angeführt werden.

Blutagarplatten, je zwei mit Sulfapyridinzusatz von 5 oder 10 mg%, und eine Kontrollplatte werden beimpft. Das Bakterienwachstum in den 3 Platten wird 24 Stunden nach der Impfung verglichen und der Stamm der Kontrollplatte typisiert. Eine Sulfapyridinfestigkeit ist durch die Wachstumshemmung in den beiden Platten leicht festzustellen.

Die eingehendsten Untersuchungen wurden nach dem Verfahren von *Kai Schmith* ausgeführt, das auch *Grumbach* und *Heggin* anwandten (Methodik s. dort). Das Prinzip ist die Herstellung einer Verdünnungsreihe der zu untersuchenden Sulfonamidderivate in einem für Pneumokokken geeigneten Nährboden (5%ige Rinderserumbouillon). Nach der Impfung erfolgt die Ablesung nach 24, 48 und 72 Stunden. Die Pneumokokken zeigen in ihrer Sensibilität ganz erhebliche Schwankungen.

Der Stamm von *Augus* und auch je ein Stamm von *Bullova*, *Bukantz* und *de Garra* eines letalen Falles sowie von *Kai Schmith* bei Pneumokokken-Peritonitis und Empyem wiesen erhöhte Sulfonamidresistenz auf.

Da die Pneumokokkenempfindlichkeit auf Sulfonamide in vitro stark variiert (*MacLean*), erscheint die tierexperimentelle Schnellmethode von *Moore* u. a. wertvoller. Sie ist aber praktisch noch nicht überprüft.

Diese Methode beruht auf dem Vergleich der peritonealen Pneumokokkenvermehrung in unbehandelten und in mit Sulfapyridin vorbehandelten Mäusen. Die Vorbehandlung besteht in intraperitonealer Injektion von 0,2 ccm einer 10proz. Lösung von Sulfapyridin. 4 vorbehandelte und 3 unbehandelte Mäuse werden mit dem Untersuchungsmaterial intraperitoneal infiziert. Es werden nun wiederholt Punktionen des Peritonealexsudates entnommen und auf die Zahl der Pneumokokken geprüft und dann Vergleiche angestellt zwischen den beiden Mäuseserien. Zeigen sich bei den vorbehandelten Tieren auch Pneumokokken, so ist eine gewisse Arzneifestigkeit anzunehmen.

Die Mitteilungen von überprüfter Sulfonamidfestigkeit in der Klinik sind erst spärlich. Die erhöht resistenten Pneumokokkenstämme von *MacLean* u. a. und ebenso die von *Schmidt* u. a. wurden tierexperimentell resistent gemacht, ebenso ein Stamm von *Mulders*. Sie stammen nicht von chemoresistenten menschlichen Pneumonien. *McLead* und *Doddi* konnten einen Pneumokokkentyp 1 nach 33 Übertragungen in vitro auf Nährboden mit steigender Sulfapyridinkonzentration von 1:160000 auf 1:16000 resistent machen.

Erst die Pneumokokken von 2 nicht auf Sulfapyridin reagierenden Kindern durch *Augers*, ebenos 3 Stämme von *Coter* u. a. stammen von chemoresistenten Krankheitsfällen, wurden aber nur in vitro geprüft. *Coter* fand 3 Pneumokokkenstämme von 5 scheinbar resistenten Pneumonien bei Kultur auf Blutagarplatten mit 10 mg% Sulfapyridinzusatz resistent, die 2 übrigen aber gut beeinflussbar. Der dritte resistente Stamm, ein Pneumokokkentyp I, aus dem Liquor einer letalen Meningitis und Otitis erwies sich bei Entnahme am Todestag resistent, tags zuvor dagegen gut ansprechend. *Hamburger* u. a. fanden bei einem schließlich tödlich ausgehenden Fall von Pneumokokkentyp-VII-Endokarditis bei intermittierender Behandlung mit Sulfapyrazine (eine Isomere von Sulfadiazine) während 6 Monaten einen progressiven Anstieg der Sulfonamidresistenz in vitro bei den isolierten Pneumokokken. Vor der Behandlung war der Pneumococcus nicht fähig, in einem Nährboden mit mehr als 2,5 mg% Sulfapyrazine zu wachsen,

5 Monate später konnte er sich in einer Lösung von 10 mg% gut entwickeln. Es läßt dies an eine Angewöhnung der Bakterien an Sulfonamide bei lange fortgesetztem Gebrauch denken.

Grumbach und *Hegglin* isolierten über die Maus 62 Stämme von 36 Pneumonien und führten dann die Sensibilitätsprüfung nach der Methode *Schmiths* aus.

Von 32 Stämmen, die 25 normal chemotherapeutisch reagierenden Pneumonien entsprachen, wiesen 27 eine normale Chemosensibilität auf. Da es sich in 2 Fällen um einen zweitisolierten Stamm handelt bei Pneumonien, wo der erst isolierte Stamm sich als gut chemosensibel erwies, so daß der zweite Stamm evtl. bereits therapeutisch verändert war, und da 2 weitere Stämme durch Agarpassagen resistenter geworden sind, blieb in dieser Serie nur ein einziger Stamm übrig, der in vitro eine eindeutig erhöhte Sulfonamidresistenz aufwies, der also eine Diskrepanz zwischen klinischem Verhalten und experimenteller Prüfung zeigte. Von 9 klinisch schlecht reagierenden Fällen wies die Plattenmethode für 7 Stämme einen über dem angenommenen Durchschnitt liegende Resistenz auf. Für die 2 normal gebliebenen Stämme war die mangelnde Übereinstimmung mit der klinischen Beobachtung nur scheinbar, da eine Änderung des Medikaments bei diesen 2 Pneumonien zu prompter Entfieberung führte. In 2 klinisch ad exitum gekommenen Fällen endlich handelt es sich im Fall 1 um eine Pneumokokken-Typ VII-Pneumonie, wo der Pneumokokkus eine starke Zunahme der Resistenz unter massiver Sulfonamidtherapie bei vergleichender Untersuchung in 6tägigem Intervall zeigte. Im Fall 2 war die Resistenz primärer Natur. Die Prüfung erfolgte bei dem 81jährigen Mann nur einmal zu Beginn der Therapie.

Bei gleichzeitiger Prüfung sowohl der Virulenz im Mäuseversuch und der Chemosensibilität konnten 4 Stämme durch Aszites-Agarpassage avirulent gemacht werden und erwiesen sich jetzt als ungewöhnlich stark chemoresistent. Wie schwierig das Problem ist, zeigen die im Verlauf der chemotherapeutisch behandelten Pneumonien wiederholt isolierten Stämme, indem neben Pneumokokken mit unveränderter Sensibilität sich solche fanden, die bei der zweiten Isolierung resistenter, und andere, die sensibler waren. Im allgemeinen war aber eine enge Beziehung von Virulenz und Chemoresistenz festzustellen, indem mit der *Zunahme der Virulenz eine Abnahme der Resistenz* einherging. Es scheint die Differenz um so größer zu sein, je beträchtlicher die Virulenzabnahme ist.

Die Frage, ob in Zukunft eine Vermehrung der chemoresistenten Fälle bei Pneumonien erfolgen wird und ob die primäre Resistenz oder die im Lauf der Therapie sekundär erworbene Resistenz die wesentliche Rolle spiele, wird erst nach weiteren klinischen und experimentellen Untersuchungen zu beantworten sein. Sie steht bei der Gonorrhöe zurzeit im Mittelpunkt der Diskussion, s. S. 485.

Die *Bedeutung der einzelnen Gruppen der Pseudosulfonamidresistenz* und die *Seltenheit der echten bakteriellen Chemoresistenz* ergibt sich klar aus der Analyse unserer 200 Pneumoniefälle, die wir unter diesem Gesichtspunkt besonders untersucht haben, sowie aus der unten folgenden Zürcherstatistik.

Tabelle 10 zeigt die Zahlen der letal verlaufenden und der innert 96 Stunden nicht entfiebernten Lungenentzündungen in den verschiedenen Behandlungsgruppen.

Tabelle 10.

Sulf.-refraktäre Lungenentzündungen	Lobärpneumonien			Bronchopneumonien			Totalpneumonien		
	Zahl	†	nicht entfiebernt in 96 Std.	Zahl	†	nicht entfiebernt in 96 Std.	Zahl	†	nicht entfiebernt in 96 Std.
Sulfathiazol	41	—	1	71	1	9	112	1	10
Methylsulfathiazol . .	18	1	—	36	3	4	54	4	4
Irgamid	16	3	4	16	2	1	34	5	5
							200	10	19

Es erwiesen sich 14½% der Lungenentzündungen als therapierefraktär, 5% als letal.

Die weitere Differenzierung gibt über die Gründe des refraktären Verhaltens Auskunft (s. Tabelle 11).

Tabelle 11.

29 chemorefraktäre Fälle unter 200 Pneumonien		Zahl	Verlauf
<i>Pseudo-Sulfonamid-resistenz</i> infolge	1. ungenügender Dosierung	3	gut
	2. zu spätem Behandlungsbeginns	—	—
	3. nichtinfektbedingter Komplikationen	11	7 †
	4. nichtkokkenbedingter Pneumonie	10	gut
	5. örtlicher Unzugänglichkeit der Therapie	2	1 †
<i>Echte Chemoresistenz</i>	6. Anergie des Organismus	—	—
	7. Chemoresistenz der Bakterien	3??	2 †

ad. 1. 3 in 96 Stunden noch nicht entfieberte Fälle: 2 hochdosierte Irgamidbehandlungen ohne Erfolg, der dann auf Sulfathiazol sogleich eintrat, wo also das Präparat ungenügend wirkte, einmal Sulfathiazolunterdosierung (2 Tage à 3 g), auf hohe Dosierung dann guter Heileffekt.

ad 3. 7 Todesfälle, je einmal wegen Zirkulationsinsuffizienz bei 15jähriger mongoloider Idiotie, wegen Pankreasarzinoms mit Embolien, wegen Suicids bei Depression, 4mal Herzinsuffizienz bei Greisen mit Arteriosklerose mehrere Tage nach der Entfieberung, wo also das Chemotherapeuticum auf die Pneumonie die normale Wirkung gehabt hatte.

4mal verspätete Entfieberung, und zwar infolge Arzneifiebers, Carcinoms, je 1mal, *Tabes dorsalis* mit *Cystitis*, 2mal.

ad 4. Stets guter Verlauf, aber keine Entfieberung bei 8 Viruspneumonien, einer *Pertussispneumonie* und einer *Bronchopneumonie* um *Bronchiektasen*.

ad 5. 2 *Empyeme*, *postpneumonisch*, beide unter Irgamidbehandlung entstanden, eine davon später letal verlaufend bei 77jährigem Greis.

ad 7. 3 Fälle, die bei genauer Kontrolle doch auch in die *Pseudoresistenzgruppen* gehören, und zwar 2 in die Gruppe 4 und 1 in die Gruppe 3:

1. Fall mit gutartigem Verlauf einer schwer toxischen, wandernden Pneumonie, die zu Beginn Leukopenie zeigte (Leuko 5000) und im Sputum nur *Pneumokokken* der Gruppe x aufwies. 55 g *Cibazol* ohne Effekt, am 12. Tag von selbst entfiebert, wohl *Viruspneumonie*.

2. Fall. *Lobärpneumonie* mit Typ 2 bei 51jährigem Mann. Unter Irgamidstoß Ausbreitung noch auf einen zweiten Lappen, nach 72 Stunden aber kritische Entfieberung. 1 Tag später überraschende *Kreislaufinsuffizienz*, wie die Sektion zeigte, infolge schwerer *stenosierender Coronarsklerose* bei nur *Zweilappennpneumonie*.

3. Fall. 40jähriger Mann, gestorben an *Streptokokkenempyem* im Anschluß an *Pneumonie*, die zu Hause ungenügend vorbehandelt wurde (während 5 Tagen mit je 3 g *Sulfathiazol*) und die dann nicht mehr ansprach auf 4 Tage 6 g *Sulfamethylthiazol*.

Es findet sich demnach auch unter diesen 200 *Pneumonien keine eindeutige Chemoresistenz*, was die berechtigte Mahnung unterstützt, den Begriff der *Chemoresistenz* der Bakterien vorerst soviel als möglich zu vermeiden und als ausgesprochene Seltenheit am Krankenbett außer Betracht zu lassen.

Auch die unter etwas andern Gesichtspunkten gruppierte Statistik von *Löffler*, die im Januar 1943 die von *Hegglin* angegebenen Zahlen noch vergrößerte, kommt zu den gleichen Folgerungen. Sie umfaßt 703 akute *Pneumonien* mit 119 *therapieresistenten* Fällen = 16,9% und 27 *Todesfällen* = 3,8%. Die Ursachen des Versagens der *Sulfonamide* unter 703 Fällen waren:

eigentliche Chemoresistenz der <i>Pneumokokken</i>	19
nicht durch <i>Pneumokokken</i> bedingte <i>Lungenentzündungen</i>	40

zu später Therapiebeginn, nicht infektbedingte Komplikationen oder örtliche Unzulänglichkeit der Therapie	30
Anergie des Organismus	7
fehlende Entfieberung infolge Medikamentenwirkung	21
unklare Ursachen	2

Unter den 2,7% mit eigentlicher Chemoresistenz waren 4 Todesfälle, was einer Letalität von 0,5% entspricht.

Daß eine **Sulfonamidresistenz von Gonokokkenstämmen** vorkommt, ist nach den experimentellen Untersuchungen und den klinischen Erfahrungen der Jahre 1941 bis 1943 nicht mehr zweifelhaft. Die Zunahme der Versager der chemotherapeutischen Gonorrhöebehandlung, die auf S. 439 ausführlich belegt wurde, redet eine eindeutige Sprache. Die *Pseudoresistenz* scheint hier eine viel geringere Rolle als bei den Pneumonien zu spielen. Versagen infolge Anergie des Organismus ist natürlich auch bei der Gonorrhöe in Betracht zu ziehen.

Nagy nannte Fälle, bei welchen die Gonorrhöe auch nach 3 Stößen nicht zur Heilung kam, *Sulfonamidständig*. Darunter fielen vor allem die Wa-R-positiven Kranken, deren Widerstandsfähigkeit durch die Lues verringert war. Daß die Kutanproben mit Gonokokkenserum bei solchen Patienten negativ ausfielen, spricht für fehlende Abwehrkräfte. Die Behandlung mit Rekonvaleszenten Serum (von Kranken, welche durch Sulfonamide in Heilung begriffen waren) und anschließender Sulfonamidstoß brachte 40 von 42 Fälle zur Heilung. Mit Balneo-Aktino-Hepato-Therapie im Anschluß an einen Sulfonamidstoß konnte er von weiteren 21 Fällen 16 in 20- bis 50tägiger Behandlung heilen, so daß er auch hier glaubt, die mangelnde Abwehrfähigkeit des Körpers dadurch aktiviert zu haben. *Nagy* sieht ferner in der Nahrungsmittelbeschränkung während des Krieges eine der Ursachen der Wirkungslosigkeit der Therapie, was aber für die Zürcher Fälle *Mieschers* (s. S. 439) nicht zutrifft.

Miescher [3] konnte unter 809 mit Sulfathiazol behandelten Fällen der Jahre 1940/41 durch Zusatz-Fiebertherapie das Versagen des ersten Stoßes nur 5mal nicht überwinden. Die erhöhte Chemoresistenz dieser 5 Fälle konnte aber wieder beseitigt werden in 2 Beobachtungen durch wiederholte Sulfathiazolstoße, kombiniert mit Fieber, in 2 weiteren, die auf Sulfapyridin und Sulfathiazol nicht angesprochen hatten, durch Wechsel des Präparates auf Albucid. Der restliche Fall mit fehlender Heilwirkung von Sulfapyridin, Sulfathiazol, Albucid und Fieberstößen kam erst auf Lokalbehandlung und Vaccine zur Ausheilung. Bei diesem Fall war neben der erhöhten Chemoresistenz der Gonokokken besonders bemerkenswert, daß das antibakterielle Vermögen des Blutserums ausgesprochen herabgesetzt sich erwies, und daß die Gonokokken auch gegenüber unspezifischen, antikakteriellen Wirkungen des Blutserums erhöhte Resistenz aufwiesen.

Fivoli unterscheidet zwischen sulfamidomoresistenten Gruppen, die sich wohl von einer Sulfonamidverbindung nicht beeinflussen lassen, aber auf ein anderes Präparat ansprechen, und sulfamidopluriresistenten Gruppen, die auf alle Sulfonamidkörper resistent sind. Da die Unterschiede aber vor allem durch die Versuchsbedingungen bestimmt werden, ist der Wert einer solchen Gruppierung sehr fraglich.

Theoretisch kommen zwei *Ursachen der echten Chemoresistenz* in Frage, entweder eine primäre Resistenz in der biologischen Struktur bestimmter Gonokokkenstämmen, die also schon vor der Chemotherapie vorhanden war, oder aber eine erworbene Resistenz durch Angewöhnung an das Medikament, so daß sekundär sulfonamidfeste Gonokokkenstämmen auftreten.

Für eine *erworbene Sulfonamidresistenz* sind bei der Gonorrhöe mehrere Beobachtungen mitgeteilt worden. Resistenz erhöhungen bei Testung von Gonokokken während der mißlingenden Chemotherapie wurden von *Felke, Hagermann, Mie-*

schwer nachgewiesen. In vitro gelingt es bei Kultur auf Nährböden mit steigender Sulfonamidkonzentration gut, eine Sulfonamidgewöhnung zu erzielen (Boak, Westphal u. a., Carpenter u. a.). Solche Untersuchungen ergaben erhebliche Schwankungen der Sulfonamidempfindlichkeit der einzelnen Gonokokkenstämme. Die erworbene Resistenzerhöhung blieb kulturell über ein Jahr lang erhalten (F. und B. Bang, Spitzer). In Bestätigung der Versuche von Link, Schreus, Vonkennel und der obengenannten Autoren hat Kimmig für verschiedene Stämme eine Sulfonamidfestigkeit durch verschiedene Präparate erreichen können. Gonokokken konnten schließlich auf Platten mit einer Sulfonamidkonzentration von 1 : 40 bis 60 000 zum Wachstum gebracht werden (normal schon bei 1 : 320 000 kein Wachstum mehr). Diese *sulfonamidgefestigten Stämme* waren aber bei Impfung auf die Urethra des Mannes *nicht mehr pathogen*, trotzdem es sich bakteriologisch noch um eindeutige Gonokokken handelte. Da Kulturpassagen als solche die Pathogenität nicht ändern, bezweifelt er deshalb die Bedeutung der erworbenen Sulfonamidfestigkeit für die Deutung der Therapieversager.

Rose berichtete über 4 Fälle, die von der gleichen Person angesteckt worden sind und deren akute Urethralgonorrhöe weder durch 2 Sulfathiazolstöße von je 30 Tabletten in 3 Tagen, noch durch einen späteren 7tägigen Albucidstoß reagierte. Bei der gemeinsamen Infektionsquelle handelte es sich um eine seit mehreren Jahren immer wieder auftretende Cervicalgonorrhöe, die 1941 stationär erfolgreich mit Uliron behandelt wurde, erneut 1942 während einer Gravidität, trotzdem damals Gonokokken nicht zu finden waren. 1943 wies diese Patienten auch nach Provokation eindeutige Gonokokken auf. Eine in mehreren Schüben durchgeführte Ulironbehandlung brachte diesmal keinen Erfolg. Rose glaubt daß im Lauf der Zeit eine Angewöhnung der Gonokokken an Uliron eingetreten sei. Es scheint uns aber nicht bewiesen, daß die Gonokokkenstämme von 1943, die zur Ansteckung von 4 Partnern führte, mit der geheilten Gonorrhöe von 1941 in Beziehung gebracht werden dürfen, da ebensowohl eine Neuankolonisierung mit primär resistenten Keimen vorgelegen haben kann.

Primär sulfonamidresistente Gonokokken schienen erst sehr selten zu sein. Die Einführung der optimalen Sulfonamide zeigte aber, daß Stämme mit Resistenz gegen die gewöhnlichen Derivate auch dieser Therapie trotzten (Lit. s. Felke, Cohn).

Felke fand bei Prüfung der Gonokokken nach ihrer Wuchsfähigkeit auf den mit Uliron versetzten Nährböden 3 Gruppen und zwar solche, die bei einer Konzentration von 1 : 200 000 gehemmt wurden (I), solche mit Hemmung erst bei 1 : 100 000 (II) und solche die erst bei 1 : 50 000 oder höher beeinflusst wurden (III). Die klinischen Therapieerfolge verliefen entsprechend, indem von 118 Patienten der Gruppen I und II nur 8 Versager mit Ulironbehandlung gefunden wurden, von 22 Patienten der Gruppe III dagegen 19. Felke teilt eine Beobachtung mit, in der 3 Partner von demselben Stamm aus Gruppe III infiziert wurden und alle 3 mit Chemotherapie nicht geheilt werden konnten.

Kai Schmith fand bei 80 Stammtestungen 64 empfindliche Stämme, von denen 62 mit einem Sulfapyridinstoß geheilt wurden und 16 kulturell resistente Stämme, von denen nur einer mit einem Sulfapyridinstoß ausheilte, währenddem die andern ein- bis mehrmals rezidierten. Ähnlich fielen die Untersuchungen von Haxthausen mit Sulfathiazolbehandlung bei 310 Gonorrhöekranken aus. Zwei Drittel der Versager zeigten erhöhte Chemoresistenz ihrer Gonokokkenstämme. Hagermann hat 1942 175 Gonokokkenstämme getestet und 11 Resistenzstufen unterschieden. In den niedrigen Resistenzstufen 1 bis 5 waren von 68 Stämmen nur 2 klinisch resistent, in der mittleren Stufe 6 von 25 Stämmen 13, in den starken Resistenzstufen 7 bis 10 fanden sich 51 klinische Versager unter 53 Stämmen.

Gegen die sulfonamidresistenten Keime sind Derivate aus der Penicillingruppe erfolgreich versucht worden.

Mehrfach liegen Mitteilungen von experimenteller Übertragung beim Menschen vor. Die Erfahrungen sind widerspruchsvoll. *Crosti* hat direkte Impfungen von Gonokokkeneiter refraktärer Patienten durchgeführt, die bei 7 Frauen gelangen. Auffallenderweise heilten 5 nach dem ersten, 2 nach dem 2. Therapiestoß, waren also nicht refraktär. *Miescher* sah bei einer Übertragung eines resistenten Stammes ein Versagen des 1. Stoßes, dagegen Heilung durch kombinierte Anwendung von Cibazol und Pyrifer. *Miescher* und *Schnetz* halten den Zusammenhang von Chemoresistenz in vitro und klinischen Behandlungsergebnissen nicht für erwiesen. Sie prüften gleichzeitig die Resistenz der Gonokokken gegenüber Blutserum, die sich als unabhängig von der Chemoresistenz erwies. Manche Versagerstämme zeigten hohe Seroresistenz, die auch im Verlauf der Therapie zunahm. *Kimmig* gelang es, von Versagerfällen 8 Stämme zu züchten, die in der Kultur außerordentlich schlecht auf Sulfonamide ansprachen. Es waren Konzentrationen bis 1 : 1000 nötig, um das Wachstum vollständig zu hemmen (gegenüber 1 : 160000 bis 320000 bei einem normalen Gonokokkenstamm). Er glaubt, den Mißerfolg der klinischen Therapie darin zu sehen, daß der chemotherapeutische Index der heutigen Sulfonamide für solche Stämme nicht ausreiche. Gegen Paraaminobenzoensäure verhielten sich diese Stämme prinzipiell gleich wie gewöhnliche Gonokokken, denn innerhalb der gonoziden Sulfonamidkonzentration ließ sich die Wirkung durch den Wuchsstoff genau so aufheben wie bei normalen Fällen. *Vonkennel* und *Kimmig* nehmen deshalb nur eine *relativ gesteigerte Sulfonamidresistenz* an. Sie versuchen Heilerfolge durch maximalste Dosierung zu erreichen, so in einem Fall mit 60 g Globuzid i. v. in 3 Tagen, in weiteren 50 Fällen durch Kombination von 5 Pyriferfieberstößen während 5 Tagen mit 31 g Globuzid vom 3. Fieberschub an.

Nach den auf S. 439 mitgeteilten klinischen Erfahrungen *Mieschers* dürfte aber in der Praxis die Sulfonamidresistenz für die meisten Keime so stark sein, daß eine Dosierungssteigerung nicht genügt. Die Folgen dieser Chemoresistenz bei der Gonorrhöe sind sicher, wie *Kimmig* es nannte, ein „ernstes Problem“. Es findet unter der üblichen Chemotherapie eine Auslese, eine sog. *negative Zuchtwahl* statt, so daß schließlich nur noch die chemoresistenten Stämme übrig bleiben und sich ungehemmt vermehren können. Auch *Burckhardt* sieht die Zunahme der Versagerfälle in einem Herauszüchten der primär resistenten Keime begründet. Nach *Preis* genügt die Zeit von 4 Jahren, während der die Sulfonamidtherapie der Gonorrhöe existiert, für die Annahme, daß jeder gegenwärtige Gonococcus schon einen oder mehrere mit Sulfonamid behandelte Ahnen hat, so daß bald nur noch sulfonamidresistente Stämme vorhanden sein dürften. *Miescher* folgert daraus, daß in einer nicht mehr fernen Zukunft die Sulfonamidtherapie der Gonorrhöe ihre Bedeutung verlieren werde. Das Vorkommen einer zahlenmäßig ursprünglich ganz geringen sulfonamidresistenten Variante der Gonokokken genügt u. E., um in der Biologie den Dauererfolg bei einer ursprünglich vorzüglich reagierenden Bakterienart zu vernichten.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, daß experimentell nicht nur eine Resistenzvermehrung durch Sulfonamide erzeugt werden kann, sondern auch ihr Gegenteil, eine Erhöhung der Sulfonamidempfindlichkeit. Solche *Sulfonamidensibilisierung* wurde von *Grumbach* bei 2 Pneumokokkentypen unter klinischer Behandlung mit Irgafen gesehen und experimentell bei einem Stamm

von *Streptococcus haemolyticus* Typ A geprüft. Die Sensibilisierung wurde durch wiederholte Mäusepassage und gleichzeitige Sulfathiazolbehandlung dieser Tiere erreicht. Sie persistierte bei weiteren Tierpassagen. Auch *in vitro* ist diese Sensibilisierung möglich. Der Streptokokkenstamm *Grumbachs* konnte *in vivo* 250 mal, *in vitro* 128 mal empfindlicher gemacht werden als der Ausgangsstamm.

IV. Prophylaktische Wirkung.

Die *prophylaktische Wirkung der Sulfonamide* hat verschiedene Beurteilung gefunden; sie muß für die einzelnen Infektionserkrankungen gesondert betrachtet werden. Ein Vorteil scheint bis jetzt erst für die Prophylaxe der Meningokokkenmeningitis erwiesen zu sein.

1. Für die *Pneumonien* fällt die Antwort *verneinend* ans. Es scheint bis heute eine Pneumonieerhütung, namentlich postoperativ, durch diese Mittel nicht möglich zu sein (*MacLeod* u. a.). Auch tierexperimentell war ein solcher prophylaktischer Effekt nicht zu erreichen (*Gregg, Hamburger* und *Loosli*). Vom biologischen Standpunkt aus halten wir es nicht für gerechtfertigt, dem gesunden Organismus solche differente chemische Medikamente zu verabfolgen und ihn in der Harmonie seiner Abwehrfunktionen zu stören. Neben dem toxischen Schaden kann eine Angewöhnung durch zu kleine Dosen erwartet werden. Bei der Unzahl der Infekte der oberen Luftwege, die der Körper im Lauf der Jahrzehnte übersteht und deren ständiges Überwinden wohl erst die normale Abwehrkraft des Erwachsenen zustande bringt, ist es erst angezeigt, die Pneumokokkenmittel anzuwenden, wenn ein echter Einbruch in die Abwehrfront durch diese Kokken erfolgt. Der *Mißbrauch* mit Sulfonamidderivaten *bei jedem Katarrh* oder bei jeder „grippösen Fieberzacke“ ist unbedingt *zu verurteilen*. Die Sulfonamidkörper sind differente Mittel, die der Arzt nur bei strenger Indikation verabfolgen sollte.

2. Für die *Meningokokkenmeningitis* ist im Epidemiegebiet die Antwort auf die gestellte Frage der Prophylaxe anders zu formulieren. Genickstarreepidemien entstehen nur dort, wo die Zahl der Keimträger in einer Gemeinschaft einen bestimmten Prozentsatz überschreitet, und zwar, nach den Kriegserfahrungen, bei mehr als 30%. Setzt man dann mit der Sulfonamidprophylaxe ein, so kann eine Häufung der Erkrankungen nach den neuen Erfahrungen in Frankreich und in den Tropen bestimmt verhütet werden. Bei *prophylaktischer Behandlung von Keimträgern* während 6 Tagen mit 16 g Sulfapyridin (3, 2, dann 1 g täglich) konnten 97% keimfrei und die Zahl der Meningitisfälle stark vermindert werden. Immerhin traten in 25% später wieder Meningokokken im Rachenabstrich auf (*Marquezy* u. a., *Celice, Lesné, Leid*). Bei Auftreten einer Meningitis epidemica im Militär, in Schulen oder Wohngemeinschaften ist die prophylaktische Umgebungsbehandlung durch Sulfonamide bestimmt angezeigt und aussichtsvoll.

3. Für die *Gonorrhöe* ist die für viele verführerische Chemoprophylaxe wissenschaftlich noch nicht erprobt. Nach Einzelbeobachtungen fehlt ein Effekt, da für eine richtige Wirkung die prophylaktischen Dosen doch zu gering sind.

Laut einer Mitteilung im wissenschaftlichen Heft der Liga der Rotkreuzgesellschaft Nr. 1 wurde ein solcher Versuch bei 1400 amerikanischen Soldaten ausgeführt. Wehrmänner, die 2 g Sulfathiazol vor dem Ausgang eingenommen hatten, erhielten kein anderes Mittel,

die übrigen 2 g bei Rückkehr in die Kaserne und 2 g am folgenden Morgen. Es wurde ein überraschendes Verschwinden von Gonorrhöe und Ulcus molle in dieser Gruppe konstatiert. In anbetracht der Gefahr einer Resistenzsteigerung der Gonokokken durch kleine Sulfonamidgaben scheint dieser Weg aber nicht empfehlenswert zu sein.

Die Unterstellung der Sulfonamidpräparate unter den Medikamentenzwang ist gerade wegen des hier möglichen Mißbrauches sehr zu begrüßen.

4. Bei den *Strepto- und Staphylokokkenerkrankungen* ist die Verhütung des *Kindbettfiebers* durch Sulfonamideingaben bei lang dauernden oder unter schlechten Verhältnissen erfolgenden Geburten in Erwägung gezogen worden.

Beim *Abort* hat der prophylaktische Gebrauch der Sulfonamide nach der kritischen Zusammenstellung von *Croisier* keinen Fortschritt gebracht. Die von ihm selbst angewandte Septacinebehandlung in den ersten Tagen nach dem Abort erwies sich als unnötig, da keine Besserung gegenüber dem gewöhnlichen Vorgehen zu erzielen war.

Für das *Wochenbettfieber* handelt es sich bei der Chemotherapie streng genommen nicht um eine Vorbeugung, sondern um eine extreme Frühbehandlung, während oder unmittelbar nach dem Eindringen der Keime in den Körper (*Antoine*). Das Postulat, allen Gebärenden Sulfonamide zu verabreichen, wie es französische Autoren aufstellten, ist bei einer sauberen Geburtshilfe mit ihren vorzüglichen Erfolgen unnötig. Es scheint uns doppelt unzweckmäßig, da die Dosierung dann meist zu gering bleibt, um in schweren Fällen wirklich zu helfen und da medikamentöse Schädigungen bei Gebärenden nicht unbedenklich sind. Sie wird deshalb auch neuerdings mehrheitlich abgelehnt, resp. nur bei besondern infektionsgefährdeten Fällen empfohlen (*Winzeler, C. Brunner*). In der Praxis hat es sich eingebürgert, nach operativen Geburten mit bekannt hoher Mortalitätsziffer (stark protrahierte Geburt, Perforation und Kranioklasie, Kavumrevision oder manuelle Lösung, schwere Zangenentbindung mit großer Weichteileröffnung) von Anfang des Wochenbetts an Sulfonamide zu geben und durch genaue Beobachtung des Verlaufes die Dosen je nachdem zu steigern oder zu vermindern. *Gueniot* befürwortete die Einnahme von 2 g am Tag nach der Geburt, dann 2 Tage 1,5 g, dann bis zum 7. Tag 1 g, *Koller* empfiehlt mittlere Dosen, *Wagner* rät, wenn schon, dann zu hohen Dosen, bei normaler Temperatur 5 bis 6 g Sulfathiazol oder Sulfapyrimidin während 2 bis 3 Tagen, bei Fieber unter der Geburt Tibatin 8 g intravenös und Sulfathiazol 2 g peroral während 2 bis 3 Tagen. Die Indikation zur Schnittentbindung hat ebensowenig wie für andere operative Eingriffe eine Änderung durch die Sulfonamidtherapie erfahren.

5. Umstritten ist die Chemoprophylaxe der *Wundinfektion*, sowohl operativ wie posttraumatisch. Ein abschließendes Urteil ist, wie erwähnt, noch nicht möglich, doch scheint ein durchschlagender Erfolg nicht vorhanden zu sein und auch wegen Zirkulations- und Innervationsstörungen im Wundgebiet durch Chemotherapie überhaupt kaum erwartet werden zu können, s. S. 444. Die Verhütung des *Gasbrandes* ist nach den experimentellen Untersuchungen von *Schreus* und *Domagk* sichergestellt, jedoch nur bei ausreichender Dosis und raschem Einsetzen der Therapie in maximaler Stärke. Genügende klinische Erfahrungen stehen noch aus.

6. Für die Vorbeugung der *Polyarthrititis rheumatica* in ihrer Form als Streptokokkeninfekt liegen interessante amerikanische Studien vor, wo im Gegensatz zum üblichen Vorgehen monatelang kleine Dosen gegeben wurden.

Thomas und Mitarbeiter gaben Jugendlichen mit einem oder mehreren Polyarthritischen, meist schon mit Klappenfehlern, von Oktober bis Juni täglich 1,2 g Sulfonamid. Bei so behandelten Fällen fanden sich im Rachenabstrich hämolytische Streptokokken in 4% gegenüber einer Kontrollgruppe mit 90 identischen Fällen mit 12%, was dem normalen Durchschnittswert entspricht. Während der über 4 Jahre so durchgeführten Kur traten keine rheumatischen Krisen auf mit Ausnahme von einem Rückfall während der sulfonamidfreien Sommermonate. Bei der Kontrollgruppe wurden 15 akute Schübe und 4 Todesfälle gesehen. Diese 1—4 Jahre durchgeführte Dauerbehandlung, mit Blutspiegel zwischen 1 bis 3 mg, wurde ohne Nebenwirkung ertragen und mußte nie abgesetzt werden. Diese prophylaktische Dauertherapie der schweren juvenilen Polyarthrititis ist der Überprüfung wert.

7. Vorgeschlagen wurde die Chemoprophylaxe noch bei verschiedenen Krankheiten, so von *Kolmer* bei epidemischen, streptokokkenbedingten Halsentzündungen, bei Fieberanstieg nach Tonsillektomie und Nasenoperationen, wo eine Streptokokkeninfektion der Nasennebenhöhlen und der Rachenorgane anzunehmen ist, dann bei infizierten Zähnen (s. *Hess*) und Tonsillen, 2 Tage vor und 3 Tage nach deren Entfernung, zur Verhütung der Peritonitis nach perforativer Appendicitis (s. *Grob*) und bei offenen Bauchwunden. In der Gynäkologie bei radikalen Uterusoperationen, bei intracervikaler Radiumeinlage (*Koller*). Keine prophylaktische Wirkung sah *Wohlrab* bei Rubiazol- und Prontosileinnahme bei Flecktyphus. Als prophylaktische Dosen hat *Kolmer* 2 g täglich während längerer Dauer, *Hoare* 1 g alle 8 Stunden während 3—4 Tagen empfohlen. Größere statistische Bearbeitungen liegen aber aus klinischen Verhältnissen über diese Fragen noch nicht vor.

Sicher hat die prophylaktische Verwendung der Sulfonamide nicht die ursprünglich erhoffte Bedeutung erlangt und wird nach anfänglichem Optimismus jetzt bereits von den verschiedensten Seiten teilweise oder ganz abgelehnt.

V. Kontraindikationen — Nebenwirkungen.

Die Frage nach Kontraindikationen der Sulfonamidtherapie kann kurz und klar beantwortet werden: Kontraindikationen bilden nur die Nebenwirkungen der Chemotherapeutica und von diesen einzig die schwer toxischen Schädigungen, die für die heutigen Optimalpräparate als ausgesprochen selten zu bezeichnen sind.

Wie von jedem chemisch differentem Mittel sind bei biologischer Anwendung auch von den Sulfonamiden Schädigungen einzelner, speziell veranlagter Organismen oder Organe zu erwarten. Solche Überempfindlichkeitsreaktionen können auch bei Verminderung der allgemein toxischen Medikamentenwirkung mit Verbesserung der Präparate nie ganz vermieden werden.

Leichte Schädigungen sind belanglos und können auch durch Absetzen oder Ändern des Mittels rasch behoben werden. In Frage kommen Nausea, Erbrechen, Cyanose, Leukopenie, Hämaturie, Porphyrie, Exantheme, Episkleritis, Fieber.

Schwere Schädigungen, wie hämolytische Anämien mit Innenkörperbildung Polyneuritis, Leberverfettung, Harnsteinbildung mit sekundärer Urämie, Agra-

nulocytose, Thrombopenie, sind ausgesprochene Seltenheiten oder kommen vorwiegend bei bestimmten Derivaten vor, so daß sie sich meist vermeiden lassen.

Die häufigsten Nebenwirkungen der neueren Sulfonamidkörper sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

Tabelle 12.

	Sulfapyridin	Sulfathiazol	Methylsulfathiazol	Sulfapyrimidin	Irgamid Irgafen
Leichte Schädigungen	Erbrechen Cyanose	Exanthem	Exanthem	Exanthem	Cyanose
Schwere Schädigungen	Häm. Anämie Harnsteine	—	Neuritis	—	Häm. Anämie

Von den einzelnen Präparaten ist das Sulfapyridin durch lästige Magenwirkungen und zentrale Nausea den anderen Körpern unterlegen, das Sulfamethylthiazol durch äußerst hartnäckige Nervenschädigungen mit Lähmungen, Irgamid und Irgafen durch Cyanose und ausgesprochene Innenkörperanämie, so daß heute Sulfathiazol und Sulfapyrimidinderivate als die besten Sulfonamidkörper zu bewerten sind.

Von den Nebenwirkungen sind besonders zu erwähnen:

Arzneifieber sind als besondere Kennzeichen der Sulfonamidnebenwirkung genau zu kennen. Kommen im Verlauf der Sulfonamidbehandlung ungeklärte Fieber vor oder verschwinden Temperaturerhöhungen nicht, trotz Behebung entzündlicher Organbefunde, so ist an Arzneifieber zu denken, besonders aber dann, wenn Übelkeit oder Cyanose als weitere Begleitsymptome vorkommen. Sofortiger Abbruch der Chemotherapie ist dann angezeigt. Damit paralleler Fieberabfall klärt die vorangegangene Temperaturerhöhung als Arzneifieber ab. Nur selten begleiten Schüttelfröste die Temperaturerhöhung (Möschlin). Die Auslösung der Arzneifieber wird manchmal durch die Sulfanilamidgruppe ganz allgemein bedingt, häufiger aber nur durch ein bestimmtes Derivat. Die Überempfindlichkeit, die dem Arzneifieber zugrunde liegt, kann nach einigen Wochen spontan verschwinden. Abb. 20 zeigt Beispiele von Arzneifieber durch verschiedene Präparate.

Das „Drugfever“ wurde 1937 von Long und Bliss nach Prontosilverabreichung erstmals beschrieben. Nach Bickel, Mach tritt es besonders nach größeren Dosen

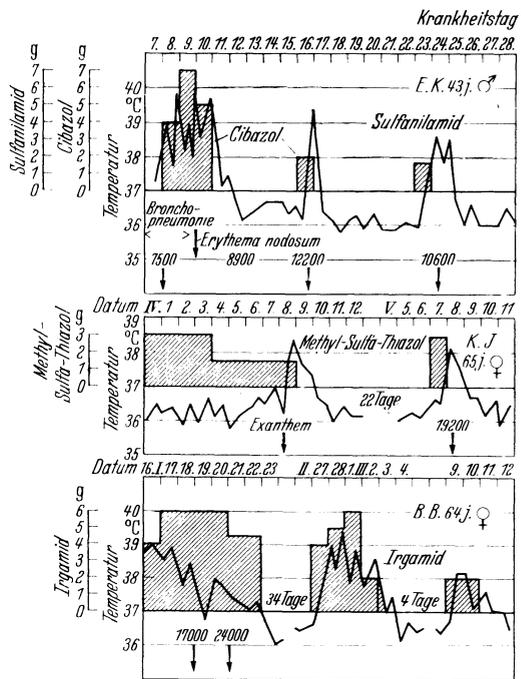


Abb. 20. Arzneifieber nach verschiedenen Sulfonamidpräparaten.

(30 bis 40 g) auf, am meisten vom 7. bis 10. Tag nach Behandlungsbeginn. Bei einem zuvor afebrilen Patienten z. B. bei Gonorrhöe ist die Deutung des plötzlichen Fieberanstiegs nicht schwer, siehe Tab. 20, Kurve 2. Erfolgt der Temperaturanstieg am 6. bis 7. Tag bei bereits im Fiebrückgang sich befindenden oder kurz zuvor entfieberten Patienten, z. B. mit Lungenentzündung, so wird der Fieberschub leicht auf pulmonale oder pleurale Komplikationen bezogen. Am schwierigsten ist die Deutung bei direktem Übergang des Infektionsfiebers in das Arzneifieber (Tab. 20, Kurve 1). Gleichzeitige Hautausschläge oder Konjunktivitis, Fehlen von klinischen lokalen Krankheitssymptomen führen zur Klärung. Leukocytose mit Linksverschiebung, ohne toxische Granulierung der Neutrophilen, ist für diese Arzneifieber typisch (*Möschlin*).

Die *Entstehung* des Arzneiefiebers wurde erst allergisch durch Bildung von Antikörpern gedeutet, vor allem da es außer der Hautreaktion auch zu Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen, ähnlich wie bei Serumkrankheit kommen kann. Manche Autoren nahmen dagegen eine toxische Genese an. Nach *Miescher* kann das von ihm näher studierte Cibazolfieber nicht einfach durch Sensibilisierung des Organismus gegenüber dem Sulfonamidderivat mit Bildung spezifischer Antikörper erklärt werden, sondern es liegt ein komplexer Mechanismus vor. Wohl spielen allergische und toxische Vorgänge eine wichtige Rolle, sie kommen aber nur auf dem Boden einer Infektkonstellation zustande, bei der das Medikament die Funktion eines Aktivators ausübt. Beim Arzneifieber tritt eine Leukocytose mit Linksverschiebung und Eosinopenie ein wie beim akuten Infekt oder bei pyrogenen Stoffen (Eiweißspaltprodukte, Bakterienstoffe).

Hautausschläge können nach unseren Erfahrungen bei sämtlichen Sulfonamidpräparaten vorkommen und zwar in Form von morbilliformen, scarlatiniformen oder urticariellen Exanthenen, bei Sulfathiazol auch als Erythema nodosum. Sie treten zwischen dem 2. bis 10. Tag auf (*Mach*), beginnen meist an Armen und Knien und können auch die Schleimhäute ergreifen. Mit Absetzen des Medikaments verschwinden sie meist rasch. Sie sind praktisch nicht von wesentlicher Bedeutung, diagnostisch eher wertvoll zu bezeichnen als Symptom von Überempfindlichkeitsreaktionen. In der Art eines kleinknotigen *Erythema nodosum* finden sie sich besonders bei den Thiazolkörpern, und zwar vor allem bei allergischen Krankheiten, so beim Rheumatismus. Je höher und je länger anhaltend die Sulfanamidzuführung ist, um so eher kommt es zu Exanthembildung. Bei Sulfathiazol haben *Bickel* und *Guye* bei mehr als 6tägiger Zufuhr von je 6 g pro die durchschnittlich in jedem 6. Fall ein Exanthem am 8. bis 10. Tag beobachtet. Es sind dies aber Dosen, die in der praktischen Heilkunde fast nie gebraucht werden. Zudem sieht *Bickel* in den Exanthenen keine Indikation des Therapieabbruches bei lebensbedrohenden Leiden, da die Fortsetzung der Zufuhr meist keine weitere Störung bewirkte.

Der Genese der Sulfonamidexantheme ist *Miescher* in einer wertvollen Arbeit nachgegangen, wobei er besonders das nodöse und das ekzematoide Exanthem der Cibazolbehandlung untersuchte. Beim *Cibazol*exanthem fällt dreierlei auf:

1. Eruptionen vom Charakter des *Erythema nodosum* stellen im Rahmen der Arzneiexantheme eine ganz ungewöhnliche Erscheinung dar. Im Gegensatz zum Cibazol machen die andern Sulfonamidderivate gewöhnliche Arzneiexanthemformen, sei es scarlatiniform,

morbilliform oder urtikariell und sind mehr am Stamm lokalisiert. Das nodöse Cibazol-exanthem bevorzugt die Streckseiten der Extremitäten.

2. Die Häufigkeit, mit der nodöse Cibazol-exantheme auftreten, ist je nach der behandelten Krankheit verschieden. In Bestätigung der Angaben *Gsells* finden sich diese Exantheme fast nie bei der Chemotherapie der Gonorrhöe, selten bei Pneumonie, oft dagegen bei Polyarthrit, Angina, Meningitis und Scharlach. Sie können schon am 1. Tag der Behandlung auftreten. Ein Drittel der Exantheme fällt auf den 2. bis 3. Behandlungstag.

3. Bei Fortsetzung der Therapie geht das Exanthem oft zurück und wiederholt sich auch bei erneuter Eingabe von Cibazol vielfach nicht mehr. Auch dies steht ganz im Gegensatz zu den echten Arzneiintoleranzen.

Des weiteren wurde Bluteosinophilie vermißt und die Behandlung mit anderen Derivaten der Sulfonamidreihe bewirkte meist weder Exantheme noch Fieber.

Die Histologie des nodösen Cibazol-exanthems ergab in den 29 Fällen *Mieschers* beim oberflächlichen Reaktionstypus dichte leukozytäre Infiltrate, die an kleine septische Hautherde erinnern. Beim häufigeren tiefen Reaktionstypus ($\frac{4}{5}$ der Fälle) finden sich Granulationsknötchen mit umgebendem Oedem zwischen Kutis und Subkutis. Nekrosen wurden nicht angetroffen, ebensowenig Bakterien. Die Radiär- und Palisadenknötchen, so genannt nach der Anordnung der Histiocyten in deren Mitte ähneln dem genuinen Erythema nodosum, sind nur kleiner und flüchtiger (ebenso *Lovemann*). Der wiederholte Befund von riesenzellhaltigen Bildungen schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach Ausbruch des Exanthems drängt zur Annahme, daß es sich hier um präexistierende entzündliche granulomatöse Vorgänge handelt. Bestimmte chemische Eigenschaften scheinen dem Cibazol die Rolle eines Aktivators oder Katalysators zu verleihen, welche die Wirkung toxischer oder allergischer Substanzen unter besonderen Umständen in erheblichem Grad zu steigern vermag. Es ist eine Cibazol-bedingte Aktivierung allergischer und toxischer Mikrobenstoffe anzunehmen, die in der Mehrzahl der Fälle inaperzept verläuft.

Auch explosionsartiges Auftreten ausgedehnter *ekzematoider Eruption* bei 7 Fällen von Ekzem und einem Fall von Dermatitis herpetiformis, die nur auf Cibazol sich zeigten und schon in den ersten 12 Stunden nach Behandlungsbeginn ausbrachen, führen *Miescher* zur Annahme einer besonderen chemischen Einwirkung des Cibazols im Sinne einer solchen Aktivierung vorhandener toxischer oder antigenen Substanzen.

Besonders zu erwähnen als Schädigungen durch verschiedene Sulfonamid-derivate sind schwere Formen von *Erythrodermien*, nach *Mach* zirka 20 Beobachtungen. Sie treten als Spätreaktion bereits nach Behandlungsabschluß auf und gehen mit Fieber und einem schweren Krankheitsbild mit Insuffizienz der Abwehrmechanismen einher. Es kommt dabei zu einer Invasion der Streptokokken in die Haut. Im Gegensatz zu den übrigen Exanthenen ist hier Wiederaufnahme der Sulfonamidtherapie angezeigt als wirksamste Behandlungsart (*Tixier, Bickel und Dottrens*).

Cyanose wird als toxisches Symptom bei Sulfapyridin und Irgamid- wie auch Irgafeneinnahme recht häufig, wenn die Tagesdosierung 4–6 g beträgt, nicht dagegen bei Thiazolderivaten gesehen. Solange die Cyanose auf Methämoglobinbildung als reversiblen Vorgang beruht und mit Absetzen des Mittels rasch wieder verschwindet, darf sie zu den leichten Nebenwirkungen gezählt werden. *Kallner* erklärt die Cyanose als eine reversible Verbindung des Carbhämoglobins mit den Sulfonamidpräparaten und lehnt einen Zusammenhang mit Met-

und Sulf.-Hämoglobin ab. Nun kommt aber Methämoglobinbildung sicher vor, wie *Pulver* mit der Methode nach Havemann gezeigt hat, bleibt aber meist niedrig und ist reversibel. Unangenehm ist die Blausucht für den praktischen Arzt aber nicht nur wegen der Schwierigkeit einer Abgrenzung von toxisch-pneumonischer Zirkulationsstörung, sondern vor allem auch wegen einer nicht vorauszusagenden, damit parallelgehenden irreversiblen Schädigung mit Hämolyse, nach *Heubner* mit Bildung von Verdochromohämogen. Cyanose ist deshalb stets eine unerwünschte Nebenwirkung.

Porphyrie kommt oft und frühzeitig bei den verschiedensten Sulfonamidderivaten vor und ist für sich allein harmlos. Folgeerscheinungen wurden nie gesehen.

Hämolytische Anämien kommen ebenfalls nur einzelnen Sulfonamidkörpern zu, und zwar sind sie in Form der sog. *Innenkörperanämien* als spezielle toxische Wirkung des Sulfapyridins und des Irgamids festgestellt worden. Es handelt sich bei der Innenkörperanämie, die schon früher nach Nitrokörpern und Amido-

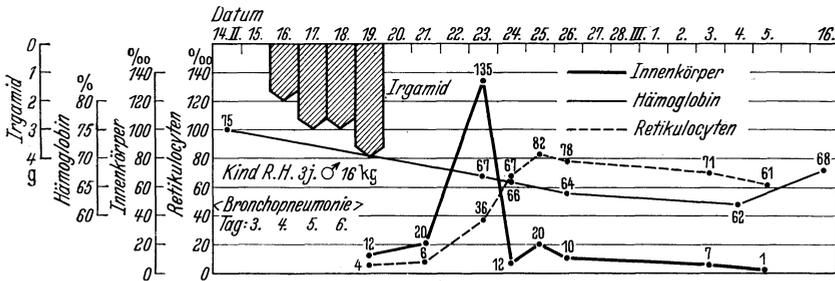


Abb. 21. Anämie und Innenkörperbildung nach Irgamidbehandlung einer kindlichen Pneumonie.

benzoleinnahme beobachtet wurde, um das Auftreten einer hämolytischen Bleichsucht mit raschem, sehr verschieden starkem Hämoglobinrückgang. Im vital gefärbten Blutaussstrich finden sich runde, in der Peripherie der roten Blutkörperchen liegende Kügelchen, sog. *Heinzsche* Innenkörper, und im Urin entsprechend starke Porphyrinausscheidung. Die *Heinzschen* Körperchen, ausgezählt im Vergleich zu 1000 roten Blutkörperchen, treten zeitlich vor den Retikulozyten und vor dem Hämoglobinabfall auf (s. Abb. 21). Nach der Auffassung von *Heubner* und Mitarbeitern liegt dem Auftreten von *Heinzschen* Körperchen nicht eine Veränderung am Eiweißteil des Blutfarbstoffs zugrunde, so daß es mit der Sulfhämoglobinbildung in keinem direkten Zusammenhang steht, ebenso wie sie unabhängig ist von der reversiblen Methämoglobinbildung.

Möschlin ist in experimenteller und klinischer Untersuchung zur Feststellung gelangt, daß Innenkörperbildung am ausgesprochensten durch Sulfapyridin, Irgamid und Sulfanilamid zustande kommt, wesentlich weniger durch Prontosil und Uliron, Albucid, sehr selten durch Methylsulfathiazol, gar nicht durch Sulfathiazol. Er bezeichnet als Grenzwert noch zulässiger Innenkörperbildung 200⁰/₀₀, bei dessen Überschreitung die Therapie abgesetzt werden sollte. Da die prozentuale Auszählung eine beträchtliche Fehlerbreite aufweist, und da wir deutliche Anämien schon bei 100⁰/₀₀ Innenkörperanämien auftreten sahen, halten wir jeden stärkeren Innenkörperanstieg, rund über 50⁰/₀₀, für gefährdend und empfehlen sofortige Änderung des Sulfonamidpräparates. Ganz richtig

haben *Löffler* und *Heggin* die Innenkörperbildung als einen klinischen Test im negativen Sinn für die praktische Verwendbarkeit neuer Sulfonamidpräparate bezeichnet

Die verschiedenen Störungen der Erythropoese sind von *Markoff* zusammengestellt worden.

Agranulocytosen sind ausgesprochen selten. Wir haben sie selbst trotz ausgedehnter Anwendung verschiedener Präparate, immerhin nur selten in prolongierten Dosen, nie gesehen. Am häufigsten wurden sie nach Sulfapyridin beobachtet, seltener nach Sulfathiazol. Von den rund 150 veröffentlichten Fälle (*Mach*) halten viele einer Kritik nicht stand, indem manche durch den infektiösen Prozeß als solche bedingten Granulocytopenien dem Medikament zur Last gelegt wurden. Bei Blutkontrollen während der Behandlung konnten wir eine Senkung der Leukocytenzahlen, gleich wie *Long* und *Bliss*, nicht feststellen, während *Britton* und *Howkins*, *Held*, eine leichte Senkung der Neutrophilen zwischen 7. bis 20. Behandlungstag angeben, die sie auf eine Knochenmarkshemmung zurückführen. Leukopenische Infekte zeigen unter der Ausheilung mit Sulfonamiden den normalen Anstieg der Leukocyten.

Agranulocytosen erscheinen 11 bis 27 Tage nach Behandlungsbeginn, durchschnittlich erst nach 20 g, meist sogar erst nach 40 g oder mehr. Infolge der langen Latenzzeit tritt die *Agranulocytose* oft erst nach Beendigung der Behandlung ein. Ihre Prognose ist ernst, aber nicht infaust. In 12 von *Heggin* zusammengestellten Fällen erholten sich 6 wieder vollständig, von den 61 Fällen der Zusammenstellung *Hegler* verliefen $\frac{2}{3}$ tödlich. Daß die septischen Komplikationen der *Agranulocytose* heute bereits eine Indikation zur Sulfonamidtherapie geben, ist auf S. 455 angeführt.

Die Genese der *Agranulocytose* wird toxisch (*Heggin*) oder allergisch (*Bickel* und *Dubois-Ferrière*) gedeutet. Die Entstehung ist meist wohl doch komplexer Natur im Sinne der auf S. 492 angeführten Erhebungen *Mieschers*.

Thrombopenien und thrombopenische Purpura sind wesentlich seltener. *Markoff* führt 1943 drei Beobachtungen an, denen wir einen eigenen Fall zufügen können. Aplastische Anämie, Panmyelophthisen sind ganz vereinzelt mitgeteilt worden (*Meyer* und *Perlmutter*).

Neuritiden können als toxische Nervenschädigungen experimentell bei hoher Dosierung durch sämtliche Sulfonamide erzeugt werden. *Bieter* u. a. stellen nach Hühneruntersuchungen zunehmende neurotoxische Wirkung in folgender Reihenfolge fest: leichte Schädigungen mit Sulfanilamid, Sulfapyridin, Sulfathiazol, schwere Schädigungen mit Methylsulfathiazol, Uliron, Phenylsulfathiazol. Die Präparate konnten auch in den peripheren Nerven nachgewiesen werden. Am Krankenbett sind aber Nervenschädigungen bei der gebräuchlichen, viel niedrigeren Dosierung nur sehr selten zu sehen. Es erwiesen sich einzig Uliron, Albucid und Sulfamethylthiazol als häufiger neurotoxisch. Polyneuritiden, vor allem in Form von Lähmungen symmetrischer distaler Extremitätenteile, sind nach Einnahme der letztgenannten Mittel mehrfach beobachtet worden. Bei Methylsulfathiazol und Uliron ist sogar mit 1–2% toxischer Nervenschädigungen zu rechnen (Lit. s. *Gsell* [5]).

Unter 150 mit Methylsulfathiazol behandelten Fällen, darunter 51 Pneumonien, sahen wir zwei ausgesprochene Nervenschädigungen, wobei für das Auftreten der peripheren Läh-

mung in einem Fall chronische renale Intoxikation, im andern Fall Hypovitaminose durch Unterernährung als begünstigender Faktor der Neurotoxizität nachgewiesen werden konnte. Daß bei der heutigen riesigen Verbreitung des Sulfonamidgebrauches jedes Präparat einmal zu toxischen Nervenschädigungen führen kann, zeigen die Mitteilungen von Polyneuritiden nach Sulfapyridin (*Plüge*) und nach Sulfathiazol (*Dieter*) und Irgafen (*Gsell*).

Als weitere *Schädigungen des Nervensystems* sind mitgeteilt worden (Zusammenstellung s. *Little*): leichte Depressionen und auch einzelne *Psychosen* mit Verwirrung, Gehörs- und Gesichtshalluzinationen, Konzentrationsstörungen, wobei diese Symptome mit Absetzen der Droge wieder prompt verschwanden. Selten sind gemeldet: Ataxien, Myelomalacien, toxische Opticusneuritis, Hemi-anopsie, *transitorische Myopien*.

Von den genannten Störungen ist einzig die *transitorische Kurzsichtigkeit* wesentlich häufiger (*Semadeni*). *Brückner* schreibt zusammenfassend: „Meist tritt die Myopie einige Tage nach Beginn der Behandlung auf und verschwindet nach Aussetzen des Medikamentes innerhalb weniger Tage bis zu etwa 3 Wochen. Die Ansichten über das Zustandekommen dieser vorübergehenden Myopie stimmen nicht überein. Während die meisten Autoren annehmen, daß es sich um einen Akkommodationskrampf auf toxischer Basis handle (durch Ciliarmuskelreizung), stellen sich andere, insbesondere *Carlberg*, auf den Standpunkt, daß die Ursache in einer lokalen Veränderung der Linse selbst gelegen sei und zwar durch Steigerung ihrer Brechkraft. Der letztgenannte Autor hat besondere optische Methoden (Aberroskopie nach *Gullstrand*) angewendet und kommt zum Resultat, daß die Linsenveränderungen vorwiegend im Kerngebiet ihren Sitz haben. Wenn sich die Angaben von *Bakker* bestätigen sollten, daß experimentell bei jugendlichen Kaninchen durch Sulfanilamid im Durchströmungsapparat, allerdings bei sehr hoher Konzentration, eine Linsentrübung eintritt und zwar durch Hemmung der Kohlensäureanhydrase, die durch Sulfanilamid gebunden wird, so wäre möglicherweise hierin ein Hinweis für eine Erklärung gegeben. Therapeutische Dosen sind aber auch nach Ansicht von *Bakker* ungefährlich.“

Diese verschiedenen Schädigungen betreffen vorwiegend die älteren Präparate, weniger die jetzt meist gebräuchlichen Optimalderivate.

Ungefährlich für die Chemotherapie sind auch Höhenflüge, denen anfänglich fälschlicherweise eine *Störung der psychischen Fähigkeiten* nach Sulfonamideinnahme zur Last gelegt wurden (*Emerson* und *v. Lieve*, *Meister* und *Hessermann*).

Steinbildung in den Harnwegen und massive *Hämaturie* sind als seltene Nebenwirkungen, namentlich bei hohen Sulfapyridin- und Sulfapyrimidingaben, bekannt geworden. Ausfällung des weniger gut wasserlöslichen acetylierten Anteils der Sulfonamidderivate werden durch geringe Urinmengen und durch hohe Urinkonzentrationen des Sulfonamids begünstigt. *Hegglin* berichtet über 5 Fälle mit Steinbildung bei 359 hochdosierten Sulfapyridinbehandlungen. Seitdem auf genügende Flüssigkeitsaufnahmen während der Chemotherapie geachtet wird, sind aber Steinausfällungen ganz selten geworden und wurden z. B. in unserem Material nie beobachtet. Die in kleinem Ausmaß harmlose Krystallbildung, die sich im kalten, stehengelassenen Urin recht oft findet, tritt im Organismus nur bei hoher Urinkonzentration auf und führt zur richtigen Steinbildung, die die Harnleiter ausfüllen und dann sekundär zu Anurie oder zu Kolik oder aber auch zu Blutung Anlaß geben kann. Solche Sulfonamidsteine sind mechanisch leicht zu zerstören, so daß durch Ureterkatheter das Hindernis oft entfernt und der Urinabfluß gleich wiederhergestellt werden kann. Massive Hämaturie deutet demnach noch nicht auf eine Schädigung des Glomerulusapparates. Immerhin kann es schon in den Tubuli zu Krystallausfällen kommen (*Stryker*).

Für Sulfathiazol finden sich die urologischen Schädigungen bei *Wildbolz* zusammengestellt, wo auch die verschiedenen Formen von Acetyl-Sulfathiazolkristallen im Urin abgebildet sind.

Toxische Leberschädigung ist vereinzelt beschrieben worden, immerhin wesentlich seltener als die Harnwegläsionen. Bei nunmehr 6jährigem Gebrauch dieser Chemotherapie sahen wir nur einmal bei einem ernährungsgestörten Kind mit Meningokokkenmeningitis eine toxische Leberverfettung nach hochdosierter Methylthiazolbehandlung auftreten.

9 kg schweres, 1³/₄ jähriges Kind erhielt innert 4 Tagen 3,6 g Methylsulfathiazol, wodurch die Meningokokken aus dem eitrigen Liquor rasch zum Verschwinden gebracht werden konnten. 2 Tage später erfolgte unter dem Bild eines paralytischen Ileus, ohne Gelbsucht, plötzlicher Exitus, also am 6. Tag nach Behandlungsbeginn einer epidemischen Meningitis. Die Autopsie zeigte nunmehr abakterielle, in Ausheilung begriffene Meningitis, hochgradige Leberverfettung mit gleichmäßiger feintropfiger Veränderung sämtlicher Leberzellen ohne entzündliche Reaktion im Leberbindegewebe (s. *Gsell*).

Neben Leberverfettung sind vereinzelte Mitteilungen von subakuter Leberatrophie (*Berger* und *Applebaum*) und von vorübergehendem Ikterus und Leberschwellung (*Greiner*) gemacht worden. Gewöhnlich tritt nach Sulfonamideinnahme keine Leberschädigung auf, wie dies Nachprüfungen durch Leberfunktionsproben bewiesen haben (*W. Schmidt*), auch nicht nach körperlicher Anstrengung (*Schreus, Gahlen* und *Nürnberg*). *Löhe* hat bei Ikterus die gonorrhöischen Frauen mit Sulfathiazol behandelt, ohne Schäden zu sehen.

Akute Glomerulonephritis stellt ebenfalls keine Kontraindikation der neuen Chemotherapie dar (s. S. 455). Nur muß hierbei eine sorgfältige Kontrolle von Reststickstoff und Blutspiegel des Chemotherapeuticums ausgeführt werden, damit nicht Überdosierungen infolge der gestörten Nierenfunktion auftreten.

Ikterus, Leukopenie (Friedberg) und *Anämie* bilden nach eingehenden eigenen Erfahrungen heute *keine Kontraindikation* der Sulfonamidtherapie. Sie fordern nur zu hämatologischer Überwachung auf. Nicht einmal die Agranulocytose darf als Kontraindikation angesehen werden. Vielmehr ist zu differenzieren, ob sie mit Sulfonamid in ursächlichem Zusammenhang steht. Wenn dies nicht der Fall ist, kommt vielmehr gerade hier eine intensive Sulfonamidbehandlung in Frage, um die sekundären Streptokokkeninfektionen hintan zu halten und die Zeit bis zur Erholung des Knochenmarks zu überbrücken, wie dies auch schon geglückt ist, s. S. 456.

Wenn demnach vereinzelte toxische oder allergische Schädigungen, wie bei allen Chemotherapeuticas, nicht vermieden werden können, so läßt sich doch auf Grund der ausgedehnten Erfahrungen heute eine *absolute Kontraindikation* der Sulfonamidtherapie *nicht* mehr aufstellen. Unsere Sorgfalt muß sich vielmehr auf das rechtzeitige Absetzen der Mittel bei Überempfindlichkeitserscheinungen oder bei anhaltenden renalen Störungen sowie auf eine sachgemäße Therapie der Arzneimittelschäden beziehen. Dadurch wird eine Verhütung schwerer Nebenwirkungen fast immer möglich sein. Wir möchten uns dem Ausspruch von *Long* anschließen, daß der praktische Arzt eine zu große Angst vor den Nebenwirkungen hat. Bedenken wir, daß der Jahresabsatz 1941 für USA. allein 350000 kg Sulfonamidpräparate betrug, also 700 Millionen Tabletten à 0,5 g. Es entspricht dies nach den Angaben von *Christiansen* bereits einem

Achtel des normalen Konsums an Aspirin für USA., also des meistgebrauchten chemischen Arzneimittels.

Die *Nebenwirkungen der Sulfonamide* können abschließend in 3 Gruppen gesammelt werden, wie dies *Mach* versuchte:

1. *Toxische Schädigungen*, die bei den neuen Präparaten fast ganz wegfallen und die meist nur bei hohen, vermeidbaren Dosen auftreten. Die toxischen Hepatitiden, Polyneuritiden und hämolytischen Anämien gehören hierher.

2. *Allergische Schädigungen*. Solche durch individuelle Überempfindlichkeit bedingte Reaktionen treffen bei jedem Medikament vereinzelte Personen und verschwinden mit Absetzen der Droge rasch wieder. Hierher zu zählen sind Exantheme, Arzneifieber, Konjunktivitiden.

3. *Komplexe Reaktionen durch medikamentöse Aktivierung mikrobieller Stoffe*. Sie bedingen eine eigentliche zweite Krankheit wie Erythema nodosum, Erythrodermien, Agranulocytose, Thrombopenien und rheumatische Reaktionen.

Die *Therapie der Arzneimittelschäden* ist heute nicht machtlos. *Bickel* und *Mozzer* haben Desensibilisierung mit Vitamin C, B₁, B₂ und Campolon empfohlen.

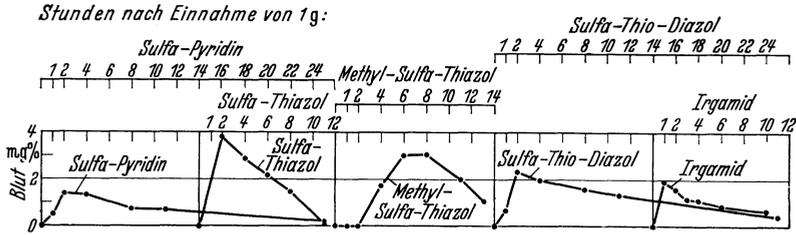


Abb. 22. Blutspiegel des freien Sulfonamidkörpers nach peroraler Einnahme von 1g.

Wir wenden zur Nachbehandlung der chemotherapeutisch geheilten Infektionskrankheiten gern Becozymentabletten an, da die Zufuhr des ganzen Vitamin B-Komplexes und der Panthotensäure durch Störungen im Aneurin- und Nicotinsäurestoffwechsel während der Chemotherapie seine Begründung erhält (*Hüllstrung, Delachaux*). Experimentell konnte auch eine entgiftende Wirkung auf Sulfonamide durch Calciumglucuronat, Aminoessigsäure, Cystin und Ascorbinsäure nachgewiesen werden, ohne daß die Wirkungsintensität zurückging (*Martin* u. a.). Die urologischen Komplikationen erfordern reichliche Flüssigkeitszufuhr, so daß bei Benommenheit, besonders bei Genickstarre, regelmäßige Infusionen angezeigt sind (*Jäckli*). Die Steinbildung in den Harnleitern verlangt Ureterenkatheterismus und Nierenbeckenspülung (*Huber*).

VI. Verhalten der Sulfonamide im Körper.

Resorption, Blutspiegel und Ausscheidung der einzelnen Sulfonamidkörper können durch fortlaufende Bestimmungen im Blut und Urin sowie in den sonstigen Körperflüssigkeiten heute mit einfachen Methoden bestimmt werden. Die Kenntnis des Blutspiegels ist für den in der Praxis stehenden Therapeuten nicht erforderlich. Sie gibt aber der Klinik die Wegleitung zur Normierung der Behandlung und zur Differenzierung der einzelnen Mittel.

Der *Blutspiegel* zeigt die Geschwindigkeit der Resorption, den Zusammenhang zwischen Dosisgröße und Blutkonzentration sowie die zeitliche Wirkungs-

dauer für die verschiedenen Präparate an, was an einigen Standardkurven aus eigenen Beobachtungen in den folgenden Abbildungen dargestellt ist. Daß

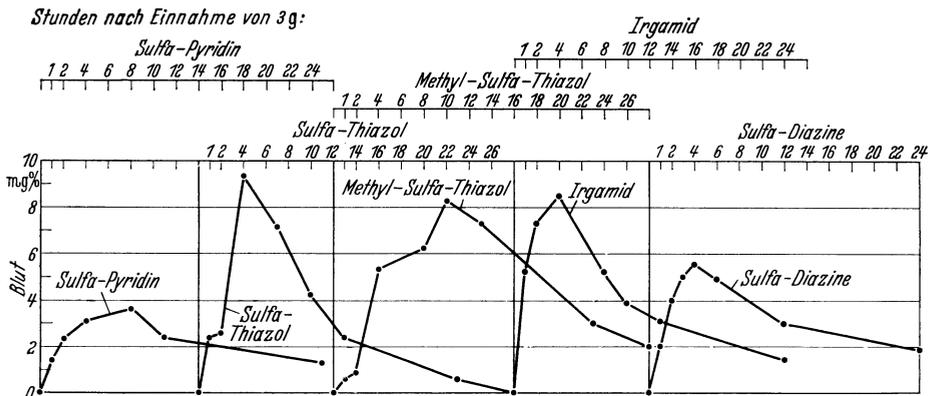


Abb. 23. Blutspiegel des freien Sulfonamidkörpers nach peroraler Einnahme von 3g.

beträchtliche individuelle Schwankungsbreiten bestehen, sei besonders erwähnt. Sie beeinträchtigen aber das prinzipielle Geschehen nicht. Den eigenen Bestimmungen nach der von Oesterheld modifizierten Marshallschen Methode wurden für Sulfapyrimidin die Werte von Reinhold u. a. zugefügt.

Nach Einnahme von 1 g peroral ist der Maximalwert des Blutspegels nach 1—2 Stunden erreicht und liegt für die bis heute üblichen Präparate durchschnittlich um 3 mg%. Der verschieden rasche Kurvenabfall für die einzelnen Mittel zeigt in erster Linie die wechselnd schnelle Ausscheidung an. Die Fixation in die Gewebe spielt quantitativ keine wesentliche Rolle. Abb. 22 zeigt die Blutkurven des freien Sulfonamids, d. h. der wirksamen Komponente für die gebräuchlichsten Körper, an.

Nach Einnahme von 3 g peroral ist der gleiche Effekt zu sehen, nur verstärkter. Der Maximalwert wird nach 4 Stunden erreicht und liegt für das freie Sulfonamid um 7 mg%. Wieder erfolgt der Abfall des Blutspegels rascher bei Sulfathiazol als bei Methylsulfathiazol, wie obige Kurven von der gleichen Person zeigen (Abb. 23). Höhere Blutspiegel werden durch Globucid, Elkosin und vor allem mit dem neuerdings von uns untersuchten Irgafen erreicht, gleichzeitig auch wesentlich längere Ausscheidungszeiten (Abb. 24).

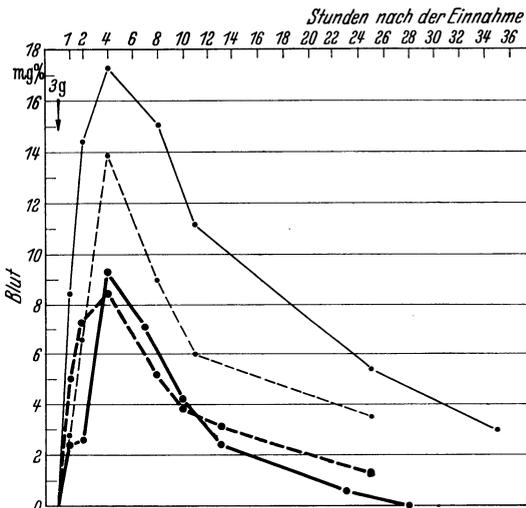


Abb. 24. Blutspiegel des freien Sulfonamidkörpers nach Einnahme von 3g verschiedener Derivate.

—	m% freies Irgafen	nach Einnahme von 3g
- - -	" " Globucid	" " " 3g
· · ·	" " Cibazol	" " " 3g
- · - ·	" " Irgamid	" " " 3g

Die Tageskurven bei Einnahme von 1 g alle 4 Stunden, wie dies der gebräuchlichen Stoßtherapie entspricht, weisen vom 3. Tag an ziemlich konstante Blutwerte auf, mit Durchschnittszahlen des freien Sulfonamidanteils um 7–10 mg% bei 6 g pro die (Abb. 25). Diese Blutspiegelwerte haben sich als genügend bei der Pneumoniebekämpfung erwiesen, wo der *optimale Blutspiegel* für das freie Sulfonamid durchschnittlich mit 6 mg% als unterer Grenzwert angesehen werden kann (Abernethy, Carroll, Gsell, Heggin, Kinsman). Globund, Elkosin erreichen bei 6 g Tagesdosis Werte von 15–20 mg% freien Derivats, Irgafen 25 mg%.

Der *acetylierte Anteil* des Serumsulfonamids schwankt im Verlauf der Behandlung; vom Gesamtderivat beträgt er durchschnittlich für Sulfapyridin 30% (Fisk) bis 35% (Kinsman), für Sulfathiazol 28% (Flippin), für Sulfapyrimidin 17% (Flippin, Sadusk), für Elkosin 10% (Gsell).

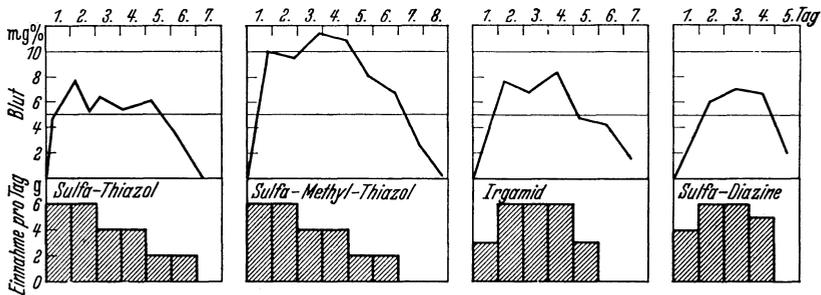


Abb. 25. Blutspiegelverlauf des freien Sulfonamids während mehrtägiger Stoßtherapie.

Die Verteilung der verschiedenen Sulfonamidkörper zwischen Plasma und Blutkörperchen ist nicht gleich, wechselt auch bei den einzelnen Tierarten, wie mehrfache Untersuchungen zeigten. Die Konzentration in den menschlichen Erythrocyten, berechnet auf das freie Derivat, ist bei Annahme der Konzentration im Plasma als 1 für Sulfanilamid 2,0, für Sulfapyridin 0,6–1,1, für Sulfathiazol 0,3–0,4, für Sulfacetamid 1,5, für Uliron 1,0, für Sulfadiazine 0,6 (Heyl). Ob verschieden starke Bindung an Plasmaproteine für die Wirkungsintensität von Bedeutung ist, bleibt noch ungeklärt.

Die Bedeutung des Blutspiegels für die Sulfonamidtherapie ist natürlich nicht absolut. Zeitliche Wirkung und Konzentration der Droge, die für den Effekt ausschlaggebend sind, werden aber durch den Blutspiegel am besten erfaßt. Der wesentliche Gewebsspiegel läßt sich heute nicht bestimmen. Er muß für die genügende Wirkung um so höher sein, je schlechter die Durchblutungsverhältnisse in einem Organ sind. So liegt der Pleuraspiegel bei der Empyembekämpfung bei peroraler Dosierung wohl viel zu niedrig. Auch der Wundspiegel muß viel höher sein als der Blutwert, was den Erfolg der massiven Sulfonamidpulvereingabe auf große Wundflächen verständlich macht. Der Gallenspiegel ist wertvoll für die Bekämpfung der Gallenblaseninfektionen (Mancke u. a.). Von Prontosil werden nach i.-v.-Injektionen 7–17% durch die Gallenwege ausgeschieden. Der Liquorspiegel darf nach vielfachen Erfahrungen schon mit dem halben Blutspiegelwert als genügend hoch für die therapeutische Wirksamkeit betrachtet werden (um 3 mg% bei Meningokokkenmeningitis Geel). Für die Erkrankungen der Harnwege kann der Urinspiegel mitbestimmend sein,

der durchschnittliche Werte von 100–500 mg% nach Einnahme von 3–6 g Sulfathiazol pro die aufweist (s. unten).

Die *Urinausscheidung* zeigt für die einzelnen Medikamente viel größere Unterschiede als der Blutspiegel. Eigenartigerweise wird von den einzelnen Derivaten nur ein Teil im Urin ausgeschieden, trotzdem in den Organen meist nicht viel retiniert wird und in Stuhl, Magensaft, Speichel nur ganz niedrige Mengen entleert werden, die zusammen nur wenige Prozente betragen (*Powell, Fickling*). Der *Prozentsatz der Urinausscheidung* beträgt durchschnittlich

	freier Anteil	total
für Sulfapyridin	1/4 (Säker)	1/2–2/3 (30% Säker, Kinsman, Strauß), (50% Lunsteen), (65 bis 85% Mulder, Fisk, Powell, James, Keyser)
für Sulfathiazol	1/4–1/2 (Gsell)	1/2–2/3 (Gsell, Simensen)
für Methylsulfathiazol	1/10–1/3 (Gsell)	1/3–1/2 (Gsell)
für Sulfapyrimidin	1/4–1/3 (Plumer)	1/2–3/4 (Plumer, Peterson)
für Irgamid	1/4–1/3 (Gsell)	1/2–2/3 (Gsell)
für Irgafen	1/3–2/3 (Gsell)	1/2–4/5 (Gsell)
für Elkosin	1/2–3/4 (Gsell)	3/4–9/10 (Gsell)

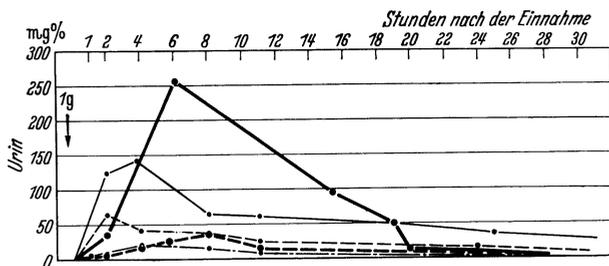


Abb. 26. Urinspiegel in mg% nach Eingabe von 1 g verschiedener Sulfonamide.

—	mg% freies Sulfathiazol,	total ausgeschieden	684 mg nach	28 Stunden
—	„ „ Methylsulfathiazol,	„ „	166 mg	„ 47 „
---	„ „ Sulfathiodiazol,	„ „	559 mg	„ 120 „
----	„ „ Irgamid,	„ „	236 mg	„ 96 „
.....	„ „ Sulfapyridin,	„ „	156 mg	„ 96 „

Die *Geschwindigkeit der Ausscheidung* ist verschieden, rasch für Sulfathiazol, von dem bis 90% am 1. Tag eliminiert werden, langsamer für Sulfapyrimidin (bis 60% am 1. Tag, *Reinhold*), mehr verzögert bei Sulfamethylthiazol und Sulfapyridin. Abb. 26–29 zeigen Ausscheidung des freien Sulfonamidderivates im Anschluß an die Einnahme von 1 bzw. 3 g; die verspätete Ausscheidung der letztgenannten Präparate tritt deutlich hervor, und zwar sowohl bei Betrachtung der Ausscheidungswerte in mg% (Abb. 26 und 27) wie auch bei Kurvendarstellung der absoluten Werte in mg (Abb. 28 und 29). Aus diesen Kurven ist auch der verschieden hohe Gesamtwert der Urinquote der einzelnen Präparate zu ersehen.

Da die experimentellen Untersuchungen in den inneren Organen keine längere Sulfonamidretention zeigen, und da auch die Urinausscheidung bereits 2–3 Tage nach Absetzen des Mittels nur noch minimale Werte aufweist, muß die Zerstörung des Mittels im Organismus, also sein chemischer Abbau, sehr verschieden intensiv sein. Die therapeutische Bedeutung dieses Vorganges ist noch ungeklärt.

Ungünstig ist eine hohe *Quote des acetylierten Anteils im Urin*, da diese Bestandteile nicht nur unwirksam, sondern für Sulfapyridin und Sulfathiazol auch weniger wasserlöslich sind und damit Anlaß zu Krystallbildung in den Harnwegen geben können. Eine allzu rasche Ausscheidung ist deshalb nicht nur wegen zu kurz dauerndem optimalem Blutniveau unerwünscht, sondern auch wegen zu hoher Urinkonzentration mit Gefahr der Steinbildung. Einzelne Krystalle finden sich fast in jedem stehengelassenen Urin bei Sulfonamidbehandlung mit Ausnahme des sehr gut wasserlöslichen Irgamids; diese Ausfällung erfolgt aber erst außerhalb des Körpers, bei Kälte. Der Acetylierungsprozentsatz bleibt sich im Verlauf der Ausscheidung nicht gleich, er nimmt im allgemeinen mit der Therapiedauer zu.

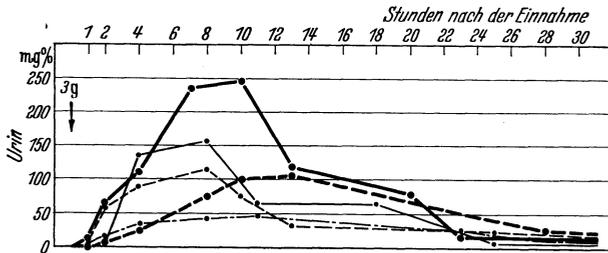


Abb. 27. Urinspiegel in mg% nach Eingabe von 3 g verschiedener Sulfonamide.

—	mg% freies Sulfathiazol,	total ausgeschieden	890 mg	nach	50 Stunden
- - -	„ „ Methylsulfathiazol,	„ „	452 mg	„	96 „
—	„ „ Sulfathiodiazol,	„ „	1240 mg	„	72 „
- - -	„ „ Irgamid,	„ „	627 mg	„	120 „
- - -	„ „ Sulfapyridin,	„ „	1177 mg	„	72 „

Der Prozentsatz des acetylierten Anteils im Urin zeigt Durchschnittswerte aus großer Schwankungsbreite:

für Sulfathiazol	etwa	17%	(4—30%)
„ Methylsulfathiazol	„	42%	(24—60%)
„ Irgamid	„	45%	(30—65%)
„ Sulfapyrimidin	„	32%	(20—35%)
„ Irgafen	„	27%	(20—35%)
„ Elkosin	„	20%	(12—35%)

Diese Zahlenangaben stammen für die ersten 3 und letzten 2 der genannten Mittel aus unseren eigenen Untersuchungen, für Sulfapyrimidin von *Reinhold* und *Peterson*.

In den verschiedenen *inneren Organen* finden sich nach peroraler Eingabe die gleichen Konzentrationen wie im Blut (Untersuchungen an Hunden durch *Marshall*, *Emerson* und *Cutting*). Der Sulfonamidgehalt der einzelnen Organe zeigt aber nach unseren Kontrollen bei Sektionen, wie dies auch die Fälle von *Lederer* beweisen, deutliche Schwankungen, immerhin mit rascher Abnahme des Organspiegels nach Absetzen der Droge.

Bei den *Sulfonamidbestimmungen* in Körperflüssigkeiten ist auf eine *Fehlerquelle* besonders zu achten. Es darf zu den Punktaten kein Novocain hinzukommen, da die Aminobenzoesäurederivate, wie das Novocain, dieselbe Farb-reaktion bei den Diazotierungsmethoden geben wie die Sulfonamide. So erklären sich manche Mitteilungen über hohen Sulfonamidspiegel in eitrigen oder serösen Punktaten bei niedrigem Blutspiegel als technische Fehler infolge Verwendung

von Anästhesierungsflüssigkeit in den Punktionsspritzen. Bei den Urinalysen ist zu beachten, daß Sulfonamide durch positive Diazoreaktion mit Urobilinogen verwechselt werden können, so daß bei positivem Ausfall dieser Probe im Urin nach Einnahme von Sulfonamidkörpern zu fragen ist.

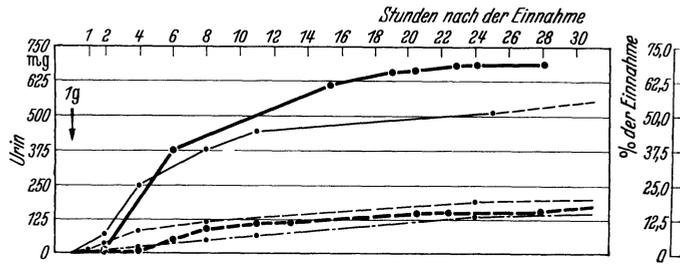


Abb. 28. Urinspiegel in mg nach Eingabe von 1 g verschiedener Sulfonamide (Ausscheidungsbilanz in Proz. der Einnahme).

—	mg freies Sulfathiazol,	total ausgeschieden 684 mg nach 28 Stunden = 69%
- - -	„ „ Methylsulfathiazol, „ „ 166 mg „ 47 „ = 17%	
· · ·	„ „ Sulfathiodiazol, „ „ 559 mg „ 120 „ = 56%	
- · - ·	„ „ Irgamid, „ „ 236 mg „ 96 „ = 24%	
- - - -	„ „ Sulfapyridin, „ „ 156 mg „ 96 „ = 16%	

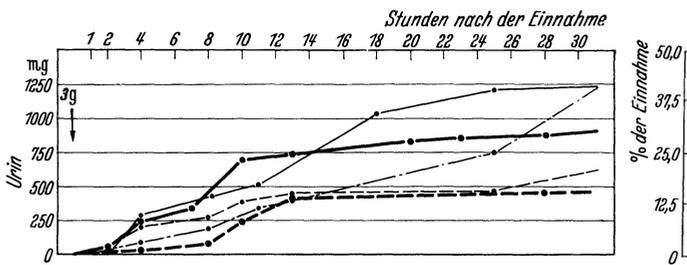


Abb. 29. Urinspiegel in mg nach Eingabe von 3 g verschiedener Sulfonamide (Ausscheidungsbilanz in Proz. der Einnahme.)

—	mg freies Sulfathiazol,	total ausgeschieden 890 mg nach 50 Stunden = 30%
- - -	„ „ Methylsulfathiazol, „ „ 452 mg „ 96 „ = 15%	
· · ·	„ „ Sulfathiodiazol, „ „ 1240 mg „ 72 „ = 41%	
- · - ·	„ „ Irgamid, „ „ 627 mg „ 120 „ = 21%	
- - - -	„ „ Sulfapyridin, „ „ 1177 mg „ 72 „ = 39%	

Wenn wir den *heutigen Stand der klinischen Chemotherapie* durch Sulfonamide, wie er sich uns Ende 1943 bietet, nochmals überblicken, so können wir abschließend zwei Gedanken nicht unterdrücken:

Einerseits den des *enormen Fortschrittes*, den diese neu entdeckte Arzneigruppe für die Infektionskrankheiten gebracht hat. Die Letalität der Pneumonien ist von 20–40 auf 5%, die der gefürchteten epidemischen Genickstarre von 50 bis 80 auf 3–10% gesenkt worden. Die am weitesten verbreitete Geschlechtskrankheit, die wochen- bis monatelange Kuren bedingende und oft zu Sterilität führende Gonorrhöe, konnte erstmals in wenigen Tagen geheilt werden. Tausende von Tropenkindern bleiben in Zukunft von der Trachomblindheit verschont, und unzählige Wundinfekte, Erysipel, Anginen, Otitiden verlieren ihre Gefahr. Bereits zeigt sich die volkswirtschaftliche Bedeutung des medizinischen Fortschrittes, indem in der Lebensversicherungsstatistik die Pneumonie von der zweiten an die fünfte Stelle der Todesursachen getreten ist (*Reimann*), und indem die Abkürzung der Krankheitsdauer die Arbeitskraft

eines Landes hebt, auf welche Faktoren *W. Frey* besonders hingewiesen hat. Ob immerhin der Erfolg der Sulfonamidtherapie von Dauer sein wird, ob später, gleich wie bei den Gonokokken, auch bei anderen Bakterien die chemoresistenten Stämme überhand nehmen und den anfänglichen Heileffekt wieder aufheben, kann heute noch nicht gesagt werden.

Andererseits ist aber auch die *Begrenzung* dieser Chemotherapie auf eine *engumschriebene Bakterienzahl* zu betonen, wobei günstigerweise gerade die weitverbreitetsten Kokkenerkrankungen einbezogen sind. Wir müssen aber wissen, daß kein Allheilmittel vorliegt, sondern eine genau zu dosierende Arzneitherapie, deren Anwendung ärztliches Können zur Voraussetzung hat. Auch wenn bereits Anzeichen vorliegen, daß die Chemotherapie noch weitere entwicklungsfähige Produkte in Prüfung hat, die vielleicht einmal die Tuberkulose angreifen lassen, so bedingt die jetzige Beschränkung auf bestimmte Infektionskrankheiten und die Möglichkeit gewisser Nebenwirkungen für den Arzt keine Hemmung, sondern eine freudige Aufforderung, seine diagnostische Kunst voll aufzubieten, um die Erweiterung der Heilungsaussichten durch die Sulfonamide voll zur Geltung kommen zu lassen. Dann wird der Ausspruch von *R. Stachelin*, „daß die Einführung der Sulfonamidkörper den größten Fortschritt der praktischen Medizin bedeute, den er in den 40 Jahren seit seinem Staatsexamen erlebte“, am Krankenbett in die Tat umgesetzt.

VIII. Eisenresorption und Klinik¹.

Von

Peter Büchmann-Heidelberg.

Mit 19 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	505
1. Entwicklung der Eisenfrage	513
2. Fragestellung	515
3. Über die Eisenbindung und ihre Bedeutung für die Resorption	516
4. Bilanzversuche zum Nachweis einer Eisenresorption.	528
5. Über den Ort der Eisenresorption und -ausscheidung	537
6. Pharmakologische Eisenwirkungen als Resorptionsbeweis	543
7. Resorptionsbeweis durch die Serumeisenbestimmung	554
8. Über die Eisenresorption bei der essentiellen hypochromen Anämie und verwandten Krankheitsbildern	570
9. Über die Eisenresorption bei der perniziösen Anämie	586
10. Über den Serumeisenspiegel und die Eisenresorption bei „Ikteruserkrankungen“.	599
11. Über die Eisenresorption bei fieberhaften Erkrankungen	605
12. Über die Eisenresorption bei der aplastischen Anämie	613
13. Die Eisenresorption in der Pathogenese der Hämochromatose	618
14. Zusammenfassung	622

Literatur.

- Abderhalden, E.*: Die Resorption des Eisens, sein Verhalten im Organismus und seine Ausscheidung. *Z. Biol.* **39**, 113 (1900).
— Die Beziehungen des Eisens zur Blutbildung. *Z. Biol.* **39**, 246, 268, 483 (1900).
— Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. *Hoppe-Seylers Z.* **25**, 65 (1918).
— u. *P. Möller*: Untersuchungen über den Gehalt des Blutserums an Eisen, Kupfer und Mangan. *Hoppe-Seylers Z.* **176**, 95 (1928).
— u. *R. Hanslian*: Das Verhalten der anorganischen Bestandteile der Nahrungsmittel im Magen-Darmkanal. *Hoppe-Seylers Z.* **80**, 121 (1912).
Albers, H.: Eisen bei Mutter und Kind. Leipzig 1941.
Amatsu, H.: Über die Verschiedenheit der biologischen und pharmakologischen Einflüsse der Ferro- und Ferriionen auf den tierischen Organismus. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **23**, 325 (1913).
Anselm: Über Eisenausscheidung durch die Galle. *Dorpater pharmakol. Inst.* **8** (1892).
Anschütz: Über den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut und Hämochromatose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **62**, 411 (1899).

¹ Aus der Ludolf Krehl-Klinik Heidelberg (Medizinische Universitätsklinik) (Direktor: Prof. Dr. *R. Siebeck*).

- Arinkin, J.*: Die intravitale Untersuchungsmethode des Knochenmarks. Fol. haemat. (Lpz.) **38**, 233 (1929).
- Barkan, G.*: Eisenstudien. I. Mitteilung. Zur Frage der Einwirkung von Verdauungsfermenten auf das Hämoglobineisen. Hoppe-Seylers Z. **148**, 124 (1925).
- Eisenstudien. II. Mitteilung. Über das leicht abspaltbare Bluteisen und sein Verhältnis zum Hämoglobin. Hoppe-Seylers Z. **171**, 179 (1927).
- Eisenstudien. III. Mitteilung. Die Verteilung des leicht abspaltbaren Eisens zwischen Blutkörperchen und Plasma und sein Verhalten unter experimentellen Bedingungen. Hoppe-Seylers Z. **171**, 194 (1927).
- Therapie der Anämien mit großen Eisengaben. Klin. Wschr. **2**, 1748 (1923).
- Studien zur Eisentherapie. Verh. dtsh. pharmak. Ges., 5. Tagung, Rostock **1925**, 73.
- Über das säurelösliche Eisen im Blutserum. Klin. Wschr. **6**, 1615 (1927).
- Studien zur Eisentherapie. Arch. f. exper. Path. **111**, 73 (1926).
- Zur Differenzierung biologischer Eisenverbindungen. Amer. J. Physiol. **90**, 274 (1929).
- Leicht abspaltbares Bluteisen und Blutfarbstoff. Klin. Wschr. **11**, 1050 (1932).
- Zur colorimetrischen Mikrobestimmung des leicht abspaltbaren Bluteisens. Klin. Wschr. **11**, 598 (1932).
- Über den Gehalt des Blutserums an Eisen. Hoppe-Seylers Z. **177**, 205 (1928).
- Zur Frage der Einheitlichkeit der Eisenbindung im Hämoglobinmolekül. Ber. Physiol. **42**, 596 (1928).
- Bauer, F.*: Über die Löslichkeitsbedingungen von Eisen in Säuren als Grundlage für die Eisenresorption im Organismus. Arch. f. exper. Path. **161**, 404 (1931).
- Baumgarten, O.*: Organisches oder anorganisches Eisen. Dtsch. med. Wschr. **52**, 1037 (1926).
- v. Bergmann u. Katsch*: Handb. d. normalen u. pathologischen Physiologie **3**, 1162 (1929).
- Bode u. Krumm*: Die einfache achlorhydrische Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 226 (1932).
- v. Boros*: Die Behandlung der Anämien. Erg. inn. Med. **42**.
- Brugsch u. Irger*: Über die Ausscheidung des Eisens durch die Galle, ein Beitrag zur Physiologie des Eisenstoffwechsels und zur Physiologie der Galle. Z. exper. Med. **38**, 362 (1923).
- Über die Ausscheidung des Eisens durch die Galle nach Toluyldiaminvergiftung. Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie der Galle. (II. Mitteilung.) Z. exper. Med. **43**, 710 (1924).
- Über die Ausscheidung des Eisens durch die Galle nach intravenöser und durch orale Einverleibung von Eisenpräparaten bei ungeschädigter Leber. (III. Mitteilung.) (Zugleich Beitrag zur Physiologie und Pathologie der Galle.) Z. exp. Med. **50**, 625 (1926).
- Brumm, P.*: Achylische Chloranämie. Zbl. inn. Med. **1936**, Nr. 14.
- Büchmann, P.*: Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Klinik. Erg. inn. Med. **60**, 446 (1941).
- Die Bewegung des Serumeisens bei Myeloblastenleukämien. Klin. Wschr. **1939**, Nr. 8, 281.
- u. *E. Heyl*: Die Bewegung des Serumeisens bei der Grippe. Klin. Wschr. **1939**, Nr. 29, 990.
- u. *R. Stodtmeister*: Toxische Knochenmarksschädigung bei chronischer Nephritis. Dtsch. Arch. klin. Med. **190**, 487 (1943).
- Bunge*: Über die Eisentherapie. Verh. Kongr. inn. Med. **13**, 133 (1895).
- Über die Assimilation des Eisens. Hoppe-Seylers Z. **9**, 49 (1885).
- Busch*: Über die Resorbierbarkeit einiger organischer Eisenverbindungen. Arb. pharmak. Inst. Dorpat **7** (1891).
- Cloetta, M.*: Über die Resorption des Eisens in Form von Hämatin und Hämoglobin im Magen- und Darmkanal. Arch. f. exper. Path. **37**, 69 (1895).
- Über die Resorption des Eisens im Darm und seine Beziehung zur Blutbildung. Arch. f. exper. Path. **38**, 161 (1897).
- Kann das medikamentöse Eisen nur im Duodenum resorbiert werden? Arch. f. exper. Path. **44**, 363 (1900).
- Damashek*: Primary hypochromic anaemia (erythro-normoblastic anaemia). A new typ of idiopathic anaemia. Amer. J. med. Sci. **182**, 520 (1931).
- Dastre, A.*: Über die Ausscheidung des Eisens durch die Galle. Arch. f. Physiol. **3**, 135 (1892).

- Dhéré, Ch.*: Über die Ausscheidung von Eisen durch den Magensaft. C. v. Soc. Biol. Paris **52**, 597 (1900).
- Diell, M. J.*, u. *C. v. Heidler*: Zur Frage über die Resorption von Eisenverbindungen. Prag. Vjschr. prakt. Heilk. **121** (1874).
- Dominici, G.*: La determinazione quantitativa del ferro nella bile, ottenuta col sondaggio duodenale, in condizioni normali e patologiche. Arch. Sci. med. **53**, 390 (1929).
- Eichholtz, F.*: Neue Erkenntnisse zur Pharmakologie und Therapie des Eisens. Med. Klin. **1939**, Nr. 39.
- u. *E. Brandes*: Über Eisenkatalysen. V. Arch. f. exper. Path. **187**, 215 (1937).
- u. *K. Honecker*: Über Eisenkatalysen. II. Arch. f. exper. Path. **176**, 40 (1934).
- u. *A. Ortega*: Über die allgemein-katalytischen Wirkungen des Eisens. Arch. f. exper. Path. **174**, 217 (1934).
- u. *K. Ungerecht*: Über Eisenkatalysen. IV. Die Aktivierung des Eisens. Arch. f. exper. Path. **184**, 605 (1937).
- u. *H. Unrath*: Über Eisenkatalysen. III. Perorale Zufuhr. Arch. f. exper. Path. **178**, 154 (1935).
- Einhorn*: Remarks on achylia gastrica and pernicious anemia. N. Y. med. Rec. **63**, 321 (1903).
- Eppinger, H.*: Die Leberkrankheiten. Berlin: Springer 1937.
- Faber*: Achylia gastrica mit Anämie. Med. Klin. **35**, 1310 (1909).
- Anämische Zustände bei chronischer Achylia gastrica. Berl. klin. Wschr. **50**, 958 (1913).
- Fontès, G.*, et *L. Thivolle*: Sur la teneur du sérum en fer non hémoglobinique et sur sa diminution au cours de l'anémie expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 27, 687 (1925).
- — Sur l'élimination quotidienne minima du fer chez le chien adulte. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 27, 685 (1925).
- Fowell, P. H.*: Eisen im Blut. Quart. J. Med. **6**, 179 (1915).
- Fowweather, F. S.*: The determination of iron in blood-plasma. Biochemic. J. **28**, 1160 (1934).
- Gaule, J.*: Über den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanal. Dtsch. med. Wschr. **22**, 289 (1896).
- McGee, Lemuel* and *Goodwin*: The syndrom of dysphagia and anemia. Am. int. Med. **11**, 1498 (1938).
- Glaevecke*: Über subcutane Eiseninjektionen. Arch. f. exper. Path. **17**, 466 (1883).
- Gottlieb, R.*: Beiträge zur Kenntnis der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exper. Path. **26**, 139 (1890).
- Über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Hoppe-Seylers Z. **15**, 371 (1891).
- McGowan, J. Pool* and *Crichton*: Iron deficiency in pigs. Biochemic. J. **18**, 265 (1924).
- Göbell, O.*: Die Behandlung der Frühgeburtenanämie und postinfektiösen Anämie mit Wirkstoffen des Atemfermentsystems. Klin. Wschr. **1939**, Nr. 40, 1319.
- Gram*: A study of the development of pernicious anemia. Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 461 (1930).
- Further observations on a family showing many cases of pernicious anemia. Acta med. scand. (Stockh.) **34**, 107 (1930).
- Grohé*: Zur Geschichte der Melanämie. Virchows Arch. **20**, 306 (1861).
- Gros, W.*: Titration des Serums mit Hayem'scher Lösung als differentialdiagnostische Untersuchungsmethode zwischen einem parenchymatösen und mechanischen Ikterus. Klin. Wschr. **1942**, Nr. 44, 969.
- Guthmann, Brückner, Ehrenstein* u. *Wagner*: Das ultrafiltrable Eisen im Serum der Frau. Arch. Gynäk. **147**, 469 (1931).
- Hall, S.*: Über die Resorption des Carniferrins. Arch. f. Physiol. **5**, 455 (1894).
- Hamburger, F. W.*: Über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Hoppe-Seylers Z. **2**, 191 (1878).
- Hangarter, W.*, u. *H. Wolbergs*: Erbliche Disposition bei perniziöser Anämie. Erbarzt **12**, 177 (1936).
- Hartfall* and *Witts*: Gastric secretion in simple achlorhydric and allied anaemia. Guys Hosp. Rep. **83** (1933).
- Hawrowitz, F.*: Der Abbau des Blutfarbstoffs im Verdauungstrakt des gesunden Menschen. Ein Beitrag zur Kenntnis der okkulten Blutung. Arch. Verdgskrkh. **50**, 33 (1930).

- Häusermann*: Über den Eisengehalt des Blutplasmas und der Leukoeyten. Hoppe-Seylers Z. **26**, 436 (1899).
- Heath*: Idiopathic hypochromic anemia with achlorhydria. Med. Clin. N. Amer. **15**, 1015 (1932).
- The interrelation of pernicious anemia and idiopathic hypochromic anemia. Amer. J. med. Sci. **185**, 365 (1933).
- Heilmeyer, L.*: Der Eisenstoffwechsel und seine Störungen. Klinische Fortbildung. Neue dtsh. Klin. Erg.-Bd. **8** (1942).
- Handb. d. inn. Med. **2**, 3. Aufl. Berlin: Springer.
- Über die Pathogenese der echten Chlorose. Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 42 (1938).
- u. *H. Koch*: Eisenstoffwechseluntersuchungen. I. Mitteilung. Untersuchungen über die Eisenresorption unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, H. 1 (1939).
- u. *Plötner*: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena: Gustav Fischer 1937.
- u. *G. Stüwe*: Der Eisen-Kupfer-Antagonismus im Blutplasma beim Infektionsgeschehen. Klin. Wschr. **1938**, 925.
- Hemmeler, G.*: Serumeisen und Eisentherapie. Schweiz. med. Wschr. **1939**, Nr. 14, 316.
- Serumeisen und Leber. Klin. Wschr. **1939**, Nr. 37, 1245.
- Henriques, V.*, et *A. Roche*: Sur la fer du sérum sanguin de diverses espèces animales, Bull. Soc. Chim. biol. Paris **9**, 501 (1927).
- u. *Roland*: Zur Frage des Eisenstoffwechsels. Biochem. Z. **201**, 479 (1928).
- Hess u. Zurhelle*: Klinische und pathologisch-anatomische Beiträge zum Bronzediabetes. Z. klin. Med. **57**, 344 (1905).
- Hettche, H. O.*: Die Bedeutung der körpereigenen Metalle für die Toxinentgiftung des Organismus. V. Mitteilung über Toxine. Klin. Wschr. **1939**, Nr. 45, 1437.
- Heubner, W.*: Über organische Eisenpräparate. Klin. Wschr. **1926**, 588.
- Weiteres über organische Eisenpräparate. Klin. Wschr. **1926**, 29.
- Über Eisenwirkung bei Chlorose. Ther. Mh. **1912**, 44.
- Bemerkungen zur Eisentherapie. Z. klin. Med. **100**, 675 (1924).
- Hochhaus, A.*, u. *H. Quincke*: Über Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal. Arch. f. exper. Path. **37**, 159 (1896).
- Hoffmann, P.*: Über die Bestimmung des Eisens im normalen und pathologischen Menschenharn. Z. anal. Chem. **40**, 73 (1901).
- Hooper, C. W.*, *F. S. Robscheit* and *G. H. Whipple*: Blood regeneration following simple anemia. V. The influence of Blaids Pills and Hemoglobin. Amer. J. Physiol. **53**, 263 (1920).
- Jaquet*: Über die Resorbierbarkeit der anorganischen Eisenverbindungen im Organismus. Ther. Mh. **15**, 333 (1901).
- Kaznelson, P.*: Aussprache zur Eisentherapie der menschlichen Anämie. Verh. dtsh. Ärzte Prag. Sitzungsbericht Med. Klin. **1929**, Nr. 51—52.
- Kaznelson, Reimann u. Weiner*: Achylische Chloranämie. Klin. Wschr. **23**, 1071 (1929).
- Kletzinsky*: Ein kritischer Beitrag zur Chemiatrie des Eisens. Z. Ges. d. Ärzte zu Wien **10, II**, 281 (1854).
- Klima, R.*: Sternalpunktion und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1938.
- Kunkel, A.*: Blutbildung aus anorganischem Eisen. Pflügers Arch. **61**, 595 (1896).
- Eisen und Farbstoffausscheidung in der Galle. Pflügers Arch. **14**, 353.
- Zur Frage der Eisenresorption. Pflügers Arch. **50**, 1 (1891).
- u. *Anselm*: Blutbildung aus anorganischem Eisen. Pflügers Arch. **61**, 585 (1895).
- Landau, H.*: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Eisens im Organismus der Tiere und Menschen. Z. klin. Med. **46**, 223 (1903).
- Langecker, H.*: Die Beeinflussung der Resorption vom Magen-Darmkanal aus durch Galle. Arch. f. exper. Path. **136**, 257 (1928).
- Langer, A.*: Über den Gehalt an Ferrieisen in normalen und pathologischen Seren. Biochem. Z. **242**, 316 (1931).
- Lehmann, C.*, *Fr. Müller, J. Munk, H. Senator* u. *N. Zuntz*: Untersuchungen an zwei hungern-den Menschen. Virchows Arch. **131**, Suppl. H. 1 (1893).

- Lintzel, W.*: Neue Ergebnisse der Erforschung des Eisenstoffwechsels. Erg. Physiol. **31**, 844 (1931).
- Ein neues Experiment zur Frage der Resorption des Eisens. 14. Internat. Physiologenkongreß. Arch. di Sci. Biol. **18**, 227 (1933).
- Zur Frage des Eisenstoffwechsels. I. Mitteilung. Das Verhalten des Blutfarbstoffes bei künstlicher Verdauung. Z. Biol. **83**, 289 (1925).
- Zur Frage des Eisenstoffwechsels. II. Mitteilung. Eisen- und Blutfarbstoffbildung. Z. Biol. **87**, 97 (1928).
- Zur Frage des Eisenstoffwechsels. III. Mitteilung. Beobachtungen an Tieren beim Aufenthalt in verdünnter Luft. Z. Biol. **87**, 137 (1928).
- Zur Frage des Eisenstoffwechsels. V. Mitteilung. Über den Eisenbedarf des Menschen. Z. Biol. **89**, 350 (1929).
- Über die Wirkung des aktiven Eisenoxyds auf Blutbildung und Wachstum bei weißen Ratten. Biochem. Z. **210**, 76 (1929).
- Untersuchungen über die Resorption und Assimilation des Eisens. Z. Tierzüchtg. **17**, 245 (1930).
- u. *T. Radeff*: Über die Wirkung parenteral zugeführten Eisens auf die Blutbildung. Biochem. Z. **250**, 519 (1932).
- Über die Wirkung der Luftverdünnung auf Tiere. II. Mitteilung. Hämoglobinbildung und Eisenhaushalt. Pflügers Arch. **224**, 451 (1930).
- Locke, Main* and *Rosbash*: The copper and non hemoglobinous iron contents of the blood serum in disease. J. clin. Invest. **11**, 527 (1932).
- Lorant* u. *Reimann*, Zur Bestimmung des Sulfidschwefels im Stuhl. Biochem. Z. **228**, 300 (1930).
- Macallum, A. B.*: On the absorption of iron in the animal body. J. of Physiol. **16**, 268 (1894).
- Mayer, A.*: De ratione qua ferrum mutetur in corpore. Diss. Dorpat 1850.
- Medizinische Klinik **1938**, Nr. 7, 209: Umfragen: Formen und Behandlung der Hypochromanämie.
- Mettier, Kellogg* and *Rinehart*: Chronic idiopathic hypochromic anaemia. Etiologic relationship of achlorhydria to the anemia with special reference to the effect of large doses of iron, organic iron and of prodigested food upon formation of erythrocytes. Amer. J. med. Sci. **186**, 4694 (1933).
- Meyer, E.*: Über die Resorption und Ausscheidung des Eisens. Erg. Physiol. **5**, 698, 722 (1906).
- Meyer, H.*, u. *F. Williams*: Über akute Eisenwirkung. Arch. f. exper. Path. **13**, 70 (1881).
- Meulengracht, E.*: Large doses of iron in the different kinds of anemia in a medical department. Acta med. scand. (Stockh.) **58**, H. 6, 594 (1923).
- Mills*: Idiopathic hypochromia. Amer. J. med. Sci. **4**, 554 (1931).
- Observations on the diagnosis and treatment of primary anemias. Canad. med. Assoc. J. **22**, 175 (1930).
- Minkowski* u. *Baserin*: Über den Eisengehalt der Galle bei Polycholie. Arch. f. exper. Path. **23**, 145 (1887).
- Moeschlin, S.*, u. *K. Rohr*: „Aplastische Anämie“ mit jahrelangem vollständigem Fehlen der Erythroblasten (Erythroblastophthase). Dtsch. Arch. klin. Med. **190**, H. 2, 117 (1943).
- Monasterio, G.*: Über die agastrischen Anämien. Klin. Wschr. **1939**, Nr. **43**, 1385.
- Morawitz*: Agastrische Anämien und ihre Beziehungen zur perniziösen Anämie. Arch. Verdauungskrankheiten **1929**, 77.
- Kranker mit schwerer aplastischer Anämie. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 205.
- Müller, Franz*: Beiträge zur Frage nach der Wirkung des Eisens bei experimentell erzeugter Anämie. Virchows Arch. **164**, 436 (1901).
- Experimentelle Beiträge zur Eisentherapie. Dtsch. med. Wschr. **1900**, 51.
- Die wissenschaftlichen Grundlagen der Eisentherapie. Münch. med. Wschr. **1902**, 389.
- Müller, Friedrich*: Über den normalen Kot des Fleischfressers. Z. Biol. **20**, 327 (1884).
- Naegeli, O.*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. Aufl. Berlin: Springer 1931.
- Neumann, A.*: Einfache Veraschungsmethoden und vereinfachte Bestimmung von Eisen usw. Hoppe-Seylers Z. **37**, 115 (1902).
- u. *A. Mayer*: Über die Eisenmenge im menschlichen Harn unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Hoppe-Seylers Z. **37**, 143 (1902).

- Peiper, E.*: Übergang von Arzneimitteln aus dem Blut in die Galle nach Resorption von der Mastdarmschleimhaut aus. *Z. klin. Med.* **4**, 402 (1882).
- Queckenstedt, H.*: Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel bei der perniziösen Anämie und Bemerkungen über den Eisenstoffwechsel überhaupt. *Z. klin. Med.* **79**, 49.
- v. Recklinghausen*: Über Hämochromatose. 62. Versamml. dtsh. Naturf. u. Ärzte **1889**, 324.
- Reimann, F.*: Die Eisentherapie der menschlichen Anämie. Sitzungsbericht Med. Klin. **1929**, Nr. 51—52.
- Die ferrosensiblen chronischen Chloranämien (Asiderosen) und die therapeutische Wirkung des Eisens bei diesen Anämien. I. Hämatologische Befunde und Eigenschaften. *Z. klin. Med.* **126**, 7 (1934).
- u. *F. Fritsch*: Vergleichende Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit der Eisenverbindungen bei den sekundären Anämien. *Z. klin. Med.* **115**, 13 (1930).
- Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirkung des Ferrum reductum. *Z. klin. Med.* **117**, 304 (1931).
- Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des in der Nahrung enthaltenen Eisens. *Z. klin. Med.* **120**, 16 (1932).
- *F. Fritsch* u. *E. Schick*: Eisenbilanzversuche bei Gesunden und bei Anämischen. II. Untersuchungen über das Wesen der eisenempfindlichen Anämien („Asiderosen“) und der therapeutischen Wirkung des Eisens bei diesen Anämien. *Z. klin. Med.* **131**, S. 1 (1937).
- Riecker, H.*, u. *M. F. Winters*: Die Bestimmungen des Serumeisens bei der Untersuchung experimenteller Anämien. *Amer. J. Physiol.* **92**, 196 (1930).
- Robscheit-Robbins* und *Whipple*: Blood regeneration in severe anemia. II. Iron effect separated from organ effect in diet. *Amer. J. Physiol.* **83**, 76 (1927).
- Rohr, K.*: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1940.
- Roosen-Runge*: Beitrag zur Methodik der Bestimmung des „leicht abspaltbaren“ Eisens im Serum und einige klinische Ergebnisse. *Klin. Wschr.* **1935**, Nr. 43, 1540.
- Rosenthal* and *Abel*: Simple achlorhydric anemia. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **9**, 24 (1933).
- Salkowski*: Über die Bindung des Eisens im Nucleoproteid der Leber. *Hoppe-Seylers Z.* **59**, 19 (1909).
- Schaefer, K. H.*: Die Bestimmung des Eisens in biologischem Material, insbesondere des Nighthämoglobineisens in geringen Organmengen durch Phenanthrolin als Indicator. *Biochem. Z.* **304**, H. 6, 417 (1940).
- Über den Einfluß von Infektionen und ähnlichen Vorgängen auf den Eisenstoffwechsel. I. Mitteilung. Der Einfluß von Infektionen, Intoxikationen und von Sensibilisierung gegen artfremdes Serum auf den Gesamteisengehalt als Maß für den Eisenbedarf des Organismus. *Z. exper. Med.* **110**, 678 (1942).
- Über den Einfluß von Infektionen und ähnlichen Vorgängen auf den Eisenstoffwechsel. II. Mitteilung. Die im Verlauf von Infektionen und Intoxikationen auftretenden intermediären Eisenverschiebungen. *Z. exper. Med.* **110**, 697 (1942).
- Über den Einfluß von Infektionen und ähnlichen Vorgängen auf den Eisenstoffwechsel. III. Mitteilung. Untersuchungen über die Rolle des reticuloendothelialen Systems, insbesondere der Milz in dem von Infektionen beeinflussten Eisenstoffwechselgeschehen. *Z. exper. Med.* **110**, 713 (1942).
- Gewebeeisenstoffwechsel und Hämoglobinmenge bei Infektionen. *Klin. Wschr.* **1943**, Nr. 5, 98.
- Zur Pathogenese der Infektanämie, insbesondere ihre Beziehungen zum Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. *Klin. Wschr.* **24**, 590 (1940).
- Untersuchungen über den exogenen Eisenstoffwechsel bei fieberhaften Infekten im Kindesalter. *Klin. Wschr.* **38**, 979 (1940).
- Schirokauer, H.*: Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel. *Z. klin. Med.* **68**, 303 (1910).
- Schittenhelm, A.*: Pathogenese und Einteilung der Anämien. Kongr. arch. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1940.
- Schmid, A.*: Zur Frage der Hämochromatose. Inaug.-Diss. Heidelberg 1939.
- Schmiedeberg, O.*: Über das Ferratin und seine diätetische und therapeutische Anwendung. *Arch. f. exp. Path.* **33**, 101 (1894).

- Schmidt, M. B.*: Der Einfluß eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Körper. Jena: Gustav Fischer 1928.
- Über die Organe des Eisenstoffwechsels und über die Blutbildung bei Eisenmangel. Z. Path. **23**, Erg.,-H. 91 (1912).
- Schulten, H.*: Zur Behandlung hypochromer Anämien mit maximalen Eisendosen. Münch. med. Wschr. **1930**, 355.
- Über die essentielle hypochrome Anämie (achylische Chloranämie) und ihre Beziehungen zur perniziösen Anämie. Münch. med. Wschr. **1932**, 665.
- Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig: Georg Thieme 1937.
- Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder. Erg. inn. Med. **46**, 236 (1934).
- Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig: Georg Thieme 1939.
- Seyderhelm, R.*: Organisches und anorganisches Eisen. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 1037, 2120; **1926**, 1.
- Sinek*: Zur Klinik der achylischen Blut- und Nervenerkrankungen. Med. Klin. **1933**, 10.
- Singer, K.*: Achylie und Anämie, zur Kenntnis ihrer Beziehungen. Klin. Wschr. **1932 II**, 1459.
- Skouge, E.*: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen. Oslo 1939.
- Socin, C. A.*: In welcher Form wird das Eisen resorbiert? Hoppe-Seylers Z. **15**, 93 (1891).
- Starkenstein, E.*: Beiträge zur Pharmakologie des Eisens. Arch. f. exper. Path. **118**, 131 (1926).
- Über die Resorbierbarkeit von Eisenverbindungen aus dem Verdauungskanal. Arch. f. exper. Path. **127**, 112 (1927).
- Eisen. In *Heffter* u. *Heubner*: Handb. d. exper. Pharmakologie **3**, 2. Teil.
- Über den intermediären Eisenstoffwechsel. Z. exper. Med. **68**, 425 (1929).
- u. *Harvalik*: Über eine im intermediären Eisenstoffwechsel entstehende Ferriglobulinverbindung. Arch. f. exper. Path. **172**, 75 (1933).
- u. *Weden*: Über das Schicksal des anorganischen Eisens in überlebenden Organen. Arch. f. exper. Path. **134**, 288 (1928).
- Über das Schicksal des anorganischen Eisens im Organismus nach Zufuhr einfacher anorganischer Ferro- und Ferrerverbindungen. Arch. f. exper. Path. **134**, 300 (1928).
- Über das Schicksal des Eisens im Organismus nach Zufuhr von komplexen Verbindungen mit organisch und anorganisch gebundenem Eisen. Arch. f. exper. Path. **149**, 354 (1930).
- Über das anorganische Eisen im Organismus. Arch. f. exper. Path. **134**, 274 (1928).
- Stieger, G.*: Über die Wirkung von Eisen und Blutpräparaten bei Blutungsanämien. Arch. f. exper. Path. **138**, 158 (1928).
- Stodtmeister, R.*, u. *P. Büchmann*: Über aplastisch-anämische Krise in der Schwangerschaft. Klin. Wschr. **32**, 710 (1942).
- Über essentielle Knochenmarksinsuffizienz. Klin. Wschr. **33**, 729 (1942).
- Die Bedeutung des Knochenmarksbildes für die Klassifikation der Anämien und ihre Behandlung. Ther. Gegenw. **1943**, H. 2.
- Die Wirkungsweise des Eisens. Dtsch. med. Wschr. **1943**, Nr. 13/14, 298.
- Aplastische Anämie und aplastische Krise. Klin. Wschr. **1941**, Nr. 17, 419.
- Myeloblastenleukämie und myeloblastische Reaktion. Klin. Wschr. **1941**, Nr. 19, 475.
- Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und akuten Leukämien. Erg. inn. Med. **60**, 367 (1941).
- Stransky, E.*: Untersuchungen über die Pharmakologie der Gallensekretion. IV. Mitteilung. Z. exper. Med. **77**, 807 (1931).
- Tartakowsky*: Über die Resorptionswege des Eisens beim Kaninchen. Pflügers Arch. **100**, 568 (1903).
- Über die Resorption und Assimilation des Eisens. Pflügers Arch. **101**, 423 (1904).
- Thiele, W.*: Zur Pathogenese der essentiellen hypochromen Anämie. Z. klin. Med. **136**, H. 2, 288.
- Über Anämien vom Typ der essentiellen Hypochromanämie bei Männern. Dtsch. med. Wschr. **1939**, Nr. 6, 208.
- u. *G. Pust*: Über die Magen-Darm-Motilität bei der essentiellen hypochromen Anämie. Med. Welt **1939**, Nr. 1.

- Thoenes, F.*, u. *R. Aschaffenburg*: Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Abh. Kinderheilk. H. 35. Berlin 1934.
- Türk, H.*: Ein Beitrag zur Geschichte der Eisentherapie bei Anämien. Inaug.-Diss. Marburg 1940.
- Vahlquist*: Das Serum Eisen. Acta paediatr. Uppsala 28, Suppl. V (1941).
- Vannotti*: Das Verhalten des leicht abspaltbaren Eisens des Blutes bei den Pigmentstoffwechselstörungen. Schweiz. med. Wschr. 1937, Nr. 26, 6, 33 — Helvet. med. Acta 4.
- Villaret* u. Mitarbeiter: Étude anatom. clin. des cirrhoses pigm. Leur place dans le cadre nosologique des cirrhoses. Presse méd. 1932, 672.
- — Hämolyse bei der Pigmentcirrhose. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 3, 48, 778.
- — Histochemische Untersuchungen der Eisenpigmente bei der Pigmentcirrhose. C. r. Soc. Biol. Paris 108, 954 (1931).
- Pigmentcirrhose, Siderose mit Hämosiderin und Hämfuscin. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1932.
- Pigmentcirrhose mit Adenom, Hämosiderin und Hämfuscin dans les cellul. adénom. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 3, 48, 767.
- Voit, Fr.*: Beiträge zur Frage der Sekretion und Resorption im Dünndarm. Z. Biol. 29, 325 (1893).
- Wallbach, G.*: Die Histologie und Chemie des Eisenstoffwechsels in vergleichender Betrachtung. Z. exper. Med. 83, 641 (1932).
- Weitere mikroskopisch-chemische Untersuchungen über die Beeinflussung der Eisenresorption. Z. exper. Med. 83, 657 (1932).
- Über die mikroskopisch sichtbaren Äußerungen der Zelltätigkeit. Darstellung einer funktionellen Zellmorphologie. Erg. Path. 24, 93 (1931).
- Experimentelle Untersuchungen über Verteilung und Ablagerung einiger medikamentöser Eisenpräparate. Z. exper. Med. 75, 353 (1931).
- Warburg, O.*: Über Eisen, den sauerstoffübertragenden Bestandteil des Atmungsferments. Biochem. Z. 152, 479 (1924) — Berl. dtch. chem. Ges. 58, 1001 (1925).
- Über die chemische Konstitution des Atmungsferments. Naturwiss. 16, 345 (1928).
- Methode zur Bestimmung von Kupfer und Eisen und über den Kupfergehalt des Blutserums. Biochem. Z. 187, 255 (1927).
- u. *H. A. Krebs*: Über locker gebundenes Kupfer und Eisen im Blutserum. Biochem. Z. 190, 143 (1927).
- u. *W. Kristian*: Über das neue Oxydationsferment. Naturwiss. 20, 980 (1932) — Biochem. Z. 257, 492 (1933).
- Weiner* u. *Kaznelson*: Über die zellige Zusammensetzung des Knochenmarks nach Erfahrungen mittels der Sternalpunktion nach Seyfarth. Fol. haemat. (Lpz.) 32, 233 (1926).
- Werner, M.*: Über die Erblichkeit der perniziösen Anämie auf Grund von klinischen Untersuchungen in 57 Sippen. Verh. Ges. inn. Med. 1938, 303.
- Wetzel, U.*: Untersuchungen über das Eisen im menschlichen Serum. Z. exper. Med. 111, 320 (1942).
- Whipple, G. H.*, and *F. S. Robscheit-Robbins*: Blood regeneration in severe anemia. III. Iron reaction favorable, arsenic and germanium dioxide almost inert. Amer. J. Physiol. 72, 395, 408, 419, 431 (1925).
- Blood regeneration in severe anemia. X. Assimilation and conservation of bilepigment, blood hemoglobin and muscle hemoglobin. Amer. J. Physiol. 83, 60 (1927).
- Blood regeneration in severe anemia. XVI. Optimum iron therapy and salt effect. Amer. J. Physiol. 92, 362 (1930).
- Whipple, Robscheit-Robbins* and *Sperry*: Blood regeneration in severe anemia. VIII. Influence of bone marrow, spleen, brains and pancreas feeding. The question of organic iron in the diet. Amer. J. Physiol. 80, 391 (1927).
- Simple experimental anemia and liver extracts. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 24, 860 (1927).
- Wiechowski, W.*: Mineralstoffwechsel und Ionentherapie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Kissingen 1924.
- Wintrobe*: Idiopathic hypochromic anemia. Medicine 12, 187 (1933).
- The size and haemoglobin content of the erythrocyte. J. Labor. a. clin. Med. 17, 899 (1932).

- Witts*: Simple achlorhydric anemia and allied formes of anemia. *Practitioner* **127**, 439 (1931).
 — The syndrom of glossitis, dysphagia and anemia. *Guy's Hosp. Rep.* **81**, 193 (1931).
 — The therapeutic uses of iron. *Proc. roy. Soc. Med.* **24**, 7 (1931).
 — Chlorosis in males. *Guy's Hosp. Rep.*, Okt. 1930.
Wohlfel, T.: Bakterielle Fermente und ihre Beziehungen zur Krankheitsentstehung und zum Krankheitsverlauf. *Klin. Wschr.* **1937**, Nr. 40, 1369.
Woltering: Über die Resorbierbarkeit der Eisensalze. *Hoppe-Seylers Z.* **21**, 186 (1895).
Zaleski: Studien über die Leber. I. Eisengehalt der Leber. *Hoppe-Seylers Z.* **10**, 453 (1886).

1. Entwicklung der Eisenfrage.

Seit der Erkenntnis von dem Vorhandensein und die Wichtigkeit des Eisens im menschlichen Körper hat das Problem der Eisenresorption und der im einzelnen dabei sich abspielenden Vorgänge viele Forscher beschäftigt. Wenn auch schon im Altertum Eisen gegen verschiedene Krankheiten und Leiden gegeben wurde, so handelte es sich dabei im wesentlichen doch nur um magische Vorstellungen, um Gedankengänge, die um das Eisen als hartes und geradezu gesundheitsversprechendes Metall kreisten, die aber mit einer exakten wissenschaftlichen Denkungsweise nichts gemein hatten. Man kannte nicht den Aufbau des menschlichen Körpers und war über seine einzelnen Bausteine in keiner Weise orientiert. Irgendwelche Gedanken über die Art der Wirkungsweise des Eisens machte man sich daher kaum, und man bemühte sich auch nicht, wie auch auf anderen Gebieten des menschlichen Lebens, den Vorgängen im einzelnen im Organismus nachzuspüren und zu versuchen, eine befriedigende Erklärung für die angenommene Wirkung zu finden. Man begnügte sich mit einer ungenauen und rein empirischen Betrachtungsweise, die aber nicht im geringsten den Anspruch auf Wissenschaftlichkeit im heutigen Sinne erheben konnte. Man hatte keine Vorstellungen von dem Ablauf der Lebensvorgänge im menschlichen Körper, und daher war auch nicht zu verlangen, daß man sich über die Eisenwirkung im klaren war. Nur so sind die Angaben zu verstehen und zu werten, die wir in überlieferten Schriften finden. Wenn daher *Plinius*, *Celsus*, *Galenus*, *Dioscorides* und andere das Eisen gegen verschiedene Krankheiten, gegen solche der Milz, gegen den Biß toller Hunde, gegen Dysenterie, gegen Brust- und Seitenschmerzen, wie auch gegen mangelhaften Haarwuchs empfehlen, so sind diese Angaben reine Empirie und geschichtlich sehr interessant, aber für uns ohne Belang und ohne jede Bedeutung. Besonders das Wasser der Schmiede, in dem Eisen abgelöscht wurde, wird sehr gelobt. Auffallend ist, daß das Eisen von *Hippokrates* überhaupt nicht erwähnt wird.

Das Mittelalter brachte auf diesem ganzen Gebiet auch keine grundsätzliche Wandlung. Über mystische Vorstellungen kam man auch in jener Zeit kaum hinaus. Aber verschwunden ist das Eisen aus dem Arzneischatz nicht, wenn die Angaben auch manchmal nur sehr spärlich sind. Erst vom 16. bis 17. Jahrhundert an finden wir es wieder häufiger erwähnt. Recht interessant ist eine Bemerkung, die wir bei *Cesalpinus* finden, der den Eisenrost als tödlich wirkendes Gift bezeichnet. Diese Anschauung von der Gefährlichkeit des „rostigen Nagels“ hat sich bekanntlich bis auf den heutigen Tag erhalten; über den Ursprung können wir nichts Genaueres sagen. Wahrscheinlich sind es begleitende Infektionen, evtl. Tetanus, gewesen, die man beobachtet hat und die eine derartige Meinung von dem Eisenrost aufkommen ließen. *Paracelsus* (1493 bis

1541) räumt in seiner Lehre von der „Quinta Essentia“ dem Eisen eine bedeutende Stellung ein. Die „Quinta Essentia“ ist der eigentliche Lebensgeist des Dinges, ist das, was das Leben unterhält, und das, was heilt und gesund macht. Diese „Quinta Essentia“ kann auch aus dem Eisen extrahiert werden. In der Folgezeit wird Eisen wieder recht häufig als Heilmittel erwähnt. Interessant ist im Hinblick auf die jetzige Verordnungsweise, daß besonders große Dosen empfohlen wurden (*Mercatus, Sennert*). *Sydenham* (17. Jahrhundert) ist ein großer Anhänger der Eisentherapie. Er verordnete Eisenspäne in Rheinwein und bevorzugte Eisen in Substanz, dem er die beste Wirkung zuschrieb. Nach ihm soll das Eisen als Mineral unverarbeitet die beste Wirkung entfalten. *Boerhave* (1668—1738) empfiehlt besonders die aus der Erde kommenden eisenhaltigen Mineralwässer. Wir finden hierin die ersten Andeutungen, die erkennen lassen, daß man allmählich anfang, sich Gedanken über den Wirkungsweg zu machen, und vielleicht auch schon an unterschiedliche Aufnahmefähigkeit für verschiedene Formen dachte. Es waren aber doch nur erst sehr vage Vorstellungen, die sich im wesentlichen auf mehr oder weniger unsichere Beobachtungen gründeten. Mit der sich allmählich entwickelnden Chemie wuchs natürlich die Zahl der empfohlenen Präparate und zwang geradezu zu den oben angedeuteten Überlegungen. Es war auch natürlich, daß man zunächst eine Abneigung gegen alles Künstliche hatte und den in der Natur vorgefundenen Stoffen die beste Wirkung zuschrieb. Allmählich kamen aber doch Zweifel an der Richtigkeit solcher Überlegungen auf, und die Forschung wurde dadurch mehr und mehr angeregt. Es ist kaum anzunehmen, daß diese Entwicklung sich im vollen Bewußtsein in den angedeuteten Bahnen vorwärts bewegte, aber zwangsläufig zeichnete sich diese Tendenz immer mehr und mehr ab. So wurden 1831 von *Pierre Blaud* die nach ihm benannten *Blaudschen Pillen* angegeben. Diese wurden in Deutschland besonders viel von *Niemeyer* angewandt, der bei der Behandlung der Chlorose mit diesen gute Erfolge erzielte. Er rühmte die gute Verträglichkeit, die es erlaube, sie in sehr großen Dosen ohne Belästigung des Kranken zu verabreichen. 1837 stellte *Vallet* das Ferrum carbonicum saccharatum dar und im selben Jahr *Friedrich Wöhler* vollkommen reines Eisen, das Ferrum hydrogenio-reductum. Die Zahl der angegebenen Präparate vermehrte sich in den nächsten Jahrzehnten sehr rasch. Um nur noch einige zu nennen: 1840 führten *Gélis* und *Conté* das Ferrum lacticum ein, 1866 *Hager* das Ferrum oxydatum saccharatum und 1877 *Friese* den Liquor ferri albuminati.

Diese ganze Entwicklung wurde sehr stark angeregt und befruchtet durch die im Jahre 1713 von *Lemery* und *Geoffroy* gemachte Feststellung von dem Vorhandensein von Eisen in der Asche tierischer Gewebe. Damit war nachgewiesen, daß das Eisen ein normaler Bestandteil des Organismus ist. Wenige Jahre später fand *Badia* Eisen im Blut. Von *Menghini* konnte 1745 nachgewiesen werden, daß das Eisen im Blut an die roten Blutkörperchen gebunden ist, und 1825 gelang *Engelhard* der Nachweis, daß es ein integrierender Bestandteil des roten Blutfarbstoffes ist. Heute wissen wir von der überragenden Bedeutung des Eisens für den Ablauf aller Lebensvorgänge des menschlichen Organismus. Es ist als Bestandteil vieler Katalysatoren unentbehrlich. Gerade das Eisen ist in besonderem Maße geeignet, Biokatalysator zu sein. Es geht außerordentlich leicht von einer Oxydationsstufe in die andere über und wirkt dabei nicht

eiweißfällend. In dem von *Warburg* entdeckten Atmungsferment ist Eisen die sauerstoffübertragende Substanz. Das Atmungsferment ist eine Häm-inverbindung, eine eisen- und stickstoffhaltige Substanz. Der von dem Hämoglobin herangeführte Sauerstoff reagiert nicht direkt mit der organischen Substanz, sondern nur auf dem Weg über das Atmungsferment. Das zweiwertige Eisen dieses Ferments geht in die dreiwertige Form über, und diese reagiert unter Rückbildung in zweiwertiges Eisen mit der organischen Substanz. Es ist also reaktionsfähiger als der molekulare Sauerstoff. Darin liegt die überragende Bedeutung dieses Ferments für die Zellatmung. Niemals reagiert der Sauerstoff direkt mit der organischen Substanz. Darüber hinaus kann aber auch das Eisen als solches, ohne daß es in komplizierter Bindung vorliegt, katalytische Fähigkeiten entwickeln (*Eichholtz*). Diese kurzen Andeutungen mögen genügen, um uns eine Vorstellung von der Bedeutung des Eisens für den menschlichen Organismus zu geben.

2. Fragestellung.

Im ersten Abschnitt haben wir die Entwicklung der ganzen Eisenfrage zu ihrer jetzigen Bedeutung für den menschlichen Organismus unter Hervorhebung wichtiger Einzelpunkte kurz gestreift. Wir haben gesehen, daß es in Form des Atmungsferments, des Hämoglobins usw. im Mittelpunkt der Lebensvorgänge steht. Wenn es auch nicht das „Ding an sich“ ist, so enthält die Lehre des *Paracelsus* von der „Quinta Essentia“ doch, wie wir gesehen haben, einen rein spekulativ gefundenen richtigen Kern. Sehr bald, nachdem man die Bedeutung des Eisens erkannt hatte, wurde daher auch die Frage nach seiner Resorption aufgeworfen. Wenn man zunächst auch nur vom Eisen schlechthin sprach, so wurde mit der fortschreitenden Erkenntnis die Fragestellung immer mehr erweitert und der zu lösende Komplex immer schwieriger. Man mußte den zahllosen Eisenverbindungen nachgehen, mußte ihre Veränderungen im Magen-Darmkanal erforschen, mußte zu bestimmen versuchen, welche Mengen nun tatsächlich die Darmwand passierten und wirklich resorbiert wurden; man mußte auch eine mögliche Wiederausscheidung in Betracht ziehen, usw. Je mehr man sich damit befaßte und je tiefer man in die ganze Materie eindrang, um so schwieriger wurde das ganze zu lösende Problem. Mit dieser aufgezeigten Entwicklung haben wir auch schon den Weg angegeben, den man bei der Erforschung der Eisenresorption beschritt. Am naheliegendsten war es, die Aufnahme und die Ausscheidung zu bestimmen und die Differenz als die aufgenommene Menge zu bezeichnen. Aber hier tauchten schon die ersten Schwierigkeiten auf. Man mußte eine Aufnahme und eine mögliche Wiederausscheidung in Erwägung ziehen. Aus Einzelbeobachtungen bei besonderen Fällen, an Tierversuchen, durch histologische Untersuchungen der Darmwand versuchte man weiterzukommen. Durch in vitro-Versuche mit den verschiedenen Eisenverbindungen bemühte man sich, die Verhältnisse im Magen-Darmkanal zu reproduzieren und die Veränderungen zu studieren, denen die verschiedenen Präparate im Magen-Darmkanal ausgesetzt sind, und versuchte so, ein System in den anfänglichen Wirrwarr zu bringen. Durch die Beobachtung pharmakologisch-toxischer Wirkungen und der Schnelligkeit ihres Wirkungseintritts war es weiter möglich, Beiträge zur Einteilung der Eisenverbindungen zu gewinnen. Bestim-

mungen des Eisengehalts verschiedener Organe, des Hämoglobingehalts des Blutes und seine Änderungen unter einer Eisentherapie boten weitere Möglichkeiten. Schließlich ging man auch dazu über, den Eisengehalt des Blutes, speziell des Serums zu bestimmen. Durch alle diese verschiedenen Methoden ist es gelungen, schrittweise das ganze Problem der Eisenaufnahme der Lösung entgegenzuführen und zu dem heutigen Stand unserer Kenntnisse zu gelangen. Es ist nun nicht möglich, die Entwicklung der ganzen Eisenresorptionsfrage in rein zeitlicher Reihenfolge darzustellen, da bei einem derartigen Vorgehen jede Übersicht verloren geht. Man muß einzelne Gebiete und Fragestellungen herausnehmen und im Zusammenhang zur Darstellung bringen, damit die Zusammengehörigkeit gewahrt bleibt.

3. Über die Eisenbindung und ihre Bedeutung für die Resorption.

Am zweckmäßigsten wird man an den Anfang einer Darstellung der ganzen Eisenresorptionsfrage die verschiedenen Formen der Eisenbindung stellen, um zunächst einmal eine Übersicht zu gewinnen. Sehr bald werden wir erkennen, daß die Art der Eisenbindung, in der das Eisen in einem Molekül vorliegt, die Oxydationsstufe usw., für die Resorption von entscheidender Bedeutung sind. Wir werden sehen, wie sehr die Aufschließbarkeit im Magen-Darmkanal davon abhängig ist und wie dadurch erst die Vorbedingungen für eine Resorption geschaffen werden. Es ist selbstverständlich, daß sich diese Frage erst im Laufe der Zeit mit der Entwicklung der Chemie und der Auffindung der verschiedenen Eisenverbindungen herauschälte und zu ihrer heutigen Bedeutung gelangte. Dadurch wurde die Wissenschaft in die Lage versetzt, bis zu dem heutigen Stand unserer Kenntnisse vorzudringen und diejenigen Eisenverbindungen aufzufinden, die für die Resorption die geeignetsten sind.

Wir müssen bei der Besprechung der Bedeutung der Eisenbindung auf die Lehre *Bunges* zurückgreifen, die zwar jetzt in ihren wesentlichen Punkten nur noch historisches Interesse hat, die aber einst dieser ganzen Forschungsrichtung den Anstoß gab. In der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts war sie absolut maßgebend und wurde zeitweise sogar zur alleinherrschenden Lehre. Er vertrat die Anschauung, daß nur das in der Nahrung enthaltene sog. organische Eisen resorbiert werde. Maßgebend für diese Lehre war die rein gedankliche Überlegung, daß das Eisen im menschlichen Körper in organischer Form vorhanden sei und daß daher auch notwendigerweise organische Eisenverbindungen der Nahrung resorbiert werden würden. Er glaubte nicht, daß der Körper in der Lage sei, ein so kompliziertes Molekül wie das Hämoglobin zu synthetisieren, sondern war der Ansicht, daß er es nur aus organischen Vorstufen aufbauen könne. Diese recht einfache Auffassung von der organischen Eisenbindung war in dieser Form aber überhaupt nicht haltbar und entbehrte jeder Grundlage. Die Aufstellung einer solche Lehre war auch nur möglich in einer Zeit, in der die ganzen Stoffwechselforgänge erst sehr wenig erschlossen waren. Man nahm ohne weiteres an, daß solche doch immerhin recht komplizierten Verbindungen ohne weiteren Abbau direkt aufgenommen und zur Synthese verwendet würden. Diese Lehre erregte aber sofort von mancher, und besonders von klinischer Seite Widerspruch, die auch auf dem Kongreß für innere Medizin im Jahre 1895 in Erscheinung trat, auf dem *Bunge* ein Referat hielt. Es lagen schon viele Beob-

achtungen von Klinikern vor, die gute Erfolge mit anorganischen Eisenpräparaten besonders bei der Chlorose erzielt hatten. Aber auch unter den Klinikern herrschte keine Einigkeit. Dies ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß es in der damaligen Zeit fast unmöglich war, die einzelnen Anämieformen differentialdiagnostisch gegeneinander abzugrenzen. So wurden die Erfolge des einen von dem andern — wie wir heute wissen, wegen für die Eisentherapie ungeeigneter Fälle — abgestritten. Um die Beobachtungen der Kliniker über die gute Wirksamkeit von anorganischen Eisenpräparaten mit der Anschauung *Bunges* in Übereinstimmung zu bringen, nahm man zum Teil an, daß das anorganische Eisen den im Darm sich bildenden Schwefelwasserstoff binden und so das organische Eisen vor der Zersetzung bewahren würde. Diese Annahme wurde aber bald widerlegt und auch von *Bunge* selbst aufgegeben. Die *Bungesche* Lehre blieb aber nach wie vor maßgebend. Sie wurde auch in großem Maße auf die Therapie übertragen. Es entstanden viele sog. organische Eisenpräparate, wie das *Bungesche* Hämatogen, das Ferratin *Schmiedebergs*, das von *Zaleski* aus der Leber dargestellte Hepatin und das aus der Milz gewonnene Spleniferrin. So wurde z. B. das Hämatogen aus Eidotter durch Extraktion mit Alkohol und Äther und Verdauung des Rückstandes mit künstlichem Magensaft gewonnen und das Ferratin aus Schweineleber durch Auskochen mit Wasser und Fällen mit Weinsäure. Solche Substanzen sollten Bausteine des Hämoglobins sein. Wie später von *Heubner*, *Starkenstein* und anderen nachgewiesen wurde, handelt es sich bei diesen Eiweißverbindungen gar nicht um organische Eisenverbindungen, sondern um geschütztes kolloides Eisenhydroxyd.

Diese einleitende Darstellung zeigt schon, von welcher Bedeutung die ganze Eisenbindungsfrage ist und auf welchen falschen Bahnen man sich anfangs bewegte. Zeitweise ging man sogar so weit, die Nichtresorption von anorganischen Eisenverbindungen als eine weise Einrichtung der Vorsehung anzusehen. Man bezog sich dabei auf Versuche von *Hans Meyer* und *Francis Williams*, die man vollkommen falsch deutete und deren Ergebnisse man ohne weiteres auch auf die Verhältnisse bei der Aufnahme durch den Magen-Darmkanal anwandte, was absolut unzulässig ist. Diese hatten Tieren eine schwach alkalische Lösung von weinsaurem Eisenoxynatron direkt in die Blutbahn gespritzt und dadurch Katzen, Kaninchen und auch Hunde getötet. In schroffem Gegensatz zu diesen Auffassungen standen aber, wie schon erwähnt, die Erfahrungen vieler Kliniker, die am Krankenbett gewonnen worden waren. So war es ganz natürlich, daß die Eisenfrage im Laufe der nächsten Jahre und Jahrzehnte auf verschiedenen Wegen eine vollkommen neue Bearbeitung erfuhr, durch deren Ergebnisse wir zu dem heutigen Stand unserer Kenntnisse gelangt sind.

Bei der Prüfung der verschiedenen Eisenverbindungen auf eine mögliche Resorption im Magen-Darmkanal müssen ihre Aufschließbarkeit, ihre Löslichkeit, eine solche in Säuren und Alkalien, ihre Lipoidlöslichkeit, ihre Dialysierbarkeit und eine evtl. eiweißfällende Wirkung beachtet werden. Die Oxydationsstufe ist ebenfalls von erheblicher Bedeutung. Im allgemeinen liegt das Eisen in seinen Verbindungen in zwei- oder in dreiwertiger Form vor. Dabei muß auch an die Möglichkeit eines Übergangs von einer Oxydationsstufe in die andere gedacht werden und an die Reaktionen, die dabei im Magen-Darmkanal ablaufen können. Derartige Oxydations- und Reduktionsprozesse können von

erheblicher Bedeutung werden. Als Sinn des ganzen Verdauungsvorganges muß im wesentlichen die Herstellung wasserlöslicher Verbindungen, die resorbiert werden können, angesehen werden. Von sehr großer Bedeutung ist gerade im Magen-Darmkanal die Löslichkeit wasserunlöslicher Verbindungen in Säuren, wodurch oft erst eine Resorption ermöglicht wird. Bei diesem Vorgang wird das Wasserstoffion durch metallisches Eisen verdrängt. Auch durch Alkalien können bestimmte Eisenverbindungen in Lösung gebracht werden, während andere durch diese in schwer lösliche oder unlösliche Verbindungen umgewandelt werden. *Starkenstein* und Mitarbeiter haben sich besonders mit diesen ganzen Fragen befaßt und unsere bisherigen Kenntnisse auf diesem Gebiet zusammengetragen und zum Teil auch recht erheblich erweitert. Sie haben die Voraussetzungen und Bedingungen, unter denen eine bestmögliche Resorption nach physikalisch-chemischen Gesichtspunkten erfolgen kann, klar herausgearbeitet.

Die einfachen Eisenverbindungen, wie Eisenchlorid, Eisensulfat usw., sowohl die, in denen das Eisen in zwei- wie auch in dreiwertiger Form vorliegt, sind anorganischer Natur. Sie enthalten alle das Eisen in ionisierbarer Form, sind in wässrigen Lösungen elektrolytisch gespalten und geben die Ionenreaktionen, da die beim Eisen gewöhnlich vorhandenen sechs Nebenvalenzen durch Wasser abgesättigt sind. Solche Reaktionen auf das Eisenion sind z. B. die Berliner Blau-Reaktion, die Schwefelwasserstoffreaktion und die Rhodankaliumreaktion.

Diesen einfachen Verbindungen mit anorganisch gebundenem Eisen müssen solche komplexer Natur gegenübergestellt werden. Komplexbildung tritt dann ein, wenn die beim Eisen vorhandenen sechs Nebenvalenzen ganz oder teilweise durch andere Gruppen abgesättigt werden und das Wasser verdrängt wird. Die Ionenreaktionen werden dabei mehr oder weniger und zum Teil ganz unterdrückt, je nachdem wie viele Eisenionen solche Verbindungen noch enthalten. Komplexbildung mit Eisen geben sehr viele Stoffe, wie z. B. Traubensäure, Traubenzucker, Citronensäure, Weinsäure, Glycerin und andere. Wichtig ist, daß Ferrosalze eine sehr viel geringere Neigung zur Komplexbildung haben als Ferrisalze. Zwei Arten von Komplexbildungen müssen unterschieden werden, und zwar Komplexe mit organischer und solche mit anorganischer Eisenbindung. Die Komplexverbindungen mit anorganischer Eisenbindung sind diejenigen, bei denen das Eisen nicht unmittelbar an Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden ist. Sie geben noch alle die Ionenreaktionen in mehr oder weniger großem Ausmaß. Sie sind bei saurer Reaktion weniger komplex als bei alkalischer.

Bei den Komplexverbindungen mit organischer Eisenbindung ist, wie *Wiechowski* zeigen konnte, das Eisen direkt oder durch Vermittlung von Stickstoff an Kohlenstoff gebunden. Sie geben überhaupt keine Ionenreaktionen. Sie sind wesentlich stabiler und haltbarer und spalten erst bei Oxydation Eisenionen ab, während die anorganischen Komplexverbindungen dies schon in der Kälte, bei der Hydrolyse bzw. beim Behandeln mit Säuren tun. Zu diesen Komplexverbindungen gehören das Hämoglobin und die sich davon ableitenden Eisenverbindungen und ebenfalls die Eisencyanwasserstoffsäuren.

Wir haben am Anfang unserer Darstellung über die Bindungsart ausgeführt, daß das Eisen im Verdauungstrakt als Voraussetzung für das Zustandekommen einer jeden biologischen Reaktion in Lösung gebracht werden muß. Man darf dabei nicht nur an die Wasserlöslichkeit denken, sondern im besonderen Maße muß

auch auf die Löslichkeit in Säuren und Alkalien geachtet werden. Wenn wir uns daraufhin noch einmal die verschiedenen Formen der Eisenbindung ansehen, dann werden wir schon rein theoretisch, ohne daß wir bisher auf weitere Untersuchungen eingegangen sind, feststellen können, daß bestimmt erhebliche Unterschiede in der Aufnahmefähigkeit für die verschiedenen Eisenverbindungen vorhanden sind. Diejenigen Präparate, die leicht und reichlich Eisenionen abspalten, werden aller Voraussicht nach auch leicht resorbiert werden können, während die anderen erst einem komplizierten Aufschließungsprozeß unterworfen werden müssen. Betrachten wir nun unter diesen Voraussetzungen und nach diesen Gesichtspunkten das Schicksal der verschiedenen Eisenverbindungen im Organismus und gehen wir den Veränderungen nach, die sie dabei erleiden.

Das metallische Eisen, das sog. Ferrum pulveratum, und das Ferrum reductum werden durch die Salzsäure des Magens zu Ferrochlorid gelöst. Es wird dabei ein Ferrosalz gebildet, in dem das Wasserstoffion aus seiner Verbindung verdrängt wird. Liegt metallisches Eisen lange Zeit an der Luft, dann bildet sich leicht Ferrobicarbonat, das aber durch die Salzsäure des Magens in Ferrochlorid umgewandelt wird. Nach *Starkenstein* sind Ferrosalze durch tierische Membranen dialysabel. Ferrobicarbonat könnte demnach als solches zur Resorption gelangen. Für einen derartigen Vorgang müßte allerdings der Magen salzsäurefrei sein, da sonst das Ferrobicarbonat durch die Salzsäure sofort in Ferrochlorid umgewandelt werden würde. Besonders eingehende Untersuchungen über die Lösungsbedingungen des metallischen Eisens in Säuren verdanken wir *F. Bauer*. Sie geben uns wertvolle Aufschlüsse über die Umwandlung des metallischen Eisens im Magen. Er brachte Ferrum reductum mit verschiedenen Säuren in verschiedenen Konzentrationen und bei verschiedenen Temperaturen zusammen und bestimmte in gewissen Zeitabständen quantitativ die Menge des gebildeten löslichen Eisensalzes. Er kam dabei zu bemerkenswerten Ergebnissen. Selbstverständlich untersuchte er zunächst die Verhältnisse, die sich beim Zusammenbringen von metallischem Eisen mit Salzsäure ergaben. Im wesentlichen kann man nach seinen Untersuchungen sagen, daß die Schnelligkeit, mit der die Lösung erfolgt, einerseits von der Konzentration der Säure abhängig ist, andererseits aber in entscheidender Weise von der Menge des zugesetzten Eisens bestimmt wird. Er fand, daß bei kleinen Eisenmengen die Lösungsgeschwindigkeit anfänglich proportional den Ausgangswerten ansteigt, dann aber bei steigender Eisenmenge beträchtlich zurückgeht, weil die Salzsäure sehr schnell verbraucht wird und der Rest das Eisen nur noch langsam zu lösen vermag. Die Reaktionsgeschwindigkeit nahm bei steigender Temperatur zu, besonders dann, wenn Eisen und Salzsäure in genügender Menge vorhanden waren. Außer der $\frac{1}{10}$ -Salzsäure hat *Bauer* noch die Schwefelsäure und organische Säuren auf ihr Lösungsvermögen für Eisen untersucht. Diese Säuren verhielten sich dabei ähnlich wie die Salzsäure. Weiter konnte er bei seinen Untersuchungen feststellen, daß die Löslichkeit noch von verschiedenen anderen Momenten abhängig ist, und daß die Lösungsgeschwindigkeit nicht allein von der H-Ionenkonzentration bestimmt wird. Es zeigte sich nämlich, daß organische Säuren, von denen z. B. die Milchsäure im Magen von Bedeutung sein kann, das Eisen viel rascher lösen, als zu erwarten war und ihrer H-Ionenkonzentration entsprochen hätte. Von besonderer Wichtigkeit sind nun die weiteren Untersuchungen *Bauers*, über die Löslichkeit

des metallischen Eisens im menschlichen Magensaft. Diese entsprach im wesentlichen den obigen Ergebnissen. Die Lösungsgeschwindigkeit ist bei größerem Eisenüberschuß ungefähr dem p_{H} proportional. Bei Anwesenheit von reichlich organischen Säuren und wenig freier Salzsäure ist sie, relativ gesehen, nämlich auf das p_{H} bezogen, größer, weil die organischen Säuren das Eisen viel schneller lösen als ihrer H-Ionenkonzentration entspricht. Da nun aber der H-Ionen-gehalt der organischen Säuren verhältnismäßig sehr klein ist, lösen sie im ganzen betrachtet mit viel geringerer Geschwindigkeit. Auch bilden sich unter dem Einfluß organischer Säuren zum Teil komplexe und unlösliche Eisensalze. Wir ersehen aus diesen Ergebnissen, daß die Lösung des Eisens sehr stark von der Zusammensetzung des Magensaftes abhängig ist. Als sehr wichtiges Ergebnis geht aber ohne weiteres aus diesen Untersuchungen hervor, daß im Magen bei Anwesenheit von Salzsäure aus metallischem Eisen Ferrochlorid entstehen muß, und daß um so mehr Ferrochlorid entsteht, je größer der Überschuß an Eisen ist. Die Lösungsgeschwindigkeit kann bei allen Säuren, auch wenn die Konzentration und Stärke gering sind, durch Zusatz größerer Eisendosen erheblich beschleunigt werden. Diese großen Dosen verursachen also eine Beschleunigung des Lösungsvorganges und können daher sogar teilweise das Fehlen der Salzsäure bei Anacidität kompensieren. Bemerkenswert ist noch, daß auch saure Salze lösend auf das Eisen einwirken; ein Umstand, der evtl. bei Abwesenheit von freier Salzsäure im Magen eine Rolle spielen kann. Es handelt sich hier in erster Linie um saure Phosphate, die das Eisen als Ferroeisen zu lösen vermögen. Von *Reimann* und *Fritsch* wurden ähnliche recht interessante Untersuchungen durchgeführt. Patienten mit normacidem und anacidem Magensaft bekamen gleichzeitig mit dem Probefrühstück nach *Ewald-Boas* Ferrum reductum auf nüchternen Magen. Nach 30 Minuten wurde der Magensaft durch Ausheberung gewonnen. Jeder Versuch wurde 3mal wiederholt. Der Patient bekam zunächst Eisen in der Dosis von 0,1 g Ferrum reductum, beim nächsten Versuch 1 g Ferrum reductum, und schließlich wurde das Probefrühstück nach *Ewald-Boas* zum Vergleich auch allein untersucht. Die Ergebnisse zeigten sich abhängig sowohl von der Acidität des Magensaftes wie auch von der Menge des Eisens, die gegeben wurde. Bei Normaciden war bei kleinen Eisengaben nach 30 Minuten ein erheblicher Teil, aber nicht alles, in Lösung gegangen, während bei großen Eisengaben bedeutend mehr gelöst worden war. Nur Spuren des Eisens waren als Ferriverbindung vorhanden. Der überwiegende Teil gab Ferroreaktionen. Bei Anaciden dagegen war bei einer Gabe von 0,1 g Ferrum reductum fast kein Eisen gelöst; erst nach 1 g wurde eine kleine Menge in Lösung gefunden, und zwar auch hier als Ferriverbindung. Der Säuregehalt des Magens wurde von ihnen auch während dieser Versuche geprüft. Dabei zeigte sich, daß bei Achylien die Wasserstoffionenkonzentration und die Gesamtacidität stark absanken, da vom Eisen sämtliche Säuren zur Lösung verbraucht wurden. Bei normalen Salzsäuresekretionsverhältnissen traten dagegen fast keine Änderungen der Säurewerte ein. Das gelöste Ferrochlorid wirkt nach *Sinek* und *Reimann* seinerseits wiederum stark sekretionsanregend und hebt damit die neutralisierende Wirkung des Eisens zum Teil auf. Dadurch wird wieder erneut mehr Eisen zur Auflösung gebracht. In weiteren Untersuchungen gemeinsam mit *F. Bauer* versuchten *Reimann* und *Fritsch* festzustellen, wieviel Eisen im Magensaft

unter günstigen Bedingungen aufgelöst werden kann. Die Magensäfte wurden wieder nach einem Probefrühstück nach *Ewald-Boas* gewonnen. Sie fanden, daß mit der Zunahme der sauren Eigenschaften des Magensaftes auch die Eisenmenge, die gelöst wurde, größer wird. Es zeigte sich, daß nicht nur die Salzsäure, sondern auch die anderen sauren Stoffe für das Lösungsvermögen von Eisen von Bedeutung sind und sogar bei vollständigem Fehlen von Salzsäure allein in Betracht kommen. Eine direkte Abhängigkeit zwischen der gelösten Eisenmenge und dem Gehalt an freier Salzsäure als solcher bestand nicht, sondern die gelöste Eisenmenge war ganz allgemein abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration und von der Gesamtacidität. Sie schließen weiter, daß diese Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration nicht nur für den Magensaft gilt, sondern auch für andere Körperflüssigkeiten, wie beispielsweise für den Darminhalt, und daß ausschließlich der p_{H} -Wert einen Anhalt dafür gibt, welche Aussichten für eine Lösung des Eisens in der betreffenden Flüssigkeit vorhanden sind.

Über die Lösungsverhältnisse für metallisches Eisen im Darm wissen wir nur sehr wenig. Man kann dabei verschiedene Möglichkeiten in Betracht ziehen. Im Dünndarm könnten organische Säuren, vor allem die Gallensäuren, das Eisen in Lösung bringen und dadurch resorptionsfähig machen. Ebenfalls könnten bei den Zersetzungsvorgängen im Darm anorganische und organische Säuren entstehen. Allerdings muß man auch mit der Möglichkeit rechnen, daß das Eisen durch Gärungssäuren und sonstige komplexbildende Abbauprodukte der Nahrung entionisiert wird und daß auf diesem Wege Komplexverbindungen entstehen, die nicht resorbiert werden. Auch könnte durch die im Darm vorhandene Kohlensäure Ferrobicarbonat entstehen, das wegen seiner Dialysierbarkeit gut resorbierbar wäre. Im alkalischen Milieu muß man allerdings damit rechnen, daß etwa in Lösung gebrachtes Eisen als Hydroxyd ausgefällt und damit unresorbierbar wird. Wesentlich für das weitere Schicksal des Eisens im Darm ist also die Reaktion des Darminhalts. Der Dünndarminhalt soll eine schwach saure Reaktion haben, in den oberen Teilen soll diese wechselnd sein und im wesentlichen vom Säuregehalt des aus dem Magen kommenden Nahrungsbreies abhängig sein. Reiner Duodenalsaft ist alkalisch und löst nach Versuchen von *Reimann* und *Fritsch* kein Eisen. Ebenso ist der Pankreassaft alkalisch, während die Angaben über die Reaktion der Galle verschieden sind. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Acidität im Dünndarm während der Verdauung zunimmt. Gegen das Ileum zu wird die Reaktion wechselnd, ist aber während der Verdauung oft sauer. Im Colon finden wir eine schwach alkalische Reaktion, die aber von der Art der Speisen abhängig ist und bei Kohlehydratnahrung sogar stark sauer werden kann. Nun ist aber noch zu berücksichtigen, daß, wenn im Darm eine alkalische Reaktion vorhanden ist, diese nur sehr gering ist und vorwiegend durch Pufferung und nicht durch die Anwesenheit alkalischer Hydroxyde, die das Eisen ausfällen müßten, zustande kommt. *Reimann* und *Fritsch* gaben einer Patientin mit achylischer Chloranämie 5 g Ferrum reductum täglich in Kapseln, die sich erst im Darmsaft lösten. Dieser Vorgang konnte röntgenologisch verfolgt werden. Nach einigen Tagen trat eine starke Regeneration der roten Blutkörperchen ein, ein Beweis dafür, daß das Eisen im Dünndarm gelöst worden war. Dieselben Autoren konnten ebenfalls selbst im alkalisch reagierenden Stuhl die Lösung von metal-

lischem Eisen, das sie diesem beigemischt hatten, mit der Bildung von Ferroionen nachweisen. Natürlich wird dabei immer ein Teil des Eisens unverändert im Stuhl ausgeschieden. Außerdem muß noch die Reaktion des Eisens mit dem im Dickdarm vorhandenen Schwefelwasserstoff berücksichtigt werden. Es ist eine bekannte Tatsache, daß sich der Stuhl bei Einnahme von Eisen schwarz färbt. Auch dies ist ein Beweis dafür, daß im Darm Eisen gelöst wird, da sonst eine Reaktion mit Schwefelwasserstoff unter Bildung des schwarz gefärbten Eisensulfids nicht möglich wäre. Die Bildung von Schwefeleisen, das unlöslich ist, findet allerdings nur bei alkalischer Reaktion statt. Schon bei ganz geringem Säuregehalt werden wieder aus dem Schwefeleisen Eisenionen abgespalten. Nach *Lorant* und *Reimann* ist im Darm immer freier Schwefelwasserstoff vorhanden, da ein großer Eisenüberschuß erforderlich wäre, um den ganzen Schwefelwasserstoff zu binden. Es sind daher auch immer freie Säurevalenzen vorhanden, die Eisenionen aus dem schon gebildeten Schwefeleisen abspalten und zur Resorption bringen könnten. Man muß eine Wechselwirkung zwischen Schwefelwasserstoff und Schwefeleisen annehmen mit intermediärer Bildung von Eisenionen, die dann resorbiert werden können. Der gleichen Reaktion mit Bildung von Schwefeleisen kann man sich auch zum Nachweis einer Lösung von metallischem Eisen im Stuhl bedienen. *Reimann* und *Fritsch* haben einem schwach alkalisch reagierenden Stuhl metallisches Eisen zugesetzt und beobachteten danach eine schwarze Verfärbung. Das Eisen muß bei diesem Versuch trotz der alkalischen Reaktion in Lösung gegangen sein, da sonst die Bildung von Schwefeleisen nicht möglich gewesen wäre. Nach diesen ganzen Versuchen können wir mit einiger Sicherheit annehmen, daß im Darmtrakt Bedingungen vorhanden sind, die eine Lösung von Eisen und damit seine Resorption ermöglichen. Um so mehr ist anzunehmen, daß bereits gelöstes Eisen nicht vollkommen wieder unlöslich und damit unresorbierbar gemacht wird. Natürlich sind die Bedingungen im Magen infolge der Salzsäureproduktion weitaus günstiger, und normalerweise dürfte der überwiegende Teil des Eisens im Magen gelöst werden.

Wir haben gesehen, daß im Magen unter der Einwirkung der Salzsäure das metallische Eisen gelöst wird und daß dabei zweiwertiges und lösliches Ferrochlorid entsteht. Nach diesen Erkenntnissen müssen wir weiterhin zwangsläufig folgern, daß von den Eisensalzen Ferrochlorid für die Resorption sehr geeignet ist und hinsichtlich seiner Aufnahmefähigkeit in den weiteren Darmabschnitten wie das metallische Eisen, dessen Schicksal wir besprochen haben, beurteilt werden kann. Nur ist beim Ferrochlorid nicht wie beim metallischen Eisen noch erst eine Umwandlung in die Ferroform nötig. Von *Heubner* war auch schon früher betont worden, daß das Eisen ausschließlich in der Ferroform aufgenommen würde und daher als solches zugeführt werden müsse. Andere Eisenverbindungen, aus denen ebenfalls unter der Einwirkung von Salzsäure im Magen Ferrochlorid entsteht, müssen ähnlich bewertet werden. Solche Verbindungen sind das Ferrocyanat, das Ferrum carbonicum saccharatum und andere, die aber wegen ihrer zum Teil geringeren Haltbarkeit und den dadurch bedingten Verunreinigungen weniger gut resorbierbar und daher auch weniger geeignet sind. Bei einer eventuellen therapeutischen Verwendung der Ferrosalze muß auch auf ihre eventuelle Lipoidlöslichkeit Rücksicht genommen werden. Bekannt ist, daß aus dem Magen lipoidlösliche Stoffe resorbiert werden können.

Von *Starkenstein* wurde darauf hingewiesen, daß besonders die Chloride lipidlöslich sind und daß Ferrosulfat und Ferrolactat und andere nur in dem Maße aus dem Magen resorbiert werden können, wie sie durch die anwesende Salzsäure in Ferrochlorid umgewandelt werden. So sind also für die Aufnahmefähigkeit des Eisens nicht nur das Kation und die Oxydationsstufe von Bedeutung, sondern auch in hohem Grade das Anion. Die Lipidlöslichkeit ist selbstverständlich nicht nur für eine Resorption im Magen, sondern auch für eine solche im Darm von Bedeutung, wenn es auch anscheinend hier nicht mehr so sehr auf die Lipidlöslichkeit ankommt. In diesem Zusammenhang muß auch an die Möglichkeit gedacht werden, daß begleitende Stoffe, ohne daß sie das betreffende Eisensalz umwandeln, die Lipidlöslichkeit beeinflussen können. So z. B. könnten die Gallensäuren evtl. einen derartigen Einfluß ausüben.

Im Gegensatz zu den Ferroverbindungen sind die einfachen anorganischen Ferriverbindungen dadurch charakterisiert, daß sie Eiweiß fällen und dabei unlösliche Verbindungen eingehen, wodurch eine Resorption unmöglich gemacht wird. Sobald demnach eine Ferriverbindung in den Magen kommt, muß damit gerechnet werden, daß sie sowohl mit den Eiweißkörpern des Mageninhalts wie auch mit der Magenschleimhaut unlösliche Verbindungen eingeht. Nach *Starkenstein* ist die eiweißfällende Wirkung auf das Ferriion zurückzuführen. Ferroionen haben dagegen keine eiweißfällende Wirkung. Für das Schicksal der Ferriverbindungen ist nun aber die von *Starkenstein* und *Weden* aufgefundene Tatsache von besonderer Wichtigkeit, daß der Magen- und der Darminhalt eine starke Reduktionskraft, aber keine Oxydationskraft haben. *Starkenstein* konnte weiter nachweisen, daß dem Magen- und Darminhalt zugeführtes Ferrieisen zu Ferroeisen reduziert wird, ein Vorgang, der in saurer Lösung schneller als in neutraler oder alkalischer Lösung vor sich geht. Unter dem Einfluß der Salzsäure, anderer organischer Säuren und saurer Salze des Magen-Darm-Inhalts werden dann die Ferrosalze in Lösung gehalten und können resorbiert werden. Die oben erwähnte eiweißfällende Wirkung finden wir nur bei den einfachen Eisensalzen vom Typus des Ferrichlorids, Ferrisulfats usw., nicht aber bei denen, die kolloid geschütztes und damit lösliches Ferrihydroxyd darstellen. Mit diesen reagiert die Salzsäure des Magens unter Bildung von Ferrichlorid. Allerdings erfolgt diese Reaktion nur sehr langsam, so daß erst ganz allmählich Ferrichlorid entsteht, dessen Schicksal wir schon besprochen haben. Solche kolloid geschützte Ferrihydroxyde sind die Eiseneiweißverbindungen vom Typus des Ferrisaccharats, Ferrialbuminats usw. und vor allen Dingen auch die von *Bunge*, *Schmiedeberg* u. a. eingeführten Eiseneiweißverbindungen, die von diesen Autoren sog. organischen Eisenverbindungen, wie Hämatogen, Ferratin, Bioferrin, Hämol u. a. Die damals beobachtete Wirkung solcher Präparate ist auf die oben beschriebenen Vorgänge zurückzuführen. Schon *Schirokauer* konnte 1910 nachweisen, daß von derartigen Eisenpräparaten im Magen Eisenionen abgespalten werden. Ebenfalls fand er einen Abbau des Eiweißes, das mit dem Eisen in diesen Präparaten verbunden ist.

Die Komplexverbindungen mit anorganisch gebundenem Eisen verhalten sich im wesentlichen so wie die einfachen anorganischen Ferriverbindungen. Sie werden schon bei schwach saurer Reaktion gespalten und dissoziieren dann Ferriionen ab.

Eine recht eingehende Darstellung verlangen noch die Komplexverbindungen mit organisch gebundenem Eisen. Sie interessieren besonders deswegen, weil zu ihnen das Hämoglobin gehört. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß diese Verbindungen sehr widerstandsfähig sind und erst nach eingreifender Behandlung, nach starker Oxydation oder nach Behandlung mit starken Mineralsäuren, besonders in der Hitze, aufgeschlossen werden können und daß erst dann freie Eisenionen abgespalten werden. Da aber, wie wir bereits ausführten, der Magen- und Darminhalt über eine starke Reduktionskraft, aber nicht über eine Oxydationskraft verfügen, ist schon aus diesen Gründen eine Abspaltung von Eisenionen nicht anzunehmen. Die Salze der Ferrocyanwasserstoffsäure, wie das Ferrocyankalium und das Ferrocyanatrium, fallen außerdem bei saurer Reaktion noch Eiweiß. Eine Veränderung der komplexen Eisenverbindung tritt dabei nicht ein. Ferricyanalkalium unterscheidet sich nur dadurch, daß es sofort reduziert wird, aber dabei als komplexe Verbindung bestehen bleibt und dann das gleiche Schicksal erleidet. Beim Hämoglobin und großen Teilen des Nahrungseisens ist die Komplexizität durch Eiweiß gegeben, das im Verdauungstrakt abgebaut wird. Durch diesen Vorgang kann das gebundene Eisen freigegeben und der Resorption zugänglich gemacht werden, wie es auch durch eine Reihe von Untersuchungen nachgewiesen worden ist. An dieser Stelle muß wieder auf die Untersuchungen *Bunges*, *Schmiedebergs* u. a. hingewiesen werden, die zur Darstellung der Eisenpräparate Hämatogen, Ferratin, Spleniferrin und anderer führten, deren Eisengehalt, wie wir gesehen haben, in gewissem Maße nutzbar gemacht und resorbiert werden kann. Von großem Interesse ist nun für die ganze Eisenforschung die Frage nach dem Verhalten der Nahrungsmittel bei der Verdauung und vor allem, ob bei diesem Vorgang Eisen in resorbierbare Form übergeführt wird. Schon rein theoretisch, ohne daß wir uns mit speziellen Untersuchungen befaßt haben, können wir sagen, daß dem Organismus sicher mit der Nahrung Eisen zugeführt wird, da sonst das Vorhandensein von Eisen in der Körpersubstanz nicht erklärt werden könnte. Mit einer derartigen Feststellung wird sich aber die Forschung nie begnügen, sondern wird immer versuchen, die Bedingungen zu studieren, unter denen die Aufnahme von Eisen vor sich geht. Nach *Bunge* und anderen ist das Eisen in der Nahrung in Form hochkomplizierter Eisen-Nucleoalbumine und Eisenproteide vorhanden. Das Eisen muß durch den Verdauungsvorgang von diesen abgespalten und in eine lösliche Verbindung umgewandelt werden. Nach *Salkowski* soll das Eisen im Nucleoproteid sehr locker gebunden sein. Schon bei der Einwirkung ganz schwacher Natriumcarbonatlösungen in der Siedehitze wurde es vollständig abgespalten. *Abderhalden* und *Hanslian* unterwarfen Pferdefleisch der Pankreatinverdauung, nachdem sie vorher durch Kochen mit Wasser kein Eisen mehr aus dem Fleisch extrahieren konnten. Nach einiger Zeit konnten sie Eisen in der Verdauungsflüssigkeit nachweisen und schlossen daraus, daß eine Aufschließung erfolgt sein müßte. *Schirokauer* untersuchte die Einwirkung von nativem Magensaft auf die Eisenverbindungen der Nahrung. Mageninhalt gewann er von Hunden mit einer Magenfistel, von einer Patientin, der eine Magenfistel angelegt worden war, und durch Ausheberung. Den einzelnen Versuchspersonen und Tieren hatte er zuvor verschiedene Eisenpräparate und Nahrungsstoffe, wie Eidotter, Muskelfleisch und Hämoglobin, gegeben. Den Mageninhalt

dialysierte er 24 Stunden gegen Wasser und konnte dann im Dialysat mit der Rhodanprobe bei Verwendung von Muskelfleisch, Eidotter und Hämoglobin deutlich gelöstes, ionisiertes Eisen nachweisen. Wie wir noch später sehen werden, handelt es sich bei dem nach Einnahme von Hämoglobin nachgewiesenen Eisen um das im Serum befindliche Eisen und nicht um das eigentliche Hämoglobineisen. Besonders aufschlußreich sind die Untersuchungen von *Reimann* und *Fritsch*, die sich sehr eingehend mit diesem Fragenkomplex befaßt haben und dabei zu beachtlichen Ergebnissen kamen. Sie ließen Magensaft auf die sehr eisenreiche Leber einwirken, deren Eisengehalt vorher bestimmt worden war. Bei diesem Prozeß wurde Eisen aus der Leber herausgelöst, und zwar entstanden vorwiegend Ferroionen und nur in Spuren Ferriionen. Nach ihren Versuchsergebnissen kommt es dabei in erster Linie auf das Zusammenwirken der Fermente mit der Salzsäure und auf den Aciditätsgrad an. Der fermentative Abbau bewirkt die Lösung des Eisens. Der native Magensaft spaltete mehr Eisen aus der Leber ab als eine entsprechend konzentrierte Salzsäure allein. Eine vermehrte Abspaltung wurde auch dann noch beobachtet, wenn im Magensaft der Salzsäuregehalt geringer war. Je saurer der Magensaft war, desto mehr Eisen wurde herausgelöst. Sank die Säuremenge während des Versuchs stark ab, dann war die gelöste Eisenmenge erheblich kleiner im Vergleich zu den Versuchsreihen, bei denen der Säuregrad durch Salzsäurezusatz aufrechterhalten worden war. Es wurden bei diesen Versuchen etwa 20—50% des vorhandenen Eisens aus der Leber abgespalten. Es ist nun nicht anzunehmen, daß im Magen selbst die gleiche Menge herausgelöst wird, da die Bedingungen hier kaum so günstig sind wie bei den künstlichen Versuchen. Nach diesen Ergebnissen von *Reimann* und *Fritsch* kommt der Salzsäure eine große Bedeutung für die Aufschließung des Nahrungseisens zu. Ein anacider Magensaft ist daher wenig geeignet, das Nahrungseisen abzuspalten und zu lösen. *Reimann* und *Fritsch* konnten bei mehreren Fällen von chronischen, schlecht regenerierenden Anämien bei Verabreichung von über 500 g Leber täglich im Verlaufe einer längeren Zeit stets eine deutliche Besserung des Blutbildes erzielen, die am stärksten beim Vorhandensein normaler Salzsäuresekretionsverhältnisse im Magen war und etwas geringer bei Fällen mit subaciden Säurewerten. Reines Ferroeisen dagegen war immer viel stärker wirksam. Es ist also danach durchaus möglich, mit Hilfe von Nahrungseisen die Blutregeneration günstig zu beeinflussen. Im Darm sind, wie wir bereits gesehen haben, die Bedingungen wesentlich ungünstiger, so daß die Hauptmenge des Eisens immer im Magen in Lösung gebracht werden muß. *Reimann* und *Fritsch* hatten nun Gelegenheit, solche Versuche am Menschen selbst durchzuführen. Sie gaben 3 Patienten, die an einer narbigen Pylorusstenose litten, fein zerkleinerte Nahrungsmittel, deren Eisengehalt vorher bestimmt worden war. Die Pylorusverengung war in diesen Fällen so hochgradig, daß das Bariumwasser bei der Röntgenkontrolle nach mehreren Stunden nur in geringer Menge in den Darm übergetreten war. Die Speisen wurden fein verteilt, aber sonst ganz küchenmäßig zubereitet. Vor der Nahrungsaufnahme waren die Patienten nüchtern, und der Magen wurde sorgfältig entleert. Nach der Mahlzeit mußten sie auf der linken Seite liegen, um auch so noch die Entleerung des Magens hinauszuzögern. Eine Stunde später wurde der Mageninhalt ausgehebert. Dabei fanden sie, daß etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ des in den gegebenen Nah-

rungsmitteln vorhandenen Eisens gelöst worden war. Das gelöste Eisen gab vorwiegend Ferreoreaktionen, und in Spuren wurden Ferriionen gefunden. Interessant ist, daß bei dieser Versuchsanordnung nach Gabe von 100 ccm frischem hämolysiertem Blut nach einer Stunde nur in geringer Menge gelöstes Eisen in Ferroform im Mageninhalt gefunden wurde. Bemerkenswert ist, daß aus dem Spinat, der an und für sich sehr eisenreich ist, nur wenig Eisen abgespalten wurde; ein Befund, auf den schon früher *Heubner* aufmerksam gemacht hatte, der mit verdünnter Schwefelsäure nur wenig Eisen aus dem Spinat abspalten konnte. Auch ist anzunehmen, daß bei der Zubereitung des Spinats mit dem Kochwasser ein großer Teil des löslichen Eisens weggeschüttet wird. Aus diesen Versuchen geht eindeutig hervor, daß auch das Nahrungseisen zu Ferrosalz abgebaut wird und in dieser Form zur Resorption gelangt. Ein sehr schönes Experiment zum Nachweis von Ferroionen bei der Verdauung wurde von *Lintzel* angegeben. Er benutzte dafür die Tatsache, daß α - α -Dipyridil nur mit Ferroionen eine rote Komplexverbindung eingeht. Um nun die Bildung von Ferroionen nachzuweisen, gab er Ratten zum Futter 5 mg von diesem Reagens und sah 1–2 Stunden später im Magen in der Pylorusgegend eine rote Verfärbung. Damit war bewiesen, daß wirklich Ferroionen im Magen bei der Verdauung entstehen. Von besonderem Interesse ist nun die Frage nach dem Verhalten des Blutfarbstoffes bei der Verdauung. Wir wissen, daß im Hämoglobin etwa 2,5 g Eisen gebunden sind, während der Gesamteisenbestand des menschlichen Körpers sich nur auf etwa 3,5 bis höchstens 4,5 g beläuft. Ohne weitere Überlegung sollte man annehmen, daß die Haupteisenquelle für den menschlichen Körper auch der rote Blutfarbstoff ist. Mit jeder Fleischnahrung nehmen wir eine relativ große Menge Hämoglobin und damit auch Eisen auf. Was wäre nun natürlicher, als anzunehmen, daß dieses Eisen auch wirklich resorbiert und zum Aufbau der Körpersubstanz verwendet wird. Eine Reihe von Untersuchungen, die sich mit dieser Frage befaßt haben, und bei denen man die Verhältnisse im Magen-Darmkanal nachzuahmen versuchte, liegen in der Literatur vor. Dabei kam man mehr oder weniger zu denselben Ergebnissen. Nach *Reimann* und *Fritsch* soll das Hämoglobin als Eisenquelle für den Organismus überhaupt nicht in Frage kommen, eine Ansicht, die von anderen bestätigt wurde. Diese Autoren gaben einem Patienten, der an einer chronischen posthämorrhagischen Anämie nach einer Ulcusblutung litt und bei dem eine Magenresektion vorgenommen worden war, täglich durch eine Schlundsonde 100 ccm möglichst frisches hämolysiertes Blut. Diese Menge entspricht ungefähr einem Gehalt von 50 mg Eisen. Nach 14-tätiger Verabreichung war eine Wirkung auf das Blutbild noch nicht eingetreten. Dagegen wurde bei demselben Patienten durch 44 mg Eisen als Ferrochlorid eine deutliche Wirkung erzielt. *Barkan* ließ Verdauungssalzsäure, Pepsin und Pankreatin auf Blutlösungen einwirken. Er fand dabei, daß schon bei der Einwirkung von Salzsäure allein sich sehr schnell ionisiertes Eisen bildete, und zwar in einer Menge von etwa 5–6% des vorhandenen Hämoglobineisens. Dieser Wert wurde auch bei Einwirkung über Tage und Wochen und bei zusätzlicher Verdauung mit Pepsin und Pankreatin nicht überschritten. Dieses Versuchsergebnis führte *Barkan* zu dem Schluß, daß dieses abgespaltene Eisen nicht dem Hämoglobin entstammen könnte, und daß auch bei der Verdauung im Magen-Darmkanal kein Eisen aus dem

Hämoglobin abgespalten würde. Es handelte sich bei dem so nachgewiesenen Eisen um das nicht im Hämoglobin gebundene Eisen des Blutserums. *Barkan* selbst sprach von dem „leicht abspaltbaren“ oder dem „säurelöslichen“ Eisen und glaubt damit, das Transporteisen oder das Atmungseisen der Erythrocyten gefunden zu haben. Dieser nicht an Hämoglobin gebundene Anteil des Blut-eisens hat in neuerer Zeit eine sehr große Bedeutung erlangt. Wir sind jetzt in der Lage, mit Hilfe einer relativ einfachen Methode dieses Serumeisens zu bestimmen (nach *Heilmeyer* und *Plötner*), und haben dadurch wertvolle neue Erkenntnisse gewinnen können, auf die wir später noch zurückkommen werden. Von anderen wurde auch die Frage nach der Ausnützbarkeit des im Hämoglobin enthaltenen Eisens für den menschlichen Organismus aufgegriffen und bearbeitet. *Lintzel* unterwarf defibriniertes Rinderblut einer künstlichen Verdauung mit Pepsin in salzsaurer Lösung und einer künstlichen Darmverdauung mit Pankreatin. Bei einigen Versuchen ließ er beide Verdauungsgemische nacheinander einwirken. Bei 14tägiger Verdauung des Blutes wurde bis zu 10% des darin enthaltenen Eisens abgespalten. Er fand weiter, daß die Abspaltung des Eisens in keiner Weise von dem Vorhandensein und von der Wirksamkeit der Fermente abhängig war, da mit gekochten und damit unwirksam gemachten Fermenten dasselbe Ergebnis erzielt wurde. Die von *Lintzel* durchgeführten Versuche hatten also im Prinzip dasselbe Ergebnis wie die von *Barkan*. Zu dem gleichen Resultat, daß das Hämoglobin als Eisenquelle für den Organismus kaum in Frage kommt, kam bei einer anderen Versuchsanordnung *Haurowitz*. Er fand nach Einnahme von 50 ccm nativen menschlichen Blutes fast die gesamte Blutfarbstoffmenge im Stuhl in Form von Prothämin, Deuterohämin, Protoporphyryn und Deuteroporphyryn wieder, davon etwa 85–90% als Prothämin. Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß das Hämoglobin als Eisenquelle für den Organismus keine Bedeutung hat. Nur der nicht dem Hämoglobin angehörende Teil des Nahrungseisens hat für den Organismus Wert und kann ausgenützt und resorbiert werden. Dabei sind selbstverständlich die einzelnen Nahrungsstoffe nicht untereinander gleichwertig, sondern die Wirkung hängt von ihrem absoluten Eisengehalt und von der Art der Eisenbindung, die evtl. noch sehr komplizierte Aufschließungsvorgänge erforderlich machen kann, ab. Das in den animalischen Nahrungsmitteln, wie Fleisch, Leber usw., enthaltene Eisen kann im allgemeinen wesentlich leichter und besser aufgeschlossen und verwertet werden als das Eisen der Vegetabilien. Im menschlichen und tierischen Organismus sind auch, abgesehen vom Hämoglobin, keine Eisenverbindungen mit organischer Eisenbindung bekannt, so daß daher auch angenommen werden kann, daß sie relativ leicht aufgeschlossen werden. Wir erwähnen an dieser Stelle noch einmal den Versuch *Heubners*, der zeigte, daß aus dem Spinat mit verdünnter Schwefelsäure nur wenig Eisen abgespalten werden konnte. Die Vegetabilien sind ganz allgemein schwerer aufschließbar. *Lintzel* und *Radeff* konnten bei zweitägiger künstlicher Verdauung nur etwa die Hälfte des im Heu vorhandenen Eisens in ionisierte Form überführen.

Wir haben gesehen, daß durch den Verdauungsvorgang auch zweiwertiges Eisen entsteht; daß also auch hier die günstigsten Bedingungen für die Resorption hergestellt werden. Das Nahrungseisen wird also auch in einfacher Form, in der Ferroform, übernommen und nicht in fester organischer Bindung, wie

ursprünglich *Bunge* angenommen hatte. Selbstverständlich ist die Menge des Nahrungseisens großen Schwankungen unterworfen und hängt ganz von der Zusammensetzung der Nahrung ab und auch von der Zubereitung, durch die evtl. schon vorher mehr oder weniger große Eisenmengen verloren gehen können. Im Durchschnitt beträgt die täglich mit der Nahrung zugeführte Eisenmenge 30 mg, bei fleischreicher Ernährung mehr als bei rein vegetabilischer. Nach den quantitativen Ergebnissen von *Reimann* und *Fritsch* kann man nur damit rechnen, daß von dieser Menge 5 bis höchstens 20 mg täglich dem Organismus in wirksamer Form, d. h. in die Ferroform umgewandelt und in dieser für die Resorption zur Verfügung gestellt werden. Von anderen Autoren werden geringere Mengen als normale tägliche Eisenzufuhr angegeben. *Stockmann* schätzt die mit der Nahrung täglich zugeführte Eisenmenge auf 8–11 mg, und *Lintzel* veranschlagt die normale Eisenaufnahme des erwachsenen Mannes auf 10–30 mg Eisen täglich. Frauen und Kinder nehmen im allgemeinen wesentlich weniger auf.

4. Bilanzversuche zum Nachweis einer Eisenresorption.

In dem vorangehenden Abschnitt haben wir die Bedingungen herausgearbeitet, unter denen nach physikalisch-chemischen Grundsätzen eine bestmögliche Eisenresorption erfolgen kann. Es war nun natürlich naheliegend, zu versuchen, diese Erkenntnisse praktisch auszuwerten und sie durch Aufstellung von Eisenbilanzen zu bestätigen. Nun darf man aber nicht annehmen, daß die ganze Frage der Eisenresorption sich so entwickelt hat, daß man zunächst die skizzierten bestmöglichen Resorptionsbedingungen herausgearbeitet und danach erst Bilanzversuche gemacht hat. Im Gegenteil ist die Entwicklung leider den umgekehrten Weg gegangen. Man hat schon in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts eine Reihe von solchen Bilanzversuchen gemacht, deren Ergebnisse aber gerade, weil man damals die verschiedenen Formen der Eisenbindung und ihre Bedeutung für die Resorption noch nicht kannte, so widersprechend waren und zum Teil zu völlig falschen Beurteilungen und Schlußfolgerungen führten. Auch gestalteten sich derartige Versuche zum Nachweis der Resorbierbarkeit bzw. Nichtresorbierbarkeit von Nahrungseisen und verschiedenen Eisenpräparaten in der Anwendung und Durchführung recht schwierig. Tierversuche schieden oft vollkommen aus, da es meistens unmöglich war, den Kot vom Urin abzugrenzen, Verunreinigungen zu verhüten und sonstige Fehlerquellen auszuschalten. Ebenfalls handelte es sich immer nur um kleine Eisenmengen, die nachgewiesen werden mußten und die daher auch große Anforderungen an die Methodik stellten. Kleine Analysefehler genügten oft, um einen ganzen Versuch wertlos zu machen. Im Laufe der Jahre trat auch allmählich eine Verschiebung der Problem- und Themenstellung ein. Anfangs stand man, wie wir gesehen haben, ganz unter dem Einfluß der *Bungeschen* Lehre. Es handelte sich in jener Zeit im wesentlichen um die Frage, ob anorganische Eisenverbindungen überhaupt resorbiert werden würden. Die Resorption organischer nahm man als selbstverständlich an. Dann mußte man auch eine mögliche Ausscheidung von Eisen im Darm in Erwägung ziehen. Der genaue Ort der Resorption mußte erforscht werden, und schließlich mußte man auch an eine Klassifizierung der Eisenverbindungen nach ihrem Wert für den menschlichen Körper denken.

Viele von diesen Fragen konnten auf dem Weg von Bilanzversuchen wegen zu großer Schwierigkeiten überhaupt nicht gelöst werden.

Eine wesentliche Erleichterung bedeutete die Feststellung, daß die Nieren normalerweise kein Eisen ausscheiden und daher als Ausscheidungsort für Eisen nicht in Frage kommen. Bei sehr vielen solcher Bilanzversuche brauchte daher der Urin nicht berücksichtigt werden. Auf Einschränkungen von dieser Feststellung für bestimmte Eisenverbindungen und besondere Zuführungsarten werden wir später noch zurückkommen. Für die geschichtliche Entwicklung der ganzen Eisenfrage wäre allerdings eine Ausscheidung mit dem Urin günstiger gewesen, da dann der langjährige Streit über die Aufnahme verschiedener Eisenverbindungen durch den Organismus nicht möglich gewesen und sehr schnell entschieden worden wäre. Es ist selbstverständlich, daß die Ausscheidung eines Stoffes durch die Nieren immer beweisend für eine wirklich eingetretene Resorption ist. In früheren Jahrzehnten glaubten allerdings manche Forscher, auch Eisen im Urin gefunden zu haben. Bei eingehender Durchsicht der darüber vorliegenden Literatur kommt man aber zu dem Schluß, daß mit fortschreitender Verfeinerung der Analysenmethoden immer weniger Eisen im Urin gefunden wurde. *Hoffmann*, *Neumann*, *Busch* u. a. gaben Tagesmengen von 1 mg an. *Lintzel* konnte überhaupt kein Eisen mehr im Urin feststellen, ebenso *Marriot* und *Wolf*. Auf jeden Fall geht aus diesen Untersuchungen hervor, daß der normale menschliche Urin, wenn überhaupt, dann nur Spuren von Eisen enthält, so daß *Aberhalden* sogar die Ansicht äußerte, es handle sich bei den hin und wieder gefundenen sehr geringen Mengen um Eisen, das aus den Zellen der ableitenden Harnwege stammen würde. Untersuchungen mit den einfachen anorganischen Ferro- und Ferriverbindungen hatten dasselbe Ergebnis. Weder enterale noch parenterale Zufuhr solcher Eisenverbindungen führte zu einer Ausscheidung durch die Nieren. Dasselbe gilt allem Anschein nach auch für die orale Zufuhr von Komplexverbindungen mit anorganisch gebundenem Eisen, wenigstens wurde in den darauf gerichteten Untersuchungen bei geringen Eisenmengen fast gar nichts und bei Zufuhr großer Mengen nur sehr wenig Eisen im Harn gefunden. Dagegen ging bei subcutaner und intravenöser Zufuhr sehr viel in den Harn über. Wie schon aus den vorangehenden Ausführungen abgeleitet werden kann, gehen Komplexverbindungen mit organisch gebundenem Eisen, wenn sie im Verdauungskanal nicht aufgeschlossen werden, nicht in den Harn über, da sie dann bei oraler Zufuhr nicht resorbiert werden. Ebenfalls geht intravenös zugeführtes Hämoglobin nicht in den Harn über. Die auch komplexe Verbindungen mit organisch gebundenem Eisen darstellenden Salze der Ferrocyanwasserstoffsäure verhalten sich ganz anders. Diese werden mit dem Harn ausgeschieden. *Lintzel* konnte bei Versuchspersonen bei oraler Zufuhr von Ferrocyankalium einen kleinen Teil im Urin wiederfinden, bei subcutaner Zufuhr über 90% und bei intravenöser Zufuhr die gesamte gegebene Eisenmenge. Bei pathologischen Zuständen scheint gelegentlich Eisen durch die Nieren ausgeschieden zu werden. Die Zahl der darüber vorliegenden Untersuchungen ist aber nicht sehr groß, und zum Teil widersprechen sich die Ergebnisse, so daß es unmöglich ist, irgend etwas Sicheres darüber auszusagen. Die anderen Untersuchungsergebnisse lassen auf den ersten Blick bestimmte Gesetzmäßigkeiten erkennen. Das Eisen, das dem Organismus in einer Form, die,

nach dem, was wir bisher gesehen haben, von dem Organismus verwertet werden kann, zugeführt wird, wird nicht ausgeschieden, sondern retiniert und zum Aufbau verwendet. So erklärt es sich auch sehr leicht, daß normalerweise kein Eisen im Urin gefunden wird, da eben unter den normalen physikalischen Verhältnissen Eisen nur oral zugeführt wird, das im Verdauungstrakt dann in die physiologische Form übergeführt und resorbiert und retiniert wird.

Nach diesen einleitenden Vorbemerkungen können wir uns jetzt den eigentlichen Bilanzversuchen zuwenden. In Ergänzung zu dem schon früher Gesagten möchten wir daher von vornherein bemerken, daß man den Ergebnissen aus solchen Versuchen mit größter Zurückhaltung gegenüber treten muß, und daß man sich nicht zu voreiligen Schlußfolgerungen verleiten lassen darf. Besondere Untersuchungen, die im vorigen Jahrhundert durchgeführt wurden, können nur mit größter Skepsis verwertet werden. *Kletzinsky* (1854) lehnte auf Grund seiner Befunde die Resorption anorganischer Eisenverbindungen ab. Die gesamte per os gegebene Eisenmenge fand er im Stuhl wieder. Im Gegensatz zu diesen Befunden kamen *Hamburger* (1878), *Heller* (1847), *Dietl* und *Heider* (1874) u. a. nach ihren Stuhlanalysen zu dem Ergebnis, daß anorganische Eisenverbindungen resorbiert würden. Ende des vorigen Jahrhunderts stand die ganze Eisenforschung unter der Autorität *Bunges* und ordnete sich der von ihm begründeten Lehre von der ausschließlichen Resorbierbarkeit sog. organischer Eisenverbindungen vollkommen unter. Versuchsergebnisse, die kaum im Sinne der *Bungeschen* Anschauung sprachen, wurden trotzdem so ausgelegt. Man tat zuweilen den Tatsachen direkt Zwang an, da von vornherein die Resorbierbarkeit dieser Verbindungen als feststehende Tatsache angenommen wurde. So widersprachen sich die Versuche *Schmiedebergs* mit seinem Ferratin zum Teil; das eine Mal konnte eine, wenn auch nur geringe Resorption nachgewiesen werden, das andere Mal war nichts resorbiert worden. Wenn man die Versuchsanordnung kritisch betrachtet, dann wird einem ein solches Ergebnis sofort klar. Auch darf man nie vergessen, daß in der damaligen Zeit der Methodik oft große Mängel anhafteten. So wurden die Hunde längere Zeit nur mit Milch gefüttert, erhielten dann häufig Abführmittel, und schließlich ließ man sie auch noch hungern, um den Darm möglichst eisenfrei zu bekommen. Dann wurde das Ferratin verabreicht, während man die Tiere weiter hungern ließ. Nach 2 Tagen wurden sie getötet und das im Magen-Darmkanal und in den Faeces enthaltene Eisen bestimmt. Die Differenz wurde als resorbiert angenommen. Man modifizierte dann später die Versuche etwas und paßte sie möglichst den normalen Verhältnissen an. Man gab nur noch selten Abführmittel und ließ die Tiere auch nicht mehr hungern. Ähnliche Versuche machten *Marfori* u. a. *Socin* verfütterte Eidotter an Hunde und glaubte, durch seine Versuche die Resorbierbarkeit der im Eidotter vorhandenen organischen Eisenverbindungen bewiesen zu haben. Bekanntlich hatte *Bunge* sein Hämatogen aus Eidotter dargestellt. Aus solchen und ähnlichen Untersuchungen wurden derartige weitreichende Schlüsse gezogen. Ganz abgesehen davon, daß die Versuchsdurchführung oft vollkommen unphysiologisch war, so waren auch die Differenzen, aus denen die Resorbierbarkeit gefolgert wurde, oft so gering, daß sie allein auf die Versuchsanordnung, auf Analysefehler usw. zurückgeführt werden konnten. Es war doch meistens vollkommen unmöglich, den Darminhalt restlos zu gewinnen, und wenn man

dann dabei noch die geringen gefundenen Differenzen betrachtet, dann verlieren derartige Versuche vollends ihre Beweiskraft. Bei einem Versuch *Socins* wurde sogar mehr Eisen im Kot gefunden, als gegeben worden war. Ebenfalls fand *Busch* in Selbstversuchen mit Eidotter, Hämoglobin, Hämatin und Hämogallol eine Mehrausscheidung. Weitere Untersuchungen schlossen sich an. Sehr interessant sind auch die Versuchsergebnisse *Cloettas*. Er verfütterte Hämin und Hämoglobin an Hunde und fand im Darminhalt das gesamte gegebene Eisen wieder. Daraus folgerte er, daß das Hämoglobineisen nicht resorbiert werden könnte; eine Ansicht, die mit unseren heutigen Kenntnissen übereinstimmt. *Aberhalden* hat sehr ausgedehnte Untersuchungen an Ratten, Kaninchen, Hunden und Katzen durchgeführt. Nach seinen Ergebnissen wird Ferrichlorid in der gleichen Weise wie das Hämoglobineisen resorbiert. Auch *Jaquet* negierte jeden Unterschied in der Resorption zwischen organischen und anorganischen Eisenverbindungen. Diese Ergebnisse einer Reihe von Bilanzversuchen, die im vorigen Jahrhundert und um die Wende des 20. Jahrhunderts gemacht wurden, bedürfen keiner weiteren Erläuterung. Auf die Schwierigkeiten wurde bereits wiederholt hingewiesen, und die Ergebnisse sind, wie wir gesehen haben, zum Teil so widersprechend, daß ihnen kaum ein praktischer Wert beigemessen werden kann. Zu einem Problem, das auch schon bei diesen Versuchen berührt wurde, muß aber noch ausführlich Stellung genommen werden. Die Frage einer möglichen Eisenausscheidung in den Magen-Darmkanal war bei den durchgeführten Untersuchungen kaum berücksichtigt worden. So haben aber *Socin* und *Busch*, worauf wir bereits hingewiesen haben, und soweit ihre Ergebnisse überhaupt verwertet werden können, mehr Eisen wiedergefunden, als sie gegeben hatten. Mit dieser Möglichkeit einer Aufnahme und Wiederausscheidung war die Beurteilung solcher Bilanzversuche noch schwieriger und problematischer geworden. Wie konnte man nun am besten der Lösung dieser Frage näherkommen? Einmal bestand die Möglichkeit, durch Umgehung des Magen-Darmkanals bei der Eisenaufnahme eine Ausscheidung auf diesem Wege überhaupt nachzuweisen. Darüber hinaus war es aber dringend erforderlich, sich ein Urteil über die Größe der Eisenausscheidung auf diesem Wege im Normalzustand zu verschaffen. Die Wege, die zur Klärung dieser Frage beschritten wurden, waren sehr verschieden, und die Ergebnisse sind daher auch in keiner Weise eindeutig. Eine positive Feststellung, daß Eisen in den Darm hinein zur Ausscheidung gelangt, mußte aber auch den größten Teil der Schlüsse, die aus Bilanzversuchen bisher gezogen worden waren, hinfällig machen. So hatte schon im Jahre 1850 *A. Mayer* bei seinen Untersuchungen festgestellt, daß parenteral zugeführtes Eisen nach kurzer Zeit fast vollständig im Kot wieder erscheint. Lange waren diese Ergebnisse in Vergessenheit geraten, und erst 1891 wurde diese ganze Frage wieder von *Gottlieb* aufgegriffen und systematisch bearbeitet. Er verwendete Hunde, die eine eisenarme, auf ihren Eisengehalt genau bestimmte Nahrung erhielten. Stuhl und Harn wurden auch während einer langen Vor- und Nachperiode auf ihren Eisengehalt hin genau untersucht. Der Hund erhielt dann 9 Tage lang 0,011 g Eisen in einer Lösung von Ferritartratnatrium subcutan injiziert. Fast die ganze so zu der Nahrung gegebene Eisenmenge wurde während und nach der eigentlichen Versuchsperiode im Kot wiedergefunden. Die Ausscheidung erfolgte sehr langsam und dauerte noch 19 Tage nach Beendigung

des eigentlichen Versuchs an. Mit solchen und ähnlichen Versuchen war aber nur die Möglichkeit einer Eisenausscheidung in den Darm erwiesen, aber noch nicht unbedingt die Ausscheidung von vielleicht gerade resorbiertem Eisen oder von körpereigenem Eisen. Man kann diesen Versuchen immer entgegenhalten, daß die parenterale Zufuhr nicht den normalen Verhältnissen entspricht. Es ist nun bei peroraler Eisengabe nicht möglich, den nichtresorbierten von dem wieder ausgeschiedenen Eisenanteil im Stuhl zu unterscheiden. Ebenfalls ist es auch nicht möglich, aus Stuhlanalysen bei normaler Kost irgendwelche Durchschnittszahlen zu gewinnen oder aus den dabei erhaltenen Werten Rückschlüsse auf die Wiederausscheidung zu ziehen, da der Eisengehalt des Stuhles vollkommen von der Nahrung abhängig ist. Diese Feststellung ist auch ein Beweis dafür, daß der evtl. ausgeschiedene körpereigene Eisenanteil normalerweise nicht sehr groß sein kann.

Sehr naheliegend war es, die Größe der eigentlichen Eisenausscheidung an hungernden Menschen oder Tieren zu bestimmen und auf diesem Wege das Eisenminimum festzustellen, d. h. diejenige Eisenmenge zu ermitteln, die der Organismus eigentlich zum Ersatz des ausgeschiedenen Eisens benötigt. Besonders aufschlußreich sind die Untersuchungen *Friedrich Müllers*, die an den Hungerkünstlern *Zetti* und *Breithaupt* durchgeführt wurden. Nach mehreren Tagen vollständigen Hungerns enthielt der Stuhl noch etwa 7–8 mg Eisen pro die. *F. Voit* bestimmte bei einem hungernden Hund von 17 kg Gewicht eine Ausscheidung von 9,9 mg täglich. *Fontès* und *Thivolle* fanden im Hungerkot einer 9,5 kg schweren Hündin durchschnittlich täglich 1,07 mg Eisen. Weitere Versuche mit ähnlichen Ergebnissen liegen in der Literatur vor. Aber auch diese befriedigten nicht. Es ließ sich manches dagegen einwenden, da der Hunger nicht als ein physiologischer Zustand angesehen werden kann und die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf normale Verhältnisse übertragen werden können. Man muß im Hungerzustand mit einer erhöhten Einschmelzung körpereigenen Gewebes rechnen und damit auch mit einem verstärkten Eisenanfall und einer evtl. vermehrten Ausscheidung. Man kann sich nun in diesem Zusammenhang sehr gut vorstellen, daß überschüssiges Eisen ausgeschieden wird. Nach dieser Erkenntnis mußte man versuchen, den Zerfall körpereigenen Materials durch eine ausreichende, aber sehr eisenarme Nahrung zu verhindern und zu versuchen, so das Eisenminimum zu bestimmen. *V. Wendt* konnte bei einer calorisch ausreichenden Nahrung mit einer eigentlichen Eisenzufuhr von nur 5 mg beim Menschen Eisengleichgewicht erzielen. Dasselbe versuchten *Fontès* und *Thivolle* beim Hund, aber nicht mit vollem Erfolg. Sie gaben ihre Werte mit gewissem Vorbehalt an. Ein 7,3 kg schwerer Hund erhielt mit der Nahrung nur täglich 0,03–0,05 mg Eisen und schied dabei im Mittel täglich 1,16 mg Eisen mit dem Kot aus. *Kobert* fand bei einem Menschen, bei dem durch die Anlegung eines Anus praeternaturalis der ganze Dickdarm ausgeschaltet worden war, in 11 Analysen eine durchschnittliche Eisenausscheidung im ganzen Dickdarm von 1,006 mg in 24 Stunden.

In jüngster Zeit wurde das ganze Problem von *Lintzel* neu aufgegriffen und bearbeitet. Er kam dabei zu bemerkenswerten Ergebnissen, die eine eingehende Darstellung erfordern. Von ihm wurde wieder der Bilanzversuch beim Menschen herangezogen und für umfangreiche experimentelle Untersuchungen und Schluß-

folgerungen in qualitativer und quantitativer Hinsicht benutzt. *Lintzel* konnte durch eine calorisch absolut ausreichende, aber sehr eisenarme Kost, bestehend aus Reis, Zucker, eisenfreier Butter, Eiereiweiß, Tee und Bier die Eisenausscheidung bei einer Aufnahme von nur 0,9 mg Eisen auf denselben Wert herunterdrücken und Eisengleichgewicht erzielen. Er glaubte daher die Schlußfolgerung ziehen zu können, daß der exogene normale Eisenstoffwechsel beim Menschen den Wert von 1 mg täglich nicht überschreitet. Nach diesem Ergebnis tritt beim Menschen bei normaler und ausreichender Nahrung ein Eisenverlust praktisch nicht ein. Die weiteren Versuche bestätigten dieses Ergebnis. Er konnte feststellen, daß der Organismus bei einer Nahrung mit konstantem Eisengehalt sehr schnell dieselbe Menge ausschied; so lag in einem mitgeteilten Versuch die zugeführte Eisenmenge zwischen 12 und 13 mg, und die Ausscheidung bewegte sich zwischen denselben Werten. Man muß danach folgern, daß die resorbierte Eisenmenge gerade das durch die Ausscheidung entstehende Defizit deckt. Wieviel im Einzelfall dabei resorbiert und wieviel ausgeschieden wird, läßt sich nicht bestimmen. Bei anderen Mengenverhältnissen wurde genau das gleiche Ergebnis erzielt. Der Organismus paßte sich sehr schnell hohen und niedrigen Eisenzufuhren an. In einem Versuch reduzierte er die tägliche Eisenzufuhr von 12,8 auf 2,7 mg. Nach 2 Tagen war der Körper bereits mit dieser kleinen Eisenmenge im Gleichgewicht, in einer Zeit also, in der die letzten Teile der eisenreicheren Nahrung den Körper in der Regel verlassen haben. Bei einem inneren, durch die Blutmauserung bedingten Eisenumsatz von etwa 40 mg Eisen täglich, auf den dieser durch die Untersuchung der Gallenfarbstoffausscheidung geschätzt wird, ist kaum anzunehmen, daß derartig kleine Eisenmengen resorbiert und in derselben Menge sofort wieder ausgeschieden werden. Viel wahrscheinlicher ist, daß dieses Eisen überhaupt nicht resorbiert wurde. *Lintzel* folgert aus diesen Beobachtungen, daß der exogene Eisenstoffwechsel des Erwachsenen verschwindend klein ist. Wurde eine eisenreiche Kost nur an einem Tage gegeben, dann wurde ein Ansatz von etwa 15 mg beobachtet. Durch Steigerung der Eisenzufuhr konnte diese Retentionsgröße nicht erhöht werden, die nach *Lintzel* für die Versuchsperson beinahe den Charakter einer Konstanten hat und das Retentionsvermögen bei einmaliger Zufuhr ausdrückt. In der Literatur liegen auch einige Beobachtungen über die Eisenausscheidung unter pathologischen Verhältnissen vor. Die Befunde widersprechen sich aber und können daher kaum im einen oder anderen Sinne ausgewertet werden. Sehr interessant sind die Ergebnisse von *Colasanti* und *Jacoangeli*, die den Stuhl Malariakranker untersuchten. Die Eisenausscheidung betrug durchschnittlich täglich 59 mg. Die Zunahme der Ausscheidung geht nach ihren Befunden der Schwere der Infektion, des Erythrocytenzerfalls und der Fiebersteigerung parallel. Bei gesunden Menschen fanden sie übrigens bei normaler, gleichbleibender Nahrung 4,2 mg Eisen täglich im Stuhl. Im Hungerzustand ging die Ausscheidung auf 3,1 mg zurück. *Queckenstedt* kam dagegen zu dem Ergebnis, daß man aus dem Eisengehalt des Stuhles keine Schlüsse auf die Größe des Erythrocytenzerfalls ziehen kann. Einige Autoren fanden nach Milzentfernung eine Erhöhung der Eisenausscheidung. Diese Befunde konnten von anderen wiederum nicht bestätigt werden. Überhaupt ist die Bedeutung der Milz für den Eisenhaushalt noch in keiner Weise geklärt.

Lintzel hat nun auch den Bilanzversuch zur Prüfung verschiedener Eisenpräparate auf ihre Resorbierbarkeit hin herangezogen und dabei die oben erwähnte Beobachtung verwertet, daß bei einmaliger großer Zufuhr etwa 15 mg retiniert werden. Er setzte die zu prüfende Eisenverbindung in einer Menge von 50 mg auf Eisen berechnet der Nahrung zu, und nach einer Reihe von Nachttagen, wenn wieder ein Gleichgewicht zwischen Einfuhr und Ausfuhr eingetreten war, wurde endgültig die retinierte Eisenmenge bestimmt. Es wurden bei einmaliger Zufuhr von 50 mg als Ferrosulfat und Ferrichlorid etwa 15 mg retiniert. Dasselbe Ergebnis hatte ein Versuch mit Ferrolactat. In Übereinstimmung mit den Befunden anderer Autoren wurden 50 mg Eisen in Form von frischem Rinderblut einmalig zugelegt, nicht retiniert. Innerhalb von 2 Tagen wurde das gesamte Hämoglobineisen wieder ausgeschieden. Wurde bei komplexen Eisenverbindungen die Ionisation durch gleichzeitige Zufuhr eines Überschusses der komplexbildenden Säuren bzw. ihrer Natriumsalze verhindert, wie z. B. Ferrocitrat und Natriumcitrat, oder Ferrilactat und Milchsäure, oder Ferrocitrat und Citronensäure, oder Ferrolactat und Natriumlactat, dann wurde die Retention stark gehemmt. Dafür genügten schon 2–5 g Milch- oder Citronensäure bzw. ihre Natriumsalze. Eine Steigerung der retinierten Eisenmenge über die Konstante von 15 mg hinaus war auch bei einer Zufuhr von 100–200 mg nicht möglich. Ebenfalls konnte bei einer mehrtägigen Darreichung einer großen Eisenmenge die retinierte Gesamtmenge nur auf 20–25 mg gesteigert werden. *Lintzel* folgerte aus diesen Beobachtungen, daß, da es kaum anzunehmen sei, daß der Organismus diese Mengen aufnehmen und sofort wieder ausscheiden würde, der Körper über einen Mechanismus verfügt, der die Eisenaufnahme reguliert und ihn vor einer Eisenüberschwemmung schützt. Selbstverständlich kann man in den meisten Fällen mit *Lintzel* annehmen, daß das Nichterscheinen von Eisen im Kot einer Resorption gleichzusetzen ist. Man darf aber nie außer acht lassen, daß z. B. durch eine eiweißfällende Wirkung der Ferrisalze und durch andere Momente Verzögerungen in der Resorption und auch in der Ausscheidung eintreten können, die sich nicht ohne weiteres im Bilanzversuch ausdrücken. Es ist daher nicht zulässig, aus dem Ausfall eines Bilanzversuches ohne weiteres auf eine unbedingt gute Resorbierbarkeit eines bestimmten Präparates zu schließen.

Auf eine andere Schwierigkeit in der Beurteilung von Bilanzversuchen, die vielleicht zum Verständnis so mancher bisher unverständlicher Versuchsergebnisse beitragen kann, wurde noch nicht hingewiesen. Wir wissen, daß der gesamte Eisenbestand des Menschen im Körper 3,5 bis höchstens 4,5 g beträgt. Wir müssen daher unbedingt annehmen, worauf *Lintzel* auch schon hingewiesen hat, daß der Organismus über einen Mechanismus verfügt, der ihn vor einer Eisenüberschwemmung schützt. Wir werden später noch einmal darauf in anderem Zusammenhang zurückkommen. Es ist daher sehr gut möglich, daß so mancher negative und nicht in erwartetem Sinne ausgefallene Bilanzversuch, besonders bei Verwendung großer Einzeldosen, auf diese Tatsache zurückzuführen ist. Der Organismus sperrt sich gegen eine weitere Eisenaufnahme. Wir müssen daher heute fordern, daß Bilanzversuche, besonders solche, die zum Nachweis des besonderen Wertes eines Eisenpräparates gemacht werden, nur dann beweisend sind, wenn vorher ein Eisenmangelzustand bei der Versuchs-

person bzw. bei dem Versuchstier nachgewiesen worden ist. Diese Überlegung vermissen wir bei vielen Versuchen. Am leichtesten wird man einen solchen Eisenmangelzustand durch Bestimmung des Hämoglobingehaltes nachweisen können. Diese Überlegungen gelten nicht nur für alle bisher geschilderten Untersuchungen, sondern auch für viele noch folgende. Diese Voraussetzungen erfüllen Untersuchungen, die von *Reimann* und *Fritsch* gemacht wurden. Sie führten ihre Versuche an 5 Patienten, die an einer Eisenmangelanämie litten, und außerdem an 2 Normalpersonen durch. Während des Versuchs wurde auch fortlaufend der Hämoglobingehalt bestimmt, also neben einer Eisenbilanz auch noch eine Blutbilanz aufgestellt. Die Versuchsdauer umfaßte eine ganze Reihe von Wochen. Die Patienten erhielten eine calorisch ausreichende, aber eisenarme Kost. Dabei war die Eisenausscheidung mit dem Stuhl konstant und betrug etwa 6–15 mg täglich. Für die Dauer von 8 bis zu 28 Tagen erhielten die Patienten dann täglich 100 mg Ferrochlorid. Nach der Eisenverabreichung stieg der Eisengehalt im Stuhl bei allen Versuchspersonen schnell an. Im Gegensatz zur Vorperiode war aber zwischen den Normalfällen und den anämischen Fällen ein wesentlicher Unterschied vorhanden. Bei den Normalpersonen wurden im Durchschnitt täglich 102,9 mg und 103,12 mg Eisen im Stuhl gefunden, während bei den Anämien nur 53,3, 59,9, 50,5 und 48,7 mg bestimmt wurden. Fall 5 schied trotz Beimengung von okkultem Blut im Stuhl nur 82,5 mg aus. Die Eisenausscheidung wurde danach noch weiter während einer mehrtägigen Nachperiode bestimmt, in der sie sehr rasch abnahm. Dies geschah, um eine evtl. Spätausscheidung auch noch zu erfassen. Die Anämien retinierten etwa 50% von dem gegebenen Eisen, während die Normalpersonen das ganze verabreichte Eisen wieder vollständig ausschieden. Durch Umrechnung aus der Zunahme des Hämoglobingehaltes wurde festgestellt, daß die Eisenretention erheblich größer war, als dem Hämoglobinzuwachs entsprach. Der „therapeutische Nutzeffekt“, unter dem sie das Verhältnis zwischen dem Eisengehalt des Gesamthämoglobinzuwachses und der verabfolgten Eisenmenge verstehen, betrug etwa 20%, während die „antianämische Nutzwirkung“, unter der sie das Verhältnis zwischen dem Hämoglobinzuwachs und der retinierten Eisenmenge ansahen, etwa 40% war. Aus diesem Versuchsergebnis mußte gefolgert werden, daß nur ein Teil des resorbierten Eisens dem Hämoglobinaufbau zugeführt wird. Sie schlossen weiter aus ihren Versuchen, daß der Anämische einen Eisenhunger habe und daß in solchen Fällen die Eisentherapie eine echte Substitutionstherapie ist. Der Normale befindet sich dagegen im Eisengleichgewicht und retiniert kein Eisen. Diese Versuchsergebnisse von *Reimann* und *Fritsch* deuten auf eine anderweitige Verwendung eines Teils des retinierten Eisens hin, das, wie aus ihren Ergebnissen hervorgeht, nicht im Hämoglobinzuwachs sichtbar wird. Man muß dabei evtl. auch an eine Einlagerung in die Depots denken. Zwangsläufig wird daher die Frage nach dem Eisengehalt der einzelnen Organe aufgeworfen, und es ist naheliegend zu versuchen, aus den dabei gewonnenen Zahlen quantitative Rückschlüsse auf die Resorption zu ziehen. Aber ein solches Unterfangen ist mit erheblichen Schwierigkeiten verknüpft. Man wird dagegen immer, und zwar mit Recht, einwenden können, daß man den Ausgangswert nicht genau gekannt hat und nur durch Vergleichszahlen auf seine ungefähre Höhe schließen kann. Unbedingte Voraussetzung ist, daß der Eisengehalt der untersuchten Organe

ziemlich konstant ist, und daß die Schwankungen nicht in den Bereich derjenigen vor und nach der Eisenzufuhr fallen. Auch könnte die Eisenablagerung in einem bestimmten Organ nur ein Zwischenstadium auf dem weiteren Transport des Eisens im Körper sein. Schon 1891 hat *Kunkel* diesen Versuchsweg beschritten. Er benutzte weiße Mäuse. Tiere des gleichen Wurfs wurden in 2 Gruppen geteilt, die die gleiche Nahrung erhielten; nur wurden der Nahrung für die eine Gruppe noch einige Tropfen Liquor Ferri oxychlorati beigemischt. Nach Beendigung des Versuchs wurden die Tiere durch Verbluten getötet, der ganze Verdauungstractus sorgfältig herauspräpariert, der übrige Körper verascht und das Eisen darin quantitativ bestimmt. Die Versuchsergebnisse waren absolut eindeutig. In den mit eisenhaltiger Nahrung gefütterten Mäusen wurde erheblich mehr Eisen gefunden als in den Kontrolltieren. So fand er beispielsweise bei einer Eisenmaus 0,0570 g Fe_2O_3 auf 100 g Körpersubstanz und bei der Kontrollmaus nur 0,0189 g Fe_2O_3 . Versuche an 2 jungen Hunden des gleichen Wurfs hatten dasselbe Ergebnis. Der eine erhielt Fleisch mit Eisen und der andere ohne Eisen. Interessanterweise wurde besonders in der Leber, deren Eisendepotfunktion bekannt ist, eine erhebliche Vermehrung des Eisengehaltes gefunden. Spätere, in ihrer Anordnung noch etwas verfeinerte Versuche von *Kunkel* und *Anselm* hatten ein noch deutlicheres Resultat. Wieder wurden 2 junge Hunde des gleichen Wurfs benutzt, die beide die gleiche Milchmenge erhielten, der eine nur mit Zusatz von Liquor ferri albuminati. Jede Woche wurde bei beiden Tieren ein Aderlaß gemacht. Dieser Eingriff wurde 7mal vorgenommen, und zwar so, daß jedes Tier die $2\frac{1}{2}$ fache Blutmenge verlor, die es bei Beginn des Versuchs besessen hatte. Eine Woche nach dem letzten Aderlaß wurden die Tiere getötet. In Blut, Leber, Milz, Niere und Rippen des mit Eisen gefütterten Tieres wurde erheblich mehr Eisen gefunden. Die Analysenergebnisse waren folgende:

	Hund A mit Eisen g Fe_2O_3	Hund B ohne Eisen g Fe_2O_3
Blut ausgespült enthält	0,0404	0,0252
Leber	0,0317	0,0043
Milz	0,0043	0,0013
Niere	0,0025	0,0014
Rippen	0,0011	0,0001

Andere Autoren, wie *Hall*, *Woltering* u. a., benutzten die gleiche Versuchsanordnung und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. *Lintzel* hat auf diese Weise auch verschiedene Eisenverbindungen auf ihre Resorption geprüft. Er verfütterte an junge Ratten, die alle die gleiche eisenfreie Kost erhielten, während der Dauer von 4–6 Wochen im ganzen 3 mg Eisen und bestimmte nach Abschluß des Versuchs den Gesamteisengehalt der Tiere. Dabei fand er, daß der stärkste Eisenansatz bei Verwendung von Ferrosulfat, Ferrochlorid und Ferri-chlorid erzielt wurde. Wurden Eisenlactat und Eisencitrat mit einem Überschuß von Natriumcitrat und Natriumlactat gegeben, dann war die Eisenspeicherung geringer, was auf die entionisierende Wirkung der mitgegebenen Salze der komplexbildenden Säuren zurückgeführt werden muß. Ebenso war die Eisenretention geringer bei Verwendung von Salat, Dotter und Fleisch.

Frisches Rinderblut verursachte keinen nachweisbaren Eisenansatz. *Starkenstein* und *Weden* bestimmten nach oraler Zufuhr verschiedener Eisenverbindungen den Eisengehalt des Blutes und den verschiedener Organe und konnten auf diesem Wege Rückschlüsse auf die Resorption aus dem Magen und Darm ziehen. Sie führten ihre Versuche an Kaninchen durch und fanden nach oraler Verabreichung von Ferrochlorid nach 2 Stunden eine Erhöhung des Eisengehaltes im Blut. Ebenfalls fanden sie nach 2 und 5 Stunden einen gleichbleibenden, auf etwa das Doppelte erhöhten Eisengehalt der Leber. Die Milz zeigte keine Eisenanreicherung. Bei oraler Zufuhr von Eisenzucker (*Ferrum oxydatum saccharatum*) erhöhte sich der Eisengehalt der Leber nach 2 und 5 Stunden sogar auf das Vierfache, während bei diesem Versuch in der Milz keine Erhöhung des Eisengehalts eintrat. Ebenfalls konnte keine Erhöhung des Eisengehalts im Blut nachgewiesen werden. Diese Erscheinung ist darauf zurückzuführen, daß der Eisenzucker als eine Ferriverbindung nur langsam resorbiert wird. Die in der Zeiteinheit ins Blut übertretenden geringen Eisenmengen werden sofort in der Leber abgelagert, so daß es nicht zu einer Erhöhung des Eisengehaltes des Blutes kommt. Den sehr ausführlichen Untersuchungen von *Starkenstein* und *Weden* entnehmen wir noch weiter, daß es nach oraler Zufuhr von Komplexverbindungen mit anorganisch gebundenem Eisen, wie Ferricitratnatrium, Ferrigluconatnatrium und Ferrilactatnatrium zu keiner Erhöhung des Eisengehaltes in der Leber und Milz kam. Von den 3 Verbindungen führte nur das Ferrilactatnatrium zu einer Erhöhung des Bluteisengehalts. Weiter prüften sie noch einige komplexe Eisenverbindungen mit organisch gebundenem Eisen. Das per os gegebene Hämoglobin führte zu keiner Erhöhung des Blut-, Leber- und Milzeisengehaltes. Aus diesen kurzen Andeutungen über die sehr umfangreichen Versuche von *Starkenstein* und *Weden* können wir entnehmen, daß die Ergebnisse im wesentlichen mit denen der schon dargestellten Untersuchungen übereinstimmen. Graduelle Unterschiede zwischen verschiedenen Eisenverbindungen konnten ebenfalls nachgewiesen werden.

5. Über den Ort der Eisenresorption und -ausscheidung.

In den vorangehenden Abschnitten haben wir die nach den physikalisch-chemischen Verhältnissen vorhandenen Möglichkeiten einer Eisenresorption im Magen-Darmkanal zur Darstellung gebracht. Durch die Aufstellung von Eisenbilanzen konnte die Resorption, die schon rein aus biologischen Gründen gefordert werden mußte, bewiesen werden. Auf diese Weise ließ sich aber eine genaue Kenntnis über den Ort der Eisenresorption nur schwer gewinnen. Da in dieser Hinsicht Versuchsarrangements, die das Eisen am Ort der Aufnahme bzw. Ausscheidung nachweisen würden, mehr Erfolg versprachen, so wandte man sich zur Klärung dieser Fragen mikrochemischen Methoden des Eisennachweises zu. Gleichzeitig war es aber auch möglich, in dieser Weise einen Beitrag zur Frage der Eisenresorption selbst zu erbringen. Wir finden in der Literatur eine Reihe von Arbeiten, die sich dieser Methode zur Klärung strittiger Fragen bedienen. Man darf sich aber von einer solchen Methode nicht zuviel versprechen und muß ihre Grenzen genau beachten.

Wir haben schon darauf hingewiesen, daß *A. Mayer* als erster im Jahre 1850 nachwies, daß ein Teil des parenteral gegebenen Eisens in den Darm hinein aus-

geschieden werden kann. Nach intravenöser Zufuhr von Ferrum lacticum und Ferrum sulfuricum fand er, daß sich der Darminhalt nach Zusatz von Ammoniumsulfid schwarz färbte. Mit dieser Versuchsanordnung war zum erstenmal eine chemische Reaktion zum Eisennachweis im Gewebe benutzt worden und der Anstoß für eine ganze Reihe ähnlicher Versuche gegeben worden. Einige Jahre später wurde von *Grohé* die Berliner Blau-Reaktion, die Kaliumferrocyanid-Salzsäure-Reaktion, für denselben Zweck eingeführt. Besonders *Quincke* hat sich mit seinen Mitarbeitern dieser Reaktion bei seinen Eisenarbeiten bedient. *Hochhaus* und *Quincke* haben in sehr umfangreichen Untersuchungen die Eisenaufnahme und -ausscheidung geprüft. Sie benutzten bei ihren Versuchen Mäuse, die mit geriebenem Schweizerkäse ernährt wurden. An den Versuchstagen wurden der Nahrung Ferratin, Carniferrin, Eisenoxydpepton und Eisenhydroxyd zugesetzt. Bei der histochemischen Untersuchung fanden sie regelmäßig innerhalb der Schleimhautepithelien des Duodenums mit der Schwefelammonreaktion eine Häufung von sich schwarz färbenden Körnchen. Diese waren besonders dicht in der Nähe der Oberfläche. Bisweilen war auch das Zottenstroma verfärbt, oder es fanden sich dort auch gefärbte Körnchen. Im Magen wurden nur in der Submucosa kleinere Herde von eisenhaltigen Zellen gefunden, und im übrigen Dünndarm fand sich kein Eisen. Im oberen Dickdarm war wieder eine ausgesprochene Reaktion vorhanden. Hier zeigten die fixen und die Wanderzellen eine körnige und diffuse Reaktion. Diese diffuse Verfärbung war besonders in der Submucosa nachzuweisen, die Epithelien dagegen zeigten nur selten eine Reaktion. Sobald das Eisen in der Nahrung weggelassen wurde, war die Reaktion sofort geringer und nach 2 weiteren Tagen überhaupt nicht mehr nachzuweisen. Bei Hunden konnten sie mit dieser Versuchsanordnung nie Eisen nachweisen, dagegen wurden bei Verwendung von Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen ungefähr die gleichen Befunde erhoben. Aus ihren Untersuchungen folgerten sie, daß das Eisen im Duodenum resorbiert und im Coecum und Dickdarm ausgeschieden würde und daß die Resorption in gelöster Form erfolge. Nach Durchdringung des Grenzsaums der Epithelzellen werde das Eisen dann in körniger Form niedergeschlagen. *Hall* glaubte mit der mikrochemischen Methode auch eine Resorption im Jejunum nachgewiesen zu haben. Von *Abderhalden* wurden sehr umfangreiche Versuche unter Verwendung der Schwefelammonreaktion gemacht. Er untersuchte in mehreren Versuchsreihen an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Katzen anorganische Eisensalze, Normalnahrung mit Nahrungseisen in fester organischer Bindung und Hämoglobineisen. Möglichst wenig Eisen wurde gegeben, um den physiologischen Verhältnissen nahezukommen. Auch *Abderhalden* kam zu dem Ergebnis, daß das Eisen vorwiegend im Duodenum resorbiert wird. Aus seinen Ergebnissen mußte aber auch entnommen werden, daß auch das Hämoglobin in derselben Weise resorbiert wird; allerdings bestanden in quantitativer Hinsicht Unterschiede. Bemerkenswert ist noch, daß er auch im Magen und in den übrigen Teilen des Dünndarms nach Zufuhr der Eisenverbindungen eine diffuse grüne Färbung fand. Zahlreiche weitere Arbeiten über dasselbe Gebiet liegen vor, deren Ergebnisse zum Teil nicht miteinander übereinstimmen. Manche Autoren halten nur das Vorkommen körniger Niederschläge für beweisend, während andere auch diffuse Verfärbungen zum Beweis als ausreichend ansehen. Vielfach wurden auch die gegebene Eisenmenge und die

Eisenbindung nicht genügend berücksichtigt. Gerade die letztere spielt in quantitativer und zeitlicher Hinsicht eine große Rolle. Es ist selbstverständlich, daß manche Eisenverbindung, die erst aufgeschlossen werden muß, nicht in derselben Zeit in der gleichen Menge resorbiert werden kann. *Tartakowsky* hat diesen Verhältnissen und Schwierigkeiten besondere Beachtung geschenkt. Er fand zwischen den Tieren, die mit gewöhnlicher Nahrung ernährt worden waren, und denen, die zusätzlich ein Eisenpräparat bekommen hatten, nur quantitative Unterschiede. Die Art der Reaktion war in jedem Fall die gleiche. Nach ihm ist gerade die diffuse Reaktion besonders wichtig. Er sieht sie als Ausdruck des Resorptionsvorganges an, und sie erschien ihm als Beweis dafür, daß das Eisen die Zotten im gelösten Zustand durchdringt und dabei von den Zellen aufgenommen wird und bis zum Zentralkanal gelangt. Diese diffuse Verfärbung fand er im Duodenum, im ganzen Dünndarm, besonders deutlich im Dickdarm und auch im Magen, wo sie aber meistens nur bei mikroskopischer Betrachtung nachgewiesen werden konnte. Auf Grund seiner Beobachtungen glaubte er, daß auch im Dickdarm eine Eisenresorption erfolge und nicht nur eine -ausscheidung. Von *G. Wallbach* wurde in neuerer Zeit diese Versuchsanordnung zum Nachweis einer Eisenresorption wieder aufgegriffen. In normalem eisenfreiem Zustand konnte er bei weißen Mäusen im Bereich des Magen-Darmkanals keine Eisenreaktion nachweisen. Während der Versuchszeit erhielten die Tiere 8 Tage lang 0,2 g des betreffenden Eisenpräparates in Brot, das mit Wasser aufgeweicht worden war. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Tiere getötet. Er untersuchte in dieser Weise Ferrum reductum, Ferrichlorid, Ferrum citricum, Ferrum lacticum, Eisenzucker, Eisentropfen und Hämoglobin. Positive Befunde konnte er, allerdings in sehr verschiedenem Ausmaß, bei allen Präparaten erheben. Diese bestanden in einer diffusen und körnigen Eisenablagerung in den Epithelzellen der Zottenspitzen mit Beteiligung der Stromazellen, die aber nicht immer nachzuweisen war. Im Dickdarm wurden im wesentlichen diffuse Eisenablagerungen in den obersten Drüsenepithelzellen gefunden. Andere Befunde waren nur sehr selten zu erheben. Ziemlich häufig fand er auch Eisenablagerungen in den Epithelzellen der Magenschleimhaut. Nach *Wallbach* waren deutlich qualitative Unterschiede in der Eisenablagerung vorhanden, die von ihm auf die verschiedenen Eigenschaften der einzelnen Eisenpräparate zurückgeführt wurden, für die aber auch die Menge des wirklich gegebenen Eisens als wesentlich mitbestimmend angesehen werden muß. Er gab den Tieren 0,2 g von jedem Eisenpräparat ohne Rücksicht auf dessen wirklichen Eisengehalt, so daß die Befunde nur schwer miteinander verglichen werden können. Erwähnt werden muß aber doch, daß auch hier wieder das Hämoglobin nur eine geringe Reaktion gab, was mit fast allen bisherigen Befunden übereinstimmt.

Alle diese Untersuchungen, die sich der histo-mikro-chemischen Methode bedienen, sind in ihren Ergebnissen ziemlich gleichlautend. Vor einer Überschätzung muß aber gewarnt werden. Es kann sich dabei auch zum Teil um Phagozytose oder Adsorptionsvorgänge gehandelt haben. *Wallbach* wies auch darauf hin, daß Eiweißbauprodukte die Eisenablagerungen fördern und hemmen können und daß dabei auch die Art der Eisenverbindungen eine Rolle spielt. Eine Bewertung der einzelnen Eisenpräparate hinsichtlich ihrer Resorbierbarkeit ist mit dieser Methode nur sehr schwer möglich. Auch ist es nur mit äußerster Vor-

sicht möglich, etwas über den Ausscheidungsort für Eisen auszusagen. Wir haben gesehen, daß die Befunde in dieser Hinsicht auch von den einzelnen Autoren recht verschieden beurteilt werden. Ein Beweis dafür, daß die im Dickdarm gefundenen Ablagerungen wirklich auf eine Eisenausscheidung zurückzuführen sind, wird so auch kaum zu erbringen sein. Dasselbe gilt auch für die Bemühungen, in dieser Weise den weiteren Weg des Eisens zu verfolgen, um festzustellen, in welcher Weise das Eisen ins Blut übertritt. Nach *Macallum* erfolgt der Weitertransport aus den Zotten durch das Blut. Andere, wie *Tartakowsky*, *Abderhalden* und *Gaule*, dachten mehr an eine Fortführung auf dem Lymphwege, da sie auch die Lymphwege und mesenterialen Lymphdrüsen eisenhaltig gefunden hatten. Von einigen Autoren wurde auch eine Beteiligung der Leukocyten sowohl an der Eisenresorption wie auch am Weitertransport angenommen. *Franz Müller* hat in überzeugenden Versuchen an Katzen den Nachweis erbracht, daß das Eisen direkt auf dem Blutweg abtransportiert wird. Er legte den Tieren eine Ductus thoracicus-Fistel an und konnte in der ausfließenden Lymphe weder bei normaler Ernährung noch bei Zufuhr von Eisen das Metall nachweisen. Eine Speicherung in verschiedenen Organen, vor allem in der Leber, war trotzdem eingetreten. Nach allem, was wir heute über den Eisentransport auch mit Hilfe anderer Methoden wissen, auf die wir später noch zurückkommen werden, gelangt das Eisen sofort nach der Resorption ins Blut und wird auf diesem Wege den einzelnen Organen zugeführt.

Die bisherigen Autoren verlegen die Eisenausscheidung übereinstimmend in den Dickdarm. Nach anderen Arbeiten, besonders solchen, bei denen das Eisen parenteral zugeführt wurde, konnte man den Schluß ziehen, daß der ganze Darm sowohl als Resorptions- als auch als Ausscheidungsorgan dient. Wieder andere sprechen nicht dafür, daß der Dickdarm die Hauptausscheidungsstätte ist. *Dhéré* fand sogar auch immer im Magensaft des Hundes Eisen, das auf diesem Wege ausgeschieden worden war. Nach *Friedrich Müller*, *Zweifel* und besonders nach den Untersuchungen von *H. Scherf* und *M. B. Schmidt* ist das Meconium ebenfalls eisenhaltig. Danach muß angenommen werden, daß auch schon intrauterin eine Eisenausscheidung stattfindet. Wir haben im vorangehenden nicht alle Arbeiten, die sich mit dieser Frage befassen, aufgeführt. Nach allen Untersuchungen dürfte es aber wohl als sicher anzusehen sein, daß auch im normalen Zustand immer eine gewisse Menge Eisen, wenn auch wahrscheinlich nicht sehr viel, zur Ausscheidung gelangt.

Bei den erheblichen Gallenmengen, die täglich produziert und in den Darm hinein ausgeschieden werden, und besonders auch bei der Bedeutung, die die Leber nachgewiesenermaßen als Depotorgan für das Eisen hat, wäre es sehr nahelegend anzunehmen, daß der Körper den relativ einfachen Weg über die Galle benutzen würde, um das überflüssige Eisen zu eliminieren. In der Literatur liegen eine ganze Reihe von Arbeiten vor, die sich mit dieser Frage befassen. Die von den einzelnen Autoren in der Galle gefundenen Eisenmengen schwanken sehr stark. Nach *Kunkel* scheidet ein Hund mit vollständiger Gallenfistel in 100 ccm Galle 3,6–9,3 mg Eisen aus und in 24 Stunden 4–6 mg. *Minkowski* und *Baserin* fanden in der Hundegalle 1–3 mg Eisen in 8 Stunden je nach der Größe des Tieres. Sie kamen ebenso wie *Kunkel* zu dem Ergebnis, daß die Eisenausscheidung nicht mit der Gallenfarbstoffausscheidung parallel geht. Bei der Auf-

spaltung des Hämatins und Bildung des Gallenfarbstoffes würde ein eisenhaltiger Rest größtenteils zurückgehalten, während der Farbstoff ausgeschieden würde. Die Ausscheidung hängt nach *Novi* von der Nahrung und von der Zeit nach der letzten Fütterung ab. Dagegen fand *Dastre* keinen Zusammenhang mit der Nahrung. Bei konstanter Nahrung schwankte die Ausscheidung sehr stark. Er glaubt daher, daß die Ausscheidung von blutbildenden und -zersetzenden Faktoren abhängig sei. *Anselm* bestimmte bei einem Gallenfistelhund bei gleichbleibender Nahrung in 12 Stunden nur durchschnittlich 0,38 mg Eisen. *Voit* fand in der Galle ebenfalls nur wenig Eisen. Dieses wurde mit dem Stuhl nicht ausgeschieden. Bei vergleichenden Untersuchungen konnte er feststellen, daß 1 qm eines abgetundenen Darmstückes ebensoviel Eisen lieferte wie 1 qm des ganzen Darmes, in den sich die Galle und der Pankreassaft ergießen konnten. Zahlreiche Untersuchungen liegen auch darüber vor, ob durch Eisengaben per os oder parenteral eine Beeinflussung der Eisenausscheidung mit der Galle möglich ist. Die Ergebnisse sind auch hier wieder wechselnd und durchaus nicht eindeutig. Eine gewisse Abhängigkeit von den verschiedenen Eisenverbindungen scheint vorhanden zu sein. *Glaevecke* fand nach Injektion von Ferro- und Ferriverbindungen 4—6 Stunden später eine Vermehrung des Eisengehaltes der Galle. *Novi* konnte nach subcutaner Injektion keine Vermehrung der Eisenausscheidung erzielen. Die Verfütterung von Ferrocyanat und Ferrichlorid steigerte ebenfalls nicht die Ausscheidung, dagegen trat nach Zufuhr von Ferricitrat und Ferrisaccharat eine beträchtliche Ausscheidungssteigerung ein. Nach *Anselm* tritt nach subcutaner und oraler Zufuhr organischer und anorganischer Eisenverbindungen keine Vermehrung der Eisenausscheidung mit der Galle ein. *Brugsch* und *Irgler* haben sich sehr eingehend mit dem Problem der Eisenausscheidung in der Galle beschäftigt. Im Gegensatz zu allen bisherigen Ergebnissen kommt nach ihren Untersuchungen der Eisenausscheidung mit der Galle eine erhebliche Bedeutung für den Eisenhaushalt zu. Bei einem Hund fanden sie in der in 24 Stunden durch eine Gallenfistel ausgeschiedenen Galle 5—12,4 mg Eisen. Sowohl bei voller Nahrung wie auch im Hunger bestimmten sie 2—3 mg% Eisen und errechneten Tagesausscheidungen von 4—7 mg. Sie fanden ein Verhältnis von Bilirubin zu Eisen von etwa 10:1, aus dem sie folgerten, daß aus einem Molkül Hämatin ein Molkül Bilirubin und ein Atom Eisen entstehen. Die täglich ausgeschiedene Menge konnte sogar durch Injektion von Atophan auf 20 mg gesteigert werden. Unterbanden sie den Choledochus, dann sank entsprechend diesen Ergebnissen die Eisenausscheidung mit dem Stuhl von 30 auf 19 mg ab. Durch Vergiftung mit Toluylendiamin konnten sie die Leber so schädigen, daß die Eisenausscheidung trotz der Steigerung des Blutzerfalls auf 20—40% des normalen Wertes absank. Durch intravenöse Injektion von Ferrosulfat in einer Menge von nicht mehr als 1 mg pro kg Körpergewicht wurde die Eisenausscheidung gesteigert, so daß ungefähr ein Drittel des zugeführten Eisens in 24 Stunden ausgeschieden wurde. Trotzdem wurde das Verhältnis von Bilirubin zu Eisen in der Galle nicht verändert, und ebenfalls wurde die Gallenmenge nicht vermehrt. Wurde Eisen per os gegeben, dann trat keine erhöhte Eisenausscheidung durch die Galle ein. Diese Ergebnisse gaben wieder den Anstoß für eine Reihe weiterer Untersuchungen. *Henriques* und *Roland* konnten die Eisenausscheidung in der Galle beim Hund durch intravenöse Injektion

verschiedener Eisenverbindungen beeinflussen. Sie beobachteten einen Patienten mit Choledochusfistel, der täglich 235—720 ccm Galle ausschied und dabei eine Eisenmenge von 0,4—0,5 mg. *Dominici* bestimmte den Eisengehalt der Blasen- und Lebergalle von 46 gesunden und kranken Menschen, die durch Duodenalsondierung gewonnen worden war. Er fand auf diese Weise Werte von 0,04—0,31 mg% für die Lebergalle und 0,059—0,38 mg% für die Blasengalle. Die Blasengalle ergab meistens höhere Eisenwerte. Er konnte keinen Unterschied zwischen Normalfällen und Krankheiten mit gesteigertem Blutzerfall und erhöhtem Pigmentgehalt feststellen. Er lehnte auf Grund seiner Ergebnisse das Bestehen einer festen Beziehung zwischen Bilirubin und Eisengehalt, die *Brugsch* und *Irger* glaubten gefunden zu haben, ab. Täglich müßten dann mit der Galle etwa 43 mg Eisen ausgeschieden werden, wenn das gesamte dem Blut entstammende Eisen in der Galle erscheinen würde. Eine solche Menge wird aber nicht annähernd ausgeschieden. Auch konnte er bei Blutkrankheiten, wie z. B. beim hämolytischen Ikterus, keine Erhöhung der Eisenmenge in der Galle feststellen. Er schließt aus seinen Untersuchungen, daß der Eisenausscheidung mit der Galle keine Bedeutung zukomme, und daß das im Stuhl erscheinende Eisen in den unteren Darmabschnitten ausgeschieden werde. In neuerer Zeit finden wir in der Literatur systematische Untersuchungen von *Stransky* (1931) über die Gallensekretion. Er konnte feststellen, daß die Ableitung der Galle nach außen bei den Fistelversuchen eine erhebliche Fehlerquelle darstellt. Einmal wird dadurch der physiologische Leber-Darm-Leber-Kreislauf der Galle unterbrochen, und außerdem übt die Galle vom Duodenum einen Reiz auf die Gallensekretion aus, der natürlich bei einer solchen Versuchsanordnung verloren geht. Die Gallenmenge nimmt ab, und ebenfalls geht die Ausscheidung gelöster Stoffe zurück. Mit dieser Beobachtung wurden alle früheren Untersuchungsergebnisse mehr oder weniger in Frage gestellt. *Stransky* konnte nun den Nachweis erbringen, daß durch Infusion von Decholin in das Duodenum die entzogene Galle ersetzt werden kann. Die von ihm bei Kaninchen und Hunden in der Galle gefundenen Eisenmengen waren sehr gering. Bei 9 gesunden Kaninchen fand er 0,09—0,18 mg% Eisen, durchschnittlich 0,13 mg%. Der Eisengehalt der Galle scheint danach großen individuellen Schwankungen zu unterliegen. Bei seinen 9 Analysen (9 Tieren) betrug der höchste gefundene Wert mit 0,18 mg% Eisen gerade 100% mehr als der kleinste mit 0,09 mg%. Bei dauernder Infusion von Decholin blieb die Sekretion der Gallenmenge und der gelösten Stoffe gleich. Steigerte er die gegebene Decholinmenge durch vermehrte intraduodenale Infusion oder noch durch intravenöse Injektion, dann stiegen sowohl die Gallenmenge wie auch die Eisenmenge, und die Konzentration sank nicht oder nur unwesentlich ab. Er untersuchte auch die Eisenausscheidung nach intravenöser Injektion von verschiedenen Eisenverbindungen, sowohl von einfachen anorganischen wie auch von komplexen Eisensalzen. Dabei ergab sich, daß die Eisensekretion mit der Galle durch diese Salze nicht oder nur wenig erhöht wurde.

Aus der großen Zahl der vorliegenden Untersuchungen, die sich zum Teil in manchen Punkten widersprechen, können wir aber doch zusammenfassend sagen, daß der Eisenausscheidung mit der Galle normalerweise keine Bedeutung zukommt. Wenn auch von einzelnen Autoren zum Teil recht erhebliche Eisen-

mengen in der Galle gefunden wurden, so wurde eine Beeinflussung der endgültig mit dem Stuhl ausgeschiedenen und dem Körper damit verlorengehenden Eisenmenge doch in keiner Form nachgewiesen. Es ist wohl mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die so von der Leber ausgeschiedene Eisenmenge, ebenso wie das Urobilinogen wieder im Darm resorbiert und so dem Organismus wieder zugeführt wird. Diese Annahme steht in Übereinstimmung mit genau messenden Bilanzversuchen. So hatte, wie wir gesehen haben, *Lintzel* nachgewiesen, daß mit nur 0,9 mg Eisen am Tag Eisengleichgewicht erzielt werden konnte. Würden die in der Galle enthaltenen Eisenmengen dem Organismus verloren gehen, dann müßte der tägliche Eisenbedarf wesentlich höher veranschlagt werden. So interessant daher auch das Vorhandensein von Eisen in der Galle vom theoretisch-physiologischen Standpunkt aus ist, so ist diese Tatsache normalerweise für die Eisenbilanz des Organismus ohne jede praktische Bedeutung.

6. Pharmakologische Eisenwirkungen als Resorptionsbeweis.

Durch die Beobachtung und genaue Verfolgung pharmakologischer Eisenwirkungen ist uns eine weitere Möglichkeit gegeben, Rückschlüsse auf eine stattgefundene Resorption zu ziehen. Gerade auf diesem Gebiet sind Fehldeutungen sehr leicht möglich, und nur eine strenge Kritik der beobachteten Wirkungen kann uns vor falschen Schlußfolgerungen bewahren. Auch hier müssen die Bindungsarten und die Oxydationsstufe des Eisens berücksichtigt werden. Zum quantitativen Vergleich des Wirkungswertes verschiedener Eisenverbindungen ist die Anwendung äquivalenter Mengen erforderlich; die absoluten Gewichtswerte genügen nicht. Die individuellen Unterschiede in der Giftempfindlichkeit einzelner Versuchstiere, die die Aufstellung größerer Versuchserien verlangt, müssen ebenfalls berücksichtigt werden. Auch muß daran gedacht werden, daß eine pharmakologische Wirkung nicht sofort in Erscheinung zu treten braucht, sondern sich in einer Beeinflussung eines Organs äußern kann, die erst durch eine Änderung des Ablaufs nachfolgender Reize sichtbar wird. Beachtet werden muß, daß die zur Beobachtung kommende brechenerregende Wirkung mancher Eisensalze nicht auf einen resorptiven Vorgang mit Einwirkung auf das Brechzentrum zurückzuführen ist, sondern auf einer Reizung sensibler Nerven in der Magenschleimhaut beruht und daher für unsere Betrachtungen nicht herangezogen werden kann.

Viele Beobachtungen über eine pharmakologische resorptive Einwirkung, die in der Literatur vorliegen, sind in ihren Angaben zu ungenau und können daher nicht verwertet werden. Es ist dabei oft nicht klar, ob die beobachtete Wirkung wirklich auf das Eisen zurückgeführt werden kann, oder ob sie auf bestimmten physikalisch-chemischen Eigenschaften der angewandten Verbindungen beruht. Viele der in der Literatur niedergelegten Eisenwirkungen haben mit dem Eisen an sich überhaupt nichts zu tun. Ebenso fehlen oft nähere Angaben über die verabreichte Verbindung. Weiter muß die eiweißfällende Wirkung der Ferrionen berücksichtigt und evtl. ausgeschaltet werden. Die vielbeachteten Versuche von *Meyer* und *Williams* aus den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts haben wir bereits schon erwähnt. Sie injizierten Kaninchen, Katzen und Hunden eine schwach alkalische Lösung von weinsaurem Eisenoxynatrium,

das in 2—20proz. Lösung gegeben wurde, intravenös und Fröschen dieselbe Verbindung unter die Haut. Die Tiere gingen unter Vergiftungserscheinungen nach einer nicht nur von Tierart zu Tierart, sondern auch von Tier zu Tier verschiedenen Dosis zugrunde. Die individuelle Giftempfindlichkeit wurde also schon von diesen Autoren festgestellt. Im Vordergrund der beobachteten Giftwirkungen standen Darmerscheinungen und eine zentrale Lähmung. Oral konnten sie mit der gleichen Eisenverbindung bei einer kleinen Hündin keine Vergiftungserscheinungen beobachten. Wir haben diese Versuche von *Meyer* und *Williams* nur wegen ihrer historischen Bedeutung und wegen ihrer immer wiederkehrenden Erwähnung und der häufigen Bezugnahme auf sie angeführt. Man hat sogar später aus ihnen ganz allgemein die Folgerung gezogen, daß parenteral gegebene Eisenverbindungen stark toxisch und oral gegebene pharmakologisch vollkommen wirkungslos seien. Uns interessieren im Rahmen dieser Arbeit aber nur eingehende Untersuchungen über eine pharmakologische Wirkung von Eisenverbindungen vom Magen und Darm aus, um auf diese Weise Rückschlüsse auf eine erfolgte Resorption ziehen zu können.

Starkenstein und Mitarbeiter haben in sehr umfangreichen Untersuchungen die einzelnen Eisenverbindungen pharmakologisch geprüft. Sie haben sich dabei bemüht, möglichst alle bekannten Fehlerquellen auszuschließen und zu einem klaren Wirkungsbild der Eisenverbindungen zu kommen. Für uns ist nur der Teil ihrer Arbeiten von Bedeutung, der sich auf die Wirkung bei oraler Verabreichung bezieht. Sie konnten in dieser Weise bei verschiedenen Tieren erhebliche toxische Erscheinungen bis zum tödlichen Ausgang hervorrufen. Nach oraler Verabfolgung bestimmter Mengen einfacher Ferrosalze traten bei Fröschen eine zentrale und periphere Lähmung des gesamten somatischen motorischen Apparates und schließlich der tödliche Ausgang ein. Bei Kaninchen wurden schlafartige Zustände, tonisch-klonische Krämpfe und Tod beobachtet. Das Vergiftungsbild bei Ratten entsprach diesem vollkommen. Nach Pylorusunterbindung mit eventueller intraduodenaler Injektion konnte bei Fröschen gezeigt werden, daß die Resorption sowohl allein vom Magen wie auch allein vom Darm aus eintritt. Ebenfalls traten bei Kaninchen und Ratten nach Pylorusunterbindung allein vom Magen aus toxische Erscheinungen mit tödlichem Ausgang auf. Nach rectaler Einführung wurden bei Kaninchen und Ratten sehr schnell schwere toxische Erscheinungen beobachtet. Ferrochlorid wie auch Ferrosulfat wirkten rectal schneller und stärker als peroral. Es zeigte sich bei weiteren Untersuchungen, daß für die Toxizität der Ferrosalze auch das Anion von erheblicher Bedeutung ist. So wirkte Ferrochlorid schon in erheblich kleineren Dosen als Ferrosulfat stark toxisch. Diese Unterschiede müssen mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Lipidlöslichkeit des Chlorids zurückgeführt werden. Bei Hunden kamen nach oraler Verabreichung von Ferrosalzen keine resorptiven Erscheinungen zur Beobachtung.

Beim Studium der Ferriverbindungen ergaben sich manche Schwierigkeiten, da Ferriionen Eiweiß fällen und damit eine Ätzwirkung ausüben. Bei Verwendung von Ferrichlorid bei Ratten und Fröschen wurden resorptive Wirkungen nicht beobachtet, sondern nur Ätzwirkungen im Magen-Darmkanal. Bei Anwendung kolloider Ferriverbindungen, wie *Ferrum oxydatum saccharatum*, *Ferrum hydroxydatum dialysatum* u. a., die nicht dissoziiert sind und daher keine freien

Ferriionen abspalten und nicht ätzend wirken, traten ebenfalls keine pharmakologischen resorptiven Wirkungen auf. Die Unwirksamkeit der Ferrisalze ist aber nicht auf eine Nichtresorption zurückzuführen, da in den Organen der Tiere mit der Schwefelammonprobe eine stärkere Schwärzung als bei unbehandelten Tieren auftrat. Auch ist, wie wir bereits gesehen haben, die Resorption der Ferrisalze durch teilweise Umwandlung in Ferrochlorid möglich.

Starkenstein hat ebenfalls die komplexen Verbindungen mit anorganisch gebundenem Eisen auf ihre Toxizität untersucht. Er konnte im Gegensatz zu *Meyer* und *Williams* auch bei oraler Anwendung großer Dosen solcher komplexen Eisensalze bei Kaninchen und Ratten pharmakologische Wirkungen bis zum tödlichen Ausgang hervorrufen. Auch rectal traten Vergiftungserscheinungen und Tod auf. Oral waren diese Verbindungen bei Hunden völlig unwirksam. Er prüfte Ferrocitrat, Ferricitrat und Ferricitratnatrium. Aus seinen Tabellen ist zu entnehmen, daß die Menge, die per os den Tod hervorruft, hundertmal größer ist als jene, die subcutan erforderlich ist, um den gleichen Effekt zu erzielen. Zum Vergleich sei hier angeführt, daß die Toxizität bei den einfachen anorganischen Ferroverbindungen zwischen parenteraler und enteraler Verabreichung sich wie 1 : 5 bis 1 : 10 verhält, entgegen einem Verhältnis von 1 : 100 bei den komplexen Verbindungen mit anorganischer Eisenbindung. Diese Unterschiede können nur durch das verschiedene Schicksal der Verbindungen am Applikationsort erklärt werden. Die komplexen Verbindungen mit organisch gebundenem Eisen sind dagegen pharmakologisch völlig unwirksam, was in Übereinstimmung mit allen bisherigen Untersuchungen steht.

In neuerer Zeit haben *Eichholtz* und Mitarbeiter die katalytische Wirkung des Eisens im lebenden Organismus studiert. Sie glauben, daß das Eisen, auch ohne daß es in komplizierter Bindung in einem Ferment oder im Hämoglobin vorliegt, im Körper katalytische Fähigkeiten entwickelt. Von *Eichholtz* und *Ortega* wurde das katalytische System Eisen II—Pyrogalloldisulfosäure, mit dem die katalytischen Eigenschaften des Eisenmoleküls im Organismus quantitativ verfolgt werden können, aufgefunden. Beim Zusammentreffen von anorganischem zweiwertigem Eisen mit Pyrogalloldisulfosäure im Körper der weißen Maus entsteht ein starkes Krampfgift, das zur Testierung der katalytischen Wirksamkeit des Eisens verwendet werden kann. Als Versuchstiere dienten weiße Mäuse, die zunächst das zu untersuchende Eisenpräparat erhielten und denen dann nach einer gewissen Zeit pyrogalloldisulfosaures Natrium injiziert wurde. Es wurde nun festgestellt, ob die Tiere mit Krämpfen reagierten. Interessant ist die Feststellung, daß das körpereigene Eisen keine katalytische Wirkung besitzt, und daß es auch nicht gelang, es in eine solche wirksame Form überzuführen. Mit dieser Methode konnten *Eichholtz* und Mitarbeiter auch die Resorption verschiedener Eisenverbindungen nachweisen. Den Versuchstieren wurde das entsprechende Eisenpräparat mit der Schlundsonde zugeführt, und es zeigte sich nun, daß die katalytischen Wirkungen auch bei peroraler Zufuhr eintraten. Durch Vergleich der katalytischen Wirkung des parenteral zugeführten Eisens mit dem peroral gegebenen fanden sie, daß nur etwa 25% des zugeführten Ferrosalzes in katalytisch wirksamer Form zur Resorption gelangte. Beim *Ferrum citricum* dagegen betrug die Resorption nur 2%, und beim *Ferrum oxydatum saccharatum* (Eisenzucker) traten überhaupt keine Vergiftungserscheinungen

auf. Man muß annehmen, daß die Reduktion von dreiwertigem Eisen im Magen-Darmkanal nur sehr langsam vor sich geht, so daß keine Eisenwirkungen, die mit dieser Methode meßbar sind, auftreten können. Bei vergleichenden Untersuchungen zwischen Ferrochlorid, Ferrosulfat und Ferroammoniumsulfat (*Mohrsches Salz*) fanden sie keinen wesentlichen Unterschied in der Wirkung. Das lipoidlösliche Ferrochlorid zeigte, wie man eigentlich annehmen sollte, keine bessere Wirkung. Sie konnten die von *Starkenstein* betonte besonders gute Wirksamkeit des Ferrochlorids nicht bestätigen. Das Ferroammoniumsulfat und das Ferrosulfat waren sogar etwas stärker wirksam. Sie fanden weiter, daß die katalytische Wirkung in Form eines Eisenstoßes auftrat. Der Höhepunkt der Wirkung wurde schon nach 8 Minuten erreicht, und dann erfolgte ein rascher Abfall. Bereits eine Stunde später war sie bei den Ferrosalzen vollkommen abgeklungen. Mit dieser Erscheinung glauben sie, auch eine Erklärung für die gute Wirkung der in der Therapie gebräuchlichen großen Eisendosen gefunden zu haben. Das Ferrum reductum nimmt nach ihren Versuchen eine Sonderstellung ein. Es wirkte in hohen Dosen sehr viel länger nach; noch nach 8 Stunden waren katalytische Wirkungen vorhanden. Wenn auch die untere Grenze der wirksamen Dosis für die Ferrosalze bei 0,25 mg pro 20 g Maus bei peroraler Zufuhr lag und bei Ferrum reductum erst bei 2,5 mg, so hebt *Eichholtz* doch hervor, daß man mit genügend großen Dosen von Ferrum reductum ebenso rasche und intensive, aber anhaltende katalytische Wirkungen erzielen kann. Das Ferrum reductum hat also nicht nur eine Stoßwirkung, sondern auch eine Dauerwirkung. Aus diesem Grund hält *Eichholtz* die Anwendung von Ferrum reductum in großer Dosierung immer noch für die rationellste Form der Eisentherapie. Ascorbinsäure hatte keinen Einfluß auf die Wirkung von Ferroeisen bei peroraler Zufuhr und konnte Ferrieisen in den Gewebssäften nicht zu Ferroeisen reduzieren. Diese Versuchsergebnisse sind im Hinblick auf die Verwendung des Vitamin C zur Stabilisierung von Ferroverbindungen sehr interessant. Die stabilisierende Wirkung ist zweifellos vorhanden, aber eine weitergehende Wirkung des Vitamin C konnte nicht festgestellt werden.

An dieser Stelle müssen auch alle die zahllosen Untersuchungen erwähnt werden, die durch die Zunahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrocytenzahl die Eisenresorption bewiesen haben. Dieser therapeutische Effekt ist selbstverständlich nur eine Teilwirkung der allgemeinen pharmakologischen Eisenwirkung, die aber für die Therapie am wichtigsten ist. Eine Unzahl solcher Beobachtungen sowohl am Menschen wie auch am Tier liegen in der Literatur vor. Auch hier widersprechen sich wieder zum Teil die Ergebnisse, und es ist kaum möglich, viele dieser Untersuchungen nach bestimmten Gesichtspunkten einzuordnen und sie alle hier einzeln aufzuführen. Viele sind unexakt und lassen unverkennbar die Absicht erkennen, zu einem bestimmten Ergebnis zu gelangen. Manche Versuchsergebnisse wurden fehlgedeutet und andere wieder zu sehr verallgemeinert. Die Bindungsart und die Oxydationsstufe der verwendeten Eisenverbindungen wurde besonders in weiter zurückliegenden Arbeiten zu wenig beachtet. Man ging damals bei der Bewertung und Einordnung der Eisenverbindungen von den geltenden, aber jetzt als unrichtig erkannten Anschauungen aus, und dementsprechend waren auch die Ergebnisse und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen. Eine Reihe von Untersuchungen fallen allein schon des-

wegen aus, weil der Eisengehalt der Nahrung nicht berücksichtigt wurde. Von entscheidender Bedeutung für diese ganze Untersuchungsrichtung ist auch die Frage, ob es möglich ist, die Blutbildung durch Eisenzufuhr über einen bestimmten normalen Wert hinaus zu steigern, oder ob eine solche Wirkung nur bei vermindertem Blutgehalt eintritt. Wir haben dieses Problem in etwas veränderter Form schon bei der Besprechung der Resorption vom Magen-Darmkanal aus im Zusammenhang mit dem Eisenbestand des Organismus berührt. Nach den vorliegenden Untersuchungen muß gefolgert werden, daß die Blutbildung beim Menschen und beim Tier unter normalen Bedingungen nicht über einen physiologischen Wert hinaus gesteigert werden kann, so daß die Prüfung der pharmakologischen Wirkung verschiedener Eisenverbindungen auf die Blutbildung nur beim Vorliegen anämischer Zustände möglich ist. Vielfach ist auch dem Füllungszustand der Eisendepots zu wenig Beachtung geschenkt worden. Gerade hierin liegt die Quelle so mancher Fehlschlüsse. Es ist eine klinisch bekannte Tatsache, daß viele Anämien auch ohne zusätzliche Eisenzufuhr durch Rückgriff auf die noch vorhandenen Eisenreserven ausheilen. Eine derartige Möglichkeit muß bei der ganzen Versuchsanlage und Anordnung berücksichtigt und ausgeschlossen werden. Sonst werden zu leicht Therapieerfolge fälschlicherweise dem gegebenen Eisenpräparat zugeschrieben, die in Wirklichkeit nur durch Mobilisierung der Eisendepots zustande gekommen sind. Aus diesen skizzierten Erwägungen heraus müssen wir für exakte Untersuchungen das Vorhandensein von Anämien und zum Nachweis einer Erschöpfung der Eisendepots eine über längere Zeit beobachtete Konstanz der erniedrigten Werte für Hämoglobin und Erythrocyten fordern. Während der ganzen Versuchszeit muß die gegebene Nahrung möglichst eisenarm oder am besten eisenfrei sein. Das letztere ist aber leider praktisch kaum durchführbar. Bei Blutungsanämien muß auch damit gerechnet werden, daß durch die Blutung dem Körper außer dem Eisen noch andere für die Synthese des Hämoglobins usw. wichtige Stoffe entzogen werden, die dann bei der Regeneration fehlen und den Ablauf dieses Vorgangs ungünstig beeinflussen können. Allerdings sind Anämien solcher Genese nach Blutungen bisher noch nicht sicher beobachtet worden.

Kunkel hat 2 junge Hunde vom selben Wurf zunächst 2 Wochen lang nur mit Milch ernährt. Während der eigentlichen 7wöchigen Versuchszeit erhielten beide Tiere täglich 750 g Milch, die analysiert 1,05 mg Fe_2O_3 enthielt. Außerdem erhielt der schwächere Hund noch täglich durch 30 Tropfen Liquor ferri albuminati 6,3 mg Fe_2O_3 . Jede Woche, also im ganzen 7mal, wurde ein Aderlaß gemacht, durch den den Tieren immer etwa $\frac{1}{3}$ der vorhandenen Blutmenge entzogen wurde. Durch dieses Vorgehen verlor der Eisenhund 355 g Blut mit 134,0 mg Fe_2O_3 und der Hund ohne Eisenzulage 350,9 g mit 112,2 mg Fe_2O_3 . Beide Tiere gediehen gut; nur zeigte der ohne Eisenzulage ernährte Hund starke Zeichen einer Anämie. Die Schleimhäute waren sehr blaß. In den Organen waren ebenfalls große Unterschiede im Eisengehalt vorhanden. Dieses Ergebnis ließ nur den Schluß zu, daß das zusätzlich gegebene Eisen resorbiert worden war. Ähnliche Versuche stammen von *Tartakowsky*. Er ernährte ausgewachsene Hunde eisenarm und machte sie durch Aderlässe anämisch. Durch Eisenzulage konnte er jedesmal wieder eine Hämoglobinzunahme erreichen, während die ohne Eisen ernährten Tiere stark anämisch wurden. *Amatsu* fand bei Kaninchen und

Meerschweinchen, daß die Blutregeneration durch zweiwertiges Eisen in starkem Maße und durch dreiwertiges nur gering gefördert wird. Sehr umfangreiche Untersuchungen wurden von *Whipple* und *Robscheit-Robbins* und deren Mitarbeiter durchgeführt. Diese können aber zum Teil hier kaum verwertet werden, da sie sich teilweise nicht mit der pharmakologischen Wirkung des Eisens auf die Blutbildung befassen und auch oft in ihrer Anlage zu wenig einheitlich waren und in der Auswertung mehrere Möglichkeiten offen ließen. Ihre Ergebnisse widersprechen sich auch zum Teil. Sie führten ihre Untersuchungen an experimentell durch Aderlässe anämisch gemachten Hunden durch, denen so lange Blut entzogen wurde, bis sich der Hämoglobingehalt auf einem erniedrigten konstanten Wert hielt. Wurde nun ein assimilierbares Eisenpräparat verfüttert, dann mußten wieder Aderlässe gemacht werden, um den Hämoglobingehalt auf einem niedrigen Wert zu halten. Die Hämoglobinmenge, die so entzogen werden mußte, konnte als exaktes Maß für die Größe der Eisenassimilation angesehen werden. *Blaudsche* Pillen sollen nach ihnen die Blutregeneration nicht beeinflussen, ebenso nicht wie oral gegebenes Ovoidferrin. Sie halten anorganisches Eisen für die Blutfarbstoffregeneration für unwirksam, dagegen sollen nach ihnen Hämoglobin per os, intravenös und intraperitoneal wirksam sein. Als sehr wirksam erwies sich auch Fleisch. Bei länger andauernden Anämien wurde von ihnen aber auch mit *Blaudschen* Pillen die Regeneration in günstigem Sinne beeinflußt. Die Verfütterung roter Blutkörperchen ergab eine Ausnutzung von 5–20%. Eisensalze sollen besonders bei gleichzeitiger Verfütterung mit Leber und Nieren für die Regeneration eine große Bedeutung haben. In späteren Versuchen wurde Eisenchlorid, Eisencitrat, Eisencarbonat, Eisensulfat und Eisenammonsulfat als wirksam gefunden. *Stieger* verfeinerte noch die Methodik, indem er die Wirkung der verschiedenen Eisensalze auf die hämorrhagische Anämie beim Hund an demselben Tier prüfte. Zwischen den einzelnen Versuchsperioden wurden monatelange Schonzeiten eingeschaltet. Er fand, daß sowohl Ferro- wie auch Ferrisalze einen günstigen Einfluß auf die Regeneration ausübten. Andere Autoren kamen bei solchen Versuchen teils zu denselben, teils aber auch zu völlig gegenteiligen Ansichten über die Wirksamkeit bzw. Nichtwirksamkeit verschiedener Eisenverbindungen, so daß diese Untersuchungsrichtung bis jetzt zu keinem klaren Ergebnis geführt hat.

In der Literatur finden wir eine zweite Gruppe von Anämien, die im Gegensatz zu den obigen durch eine eisenarme Ernährung erzeugt worden waren, und deren Beeinflussung durch verschiedene Eisenverbindungen studiert wurde. Es wurden dabei jüngere und neugeborene und auch ausgewachsene Tiere verwendet. Leider war bei vielen dieser Untersuchungen, besonders bei denen, die in die Zeit vor der Entdeckung der Vitamine fallen, die Ernährung nur quantitativ, aber nicht qualitativ ausreichend. Bei vielen Versuchen traten deutlich Vitaminmangelerscheinungen auf. *Cloetta* fütterte eine Reihe von jungen Hunden (9 Tiere) nur mit Milch. Der Versuch wurde sofort nach Ablauf der Säugeperiode begonnen. Von diesen Tieren bekamen 6 außerdem noch zusätzlich in Form von Ferrum lacticum oder Ferratin 35 mg Eisen. Der Hämoglobingehalt wurde fortlaufend untersucht. Nach Ablauf einiger Wochen waren bei den ohne Eisen ernährten Tieren deutlich Anämien aufgetreten. Sehr ausgedehnte Versuchsreihen stammen von *Abderhalden*. Er verwendete Ratten, Hunde, Meerschweinchen

und Kaninchen vom gleichen Wurf. Diese wurden mit normaler und eisenarmer Kost ernährt und beide Gruppen wieder mit und ohne Eisenzusatz. Die ganze Anordnung, Durchführung und Auswertung der Versuche steht aber ganz unter der damals herrschenden Ansicht *Bunges*, auf die wir schon wiederholt näher eingegangen sind. Er kam zu dem Ergebnis, daß durch Zusatz von anorganischem Eisen und von Hämoglobin bzw. Hämatin zu einer eisenarmen Nahrung die Hämoglobinmenge vermehrt würde und ebenfalls bei Zusatz von anorganischem Eisen zur Normalnahrung. Dagegen wurde die Hämoglobinmenge durch zusätzliches Hämoglobin bzw. Hämatin zur Normalnahrung nicht vermehrt. Bei Kontrollversuchen fand er, daß in normaler Weise ernährte Tiere aus der Nahrung viel mehr Eisen assimilieren als die, die zur eisenarmen Nahrung anorganisches Eisen oder Hämoglobin bzw. Hämatin zugesetzt erhielten. *Abderhalden* folgerte aus diesen Versuchen, daß anorganisches Eisen nur als Reizmittel wirke und eine Zulage von organischem Eisen zu einer eisenreichen Nahrung zwecklos sei. In vielerlei Hinsicht besonders lehrreich sind die Untersuchungsergebnisse von *M. B. Schmidt*. Er fütterte weiße Mäuse durch mehrere Generationen mit eisenfreier Nahrung (Milch und Reis) und suchte so die Eisendepots allmählich zu entleeren. In der ersten Generation traten keine Anämien auf, weil das in den Depots vorhandene Eisen ausreichend war. Ausgehend von der Überlegung, daß die intrauterine Eisenmitgift geringer werden würde, wenn durch eine über längere Zeit fortgesetzte eisenarme Ernährung die Depots der Muttertiere erschöpft würden, setzte er die eisenarme Ernährung über mehrere Generationen fort. In der nächsten Generation traten dann auch schon Anämien auf, deren Schwere mit den Generationen zunahm und die durch Eisenzufuhr geheilt werden konnten. Er verfütterte *Ferrum oxydatum saccharatum*, *Ferrum lacticum* oder *Ferrum colloidal*e. Diese Präparate wurden der Milch beigemischt. Innerhalb von 14 Tagen konnte das Blutbild in den meisten Fällen auf diese Weise wieder annähernd normalisiert werden. Daneben wurden auch deutliche Entwicklungshemmungen beobachtet. Die eisenarmen Tiere blieben im Wachstum und Gewicht zurück, sahen kümmerlich aus und waren kraftlos. Auch diese Störungen in der Körperentwicklung konnten durch Eisenzulagen behoben werden. Sie wurden, verglichen mit normalen Mäusen, nach Gewicht, Aussehen und Verhalten annähernd zu vollwertigen Individuen und brachten kräftige und widerstandsfähige Junge zur Welt. Eine ganze Reihe ähnlicher Versuche liegen in der Literatur vor. Bei säugenden Ferkeln traten nach *McGowan*, *Pool* und *Crichton* Anämien auf, wenn das Muttertier eisenarm ernährt wurde. Die Ferkel wurden blaß, der Hämoglobingehalt sank ab, und unter Erscheinungen von Atemnot und Auftreten von Ödemen gingen sie zugrunde. Durch Verfütterung von großen Mengen von Eisenoxyd an das Muttertier konnte diese Erkrankung verhütet werden. Von *Mitchell* und seinen Mitarbeitern wurde eine große Anzahl von Eisenverbindungen an stark anämischen Ratten geprüft, deren Eltern mit eisenarmem Futter (Milch und Weißbrot) ernährt worden waren. Leider enthalten ihre Ergebnisse viele Widersprüche, auch mit denen anderer Autoren. Man muß immer wieder hervorheben, daß gerade vergleichende Untersuchungen verschiedener Eisenverbindungen besonders schwer sind und leicht infolge zu geringer Berücksichtigung individueller Momente zu Fehlschlüssen führen. Die Untersuchungen behalten natürlich ihren Wert allein schon hinsichtlich der Beob-

achtung der Resorbierbarkeit verschiedener Eisenverbindungen. Die Tiere wurden im Alter von etwa 6 Wochen in den Versuch genommen und erhielten beliebige Mengen eisenarmer Kuhmilch. Das Eisen wurde in einer Menge von 0,4 mg am Morgen gegeben. Diese Dosis erzielte bei wirksamen Präparaten ein rasches Ansteigen des Hämoglobingehaltes. Von den eisenliefernden Nahrungstoffen waren sehr gut wirksam Fleisch, Melasse und Ovoidextrakt und gut wirksam Eidotter und Spinat. Sehr gut wirksam von den anorganischen Eisensalzen waren Ferrichlorid und Ferriammoniumcitrat, während Ferrioxyd und Ferrocarbonat nur eine geringe Wirkung hatten. In weiteren Versuchen prüften sie noch eine Reihe von Eisenverbindungen und fanden als gut wirksam Ferriacetat, Ferrialbuminat, Ferrichlorid und Ferricitrat. Eine genügende Wirkung zeigten Eisenpeptonat, Ferrioxysaccharat und Ferrojodid, während Ferrioxyd, Ferrocarbonat, Kaliumferritartrat, Ferrolactat, Ferrosulfat und auch Ferrum reductum nur wenig wirksam waren. Durch reine Kuhmilch konnte bei Ratten eine rasch fortschreitende Anämie erzeugt werden. Durch Zugabe von Eisensalzen war es möglich, die Hämoglobinbildung wieder anzuregen. Die gut löslichen Eisensalze erwiesen sich dabei als am wirksamsten. Gab man den Tieren einen wässrigen Spinatextrakt, der 0,5 mg Eisen täglich enthielt, dann war die Hämoglobinbildung sehr stark und größer als bei Zugabe von Eisensalzen in demselben Mengenverhältnis. Die untersuchten Eisensalze wurden dann noch entsprechend ihrer Wirkung geordnet. Auf die Wiedergabe dieser Übersicht verzichten wir, da sie nicht unseren heutigen Kenntnissen entspricht. Ähnliches gilt auch für die Untersuchungen anderer Autoren, die mehrere Möglichkeiten offen lassen und bei strenger Kritik nicht in dem in den betreffenden Arbeiten niedergelegten Sinne ausgewertet und verallgemeinert werden können. Oftmals wurden auch anorganische Eisenverbindungen, wie z. B. Eisenoxyd, verwendet, die hinsichtlich ihrer Löslichkeit und Umwandlungsfähigkeit in eine resorbierbare Form sehr ungeeignet waren. Selbstverständlich ist es in solchen Fällen unzulässig, die Ergebnisse zu verallgemeinern und für anorganisches Eisen schlechthin als charakteristisch und gültig hinzustellen. Die meisten dieser Untersuchungen haben nur noch historisches Interesse und sind für die Erweiterung unserer Kenntnisse auf dem Gebiet der Eisenresorption heute ohne Bedeutung und wirken zum Teil sogar nur verwirrend.

In sehr exakten und wertvollen Untersuchungen wurde in neuerer Zeit von *Lintzel* die Frage nach der Wirkung des Eisens auf die Blutbildung bearbeitet. Die Versuche wurden so angelegt und durchgeführt, daß sie in jeder Hinsicht allen Anforderungen, die für einwandfreie Untersuchungen auf diesem Gebiet gestellt werden müssen, erfüllten. Er verwendete Ratten des gleichen Wurfs. Die Nahrung war nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ ausreichend. Sie war zusammengesetzt aus gekochtem Eiereiweiß, Schweinefett, Rohrzucker, Reis, Milch und Orangensaft. Das in diesem Futter vorhandene Eisen war bis auf einen unvermeidbaren Rest, um nicht den qualitativen Wert der Nahrung durch Zerstörung der Vitamine herabzusetzen, entfernt worden. So wurde nur noch mit der Milch und mit dem Orangensaft in der Zeit von 50 Tagen 0,2 mg Eisen gegeben, das aber noch bei der Auswertung mit in Rechnung gesetzt wurde. Ebenfalls wurde peinlichst dafür gesorgt, daß die Tiere nicht anderweitig Eisen bekamen. An Eisenzulagen wurde einem Teil der Tiere Rinderblut und Ferri-

chlorid gegeben. Am Ende des Versuchs wurde bei allen Tieren das Gesamthämoglobin und das Gesamteisen bestimmt. Es zeigte sich dann, daß die Eisenchloridtiere weitaus mehr Hämoglobin gebildet hatten, als dem Gesamteisen der bei Versuchsbeginn getöteten Tiere bzw. der eisenfrei aufgezogenen Kontrolltiere entsprach. Ein negatives Ergebnis hatten die Versuche, bei denen der Nahrung Hämoglobin zugesetzt worden war. Damit war eindeutig bewiesen, daß auch bei qualitativ richtig zusammengesetzter, besonders auch genügend vitaminhaltiger Nahrung das Eisen für die Blutbildung von ausschlaggebender Bedeutung ist. Regelmäßig war auch ein fördernder Einfluß auf das Wachstum bei den Tieren, die anorganisches Eisen als Zulage erhielten, vorhanden. Diese Erscheinung muß aus der Tatsache erklärt werden, daß das Eisen auch ein wichtiger Baustein des Gewebes und daher unbedingt erforderlich ist. In weiteren Versuchsreihen zeigte sich, daß einfache anorganische Eisenverbindungen weit geeigneter waren als schwer ionisierbare wie Blut, Fleisch, Eidotter und Vegetabilien. Ebenfalls blieb bei einer Verfütterung überschüssiger komplexbildender Säuren der Eisenansatz wie auch die Hämoglobinbildung hinter der Wirkung der einfachen Eisensalze zurück. Auch das nach *Bickel* sogenannte aktive Eisenoxyd (*Siderac*) war viel weniger wirksam als die gleiche Menge Ferrichlorid. Bei Normalkost dagegen war eine Wirkung der Eisenzulagen nicht festzustellen. Weder das Körpergewicht noch der Gesamthämoglobingehalt der Tiere wurden erkennbar beeinflußt. Bei Kontrollversuchen mit der oben angegebenen Grundnahrung allein wurde die Hämoglobinmenge nur in geringem Maße vermehrt. Um auch noch die letzte Fehlerquelle auszuschließen, bemühten sich *Lintzel* und *Radeff* vor Beginn des eigentlichen Versuchs durch eine besondere Versuchsanordnung, die Eisenreserven möglichst zu erschöpfen. Die folgenden Beobachtungen wurden im Zusammenhang mit der Frage nach der Wirkung subcutan injizierten Ferricitratnatriums gemacht. In Parallelversuchen wurde Kontrolltieren die gleiche Menge per os zusammen mit der eisenfreien Grundnahrung gegeben. Zur Erschöpfung der Eisendepots wurden zuvor die noch im Wachstum befindlichen Tiere einige Wochen nur bei eisenfreier Grundkost gehalten. Durch Analysen im Vergleich mit Kontrolltieren konnte festgestellt werden, daß in dieser Zeit die Eisenreserven für das Wachstum verbraucht wurden. Außerdem kamen sie danach noch für drei Wochen in eine Unterdruckkammer. Durch diese Methode, die vergleichbar mit dem Aufenthalt in großen Höhen und dem dadurch bedingten Hämoglobin- und Erythrocytenzuwachs ist, kann die Hämoglobinbildung auf Kosten des Reserveeisens normalerweise stark gesteigert werden. Diese Reaktion bleibt natürlich beim Fehlen von Eisendepots und beim Fehlen von assimilierbarem Eisen in der Nahrung aus und kann daher zum Nachweis einer Erschöpfung der Eisendepots dienen. Während dieser Zeit bekam ein Teil der Tiere 0,5 mg Ferricitratnatrium täglich subcutan injiziert, ein anderer Teil die gleiche Menge per os zugeführt und ein dritter Teil nur eisenfreie Kost. Nach 3 Wochen wurden die Tiere getötet und ihr Gesamthämoglobin bestimmt. Die mit Eisen gefütterten Tiere enthielten etwa doppelt soviel Hämoglobin wie die Kontrolltiere ohne Eisengabe. Uns interessiert in diesem Zusammenhang nur die Wirkung peroral gegebenen Eisens auf die Blutbildung und die dabei notwendigerweise vorangegangene Resorption, die so deutlich nachgewiesen werden konnte.

Die im vorstehenden wiedergegebenen Arbeiten lassen alle mehr oder weniger deutlich die Tatsache einer Eisenresorption erkennen. Hinsichtlich spezieller und ins einzelne gehender Fragestellungen waren sie in ihrer Anlage und Durchführung oft ungenügend, so daß die Ergebnisse nicht eindeutig waren und oft eine andere Erklärung zuließen als die vom Autor gegebene. Tierversuche sind auch sehr oft aus verschiedenen Gründen ungeeignet. Derartige Untersuchungen lassen sich meistens besser am Menschen durchführen. Als Zielrichtung einer zweckentsprechenden Forschung darf nicht nur der Nachweis einer Eisenresorption schlechthin angesehen werden, sondern darüber hinaus muß vor allem eine Qualifikation der einzelnen Eisenverbindungen angestrebt werden. In den verschiedenen Arbeiten kommt dieses Bestreben sehr deutlich zum Ausdruck, mußte aber oft, wie wir gesehen haben, scheitern. Selbstverständlich hat man auch durch zahlreiche Arbeiten am Menschen versucht, Beiträge zu diesem ganzen Fragenkomplex durch Messung der Hämoglobinzunahme zu sammeln. Neben der Unzahl von rein empirischen Beobachtungen am Krankenbett, die von jedem Arzt gemacht werden konnten, und durch die übrigens von klinischer Seite auch sehr bald die *Bungesche* Lehre von der ausschließlichen Resorbierbarkeit organischer Eisenverbindungen bezweifelt und angefochten wurde, finden wir auch zahlreiche genau messende Versuche, die die ganze Eisenfrage sehr befruchtet haben. Aber auch hier nimmt wieder die Frage nach der besseren Wirksamkeit der organischen oder anorganischen Eisenverbindungen einen sehr breiten Raum ein. Dieses Problem mußte, ebenso wie bei den anderen Methoden, zum Nachweis einer Eisenresorption, die wir zum größten Teil schon kennengelernt haben, immer wieder auftauchen. Bei der Beurteilung ergaben sich daher auch hier dieselben Schwierigkeiten. Eine genaue Definition des Begriffes organisch und anorganisch fehlte sehr lange, und viele Eisenverbindungen wurden als organisch bezeichnet, die, wie sich später ergab, es gar nicht waren. Eine genaue Definition dieser beiden Begriffe wurde, wie wir gesehen haben, erst von *Wiechowski* und anderen gegeben. Die Wertigkeit des Eisens fand bei klinischen Untersuchungen auch lange Zeit nicht die genügende Berücksichtigung. Ebenfalls war nach den von *Bauer* gefundenen Gesetzmäßigkeiten die Dosierungsfrage von erheblicher Bedeutung. Die Bildung von Ferrochlorid ist nicht nur von der Salzsäuremenge, sondern auch weitgehend von der Menge des metallischen Eisens abhängig. So finden auch von experimenteller Seite die von vielen Klinikern, wie *Adler*, *Meulengracht*, *Naegeli*, *Schulten*, *Barkan*, *Morawitz*, *Seyderhelm* u. a., geforderte Anwendung großer Dosen von metallischem Eisen ihre Erklärung.

Die Arbeiten von *Reimann* und *Fritsch* aus der Prager Klinik müssen an dieser Stelle besonders erwähnt und eingehend besprochen werden. Sie haben bei ihren Untersuchungen weitgehend aller Fehlermöglichkeiten berücksichtigt und ausgeschaltet. Die Patienten erhielten eine eisenarme Breidiät. In der Auswahl ihrer Anämiefälle waren sie sehr vorsichtig. Sie verwendeten Chlorosen, schlecht regenerierende achylische Chloranämien wegen ihres konstanten Blutbefundes und chlorotische Anämien von torpid regenerierendem Typus, die einer Vorbeobachtung von mindestens 14 Tagen unterzogen wurden. Sie arbeiteten mit möglichst kleinen Eisendosen, um ein Minimum der Wirkung als Vergleichsgrundlage für die einzelnen Eisenverbindungen zu haben. Die Eisendosen wurden

zunächst so bemessen, daß sie 0,1 g elementares Eisen pro die enthielten. Diese Menge gaben sie 7—10 Tage lang und schalteten dann zur Beobachtung eventueller Nachwirkungen eine Pause von derselben Dauer ein. Danach wurde unter denselben Kautelen ein zweites und drittes Präparat gegeben oder noch einmal dasselbe, um den schon erhobenen Befund zu bestätigen. In anderen Fällen wurden diejenigen Verbindungen, die keine oder nur eine sehr geringe Wirkung gezeigt hatten, in großen Dosen bis zu 5 g Eisen täglich gegeben. Die wirksamen Präparate wurden auch in kleineren Mengen als 0,1 g Eisen verabreicht. Individuelle Momente und etwaige Einflüsse durch die Art der Anämie versuchten sie dadurch auszuschalten, daß sie dasselbe Präparat bei verschiedenen Fällen anwendeten. Der Hämoglobingehalt und die Zahl der Erythrocyten und Reticuloeyten wurden fortlaufend bestimmt. Ebenfalls wurde auf die oft auffallende Besserung des Allgemeinbefundes und auf die Gewichtszunahme geachtet. Diese sogenannte roborierende und tonisierende Wirkung des Eisens kann aber nicht zum Gegenstand vergleichender und exakter Untersuchungen gemacht, sondern nur mit beachtet werden. *Reimann* und *Fritsch* konnten nun mit ihren Versuchen die Richtigkeit der Anschauungen über den Wert der einzelnen Eisenverbindungen bestätigen und ihre Gültigkeit auch für klinische Anämien beweisen. Sie fanden, daß in der angegebenen Dosierung von 0,1 g Eisen täglich bei weitem am wirksamsten das Ferrochlorid und das Ferrosulfat waren, während Komplexverbindungen nur schwach wirksam und Ferriverbindungen, wie das Ferrisaccharat, das Ferrioxyd, das Ferrichlorid, das Ferrialbuminat und das sogenannte aktive magnetische Eisen, das Siderac nach *Baudisch*, unwirksam waren. Auch große Dosen von Ferriverbindungen bis zu 5 g Eisen pro die waren mit Ausnahme von Ferrum oxydatum saccharatum wirkungslos. Ebenfalls war das Hämoglobin ohne jede Wirkung. Ferrochlorid und Ferrosulfat verursachten schon 3—4 Tage nach Beginn der Therapie eine starke Vermehrung der Vitalgranulierten bis über das Zehnfache der normalen Werte. Ferrum reductum wirkte in der Dosierung von 0,1 g täglich bei Achylien überhaupt nicht und bei Normaciden entweder gar nicht oder nur schwach. In großen Dosen war es in Übereinstimmung mit anderen Autoren sehr gut wirksam. Ferrochlorid wirkte dagegen, wie nicht anders zu erwarten war, unabhängig von den Salzsäureverhältnissen im Magen. Ein Unterschied in der Wirkung bei Anämiefällen mit und ohne Anacidität wurde nicht beobachtet. Ferrochlorid wirkte auch schon in geringeren Mengen als in der angegebenen Dosierung von 0,1 g Eisen pro die. Mit 0,022 g Eisen täglich in Form von Ferrochlorid konnte schon eine deutliche Wirkung erzielt werden. In weiteren Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß das Ferrisaccharat, das in der bisherigen Dosierung unwirksam war, bei Anwendung von sehr großen Dosen doch eine geringe Wirkung zeigte, die aber immer noch hinter der Wirkung selbst kleiner Dosen von Ferrochlorid zurückblieb. Das Ferrioxyd und das Siderac ließen selbst in großen Dosen keinen Effekt erkennen. Durch diese Versuche waren die theoretischen Erkenntnisse weitgehend auch für die menschliche Therapie bestätigt worden. Es konnte bewiesen werden, daß die Eisenresorption auch bei Eisenmangelanämien des Menschen von der Art der Verbindung abhängig ist.

Wir haben schon angedeutet, daß unzählige Beobachtungen über die Wirkung von Eisenpräparaten bei bestimmten Formen von Anämien vorliegen. Jeder Arzt hat jetzt und in der Vergangenheit solche Erfahrungen sammeln können.

In den allermeisten Fällen handelte es sich aber nur um rein empirische Beobachtungen, die eindrucksvoll und erfahrungsmäßig gewonnen worden waren und die mit exakten wissenschaftlichen Untersuchungen nichts zu tun hatten. Nur aus diesem Grunde konnte der langjährige Streit über die eigentliche Wirkung des Eisens entstehen, ob es sich bei der beobachteten Wirkung um eine reine Materialwirkung oder nur um eine Reizwirkung auf das Knochenmark handelte. Die Vertreter der einen Richtung glaubten, daß das medikamentös gegebene Eisen für den Aufbau von Hämoglobin herangezogen würde, während die anderen die Ansicht vertraten, daß genügend Eisen im Körper vorhanden und durch die Nahrung zugeführt würde, und daß das therapeutisch gegebene Eisen nur einen Reiz auf das Knochenmark zur Blutbildung ausüben würde. Eine Resorption wurde also immerhin allgemein und übereinstimmend angenommen.

7. Resorptionsbeweis durch die Serumeisenbestimmung.

Es lag nahe, die Resorption des Eisens durch Eisenbestimmungen jenseits der Darmwand mittels fortlaufender Bestimmungen des Gesamteisengehaltes des Blutes oder des Serumeisengehaltes zu beweisen. Man war lange Zeit bestrebt, den Gesamteisengehalt des Blutes unter den verschiedensten Bedingungen und Fragestellungen zu studieren. Diese Untersuchungsrichtung führte zu wichtigen Erkenntnissen, die die Bedeutung des Eisens für das Sauerstoffbindungsvermögen des Blutes usw. erwiesen. Die Bestimmungen wurden meistens mit Hilfe der Veraschung des Blutes durchgeführt. Die gefundenen Werte wurden dann ganz auf das Hämoglobin bezogen. Aber schon aus rein theoretischen Überlegungen mußte neben dem Hämoglobineisen das Vorhandensein von mindestens einer weiteren Eisenfraktion gefordert werden. Denn das im Magen und Darm aufgenommene Eisen wie auch gegebenenfalls das in den Depots abgelagerte Reserveeisen muß auf dem Blutweg an die Stätten des Verbrauchs transportiert werden, bevor es zum Hämoglobinaufbau usw. verwendet wird. Ebenso muß das beim Blutabbau frei werdende Eisen weggeschafft werden usw. Trotz dieser Überlegungen war man lange der Ansicht, daß das Serum eisenfrei sei, und daß alles im Blut gefundene Eisen ausschließlich dem Hämoglobin angehöre. *Socin* fand bei seinen Untersuchungen das Serum eisenfrei. Erst *Abderhalden*, *Häusermann*, *Fowell*, *Fontès* und *Thivolle*, *Henriques* und *Roche* u. a. stellten im Blut Eisen fest, das nicht dem Hämoglobin entstammte. Nach den Analysen *Abderhaldens* (1898) beträgt das nicht dem Hämoglobin angehörende Eisen im Rinderblut 10%, im Pferdeblut 3,6% und im Kaninchenblut 6%. Aus seinen Untersuchungen ging aber nicht hervor, um was für Eisen es sich dabei handelte. Später (1928) haben *Abderhalden* und *Möller* das Vorhandensein von Nicht-hämoglobineisen im Blut angezweifelt, da der Unterschied zwischen dem Gesamteisen und dem aus dem Hämoglobin stammenden Eisen zu gering sei. Sie hielten es für möglich, daß das nachgewiesene Nichthämoglobineisen doch irgendwie beim Gerinnungsvorgang aus den Erythrocyten in das Serum gelangen würde. *Henriques* und *Roche* fanden in den Sera vom Pferd, Rind, Schwein, Hund, Katze und Kaninchen 1–2 mg Nichthämoglobineisen pro Liter (1927). Von *Fontès* und *Thivolle* wurde der Eisengehalt in der Asche von 500 ccm Pferdeserum bestimmt. Sie fanden 1,92 bzw. 2,08 mg pro Liter und hielten es für das zirkulierende Eisen. Bei einer einige Tage später bei demselben Tier im

Stadium der Blutneubildung vorgenommenen Bestimmung waren die Werte 1,12 bzw. 0,916 mg Eisen pro Liter. Danach mußte angenommen werden, daß die inzwischen eingetretene Eisenverminderung auf die Blutregeneration zurückzuführen war, und daß das dem Serum entzogene Eisen für diesen Zweck herangezogen worden war.

Eingehende Untersuchungen über das Nichthämoglobineisen wurden von *Barkan* ausgeführt. Er ließ Verdauungssalzsäure auf Blutlösungen einwirken und fand, daß sich unter diesen Bedingungen sehr schnell ionisiertes Eisen in einer Menge von etwa 5–6% des vorhandenen Hämoglobineisens bildete. Diese Menge war ziemlich konstant und änderte sich auch bei längerer Einwirkung der Salzsäure nach Tagen und Wochen nicht mehr. Ebenfalls wurde die Abspaltung nicht durch eine Verdauung mit Pepsin und Pankreatin beeinflusst. Dieses so aufgefundene Eisen konnte nicht dem Hämoglobin entstammen, da das Hämoglobin als Verbindung mit organischer Eisenbindung bei dieser Behandlungsart keine Eisenionen abspaltet. *Barkan* bezeichnete diese von ihm aufgefundene Eisenfraktion als „leicht abspaltbares“ oder auch „säurelösliches“ Eisen. Er glaubte damit, das Transporteisen oder das Atmungseisen der Erythrocyten gefunden zu haben. In weiteren Versuchen konnte er im Blutserum ebenfalls durch Behandlung mit verdünnter Säure ionisiertes Eisen erhalten. Er bestimmte beim Rind und beim Kaninchen in 1 ccm Serum 0,5 bis $2,2 \cdot 10^{-3}$ mg Eisen, also 50–220 $\gamma\%$. Er zweifelte allerdings zunächst noch daran, ob es sich bei diesem im Serum gefundenen Eisen wirklich um einen normalen Serumbestandteil handelte. Er hielt es für möglich, daß dieses Eisen erst postmortal durch den eintretenden Zerfall der Erythrocyten abgespalten worden sei.

Mit der von *Barkan* angegebenen Methode arbeitete auch *Roosen-Runge*. Er fand im Serum des Menschen etwa 0,11 mg% Eisen.

Warburg bestimmte mit seiner sehr empfindlichen Cysteinmethode das „locker gebundene Eisen“ im Blutserum. Diese Methode beruht darauf, daß Cystein durch Sauerstoff in Gegenwart von gewissen Schwermetallen zu Cystin oxydiert wird. Die Geschwindigkeit dieses Vorganges geht der Schwermetallmenge parallel. Dabei wurde die in einer bestimmten Zeit verbrauchte Sauerstoffmenge manometrisch gemessen. Mit dieser Methode fand er $0,7 \cdot 10^{-3}$ mg locker gebundenes Eisen pro ccm menschlichen Serums, das sind 70 $\gamma\%$. Im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen glaubte *Lintzel*, daß es sich bei dem leicht abspaltbaren Bluteisen doch um eine Abspaltung aus dem Hämoglobinmolekül als Folge eines oxydativen Abbaues handelt. Es gelang ihm, bis zu 10% des Gesamteisens bei 14tägiger künstlicher Verdauung des Blutfarbstoffes mit Pepsinsalzsäure und mit Pankreatin bei der Reaktion des Darmsaftes abzuspalten. Die Abspaltung war unabhängig von der Wirkung des Ferments. Eine Porphyrinbildung trat dabei nicht ein. Diese Anschauung ist aber kaum mit unseren heutigen Kenntnissen über die Art der Eisenbindung im Hämoglobinmolekül zu vereinbaren. Auch müßte man erwarten, daß der Eisenabspaltungsprozeß unendlich weitergehen und nicht bei 10% stehen bleiben würde.

Eine ganze Reihe weiterer Untersuchungen über das Serumeisen liegen in der Literatur vor, die zum Teil mit verschiedenen Methoden durchgeführt wurden, und deren Ergebnisse im ganzen in der richtigen Größenordnung liegen. Eingehende Versuche über den Resorptionsvorgang wurden aber kaum gemacht,

da die Bestimmungsmethoden doch im einzelnen zu schwierig waren, um die hierbei erforderlichen Reihenuntersuchungen durchzuführen. *Fowweather* fand bei Männern durchschnittlich 125 $\gamma\%$ und bei Frauen 105 $\gamma\%$ Eisen im Serum. Nach *Locke*, *Main* und *Rosbash* sind bei Männern im Mittel 100 $\gamma\%$ und bei Frauen 77 $\gamma\%$ Eisen im Serum vorhanden. *A. Langer* ermittelte mit der Titanchloridmethode von *Bruck* einen Mittelwert von 110 $\gamma\%$ Ferrieisen. *Guthmann*, *Brückner*, *Ehrenstein* und *H. Wagner* benutzten die Methode von *Barkan-Bechhold*. Diese beruht darauf, daß sich im Ultrafiltrat von Serum, das 24 Stunden mit 0,8proz. Salzsäure bei 37° gestanden hat, ionisiertes Eisen bildet, das colorimetrisch mit Hilfe der Rhodanreaktion nachgewiesen werden kann. Sie fanden bei Männern einen mittleren Wert von 65,5 $\gamma\%$ und bei Frauen einen solchen von 67,6 $\gamma\%$.

Thoenes und *Aschaffenburg* bemühten sich, die Ergebnisse ihrer mit der Rhodanmethode ausgeführten Untersuchungen klinisch auszuwerten (1934). Allerdings ist der Genauigkeitsgrad dieser Methode nicht groß genug. Sie fanden eine Schwankungsbreite von $\pm 0,5 \cdot 10^{-3}$ mg/ccm, das sind $\pm 50 \gamma\%$ Eisen. Bei Kindern haben sie den Verlauf der Serumeisenkurve nach Zufuhr von Ferrostabil und Ferrum reductum verfolgt. Schon bei Ferrostabil in einer Menge von 44 mg Eisen war nach 1–3 Stunden eine starke Erhöhung des Serumeisenspiegels vorhanden. Ferrostabil ist ein durch gewisse Zusätze vor der Oxydation geschütztes Ferrochlorid. Dagegen trat nach 100 mg Ferrum reductum keine Erhöhung des Serumeisenspiegels auf.

Auch *Starkenstein* und *Weden* konnten im Blut anorganisches Eisen nachweisen, das sicher nicht dem Hämoglobin entstammte. Sie haben sich eingehend mit diesem Nichthämoglobineisen befaßt. Es konnte durch die Reaktion mit Schwefelammon und Hämatoxylin von organisch gebundenem Eisen, wie dem Hämoglobineisen, unterschieden werden, das nicht mit diesen Reagentien reagiert. Sie glaubten, daß das von ihnen im Blut gefundene Eisen mit dem *Barkanschen* leicht abspaltbaren Bluteisen und dem Nichthämoglobineisen anderer Autoren identisch ist. *Starkenstein* empfiehlt für diese Eisenfraktion des Blutes die Bezeichnung „säurelösliches“ oder auch „anorganisches“ Eisen, um Verwechslungen und auch falsche Vorstellungen über die Herkunft dieses Eisens zu vermeiden. Der Name „leicht abspaltbar“ sagt nichts darüber aus, wovon es sich abspaltet, läßt aber sehr leicht die falsche Ansicht aufkommen, daß es sich vom Hämoglobin abspaltet.

Starkenstein und *Weden* haben sich auch mit dem Schicksal des Eisens im Blut befaßt. Sie setzten die zu untersuchenden Eisensalze dem defibrinierten Blut bzw. Blutplasma zu. Nach gewissen Zeiten wurde das Eiweiß mit Trichloroessigsäure ausgefällt und das enteweißte Plasmafiltrat auf seinen Eisengehalt untersucht. Gleichzeitig bestimmten sie auch die Oxydationsstufe des Eisens. Nach unseren Kenntnissen wird das Eisen in der Ferroform resorbiert. Uns interessiert daher in diesem Zusammenhang von ihren Ergebnissen im wesentlichen nur das Schicksal dieser Verbindung im Blut. Das Ferrochlorid wird darin zu einer Ferriverbindung oxydiert. Bei längerem Stehen wird das so entstandene Ferrieisen wieder zu einer Ferroverbindung reduziert, die aber nicht mit dem zugesetzten Ferrochlorid identisch ist, sondern sich von diesem deutlich unterscheidet. Durch weitere Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß es

sich bei der intermediär entstehenden Ferriverbindung um eine komplexe Ferri-eiweißverbindung handelt, die an die Globulinfraktion des Serums gebunden ist. Dieser Ferri-eiweißkomplex entsteht durch Oxydation durch das Hämoglobin und wird dabei gleichzeitig an die Serumglobuline gebunden. Mit dieser Ferriglobulinverbindung glaubte *Starkenstein*, die Transportform des Eisens gefunden zu haben, in der das Eisen an die Stätten seiner Wirksamkeit geschafft wird. In Ergänzung zu den obigen Ergebnissen untersuchten *Starkenstein* und *Weden* auch das Schicksal von im lebenden Organismus ins Blut gelangenden Eisenverbindungen, da die bisherigen Versuche am Blut nur in vitro durchgeführt worden waren. Nach intravenöser Injektion von Ferrochlorid konnte schon nach wenigen Minuten nur mehr ein ganz geringer Teil in unveränderter Form im Blut gefunden werden. Der größte Teil war zu Ferrieisen oxydiert worden. Es kann daher gesagt werden, daß im lebenden Organismus das Ferroeisen dasselbe Schicksal erleidet wie bei den in vitro-Versuchen. Sie untersuchten auch andere Verbindungen, die aber in diesem Zusammenhang keine Bedeutung haben. Gleichzeitig verfolgten sie bei oraler Verabreichung auch den Resorptionsvorgang und die Veränderung des Gehaltes an anorganischem Eisen im Blut. Beim Menschen und Kaninchen konnten sie nach Ferrochlorid per os eine Zunahme des Eisengehaltes im Blut feststellen. Dagegen trat nach Ferrisaccharat keine Steigerung ein. Trotzdem kann aber eine Resorption nicht vollkommen negiert werden, da das Ferrisaccharat eben nur langsam reduziert und resorbiert wird und daher in der Zeiteinheit nur in entsprechend kleinen Mengen ins Blut übertritt. Eine Vermehrung kann nicht nachgewiesen werden, weil die Zunahme zu gering ist und außerdem immer auch mit einem gleichzeitigen Abströmen des aufgenommenen Eisens an die Verbrauchsstätten gerechnet werden muß. Eine Steigerung des Eisengehaltes kann immer nur dann sichtbar werden, wenn die Aufnahme die Abgabe nennenswert überschreitet. Bei Kaninchen konnte auch als Bestätigung des Gesagten eine Vermehrung des Eisengehaltes der Leber nach der Zufuhr von Ferrisaccharat nachgewiesen werden. Von den komplexen Verbindungen mit anorganischer Eisenbindung untersuchten sie das Ferricitratnatrium, das Ferrigluconatnatrium und das Ferrilactatnatrium und die intermediär im Stoffwechsel entstehende komplexe Ferriglobulinverbindung. Nach oraler Zufuhr trat nur nach Ferrilactatnatrium eine Erhöhung des Bluteisengehaltes ein. Es muß aber angenommen werden, daß diese anderen Komplexverbindungen, ebenso wie Ferrisaccharat in der Zeiteinheit nur in geringen Mengen ins Blut aufgenommen werden, die nicht erfaßt werden konnten und die die sofort einsetzende Wiederabgabe kaum überschritten. Eine Resorption komplexer Verbindungen mit organischer Eisenbindung konnten *Starkenstein* und *Weden* bei Kaninchen nicht nachweisen. Sie untersuchten das Hämoglobin und das Ferricyannatrium. Es trat nach Zufuhr dieser Verbindungen keine Erhöhung des Eisengehaltes in Blut, Leber und Milz auf.

Reimann und *Fritsch* haben den Bluteisenspiegel mit der Methode von *Starkenstein* und *Weden* sowohl vor wie auch nach Verabreichung von Ferrum reductum bestimmt. Das Präparat wurde in Dosen von 0,1 g und von 3 g täglich über eine Reihe von Tagen gegeben. Der beobachtete Anstieg war um so größer, je länger das Präparat gegeben wurde und je größer die tägliche Dosis war. Die gefundenen Werte bewegten sich etwa zwischen 1,0 mg% und 7,0 mg%. Unter

dieser Behandlung trat sowohl bei vorhandener Salzsäureproduktion im Magen wie auch bei Fehlen derselben ein Anstieg der Serumeisenwerte ein. Damit werden andere Untersuchungen bestätigt, die ergeben hatten, daß neben der Salzsäure auch noch andere saure Valenzen im Magen-Darmkanal das Eisen lösen und resorbierbar machen können.

In neuerer Zeit hat die Erforschung des gesamten Eisenstoffwechsels durch die Arbeiten von *Heilmeyer* und *Plötner* einen gewaltigen Aufschwung erfahren. Von diesen Autoren wurde eine relativ einfache, aber doch genaue Methode der Bestimmung des Serumeisengehaltes angegeben. Obwohl die bisherigen Erkenntnisse für die Physiologie und Pharmakologie recht wertvoll und aufschlußreich waren, so war ihre Bedeutung für die Klinik doch nicht sehr groß. Eine weitere Verbreitung war nicht möglich, weil die Methoden zu schwierig und zu zeitraubend waren. Auch erwies es sich, daß der Genauigkeitsgrad vieler Bestimmungsmethoden nicht groß genug war. Erst die Entdeckung von *Heilmeyer* und *Plötner* hat den Weg für eine allgemeine klinische Anwendung frei gemacht. Ihre Methode beruht darauf, daß zunächst das Eiweiß nach Zusatz von Salzsäure mit Trichloressigsäure ausgefällt wird. Danach wird mit o-Phenanthrolin eine gefärbte Eisenverbindung hergestellt, die mit dem *Zeißchen* Stufenphotometer photometriert werden kann.

Seit dieser Zeit sind unsere Kenntnisse auch auf dem Gebiet der Eisenresorption wesentlich gefördert worden. Nach *Heilmeyer* und *Plötner* ist der Serumeisengehalt innerhalb einer gewissen physiologischen Schwankungsbreite konstant. Bei einer größeren Anzahl von Männern fanden sie einen Mittelwert von 126 $\gamma\%$ und bei Frauen einen solchen von 89 $\gamma\%$. Diese Werte sind inzwischen von anderen Untersuchern mit geringen Abweichungen bestätigt worden. Für praktische klinische Zwecke ist es aber absolut ausreichend, Werte um 100 $\gamma\%$ sowohl für Männer wie auch für Frauen als normal anzusehen. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, daß bei gewissen Anämien wirklich ein Eisenmangelzustand vorliegt, und daß der Erfolg der Eisentherapie in solchen Fällen auf einer Substitutionswirkung beruht und nicht, wie bisher von manchen Forschern angenommen wurde, auf einer Reizwirkung. Eine solche ist allerdings auch neben einer Materialwirkung in gewissem Grad nachzuweisen (*Stodtmeister* und *Büchmann*). Sie ist aber von untergeordneter Bedeutung und tritt gegenüber der Materialwirkung in den Hintergrund. Der Organismus benötigt vor allem den fehlenden Baustoff, nämlich das Eisen, und regeneriert sofort, wenn ihm dieses zur Verfügung gestellt wird. Die gleichzeitig dabei auftretende Reizwirkung ist im wesentlichen nur im Sinne einer „Anstoßwirkung“ zu verstehen.

Mit Hilfe dieser Methode war es möglich, die ganze Eisenresorptionsfrage neu aufzugreifen und besonders im kurzfristigen Resorptionsversuch den verschiedenen Faktoren nachzugehen, die die Resorption beeinflussen und von denen sie abhängig ist. Eine umfassende experimentelle Bearbeitung war jetzt möglich geworden, und eine eingehende Prüfung und Ergänzung der ganzen bisherigen Untersuchungen konnte vorgenommen werden.

Von grundlegender Bedeutung war die Frage, ob die Eisenresorption nur einfachen chemisch-physikalischen Gesetzen folgt oder ob sie vom aufnehmenden Organismus, entsprechend dem Bedarf, gesteuert wird. Bei der Besprechung der zahlreichen bisher durchgeführten Resorptionsversuche war meistens eine

aktive Leistung des Organismus unberücksichtigt geblieben. Bei sehr vielen Untersuchungen war der Eisenbestand des Organismus und der daraus evt. resultierende Bedarf bzw. Nichtbedarf nicht beachtet worden. Dementsprechend müssen, abgesehen von noch anderen Faktoren, wie mangelhafter Methodik usw., viele frühere Versuchsergebnisse bewertet werden. *Barkan* hatte allerdings schon darauf hingewiesen, daß die Eisenablagerungen, die man nach der Literatur in Darmepithelien nach Verfütterung von Blutfarbstoffpräparaten gefunden hatte, möglicherweise auf eine spezifische Fähigkeit der Darmzellen hindeuten. In sehr exakten Versuchen hatte dann *Lintzel*, wie wir gesehen haben, die Resorption und Retention physiologischer Eisenmengen geprüft. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß der Organismus über einen Mechanismus verfügt, der ihn vor einer Eisenüberschwemmung bewahrt. Auch *Reimann* und *Fritsch* fanden, daß gesunde Menschen kaum Eisen retinieren. Dagegen wird von eisenverarmten Versuchspersonen sehr viel Eisen zurückgehalten. *Hahn*, *Ball*, *Lawrence* und *Whipple* fanden mit einer neuartigen und sehr instruktiven Methode dasselbe. Künstlich radioaktiv gemachtes Eisen, das sehr leicht im Organismus nachzuweisen war, verfütterten sie an eisengesättigte und eisenhungrige Hunde. Nur bei den letzteren konnte es in größerer Menge im Blut und in den Organen gefunden werden.

Heilmeyer und *Koch* griffen diesen Fragenkomplex erneut auf. Besonders prüften sie die Eisenresorption im kurzdauernden Belastungsversuch. Die einzelnen Versuchspersonen erhielten morgens nüchtern 1 g Ferrum reductum. Vor Beginn des eigentlichen Versuches und nach 2, 4 und 6 Stunden wurde der Serumeisenspiegel bestimmt. Während der Versuchszeit erhielten die Patienten nur etwas Tee und Zwieback. Auch unter diesen Bedingungen konnten *Heilmeyer* und *Koch* zeigen, daß die Aufnahme weitgehend von dem Bedarf abhängig ist. Beseitigten sie durch eine vorhergehende Eisentherapie (8 Tage lang täglich 1 g Ferrum reductum) bei Gesunden jeden evtl. noch möglichen Eisenmangel, dann nahm die Resorptionsgröße deutlich ab. Das Resorptionsmaximum betrug dann nur noch 100 $\gamma\%$ gegenüber 200 $\gamma\%$ vor der Eisentherapie. Ebenfalls wurde der Gipfelpunkt der Resorptionskurve zu einem späteren Zeitpunkt erreicht. Der Serumeisenspiegel stieg also nach Absättigung des Körpers mit Eisen deutlich langsamer an. In der Abb. 1 und 2 haben wir die von *Heilmeyer* und *Koch* angegebenen Werte kurvenmäßig zur Darstellung gebracht. Die Kurven zeigen jeweils den Verlauf der Resorption vor und nach der Eisenabsät-

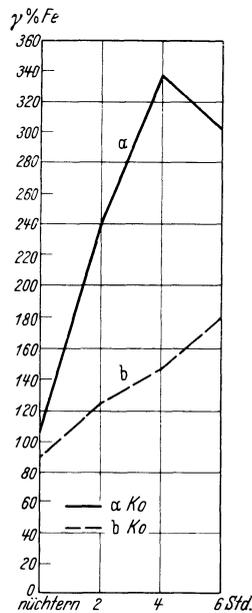


Abb. 1. (Erklärung im Text.)

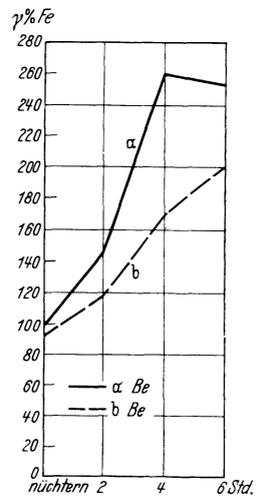


Abb. 2. (Erklärung im Text.)

tigung des Organismus. Diese Befunde decken sich weitgehend mit denen von *Lintzel*, der festgestellt hatte, daß bei täglichen reichlichen Eisengaben von Gesunden praktisch nur am ersten Tage retiniert wird. Entsprechend den bisherigen Befunden (*Lintzel*, *Reimann* und *Fritsch*, *Heilmeyer* u. a.), die ziemlich übereinstimmend die Abhängigkeit der Eisenresorption von dem augenblicklichen Bedarf ergeben hatten, kann man mit der von *Heilmeyer* und *Koch* angegebenen Versuchsanordnung mit 1 g Ferrum reductum bei unkomplizierten Eisenmangelzuständen, bei Blutungsanämien usw. immer wieder eine stark gesteigerte Resorption feststellen. Die Abb. 3 stellt eine Reihe von mit 1 g Fer-

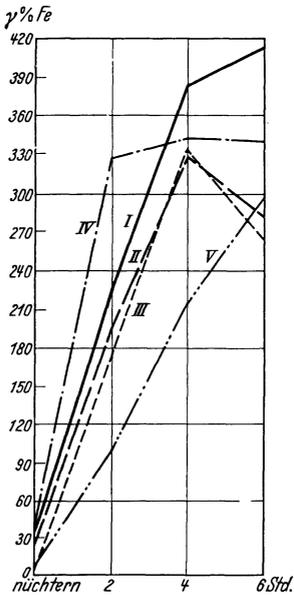


Abb. 3. (Erklärung im Text.)

rum reductum gewonnenen Resorptionskurven dar. Diese zeigen den enormen Serumeisenanstieg, der nach den Eisengaben eintritt. Der Organismus reißt gewissermaßen das Eisen an sich und versucht, den bestehenden Eisenmangel auszugleichen. Bei Fall I in Abb. 3 (F., Michael, geb. 30. 10. 97, 1463/1941) handelte es sich um eine unkomplizierte Anämie, die im Anschluß an eine Magenblutung aufgetreten war. Die Blutwerte waren: Hb = 45%, Ery = 3,12 Millionen. Besonders interessant waren bei diesem Fall die Magensaftverhältnisse, auf die wir in einem anderen Zusammenhang noch einmal zurückkommen werden. Erst nach Histamininjektion trat freie Salzsäure auf. Die zweite Kurve wurde bei einer Patientin (Schr., Anna, geb. 27. 2. 97, 497/1943) gewonnen, die an einer Hypothyreose mit deutlichen myxödematösen Zügen litt. Es bestand außerdem eine Eisenmangelanämie mit Hb = 50% und Ery = 2,7 Millionen. Fall 3 (R., Michael, geb. 17. 11. 89, 3725/1939) zeigt die Resorptionskurve eines Patienten, bei dem eine Anämie von Hb = 40% und Ery = 4,4 Millionen auf

Grund eines Colontumors bestand. Bei Fall 4 und 5 waren gleichfalls erhebliche Eisenmangelanämien vorhanden. *Heilmeyer* und *Koch* fanden bei ihren Versuchen Erhöhungen des Serumeisenspiegels von bis über 300 γ% über dem erniedrigten Ausgangswert.

Für die Beurteilung der Größe der Eisenresorption ist die Schnelligkeit der Eisenabwanderung aus der Blutbahn in das Gewebe von ausschlaggebender Bedeutung. Durch diesen Faktor kann der Verlauf der Resorptionskurve entsprechend beeinflusst werden, je nachdem das aufgenommene Eisen schneller oder langsamer aus der Blutbahn abfließt. Von vornherein ist anzunehmen, daß bei gesteigertem Bedarf höchstwahrscheinlich das Eisen beschleunigt die Blutbahn verläßt und an die Stätten des Verbrauchs fließt. Um die Abwanderung sicher beurteilen zu können, müssen alle Faktoren, deren Größe nicht sicher bestimmbar ist und die von Organismus zu Organismus verschieden sind, wie z. B. die Resorption aus dem Magen-Darmkanal, ausgeschaltet werden. Dies ist nur durch Umgehung des Magen-Darmkanals bei direkter intravenöser Einverleibung der Eisenmenge möglich. *Heilmeyer* und *Plötner* fanden bei gesunden Versuchspersonen nach Injektion von 10 mg Eisen nach 40 Minuten

noch fast die gesamte Eisenmenge in der Blutbahn wieder, während bei Blutungsanämien eine beschleunigte Abwanderung beobachtet wurde. *Skouge* veröffentlichte gleichfalls einige solcher Untersuchungen und kam zu denselben Ergebnissen. Wir haben systematisch bei Gesunden und Kranken die Größe der Abwanderung verfolgt und bedienten uns dabei ähnlicher Versuchsanordnungen, wie sie von *Skouge* angegeben wurden. Die Patienten erhielten nüchtern, nachdem zuvor der Eisenspiegel bestimmt worden war, 10 mg Eisen in Form von 5 ccm Ceferro intravenös. Dann wurde der Eisenspiegel 5 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden und 6 Stunden nach erfolgter Injektion wieder bestimmt. Man kann annehmen, daß nach 5 Minuten das gegebene Eisen sich ungefähr gleichmäßig in der Blutbahn verteilt hat. Wir geben zunächst eine tabellarische Zusammenstellung unserer Ergebnisse bei gesunden Versuchspersonen. Es handelte sich dabei um solche Patienten, die zur Beobachtung in der Klinik waren und bei denen ein krankhafter Befund nicht erhoben werden konnte, und um solche, die nach längerer Krankenhausbehandlung, nach Abheilung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren usw. als gesund bezeichnet werden konnten.

Name	Vor der Injektion %	Nach 5 Minuten %	Nach 1 Stunde %	Nach 2 Stunden %	Nach 6 Stunden %
1. Sch., Ernst geb. 24. 11. 25	153	399	367	320	282
2. R., Emil geb. 6. 1. 23	134	285	228	207	152
3. R., Georg geb. 9. 7. 88 ((48/1943)	115	285	239	242	197
4. H., Franz geb. 9. 4. 96 (46/1943)	143	298	251	197	196
5. D., Max geb. 5. 9. 05	85	305	263	232	107
6. B., Wilhelm geb. 14. 10. 99	79	264	239	234	181

Alle Fälle ergeben einheitlich dasselbe Bild. Nach Verlauf von 6 Stunden wurde in keinem Fall der Ausgangswert schon wieder erreicht, sondern die gefundenen Serumeisenwerte lagen meistens noch weit über den Normalwerten. Eine kurvenmäßige Darstellung ergibt übersichtlich das gleiche Bild (Abb. 4). Die gestrichelte horizontale Linie stellt den 100 %-Wert dar, den man, wie wir schon betont haben, für praktische klinische Zwecke als Normalwert einsetzen kann. Wir entnehmen ohne weiteres den Kurven, daß nach 6 Stunden in keinem einzigen Fall diese Linien nach unten unterschritten wurde. Diesen Befunden stellen wir jetzt diejenigen gegenüber, die wir bei Eisenmangelanämien erhoben haben.

Diese Untersuchungen zeigen ebenfalls ein durchaus einheitliches Ergebnis. Bei allen Versuchspersonen bestanden mehr oder weniger erhebliche Anämien mit stark erniedrigten Serumeisenwerten. Nach 6 Stunden waren in allen Fällen die Normalwerte mehr oder weniger erheblich unterschritten, wie aus der kurvenmäßigen Darstellung (Abb. 5) ohne weiteres abzulesen ist. Wir können demnach folgern, wie auch schon angenommen wurde, daß bei Eisenmangelzuständen

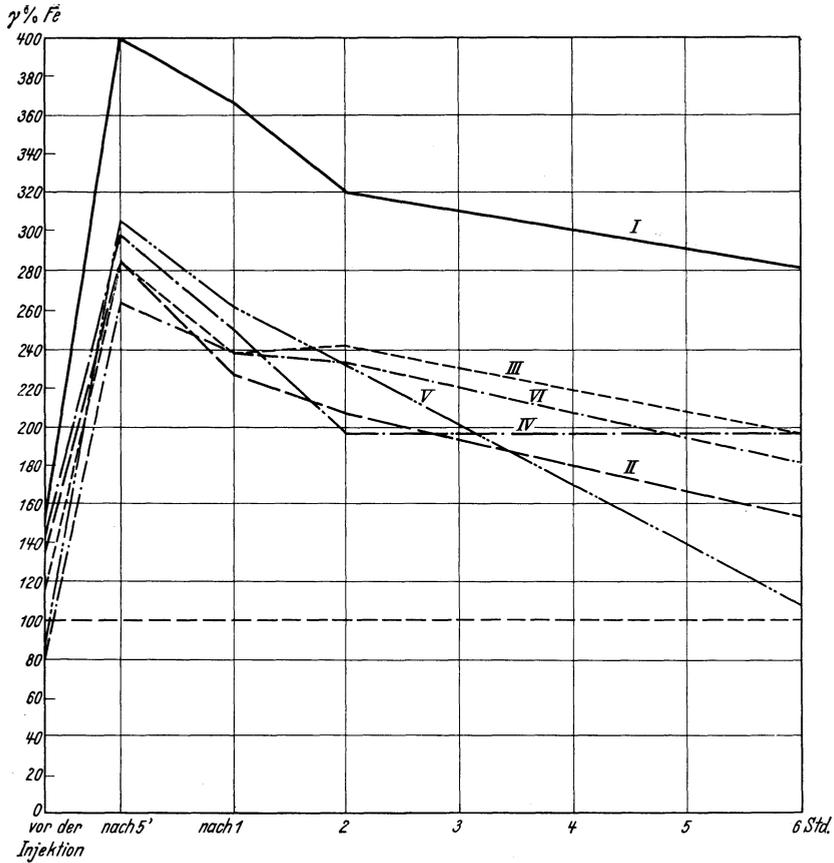


Abb. 4. (Erklärung im Text.)

die Abwanderung des Eisens aus der Blutbahn entsprechend dem Bedarf erheblich beschleunigt ist. Resorptionskurven nach peroraler Eisengabe bei Eisenmangelzuständen sind demnach anders zu bewerten als die gleichen bei nor-

Name	Befund	Vor der Injektion γ%	Nach 5 Minuten γ%	Nach 1 Stunde γ%	Nach 2 Stunden γ%	Nach 6 Stunden γ%
1. G., Karl geb. 22. 11. 92 472/1943	Magencarcinom Anämie Hb 27%, Ery 1,3 Mill.	10	219	95	35	24
2. M., Martin geb. 9. 11. 79 473/1943	Magencarcinom Anämie Hb 60%, Ery 3,5 Mill.	14	255	183	113	24
3. R., Regine geb. 8. 8. 94 785/1943	Magencarcinom Anämie Hb 30%, Ery 3,1 Mill.	11	286	185	112	37
4. Sch., Anna geb. 27. 2. 97 497/1943	Hypothyreose Anämie Hb 40%, Ery 2,5 Mill.	22	353	245	223	49
5. R., Hermine geb. 18. 11. 72 359/1943	Blasenpapillom Anämie Hb 45%, Ery 2,4 Mill.	9	275	214	175	73

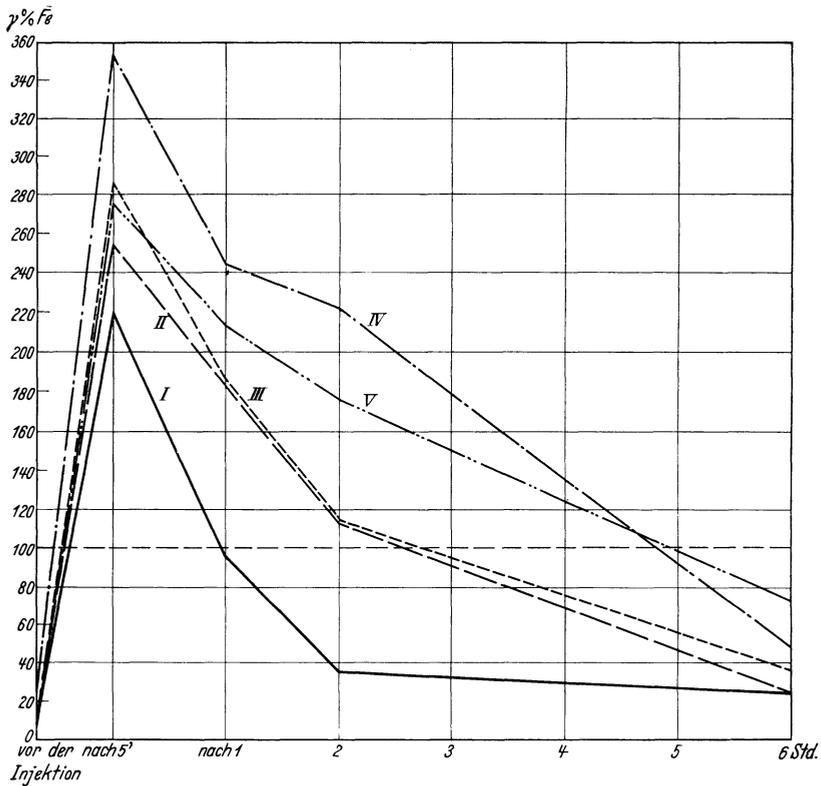


Abb. 5. (Erklärung im Text.)

malem Eisenbestand des Organismus. Bei den ersteren muß eine größere Resorption angenommen werden, da in der Zeiteinheit mehr Eisen aus der Blutbahn abfließt als bei Gesunden mit ausgeglichenem Eisenbestand.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sowohl bei Gesunden wie auch bei Kranken lassen außerdem noch weitere interessante Rückschlüsse zu. Wenn im Verlauf von Resorptionsversuchen der Serumeisenwert um 200–300 $\gamma\%$ ansteigt, so würde dies streng genommen einer Resorption von etwa 10 bis höchstens 15 mg Eisen entsprechen. In Wirklichkeit wird aber sicher etwas mehr Eisen resorbiert. Die Größe der nach dieser Methode nicht erfaßten aufgenommenen Eisenmenge hängt davon ab, wieviel Eisen bereits während des Resorptionsversuches aus der Blutbahn abwandert. Ebenfalls muß man annehmen, daß auch nach Abklingen des Eisenstoßes immer noch weiter etwas von dem gegebenen und noch im Darm befindlichen Eisen aufgenommen wird, das aber sofort an die Stätten des Verbrauchs abwandert und infolge der geringeren Mengen kaum noch zu Erhöhungen des Serumeisenspiegels führt. Trotzdem wird man aber die schon besprochenen Ergebnisse von *Reimann* und *Fritsch* nur mit Vorsicht aufnehmen können. Diese hatten, wie wir gesehen und schon besprochen haben, bei Anämien eine Retention von etwa 50% des gegebenen Eisens gefunden, von dem allerdings nur 20% im Hämoglobinzuwachs sichtbar wurde. Das übrige Eisen soll nach ihnen anderweitig verwendet werden, in die Depots eingelagert werden usw. Bei Übertragung der Ergebnisse aus den Eisen-

abwanderungsversuchen auf die der Resorptionsversuche kann aber kaum mit einer derartigen hohen Retention gerechnet werden, sondern diese muß als geringer angenommen werden, wenn es auch unmöglich sein wird, dafür nach diesen Versuchen irgendwelche genauen Zahlen anzugeben.

Nun ergibt sich die weitere Frage, wie weit der eigentliche Resorptionsvorgang von den verschiedenen Faktoren, die wir bereits aufgeführt haben, abhängig ist bzw. wie weit die Resorption von diesen beeinflußt wird. Von *Starkenstein* und seiner Schule war, wie wir gesehen haben, überzeugend nachgewiesen worden, daß das Eisen nur als ionisiertes Ferroeisen zur Resorption kommt. Andere Eisenverbindungen müssen, wie wir eingehend dargestellt haben,

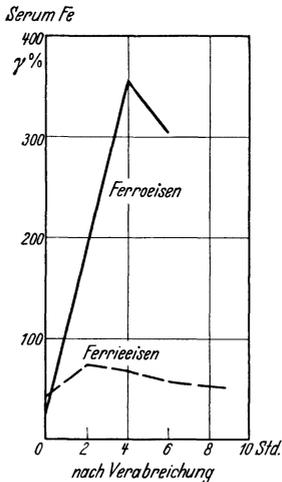


Abb. 6. Resorptionsversuch mit 220 mgr Fe eines Ferro- und 220 mgr Fe eines Ferri-Eisenpräparates bei einer subakuten Blutungsanämie. (Nach Heilmeyer und Plötner.)

erst in diese Form umgewandelt werden, ehe sie aufgenommen werden können. *Heilmeyer* und *Plötner* haben die Richtigkeit dieser Anschauung auch an einem schönen Resorptionsversuch zur Darstellung gebracht. Sie gaben einem Patienten an einem Tag 220 mg Ferroeisen und prüften dann die Eisenresorption in der üblichen Weise nach 2, 4 und 6 Stunden. Am nächsten Tag wurde derselbe Versuch mit 220 mg eines Ferrieseisenpräparates gemacht. Der Unterschied in der Resorption geht aus der beigefügten Abb. 6 sehr deutlich hervor. Dieses Ergebnis steht in völliger Übereinstimmung mit den *Starkensteinschen* Untersuchungen.

Wir haben in den vorangehenden Abschnitten gesehen, daß die Resorption nach den vorliegenden Verhältnissen in der Ferroform vonstatten geht und daß die Salzsäure dabei neben anderen sauren Valenzen eine große Bedeutung hat. Wir können die Stellung der Salzsäure im Resorptionsgeschehen heute am besten dahin umschreiben, daß sie die Resorption normalerweise sehr erheblich fördert, aber nicht unbedingt immer absolut

entscheidend beeinflußt. Organische Säuren, saure Salze usw. können einen ähnlichen Einfluß ausüben. Krankheitsbilder, die durch das Fehlen der Salzsäure hervorgerufen werden, werden wir im weiteren Verlauf der Arbeit noch besprechen. Die Salzsäure begünstigt den Resorptionsvorgang durch Ionisation des Eisens in der Ferroform. Unter ihrer Einwirkung entsteht im Magen aus dem zugeführten Eisen Ferrochlorid. Am besten wird die Stellung der Salzsäure durch einen Fall charakterisiert, den wir Gelegenheit hatten zu beobachten.

Es handelte sich dabei um einen 41-jährigen Mann, B., Rudolf, geb. 12. 4. 98 (2696/1939). Dieser litt an einer Bleivergiftung. Er arbeitete in einer Edelsteinschleiferei, in der er zuletzt bleihaltige Emailen pulverisierte. Vor 3 Jahren hatte er zum erstenmal Darmkoliken und Stuhlverstopfung bekommen. Diese Erscheinungen wiederholten sich, und gleichzeitig bemerkte er eine zunehmende Müdigkeit und eine Lähmung besonders im linken Arm. Er soll damals auch schon zu wenig Blutfarbstoff gehabt haben und bekam deswegen Eisen und Arsen.

Bei der Aufnahme bei uns bestand eine linksseitige Ulnaris- und Medianusparesie mit Atrophie und außerdem rechts eine geringe Beteiligung des Ulnaris. Kein Bleisaum. Im Blutausschrieb fanden sich basophil getüpfelte Erythrocyten, im Sternalmark eine starke Vermehrung der Normoblasten und noch zahlreichere basophil punktierte Erythrocyten als im Blut. Blutbild bei der Aufnahme: Hb = 50%, Ery = 2,44 Millionen, Leukocyten

13400. Differentialblutbild: Eo 2%, Stabkernige 1%, Segmentkernige 52%, Lymphocyten 42%, Monocyten 3%. Die fraktionierte Magensaftausheberung ergab folgende Werte:

	Freie HCl	Gesamtacidität
Nüchtern	+ 30	÷ 50
20	+ 35	÷ 65
30	+ 50	+ 72
40	+ 60	+ 90
50	+ 55	+ 80
60	+ 30	+ 65

Besonders interessant war der Ausfall des Eisenresorptionsversuches mit 1 g Ferrum reductum, der folgende Werte ergab:

Nüchtern %	Nach 2 Stunden %	Nach 4 Stunden %	Nach 6 Stunden %
56	64	59	68

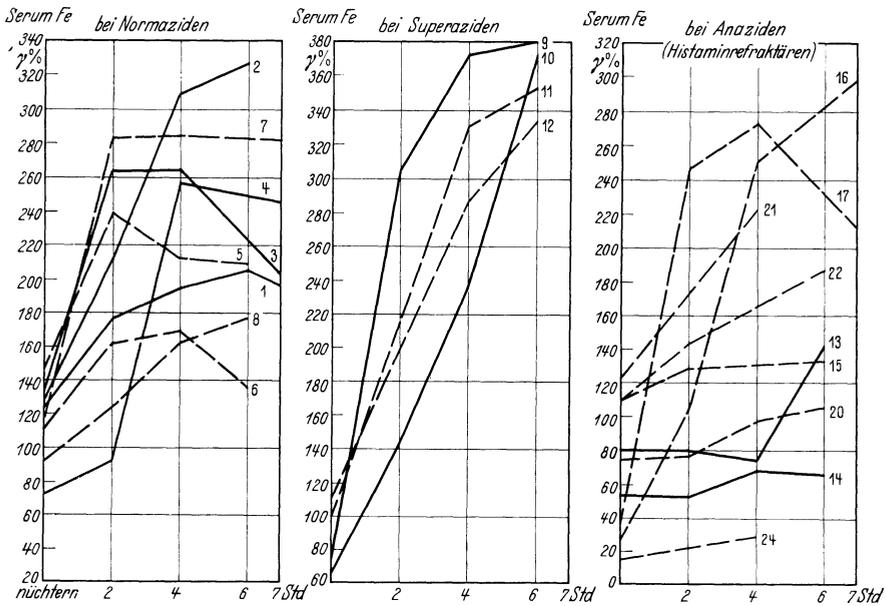


Abb. 7. Eisenresorptionskurven nach oraler Verabreichung von Ferrum reductum. — 2 g ---- 1 g. (Nach Skouge).

Wir werden diesen Fall noch später in einem anderen Zusammenhang näher analysieren. An dieser Stelle genügt die Feststellung, daß trotz hyperacider Säurewerte im Magen kaum eine nennenswerte Resorptionsleistung vorhanden war. Eine gute Resorption hätte eintreten müssen, wenn diese allein ausschlaggebend vom Salzsäuregehalt des Magens bestimmt würde. Wie wir schon betont haben, fördert die Salzsäure lediglich den Resorptionsvorgang. Die nebenstehenden Kurven (Abb. 7), die wir einer Arbeit von Skouge entnommen haben, zeigen sehr deutlich den fördernden Einfluß der Salzsäure. Besonders eindrucksvoll sind die Ergebnisse bei Superaciden. Diese entsprechen auch einer Erfahrungstatsache, die man immer wieder machen kann. Man beobachtet selten bei Pa-

tienten mit superaciden Säurewerten Anämien, sondern macht immer wieder die Erfahrung, daß diese über ausgeglichene Blutwerte verfügen.

Bei vergleichenden Untersuchungen bei Fällen mit histaminrefraktärer Anacidität kann man auch indirekt den fördernden Einfluß der Salzsäure auf den

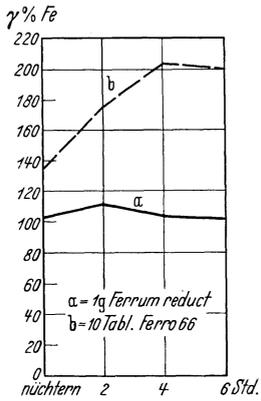


Abb. 8. (Erklärung im Text.)

Resorptionsvorgang beweisen. Untersucht man die Resorption nach Gabe von 1 g Ferrum reductum und wenige Tage später nach 10 Pillen Ferro 66 (= 700 mg Ferrochlorid), dann kann man immer wieder die wesentlich bessere Resorptionsleistung nach Ferrochlorid beobachten. Das Ferrum reductum muß erst im Magen in Lösung gebracht werden, bevor es aufgenommen werden kann. Dagegen wird das Eisen in Form von Ferrochlorid schon in dem für die Resorption präformierten Zustand zugeführt. Das Vorhandensein von Salzsäure erübrigt sich dann, während sie für die Lösung von Ferrum reductum sehr erwünscht ist. Wenn Ferrum reductum trotzdem gelöst und resorbiert wird, dann ist dieser Vorgang im wesentlichen auf die lösende Wirkung von anderen sauren Valenzen, von organischen Säuren, von sauren Salzen usw. zurückzuführen.

Trotzdem bleibt aber die Resorptionsleistung bei solchen Fällen deutlich hinter der bei Zufuhr von Ferrochlorid zurück. Die beigefügten Abb. 8 und 9 zeigen solche Resorptionskurven, bei denen einmal 1 g Ferrum reductum (Kurve a) und dann

10 Tabletten Ferro 66 (= 700 mg Ferrochlorid, Kurve b) gegeben wurde. Obgleich in 10 Pillen Ferro 66 weniger Eisen enthalten ist als in 1 g Ferrum reductum, war die Resorption deutlich besser als nach Ferrum reductum.

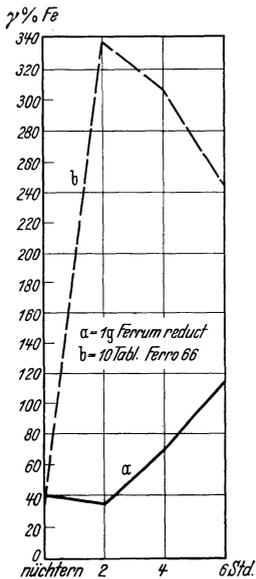


Abb. 9. (Erklärung im Text.)

Die Abb. 8 stellt die Resorptionskurven bei einem Fall (P., Hans, geb. 28. 10. 12, 411/1943) dar, der wegen Durchfälle und Magenbeschwerden zur Aufnahme kam. Eine histaminrefraktäre Anacidität wurde festgestellt. Blutbild: Hb = 90%, Ery = 4,48 Millionen, Leukocyten 8300. Differentialblutbild: Stabkernige 3%, Segmentkernige 71%, Lymphocyten 20%, Monocyten 6%.

Bei dem zweiten Fall (Abb. 9) handelte es sich um einen 21 jährigen Soldaten, der zur Beobachtung in der Klinik lag und bei dem eine histaminrefraktäre Anacidität festgestellt worden war. Hb = 75%, Ery = 3,92 Millionen. Sonst wurde kein wesentlicher krankhafter Befund erhoben.

In beiden Fällen ist das Ergebnis das gleiche. Wir finden jedesmal nach Ferrochlorid, obgleich die absolut gegebene Eisenmenge geringer ist, eine wesentlich bessere Resorptionsleistung. Im ersten Fall steigt die Resorptionskurve nach Ferrum reductum überhaupt nicht und nach Ferro 66 nur flach an, da ein eigentlicher Eisenmangelzustand, wie an den normalen Nüchterneisenwerten abgelesen werden kann, nicht vorliegt und der Organismus daher eine weitere größere Eisenaufnahme verweigert. Beim zweiten Fall dagegen, bei dem ein wirklicher Eisenmangelzustand vorhanden ist, ist der Unterschied in dem Resorptionsausmaß zwischen den beiden Präparaten sehr erheblich, wie ohne weiteres den Kurven zu entnehmen ist.

Auch bei gewöhnlichen Eisenmangelanämien, bei denen keine besonderen Magensaftverhältnisse vorliegen, kann entsprechend den ganzen bisherigen Untersuchungsergebnissen die wesentlich bessere Aufnahme von Ferrochlorid nachgewiesen werden. Die Abb. 10 zeigt 2 Resorptionskurven, die bei einer Patientin gewonnen wurden. Die eine stellt die Resorption nach 1 g Ferrum reductum (Kurve *a*) und die andere diejenige nach 10 Tabletten Ferro Redoxon (Kurve *b*) dar. Ferro Redoxon ist ein neues, von der Firma Hoffmann La Roche herausgebrachtes Eisenpräparat, das pro Pille 40 mg zweiwertiges Eisen, stabilisiert mit 50 mg Vitamin C, enthält. Obgleich hier auch die Eisengabe geringer ist, ist trotzdem die Resorption erheblich besser als nach 1 g Ferrum reductum.

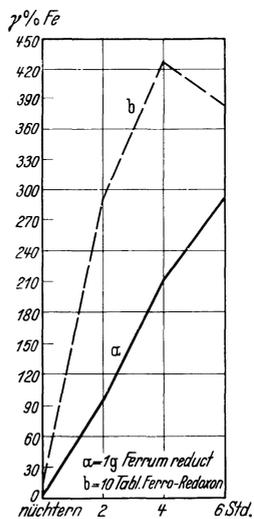


Abb. 10. (Erklärung im Text.)

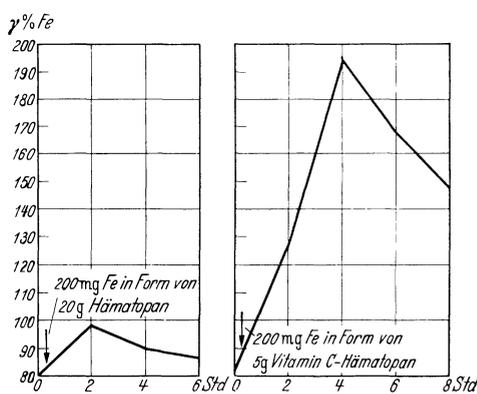


Abb. 11. Eisenresorptionskurven nach Verabreichung von Hämatopan ohne und mit Vitamin-C-Zusatz bei gleichem Fe-Gehalt. (Nach Heilmeyer.)

Auch von anderen Faktoren kann ein günstiger Einfluß auf den Resorptionsvorgang ausgeübt werden. In den letzten Jahren hat das Vitamin C zunehmend an Bedeutung gewonnen. Es wird von der pharmazeutischen Industrie wegen seiner reduzierenden Eigenschaften in großem Maß zur Stabilisierung von Ferrochloridpräparaten verwendet. So wird das zweiwertige Eisen in Ferro 66 durch Ascorbinsäure stabilisiert, ebenso im Ceferro durch ein Gemisch von Ascorbinsäure und Cystein. Während von Eichholtz auf Grund seiner Versuche über die katalytische Eisenwirkung, wie wir gesehen haben, jeglicher Einfluß des Vitamin C auf den Resorptionsvorgang abgelehnt wurde, konnte ein solcher von Heilmeyer überzeugend nachgewiesen werden. Die beigegebene Abb. 11 zeigt Resorptionskurven nach Verabreichung von Hämatopan ohne und mit Vitamin C-Zusatz bei gleichem Eisengehalt.

Über den Ort der Eisenresorption besteht, wie wir in den vorangehenden Abschnitten gesehen haben, insofern Übereinstimmung, als die meisten Untersucher die Resorption in den Magen und die oberen Dünndarmabschnitte verlegen. Nach Starkenstein soll für die Resorption aus dem Magen auch die Lipidlöslichkeit des Ferrochlorids von Bedeutung sein. Wir konnten bei einem 37-jährigen Patienten mit einer Pylorusstenose auf Grund eines narbig deformierten

und stark stenosierten Bulbus unter den üblichen Versuchsbedingungen mit 1 g Ferrum reductum eine Resorption aus dem Magen nachweisen.

Der Patient litt unter starkem Erbrechen. Bei der Durchleuchtung war nach 30 Minuten noch keine Entleerung eingetreten. Nach 2 Stunden war noch ein $\frac{3}{4}$ -Rest im Magen vorhanden. Erst bei rechter Seitenlage trat eine Entleerung in ganz schmalem Strahl ein. Die Säurewerte im Magensaft waren folgende:

	Nüchtern	I	II	III
Freie HCl	+ 48	+ 38	+ 46	+ 42
Gebundene Säure	+ 14	+ 10	+ 10	+ 10
Gesamtacidität	+ 62	+ 48	+ 56	+ 52

Blutbild: Hb = 90%, Ery = 4,4 Millionen, Leukocyten 4600. Differentialblutbild: Eosinophilie 7%, Stabkernige 3%, Segmentkernige 47%, Lymphocyten 43%.

Vor dem eigentlichen Resorptionsversuch wurde der Magen mit der Sonde entleert. Dabei fand sich noch Nahrungsbrei vom Abend vorher.

Die gefundenen Serumeisenwerte waren folgende:

Nüchtern	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 6 Stunden
γ%	γ%	γ%	γ%
115	199	255	260

Bei der Auswertung dieses Ergebnisses muß man noch berücksichtigen, daß ein eigentlicher Eisenmangelzustand nicht vorlag und daher von vornherein mit einer erheblichen Resorption nicht gerechnet werden konnte. Trotzdem ist dieses Ergebnis überzeugend und spricht im Sinne einer Eisenresorption auch schon vom Magen aus. Auch die Resorption aus dem Dünndarm kann ohne weiteres nachgewiesen werden. *Heilmeyer* und *Koch* gaben Gesunden Ferrum reductum in Geloduratkapseln, die sich erst im Duodenum auflösten, und konnten in dieser Weise eine deutliche, wenn auch herabgesetzte Resorption feststellen. Dasselbe fanden sie, wenn sie Ferrum reductum mit der Duodenalsonde verabfolgten. Außer dem Nachweis einer Resorption aus dem Dünndarm wurde gleichzeitig auf diesem Wege bewiesen, daß auch ohne Salzsäure eine Resorption möglich ist. Auch wir verfügen über ähnliche Ergebnisse, über die wir an anderer Stelle dieser Arbeit berichten werden.

Über eine Eisenresorption aus dem Dickdarm liegen in der Literatur recht widerspruchsvolle Angaben vor. Die überwiegende Mehrzahl der älteren Autoren war der Ansicht, daß im Dickdarm nur Eisen ausgeschieden wird und daß eine Resorption aus diesen Darmabschnitten nicht stattfindet. Von einigen wurde allerdings auch eine Aufnahme von Eisen im Dickdarm angenommen. *Starkenstein* und Mitarbeiter konnten nach rectaler Einführung von Ferrochlorid und Ferrosulfat bei Kaninchen und Ratten sehr schnell toxische Erscheinungen erzeugen und wiesen damit auch eine Resorption vom Dickdarm aus nach. *Heilmeyer* und *Koch* verabfolgten Ferrum reductum in Zäpfchen und außerdem solche, die 200 mg Ceferro enthielten. Der Serumeisenspiegel wurde nüchtern und 2 und 4 Stunden nachher bestimmt. Eine Resorption wurde nicht nachgewiesen. Allerdings bestand bei den 4 Fällen, die sie mitteilen, kein Eisenmangel, da die Nüchternwerte über 100 γ% lagen, so daß von vornherein infolge des ausgeglichenen Eisenbestandes des Organismus keine große Resorptions-

tendenz zu erwarten war. Auch wir haben in einem Fall die Frage der Eisenresorption vom Dickdarm aus geprüft.

Es handelte sich dabei um einen 32jährigen Patienten M., Robert (1094/1941), der wegen eines Ulcus duodeni, das inzwischen ausgeheilt war, in der Klinik lag. Da wir infolge des negativen Resultats der Versuche von *Heilmeyer* und *Koch* kaum an eine Resorption glaubten, gaben wir eine sehr große Eisendosis. Vorher wurde der Darm durch einen Einlauf gründlichst gereinigt.

Nach der Reinigung verabfolgten wir durch ein Darmrohr eine Flasche Ferro66 = 20 ccm = 2000 mg Ferrochlorid in physiologischer Kochsalzlösung. Der Einlauf wurde nur etwa 20 Minuten gehalten, und trotz dieser kurzen Zeit konnte ein deutlicher Anstieg des Serumeisenspiegels nachgewiesen werden, wie aus der Tabelle hervorgeht.

Nüchtern %	8,45 Uhr	9,30 Uhr %	11 Uhr %	13,30 Uhr %
60	Rectale Eisengabe	191	164	137

Von weiteren Versuchen haben wir wegen der dabei aufgetretenen Nebenerscheinungen (heftige Schmerzen, kollapsartige Zustände) abgesehen. Auch genügt uns der prinzipielle Nachweis der Möglichkeit einer Eisenresorption aus dem Dickdarm. Eine praktische Bedeutung wird dieser Tatsache kaum zukommen, da man das erforderliche Eisen immer peroral geben wird und infolge der guten Verträglichkeit der modernen Eisenpräparate dabei kaum auf Schwierigkeiten stoßen wird, so daß man den umständlicheren Weg der rectalen Zufuhr vermeiden kann.

Damit haben wir unsere jetzigen Kenntnisse über den Vorgang der Eisenresorption zur Darstellung gebracht. Als wichtigstes Ergebnis der ganzen Forschungsarbeit auf diesem Gebiet muß die Tatsache der aktiven Zelleistung herausgestellt werden mit dem Bestreben, die Eisenaufnahme zu regulieren und den Organismus vor einer Eisenüberschwemmung zu schützen, sowie der unterstützenden Funktion der anderen Faktoren, die wir kennengelernt haben. Der Körper verfügt über einen Regulationsmechanismus, der ihn vor einer Eisenüberschwemmung bewahrt. Über den Sitz eines etwa vorhandenen Zentrums, von dem aus die Steuerung erfolgt, können wir bis jetzt nichts aussagen. Nur sprechen die bisherigen Versuche eindeutig in dem aufgezeigten Sinn. Dabei darf auch die Bedeutung des Diffusionsgefälles nicht übersehen werden, das bei den Eisenmangelanämien infolge Erniedrigung des Serumeisenspiegels erhöht ist. Die Resorption des Eisens erfolgt sowohl bei dem medikamentös gegebenen wie auch bei dem Nahrungseisen in der Ferroform. Die Salzsäure und die Fermente im Magen-Darmkanal haben vor allen Dingen eine Bedeutung für die Aufschließung und Überführung des Nahrungseisens in die Ferroform. Daraus erklärt sich auch die nicht seltene Beobachtung von Anämien bei anacidem Magensaft, weil in solchen Fällen die Ausnutzung des Nahrungseisens sehr leicht Not leidet. Andererseits darf aber auch nicht übersehen werden, daß lange nicht jeder Achyliker anämisch wird. An diesen Zusammenhängen erkennen wir deutlich die Bedeutung des aktiven Zellgeschehens bei den Vorgängen der Eisenresorption. Man darf daher als wahrscheinlich annehmen, daß es auch Störungen dieser Zellfunktion geben wird, die unter Umständen die Ursache von besonderen

Krankheiten werden können. Andererseits darf aber nicht vergessen werden, daß auch Anämien allein durch das Fehlen der Salzsäure hervorgerufen werden können, ohne daß eine Störung in der Zelltätigkeit vorzuliegen braucht. Über dieses ganze Gebiet haben wir erst in neuerer Zeit Erfahrungen sammeln können, von denen in den folgenden Abschnitten berichtet werden soll.

8. Über die Eisenresorption bei der essentiellen hypochromen Anämie und verwandten Krankheitsbildern.

Die essentielle hypochrome Anämie ist ein Krankheitsbild, das trotz seiner relativen Häufigkeit immer noch sehr wenig bekannt ist und auch nicht selten mit der perniziösen Anämie verwechselt wird. Allerdings ist es in seiner Symptomatologie erst im letzten Jahrzehnt schärfer umrissen und genauer abgegrenzt worden. *Schulten* hat 1934 unsere Kenntnisse über diese Anämie in einer ausführlichen Abhandlung zusammengefaßt und auch die Bezeichnung „essentielle hypochrome Anämie“ vorgeschlagen, die sich jetzt allgemein eingebürgert hat. Er wollte damit zum Ausdruck bringen, daß es sich um eine hypochrome Anämie unklarer Genese handelt, bei der ein konstitutioneller Faktor eine wesentliche Rolle spielt.

Schon lange war aufgefallen, daß besonders bei Frauen im 3. bis 5. Lebensjahrzehnt leicht Anämien auftreten, deren Ursache man nicht recht erklären konnte. Die meisten Autoren sind der Ansicht, daß diese Krankheit häufiger als die perniziöse Anämie ist. Gerade bei diesem Leiden gibt es viele leichte Fälle, die diagnostisch nie richtig erfaßt werden, und die daher auch nie in das Blickfeld eines Arzt kommen, weil sich ihre Träger an diesen Zustand vollkommen gewöhnt haben. Infolge des langsamen Eintretens der Anämie, des Fehlens von Blutungen usw. wird den Kranken eine Änderung in ihrem subjektiven Befinden kaum bewußt, so daß sie auch nie das Bedürfnis haben, einen Arzt aufzusuchen. Solche Kranke haben jeden Maßstab für das „Sichgesundfühlen“ verloren und halten ihren Zustand für normal und absolut nicht krankhaft. Nur so ist es auch zu erklären, daß solche Kranke oft wegen ganz anderer Erscheinungen zum Arzt kommen und daß dabei gewissermaßen nur als Nebenfund eine Anämie mehr oder weniger erheblichen Grades entdeckt wird. Auf entsprechende Fragen bekommt man auch immer wieder die Antwort, daß sie sich eigentlich nie krank gefühlt und daß sie schon immer etwas blaß ausgesehen hätten. Allerdings hätten sie sich wohl seit längerer Zeit etwas schlapp und müde gefühlt, aber das nicht weiter beachtet. Diese Tatsachen erklären auch, daß das Krankheitsbild erst verhältnismäßig spät erkannt wurde und erst in jüngster Zeit ursächlich aufgeklärt werden konnte.

Als erste wiesen *Einhorn* (1903) und *Da Costa* (1905) auf das Vorkommen von unklaren Anämien mit *Achylia gastrica* hin. Wenige Jahre später berichtete *Faber* über eine ganze Reihe solcher Fälle, und 1929 beschrieben *Kaznelson*, *Reimann* und *Weiner* erneut das Krankheitsbild unter dem Namen *achylische Chloranämie*. Weitere Arbeiten zahlreicher anderer Autoren folgten, unter anderem auch die oben angeführte Darstellung von *Schulten*, der, wie schon erwähnt, die Bezeichnung *essentielle hypochrome Anämie* einführte. Viele in der Literatur über dieses Krankheitsbild vorliegende Beschreibungen können nur mit großer Zurückhaltung verwertet werden, da die diesen Abhandlungen zu-

grunde liegenden Fälle oft einer strengen Kritik nicht standhalten und hier nicht eingeordnet werden können. Es ist selbstverständlich, daß dadurch die an und für sich schon vorhandene Unklarheit über dieses Krankheitsbild nur noch vergrößert wurde.

Das klinische Hauptsymptom ist die Verminderung des Hämoglobinbestandes und der Erythrocytenzahl. Dabei tritt der hypochrome Charakter der Anämie deutlich in Erscheinung. Der Färbeindex liegt unter 1, und nicht selten wird ein solcher unter 0,5 gefunden. Der Hämoglobingehalt liegt meistens zwischen 40 und 60%, extrem niedere Werte werden wohl in der Literatur angegeben (*Damaschek*: 19%), sind aber doch so selten, daß jede solche Anämie immer sehr verdächtig auf irgendein anderes Grundleiden ist. Die Erythrocytenzahl ist auch vermindert, aber entsprechend dem erniedrigten Färbeindex nicht in dem Ausmaß wie der Hämoglobingehalt. Meistens sind sogar Werte zwischen 3 und 4 Millionen vorhanden. Man ist immer wieder erstaunt, bei verhältnismäßig geringem Hämoglobingehalt Erythrocytenwerte nahe der 4 Millionen-Grenze zu finden. Das Differentialblutbild zeigt entsprechende Veränderungen. Es ist ausgesprochen mikrocytär; eine Anisocytose und Poikilocytose sind meistens auch recht ausgeprägt. Bei der Betrachtung des gefärbten Blutausstriches fällt sofort die mangelhafte Hämoglobinausstattung der Erythrocyten auf. Die Reticulocytenzahl ist meistens normal oder nur geringgradig erhöht. Bald nach Beginn einer erfolgreichen Eisenbehandlung setzt ähnlich wie bei der leberbehandelten Perniciosa eine Reticulocytenkrise ein, bei der allerdings so hohe Werte wie bei der Perniciosa in der Regel nicht erreicht werden.

Das weiße Blutbild zeigt große Ähnlichkeit mit dem der perniziösen Anämie und kann zur Differentialdiagnose kaum herangezogen werden. Meistens finden wir, wie bei der Perniciosa, eine Leukopenie mit Hypersegmentation der Neutrophilen (Rechtsverschiebung) und eine Lymphocytose. Allerdings werden diese Symptome nicht so regelmäßig wie bei der perniziösen Anämie beobachtet. Konstante Veränderungen der Thrombocytenzahlen gehören nicht zum Bild der essentiellen hypochromen Anämie.

Das Knochenmark zeigt auf dem Höhepunkt den charakteristischen Befund schlecht regenerierender Eisenmangelanämien. Die Erythroblasten sind in normaler Zahl oder vermehrt vorhanden. Unter ihnen finden sich mehr oder weniger zahlreich größere jüngere Elemente, die wir nach *Naegeli* als Makroblasten von den Megaloblasten der Perniciosa zu unterscheiden gelernt haben. Wenn auch die Einordnung der einzelnen Zellen manchmal auf Schwierigkeiten stoßen und zu Verwechslungen mit den Megaloblasten führen kann, so ist doch das Gesamtbild des Knochenmarkbildes so charakteristisch, daß eine Differentialdiagnose gegenüber der Perniciosa aus dem Knochenmark schon möglich ist. Eine Unterscheidung gegenüber anderen Anämieformen aus dem Knochenmark allein dürfte auch guten Hämatologen nicht ohne weiteres immer gelingen.

Wie schon die Namensgebung durch viele Autoren, wie achylische Chloranämie und ähnliche Benennungen, zum Ausdruck bringt, werden bei dieser Krankheit häufig Störungen der Magensaftsekretion gefunden. Als Ursache der Störung der Salzsäuresekretion wird teils eine rein konstitutionelle Grundlage, teils aber auch eine chronische Gastritis angenommen. Die Mehrzahl der zur Beobachtung kommenden Fälle haben einen anaciden Magensaft und sezernieren

erst nach Histamin Salzsäure. Bei denjenigen, bei denen auch ohne Histamin bei der Untersuchung Salzsäure erscheint, liegen die Werte doch meist deutlich unter der Norm. Nach den Angaben in der Literatur ist eine histaminrefraktäre Anacidität verhältnismäßig selten, kommt aber vor. Von *Hartfall* und *Witts* wurde bei 80% ihrer Fälle Anacidität beobachtet, von denen die Hälfte histaminrefraktär war. Gerade die letzteren Fälle sind es nun, die zu der häufigen Verwechslung dieses Krankheitsbildes mit der perniziösen Anämie Veranlassung geben können. Manche als perniziöse Anämie beschriebenen Fälle mit erhaltener Salzsäureproduktion dürften in Wirklichkeit auch zur Gruppe der essentiellen hypochromen Anämie gehören, vorausgesetzt, daß es sich nicht um aplastische Anämien gehandelt hat. Das Castle-Ferment, das bekanntlich bei der perniziösen Anämie fehlt, wurde bei den Fällen, die daraufhin untersucht wurden, immer gefunden.

Daneben finden sich noch andere Erscheinungen im Bereich des Verdauungstractus. Nicht nur bei der perniziösen Anämie, sondern auch bei der essentiellen hypochromen Anämie finden wir häufig eine Glossitis mit nachfolgender Atrophie. Die Veränderungen sind von denen der perniziösen Anämie nicht zu unterscheiden; sie werden nur nicht so regelmäßig beobachtet. Man bezeichnet die Zustände, bei denen zusammen mit einer Anämie auch eine Schleimhautatrophie im Bereich des Rachens und des Oesophagus besteht, als *Plummer-Vinsonsches Syndrom*. In einem Falle, der ad exitum kam, wurden von *McGee*, *Lemuel* und *Goodwin* zahlreiche Erosionen in der Oesophagusschleimhaut gefunden. Es kann dabei eine sehr starke Schmerzhaftigkeit dieser Gegend vorhanden sein, was aber relativ selten ist. Die Tatsache, daß diese Erscheinung bei dieser Krankheit nicht allgemein beobachtet wird, hat manche Autoren veranlaßt, sie als besonderes Krankheitsbild abzugrenzen, was aber sicher nicht berechtigt ist. Sonstige Störungen im Bereich des Magen-Darmkanals, wie schwerere Durchfälle usw., spielen in der Symptomatologie der essentiellen hypochromen Anämie nur eine unbedeutende Rolle. Sie werden nur sehr selten beobachtet und verschwinden nach Eisentherapie meistens sehr schnell.

In einem gewissen Prozentsatz der Fälle wurde bei diesem Krankheitsbild ein kleiner derber Milztumor gefunden. Autoren, die sich sehr eingehend mit dieser Anämie befaßt haben, geben 15–20% der Fälle, andere weniger an (*Bode* und *Krumm*, *Mills* u. a.). Die Entstehung dieses Milztumors ist vollkommen unklar. Die Splenektomie, die verschiedentlich durchgeführt wurde, führt zu keiner Besserung und muß daher abgelehnt werden (*Witts*).

Krankhafte Veränderungen am Nervensystem werden äußerst selten beobachtet. Das ausgeprägte Bild einer funikulären Myelose ist nach *Wintrobe* nur bei 2 Fällen in der Weltliteratur beschrieben. Leichte Parästhesien an den Extremitätenenden sind häufiger. Nach *Mills* und *Wintrobe* sollen sie in etwa einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle vorhanden sein. Der progressive Charakter dieser Erscheinungen mit Auftreten schwerer Störungen, wie Ataxie, Lähmungen usw., fehlt aber vollkommen, so daß die Prognose dadurch nicht irgendwie ungünstig beeinflußt wird.

Besonders auffallend sind tropische Störungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde. Häufig sind charakteristische Nagelveränderungen vorhanden. Die Nägel sind rissig und spröde, und in sehr schweren Fällen wird auch Hohnagelbildung

(Koilonychie), auf die *Kaznelson* als erster hingewiesen hat, beobachtet. Die Nägel verlieren ihren Glanz, und statt der Wölbung kann eine Eindellung auftreten. Ähnliche Erscheinungen werden nach *Damashek* auch gelegentlich an den Haaren gefunden. Diese neigen dann zum Ausfallen, sind spröde und trocken und ergrauen frühzeitig. An der Haut selbst finden sich oberflächliche Risse an den Händen und vor allem auch an den Mundwinkeln.

Von fast allen Autoren, die sich mit diesem Krankheitsbild befaßt haben, wird übereinstimmend als einzig wirksame Behandlung die Eisentherapie empfohlen (*Kaznelson*, *Weiner* und *Reimann*, *Weiner* und *Kaznelson*, *Schulten*, *Meulengracht*, *Faber*, *Naegeli* u. a.). Besonders gern wurde das Ferrum reductum gegeben. Diese Therapie war rein empirisch gefunden worden, aus der Beobachtung heraus, daß durch Eisengaben die Anämie günstig beeinflußt und geheilt werden konnte. Interessant ist, daß mit der fortschreitenden Kenntnis dieses Krankheitsbildes immer größere Eisenmengen empfohlen wurden. Früher wurden in der Regel Mengen von 1 g Ferrum reductum täglich gegeben. *Rosenthal* verlangte eine Dosierung von mindestens 2 g täglich, *Kaznelson* gab 3–6 g, und *Schulten* steigerte die Dosierung auf 6–10 g pro Tag. *Schulten* machte auch auf die von ihm gefundene Erscheinung der therapeutischen Schwelle aufmerksam. Bis zu einer von Fall zu Fall verschiedenen Dosierung konnte eine erkennbare Heilwirkung nicht beobachtet werden. Erst bei einer, wenn auch nur geringfügigen Überschreitung dieser Dosierung trat ein oft schnelles Ansteigen des Hämoglobingehaltes auf.

Die Pathogenese dieser Erkrankung blieb lange Zeit unklar. Gewisse Hinweise konnte man allerdings der Tatsache entnehmen, daß von diesem Leiden wesentlich häufiger Frauen als Männer befallen werden. *Sinek*, *Witts* und *Rosenthal* berichten aus ihrem Material über einen Anteil der Frauen von etwa 80%. Ebenfalls wurde allgemein gefunden, daß diese Erkrankung vorwiegend in den mittleren Lebensjahren auftritt. Nach dem Klimakterium wird nach den Literaturangaben das Leiden bei Frauen nur noch selten beobachtet. Mit diesen rein statistisch gefundenen Tatsachen wurde schon zwangsläufig darauf hingewiesen, daß irgendwelche Blutverluste bzw. Verluste von Material für den Blutaufbau für die Entstehung dieses Leidens von Bedeutung sind. Bei Frauen konnten zur Erklärung zwanglos die Menstruationsblutungen herangezogen werden. Daher auch das Seltenwerden der Erkrankung nach dem Eintritt der Menopause. Da wir wissen, daß das Eisen ein wesentlicher Bestandteil des Hämoglobins ist, konnte auch ohne weiteres die gute und von fast allen Autoren bestätigte Wirkung des Eisens erklärt werden. Diese Schlußfolgerungen wurden aber nur selten gemacht. Man sprach vor allem von innersekretorischen Einflüssen, besonders von seiten der Geschlechtsdrüsen, und glaubte damit die überwiegende Beteiligung der Frauen zu erklären. Allerdings wurde auch auf die Menstruationsblutungen und auf Schwangerschaften hingewiesen. Besonders amerikanische Autoren untersuchten die Zusammensetzung der Nahrung ihrer Patienten. *Wintrobe* stellte ein häufigeres Auftreten der Erkrankung bei den sozial schlechter gestellten Bevölkerungsklassen fest. Allerdings wurde ganz allgemein gefunden, daß eine Mangelernährung nicht ohne weiteres beim erwachsenen Menschen eine Anämie hervorruft. Dagegen wurden Anämien beobachtet, wenn zusätzlich zu einer solchen Kost noch Schwangerschaften, starke Menstruationsblutungen und

Magensaftstörungen hinzukamen. *Davidson*, dessen Untersuchungen speziell auf den Eisengehalt der Nahrung abgestellt waren, sah Anämien auftreten, wenn dieser unter 15 mg täglich lag. Man dachte auch an eine durch den Salzsäuremangel verursachte schlechte Eisenresorption aus der Nahrung. Von vielen Seiten wurden aber sehr erhebliche Bedenken gegen eine derartige Erklärung vorgebracht. Nach *Faber* werden nicht alle Achyliker anämisch, und *Hartfall* fand 14% der Gesamtbevölkerung achylisch. Versuche, derartige Anämien durch Salzsäure und Pepsin zu bessern, führten in keinem Fall zu einem Erfolg. In neuerer Zeit wiesen *Thiele* und *Pust* auf die Bedeutung der Beschleunigung der Magen-Darm-Passage hin. Da die Eisenresorption vorwiegend im Duodenum und oberen Dünndarm vonstatten gehe, müsse diese gestört werden, wenn die Ingesta beschleunigt diese Darmabschnitte passieren. Die Ätiologie der Erkrankung blieb eben trotz zahlreicher darauf gerichteter Untersuchungen bis vor wenigen Jahren ziemlich unklar. Man kannte wohl die einzelnen Faktoren, die das Entstehen einer solchen Anämie begünstigten, glaubte aber im übrigen doch mehr oder weniger an rein konstitutionelle Faktoren. Übrigens war man der Ansicht, daß es sich bei der allgemein anerkannten guten Wirkung der Eisentherapie nicht um eine reine Substitutionstherapie handelt, was doch eigentlich sehr naheliegend war. Man beugte sich in dieser Frage der Autorität der führenden Hämatologen, die größtenteils annahmen, daß es sich bei der Eisentherapie um eine Reizwirkung auf das Knochenmark handelt und nicht um eine echte Substitutionstherapie (*Naegeli, v. Jagic, Noorden, Abderhalden, Heinz, Roessingh* u. a.). Erst durch die Untersuchungen von *Heilmeyer* und *Ploetner* und unabhängig davon von *Moore* und Mitarbeitern und später von *Goldsenhoven, Hoet* und *Lederer* sowie von *Skouge* konnte der einwandfreie Nachweis erbracht werden, daß es sich bei diesem Krankheitsbild um echte Eisenmangelzustände handelt. Wir haben bei allen in den letzten Jahren in unsere Klinik eingewiesenen Fällen die Serumeisenbestimmung durchgeführt und in jedem Fall eine mehr oder minder erhebliche Erniedrigung des Serumeisenspiegels gefunden.

Dieser Zusammenstellung läßt sich ohne weiteres entnehmen, wie wir es auch bei zahlreichen anderen Anämiefällen gesehen haben, daß Serumeisengehalt und Hämoglobin und Erythrocytenwerte nicht in einem bestimmten festen Verhältnis zueinander stehen. Es ist nicht so, wie man vielleicht annehmen könnte, daß zu einem bestimmten Serumeisenwert auch ein bestimmter Hämoglobin- und Erythrocytenwert gehören. Entscheidend ist lediglich die Regenerationsstärke (*Büchmann*) des Knochenmarks, unter der wir die Fähigkeit des Knochenmarks verstehen, dem Blutserum Eisen für den Blutaufbau zu entziehen. Ist diese Regenerationsstärke sehr groß, dann ist das Knochenmark noch in der Lage, die kleinsten Serumeisenmengen für den Blutaufbau heranzuziehen. In solchen Fällen werden wir dann sehr niedrige Serumeisenwerte bei noch verhältnismäßig gutem Hämoglobinbestand finden. So sind die unterschiedlichen Serumeisenwerte, wie sie auch aus der Tabelle hervorgehen, zu erklären.

Mit der Feststellung des Eisenmangels bei den essentiellen hypochromen Anämien sind wir in der Frage der Pathogenese dieses Krankheitsbildes schon einen Schritt weitergekommen. Die Entstehung dieses Eisenmangels bleibt aber zunächst noch unklar. Man könnte an zu geringe Zufuhr und auch an abnorme Eisenverluste denken. Die erste Möglichkeit setzt aber unbedingt irgendwelche

Name	Blutbild	Magensäure	Eisenwert %
<i>I. Frauen.</i>			
1. Dr. v. M., Ernestine 46 J. (814/1942)	Hb 60 % Ery 3,7 Mill. Leuko 7800	Histaminrefraktäre Anacidität	36
2. O., Emilie 49 J. (2962/1939)	Hb 40 % Ery 2,82 Mill. Leuko 2000	Histaminrefraktäre Anacidität	32
3. G., Martha 52 J. (2360/1941)	Hb 55 % Ery 3 Mill. Leuko 4800	Erst nach Histamin- injektion geringe Säurewerte	23
4. L., Johanna 52 J. (3608/1942)	Hb 35 % Ery 2,97 Mill. Leuko 3000	Histaminrefraktäre Anacidität	18
5. R., Elise 52 J. (649/1943)	Hb 58 % Ery 4,7 Mill.	Histaminrefraktäre Anacidität	24
6. G., Magdalene 53 J. (608/1940)	Hb 60 % Ery 4,12 Mill. Leuko 4300	Histaminrefraktäre Anacidität	71
7. H., Liesel 33 J. (546/1943)	Hb 52 % Ery 2,9 Mill. Leuko 7000	Erst nach Histamin geringe Säurewerte	15
8. B., Rosa 45 Jahre	Hb 40 % Ery 2,2 Mill. Leuko 7200	Erst nach Histamin Säure	21
9. P., Emma 47 J. (785/1939)	Hb 30 % Ery 1,31 Mill. Leuko 4500	—	35
<i>II. Männer.</i>			
1. L., Heinrich 43 J. (2728/1942)	Hb 42 % Ery 3,36 Mill. Leuko 5100	Histaminrefraktäre Anacidität	5
2. K., Peter 58 J. (2656/1941)	Hb 35 % Ery 2,01 Mill. Leuko 5000	Histaminrefraktäre Anacidität	14
3. B., Peter 27 J. (2551/1942)	Hb 20 % Ery 1,71 Mill. Leuko 1700	—	12
4. L., Alois 34 J. (1811/1940)	Hb 60 % Ery 2,4 Mill. Leuko 5400	Histaminrefraktäre Anacidität	43
5. B., Rudolf 41 J. (2696/1939)	Hb 50 % Ery 2,44 Mill. Leuko 13400	Hyperacide Säure- werte	33

Eisenverluste voraus, die wegen der mangelhaften Zufuhr nicht gedeckt werden können. Zunächst wird man auch im Hinblick auf das häufigere Befallensein des weiblichen Geschlechts an die Blutverluste durch die Periodenblutungen denken. Es ist aber eine allgemein anerkannte Tatsache, daß die Periodenblutungen normalerweise nicht zu Anämien führen, und doch spielt die Menstruationsblutung, wie wir noch sehen werden, in der Pathogenese dieses Krankheitsbildes eine erhebliche Rolle. Störungen in der Eisenresorption waren ebenfalls von verschiedenen Untersuchern schon in den Bereich der Erwägungen gezogen

worden, die im übrigen aber auch von namhaften Autoren abgelehnt wurden, weil man mehr an eine Reizwirkung des gegebenen Eisens glaubte. *Heilmeyer* und *Koch* wiesen nun schon vor einiger Zeit auf gestörte Eisenresorptionsverhältnisse bei diesem Krankheitsbild hin. Es zeigte sich nun auch in der Tat, daß diesem Leiden ursächlich eine Störung in der Eisenaufnahme zugrunde liegt. Wir haben bei allen Fällen mit Ausnahme des dritten der ersten Gruppe und des dritten der zweiten Gruppe Eisenresorptionsversuche durchgeführt und sie in einer Tabelle zusammengestellt. Wir verwendeten dafür wieder 1 g Ferrum reductum, da für dieses, wie wir gesehen haben, ähnliche Gesetzmäßigkeiten gelten wie für das Nahrungseisen. Es ist ebenfalls unlöslich und muß erst in wirksames Ferroeisen umgewandelt werden. Wir werden noch erkennen, welche

Name	Nüchtern %	Nach 2 Stunden %	Nach 4 Stunden %	Nach 6 Stunden %
<i>I. Frauen</i>				
1. Dr. v. M., Ernestine	18	49	32	55
2. O., Emilie	32	36	26	—
4. L., Johanna	2	13	61	75
5. R., Elise	21	38	52	46
6. G., Magdalene	73	53	113	173
7. H., Liesel	15	23	35	97
8. B., Rosa	24	29	30	18
9. P., Emma	63	79	84	78
<i>II. Männer</i>				
1. L., Heinrich28. 2. 41	13	21	41	72
10. 9. 42	29	66	48	28
2. K., Peter	58	72	58	64
4. L., Alois11. 4. 40	34	40	30	40
10. 5. 40	30	55	65	111
5. B., Rudolf	56	64	59	68

Bedeutung gerade diese Überlegungen für die Erkennung und Behandlung der essentiellen hypochromen Anämien haben. Bei 2 Fällen wurde die Resorptionsleistung sogar zweimal in größeren Zeitabständen geprüft, immer mit demselben Ergebnis. Bei allen Fällen ist die Resorption im Vergleich mit der bei unkomplizierten Anämien, die wir schon besprochen haben und auf die wir hier verweisen, sehr gering.

Durch diese Erkenntnis finden auch schon früher gemachte Feststellungen ohne weiteres ihre Erklärung. Das häufigere Befallensein des weiblichen Geschlechts ist auf die Blutverluste durch die Menstruationsblutungen zurückzuführen. Die dabei eingetretenen Eisenverluste können wegen der Resorptionsstörung aus der Nahrung nicht gedeckt werden. Wir können aus dem Ergebnis der Resorptionsversuche ohne weiteres diese Schlußfolgerung ziehen, da, wie wir gesehen haben, für das Nahrungseisen annähernd dieselben Gesetzmäßigkeiten gelten wie für das Ferrum reductum. Das vorwiegende Auftreten zwischen dem 3. und 5. Lebensjahrzehnt ist auch in derselben Weise zwanglos zu erklären. Die Eisenresorptionsstörung bildet sich sehr wahrscheinlich erst allmählich im Laufe des Lebens heraus. Es muß außerdem erst zu einer Erschöpfung der vorhandenen Eisendepots kommen, ehe sich klinische Erscheinungen bemerkbar

machen können. Jenseits der Menopause kann daher eine Eisenresorptionsstörung wegen Fehlens von Eisenverlusten keine klinischen Erscheinungen mehr machen und nicht zum Manifestwerden des klinischen Bildes führen, obgleich vielleicht in manchem Fall die gleichen funktionell-pathologischen Verhältnisse vorliegen. Essentielle hypochrome Anämien in höherem Lebensalter müssen daher fast immer als langjährige und verschleppte Fälle angesehen werden. Wie wir auch schon einleitend bemerkten und wie aus der ganzen bisherigen Darstellung hervorgeht, tritt dieses Leiden schleichend, langsam fortschreitend auf. Plötzliche Zustandsänderungen gehören nicht zum Bild dieser Krankheit und sind nach der Pathogenese auch gar nicht möglich. Es ist daher auch sehr wohl verständlich, wenn den Kranken eine Änderung in ihrem Befinden gar nicht zum Bewußtsein gekommen ist und das Leiden erst durch Zufall oder durch irgendein sonstiges Ereignis in hohem Alter entdeckt wird. Man darf sich nun nicht vorstellen, daß überhaupt kein Eisen aufgenommen wird; nur werden immer nur Bruchteile des zugeführten Eisens resorbiert. Durch eine gute und ausreichende Ernährung mit einer entsprechend großen Fleischzufuhr, welches bekanntlich viel und leicht aufschließbares Eisen enthält, kann der Eintritt der Erkrankung hintengehalten werden. Daher ist es auch ohne weiteres verständlich, wenn *Wintrobe* und *Davidson* feststellten, daß ihre Kranken überwiegend den sozial schlechter gestellten Kreisen angehörten. Im allgemeinen führt nach *Witts* u. a. eine mangelhafte Ernährung nicht zur Ausbildung von Anämien, weil eben normalerweise bei den meisten Menschen Störungen in der Eisenresorption nicht vorliegen. Wohl aber beobachteten sie bei einer Kost, die sehr arm an Eisen und tierischem Eiweiß war, Anämien, wenn zusätzlich noch starke Menstruationsblutungen, Magensaftstörungen und Schwangerschaften hinzukamen. Eine eigentliche Resorptionsstörung braucht in diesen Fällen nicht vorzuliegen, weil hier ein höherer Verbrauch einer mangelhaften Zufuhr gegenübersteht. Magensaftstörungen wirken in solchen Fällen komplizierend, weil die Salzsäure zweifellos die Herauslösung und Ionisierung des Nahrungseisens fördert und damit die Resorption begünstigt.

Die bisherigen Ausführungen erklären ohne weiteres das Vorkommen von essentiellen hypochromen Anämien bei Frauen. Wie schon erwähnt wurde, finden wir auch übereinstimmend bei fast allen Autoren die Angabe, daß von dem Leiden vorwiegend Frauen befallen werden. Aber auch von dem Auftreten dieses Krankheitsbildes bei Männern wird berichtet. Auch wir haben einige solcher Fälle, wie aus der Tabelle hervorgeht, beobachten können. Wir werden noch später auf diese näher eingehen. Erklärlich ist diese Tatsache nach dem oben Gesagten nicht ohne weiteres, da bei den Männern, wenn nicht gerade erhebliche Blutungen aufgetreten sind, sichtbare Eisenverluste nicht beobachtet werden. Wir möchten in solchen Fällen neben der gestörten Resorption doch der Ausscheidung von Eisen im Darm, die sonst im Eisenstoffwechsel keine große Rolle spielt, eine erhebliche Bedeutung zumessen. Es muß auch sehr stark an Eisenverluste mit der Galle gedacht werden. Wir haben gesehen, daß die Galle eine mehr oder minder große Menge Eisen enthält, die aber normalerweise, wie aus den *Lintzelschen* Bilanzversuchen und anderen Untersuchungen hervorgeht, dem Körper nicht verloren geht, weil das Eisen im Darm wieder resorbiert wird. Es ist nun aber sehr wohl möglich, daß das Vorhandensein der Resorptionsstörung

für Eisen eine Rückresorption des mit der Galle ausgeschiedenen Eisens verhindert oder wenigstens sehr erschwert, so daß ein mehr oder weniger großer Teil dem Körper verloren gehen muß. Ebenso könnte man sich denken, daß der Darm pathologischerweise mehr Eisen ausscheidet oder daß auch nur das normalerweise von dem Darm ausgeschiedene Eisen, von dem doch wahrscheinlich auch immer wieder ein Teil rückresorbiert wird, in größeren Mengen als in normalem Zustand verloren geht. Die *Lintzelschen* Versuche, bei denen schon mit nur 0,9 mg Eisen pro Tag Eisengleichgewicht erzielt werden konnte, gelten doch nur für gesunde Menschen. Ähnliche exakte Bilanzuntersuchungen bei Fällen von essentieller hypochromer Anämie liegen in der Literatur nicht vor und sind wohl auch praktisch in diesem Ausmaß kaum durchzuführen. Diese ganzen im Zusammenhang mit dem Vorkommen dieses Krankheitsbildes bei Männern gemachten Überlegungen gelten selbstverständlich auch für Frauen und können bei diesen das ganze Bild komplizieren und vor allen Dingen wesentlich erschweren. Denn auch bei den Frauen können nicht unbedingt alle Fälle nur durch die Eisenverluste infolge der Periodenblutungen erklärt werden, vor allen Dingen nicht die, die erst lange nach Eintreten des Klimakteriums manifest werden, sofern es sich nicht um verschleppte Fälle handelt. Man muß eben immer die eine Tatsache hervorheben, daß Eisenverluste für das klinische Manifestwerden dieses Leidens gefordert werden müssen. In anderen Fällen wird das Leiden durch eine größere Blutung manifest. Die dadurch verlorenen Eisenmengen können infolge der Resorptionsstörung nicht ersetzt werden, und eine essentielle hypochrome Anämie tritt bei diesen betreffenden Patienten in Erscheinung. Gelegentlich gibt die Blutung auch nur den letzten Anstoß. Durch den schon vorangegangenen schleichenden, fortschreitenden Eisenverlust im Sinne der oben aufgezeigten Vorgänge ist die Eisenversorgungslage des Körpers schon erheblich angespannt worden und bricht jetzt durch die Blutung vollends zusammen.

Durch diese ganzen Überlegungen findet das seltene Vorkommen dieser Erkrankung bei Männern überzeugend seine Erklärung. Die mehr „internen“ Eisenverluste durch den Darm und mit der Galle sind doch meistens nicht so erheblich, daß sie sich im Sinne einer Anämisierung auswirken. Die Eisenresorptionsstörung muß dann schon sehr starke Grade angenommen haben. Auch muß man immer an eine gewisse Kompensation der Eisenverluste durch Neuaufnahme von Eisen mit der Nahrung denken, von dem doch auch bei Resorptionsstörungen immer etwas, wenn auch nur Bruchteile, resorbiert werden, die aber genügen, um das Auftreten einer Anämie hintenanzuhalten. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß die Resorptionsstörung an sich bei den Frauen häufiger ist als bei den Männern, nur kann sie bei den Frauen aus den oben ausgeführten Gründen infolge der Menstruationsblutungen leichter klinisch in Erscheinung treten. Der zweite ätiologische Faktor einer gesteigerten Eisenausscheidung scheint daher in den meisten Fällen nicht von so schwerwiegender Bedeutung zu sein, da sonst auch bei den Männern das Krankheitsbild häufiger auftreten müßte.

Wir hatten nun Gelegenheit, eine Reihe von Erkrankungen bei Männern zu beobachten, die wir an dieser Stelle aufführen möchten und die auch schon in der Tabelle zusammengefaßt wurden. Naturgemäß ist die Zahl solcher Beobachtungen nur sehr gering. Die Fälle werden in der Regel nur zufällig entdeckt.

Wir werden sie einzeln besprechen und auf die Besonderheiten, die jeder einzelne Fall bietet, eingehen.

Besonders interessant ist der erste Fall der zweiten Gruppe (L., Heinrich), der innerhalb von etwas mehr als 1½ Jahren dreimal wegen mehr oder weniger hochgradiger Anämien stationär behandelt wurde.

Die erste Aufnahme fand am 17. 2. 41 statt. Bei den Aufnahmen wurden folgende Blutbefunde erhoben: 1. Hb = 42%, Ery = 3,36 Millionen, Leukocyten 5100. Differentialblutbild: Eosinophile 6%, Segmentkernige 44%, Lymphocyten 50%. 2. Hb = 43%, Ery = 3,3 Millionen, Leukocyten 4400. Differentialblutbild: Eosinophile 3%, Stabkernige 1%, Segmentkernige 61%, Lymphocyten 25%, Monocyten 10%. 3. Hb = 60%, Ery = 3,5 Millionen, Leukocyten 5000. Differentialblutbild: Basophile 1%, Eosinophile 2%, Stabkernige 1%, Segmentkernige 69%, Lymphocyten 26%, Monocyten 1%.

Jedesmal war er nach einer intensiven Eisenbehandlung mit einem ziemlich ausgeglichenen Blutbestand mit einem Hämoglobinwert zwischen 70 und 85% entlassen worden. Außerdem wurden ihm noch weiter Eisenpräparate verordnet, die er zu Hause einnehmen sollte und auch eingenommen hat. Die Ursache für diese Anämien konnte bei genauester klinischer Durchuntersuchung nicht gefunden werden. Es bestand kein Anhalt für einen Tumor. Blutungen waren nie beobachtet worden; im Stuhl wurde nie okkultes Blut gefunden; auch war Patient kein Wurmträger. Die Magensaftuntersuchung ergab eine histaminrefraktäre Anacidität. Eine perniziöse Anämie und eine aplastische Anämie waren selbstverständlich absolut sicher ausgeschlossen worden. Auch hätte dann die Anämie nicht prompt auf Eisen ansprechen dürfen. Das Eintreten der Anämie ist in diesem Fall nur im Sinne der obigen Ausführungen zu erklären. Er muß durch Ausscheidung durch den Darm oder mit der Galle dauernd erhebliche Eisenmengen verlieren, die nicht ersetzt werden können. Eine andere Erklärung für das Immerwiederauftreten von Eisenmangelanämien ist einfach nicht möglich. Die Eisenresorptionsstörung war von uns zweimal in großen Zeitabständen überzeugend nachgewiesen worden. In jüngster Zeit hat Patient wiederholt unsere Ambulanz aufgesucht. Die Blutwerte waren jedesmal wieder abgesunken. Er wurde von uns beraten und erhielt ein Rezept für ein Eisenmedikament. Danach konnte immer wieder ein sofortiges Ansteigen der Werte für Hämoglobin und Erythrocyten festgestellt werden.

Im Fall 2 der zweiten Gruppe (K., Peter) trat die Eisenresorptionsstörung nach einer schweren Magenblutung, wegen der er in die Chirurgische Klinik eingewiesen worden war, zutage. Von dort wurde er uns wegen der aufgetretenen Anämie überwiesen, die sich als schwer beeinflußbar erwies. Eine spontane Regeneration, wie man sie sonst meistens nach einer einmaligen Blutung beobachtet, konnte hier nicht eintreten, weil die Eisendepots vollkommen erschöpft waren. Es müssen also schon längere Zeit geringe Eisenverluste eingetreten sein, die allmählich zu einer vollständigen Erschöpfung der Eisendepots geführt, die aber noch nicht eine Anämie verursacht hatten. Wie man immer wieder beobachten kann, versucht der Körper bis zuletzt die Blutzusammensetzung normal zu halten. Dann trat plötzlich die große Magenblutung ein, und der Eisenmangelzustand wurde auch im Blutbild manifest. Die schon in der Chirurgischen Klinik beobachtete schlechte Regeneration veranlaßte uns, die Eisenresorption zu prüfen, bei der dann die schlechte Resorption gefunden wurde. Bei weiteren Untersuchungen konnte eine sonstige Ursache, wie Tumor usw., für den Eisenmangelzustand nicht gefunden werden. Die Magensaftuntersuchung ergab eine histaminrefraktäre Anacidität. Für die schon vor der Blutung eingetretene Erschöpfung der Eisendepots gelten dieselben Überlegungen, wie wir sie schon eingehend dargestellt haben.

Fall 4 der zweiten Gruppe (L., Alois) bot insofern eine Besonderheit, als es sich hier um ein spruceartiges Krankheitsbild handelte. Auch hier wurde bei zweimaliger Untersuchung eine Eisenresorptionsstörung festgestellt. Im Magen bestand eine histaminrefraktäre Anacidität.

Fall 5 (B., Rudolf) haben wir schon im Zusammenhang mit der Frage nach der Bedeutung der Salzsäure für die Eisenresorption besprochen. Der Magensaft war superacid, und trotzdem war eine Eisenresorptionsstörung nachzuweisen. Eine Erschöpfung der Eisendepots und auch schon sogar eine Anämisierung waren eingetreten. Trotzdem also alle

Voraussetzungen für eine Ionisierung des Eisens vorhanden waren, war die Resorptionsleistung sehr schlecht. Wieweit hier die Störung auf die bestehende Bleivergiftung zurückzuführen war, ließ sich nicht entscheiden. Man kann aber ohne weiteres an solche Zusammenhänge denken, da bekanntlich bei Bleiintoxikationen Störungen im Bereich des Magen-Darmkanals häufig sind.

Mit diesen Erkenntnissen hat das Krankheitsbild der essentiellen hypochromen Anämie, dessen eigentliche Ursache lange Zeit unklar war, im wesentlichen pathogenetisch seine Aufklärung gefunden. Es handelt sich um Eisenmangelanämien, die ursächlich auf eine Eisenresorptionsstörung zurückzuführen sind. Wenn auch nach den aufgeführten klinischen Symptomen eine Diagnose des Leidens ohne weiteres möglich ist, so müssen wir doch heute zur absolut sicheren Diagnosenstellung den Nachweis der gestörten Eisenresorption fordern, die im Mittelpunkt des ganzen Krankheitsgeschehens steht. Alle anderen klinischen Symptome sind nur sekundärer Natur und die Folge dieser Störung, deren Aufdeckung daher die Diagnose absolut sichert.

Entsprechend diesen Feststellungen muß selbstverständlich die Therapie gestaltet werden. Die Suche nach einer rationellen Therapie führte uns zu einigen auch pathogenetisch recht interessanten Beobachtungen, über die an dieser Stelle berichtet werden soll. Wir haben bereits gesehen, daß im Laufe der Jahre von den einzelnen Autoren immer größere Eisendosen empfohlen worden waren. So hatte *Schulten* schließlich die Dosierung bis auf 10 g Ferrum reductum täglich gesteigert. Diese Entwicklung ist nach dem bisher Gesagten ohne weiteres verständlich. Durch ein großes Eisenangebot konnte die noch vorhandene geringe Resorption am besten ausgenützt und so doch allmählich dem Körper wieder Eisen zugeführt und die Anämie beseitigt werden. Wir haben nun bei den letzten bei uns in der Klinik beobachteten Fällen die Resorptionsleistung nicht nur nach Verabfolgung von Ferrum reductum, sondern auch nach einer einmaligen größeren Gabe von einem der modernen Ferrochloridpräparate untersucht. Wir gaben morgens auf einmal 10 Tabletten Ferro 66, die zusammen 700 mg Ferrochlorid enthalten. Das Ergebnis war überraschend. Wir führen die Fälle hier einzeln auf und gleichzeitig auch noch einmal die Resorptionsleistung nach 1 g Ferrum reductum.

	Nüchtern %	Nach 2 Stunden %	Nach 4 Stunden %	Nach 6 Stunden %
1. H., Liesel, 33 Jahre. 546/1943. Erst nach Histamin Säure.				
1 g Ferrum reductum	15	23	35	97
10 Tabletten Ferro 66	28	382	379	325
2. R., Elise, 52 Jahre. 649/1943. Histaminrefraktäre Anacidität.				
1 g Ferrum reductum	21	38	52	46
10 Tabletten Ferro 66	32	292	390	301
3. L., Johanna, 52 Jahre. 3608/1942. Histaminrefraktäre Anacidität.				
1 g Ferrum reductum	2	13	61	75
10 Tabletten Ferro 66	63	344	429	390

Jeder der 3 Fälle zeigt eindeutig dasselbe. Sobald das Eisen in der für die Resorption präformierten Form als Ferrochlorid gegeben wird, ist die Resorption ausgezeichnet, obgleich die zugeführte absolute Eisenmenge bei Verabfolgung

von Ferro 66 ganz erheblich geringer war als bei Ferrum reductum. Die verschiedene Höhe der Nüchternserumeisenwerte bei Fall 3 ist auf eine inzwischen schon durchgeführte Behandlung mit Eisen zurückzuführen, durch die dem Körper schon Eisen zugeführt und das Eisendefizit schon etwas beseitigt worden war. Diese Versuchsergebnisse führten uns in der Pathogenese dieses Leidens einen erheblichen Schritt weiter. Wir wissen, daß das Eisen vorwiegend durch die Magensalzsäure in die für die Resorption geeignete Ferroform, in Ferrochlorid, umgewandelt wird. Erspart man dem Organismus diesen Umwandlungsprozeß und gibt das Eisen schon als Ferrochlorid und nicht als metallisches Eisen, dann ist bei dem Krankheitsbild der essentiellen hypochromen Anämie die Resorption ausgezeichnet. Diese Feststellung macht die Annahme wahrscheinlich, daß die Ursache des Auftretens der Anämie bei dieser Krankheit, entgegen den bisherigen Anschauungen, in dem Fehlen der Salzsäure im Magen zu suchen ist. In Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur fanden auch wir bei fast allen unseren Fällen entweder eine histaminrefraktäre Anacidität oder wenigstens stark subacide Säurewerte. Wir haben daher nun bei dem letzten in unsere Klinik eingewiesenen Fall die Eisenresorption sowohl nach 1 g Ferrum reductum allein wie auch nach 1 g Ferrum reductum und gleichzeitiger Gabe von Salzsäure geprüft. Die Patientin erhielt vor der Ferrum reductum-Gabe wie auch gleich danach 30 Tropfen Acidum hydrochloricum dilutum in etwas Wasser. Außerdem wurden noch in der Zeit von 2 Stunden nach der Eisenverabfolgung jede Viertelstunde 30 Tropfen Acidum hydrochloricum dilutum in etwas Wasser gegeben. Nach der letzten Salzsäuregabe erbrach sie etwas. Das Versuchsergebnis zeigt folgende Tabelle:

	Nüchtern γ%	Nach 2 Stunden γ%	Nach 4 Stunden γ%	Nach 6 Stunden γ%
B., Rosa, 45 Jahre. Magensäure erst nach Histamin.				
1 g Ferrum reductum	24	29	30	18
1 g Ferrum reductum + Salzsäure	24	466	444	378

Das Ergebnis dieses Versuches ist überzeugend. Sobald die Salzsäure zugegeben wurde, trat eine ausgezeichnete Eisenresorption ein. Für die Gestaltung einer Eisentherapie gerade in der heutigen Zeit können wir dieser Feststellung wichtige Hinweise entnehmen. Infolge der auftretenden Verknappungserscheinungen auf dem Gebiet der modernen Ferroeisenpräparate werden wir gezwungen, wieder auf das Ferrum reductum zurückzugreifen. Um nun möglichst unabhängig von den vorhandenen Magensaftverhältnissen zu werden und um das gegebene Ferrum reductum möglichst weitgehend auszunutzen, dürfte es sich empfehlen, immer etwas verdünnte Salzsäure dazuzugeben. Ein solches Vorgehen würde nach unseren Ergebnissen den bestmöglichen Behandlungserfolg gewährleisten. Bevor wir nun zur Besprechung der Schlußfolgerungen aus diesen Versuchen übergehen, wollen wir zunächst noch auf eine weitere Beobachtung eingehen.

Bei Fall 4 der ersten Tabelle (L., Johanna, 52 Jahre, 3608/1942) war es uns möglich, folgende interessante Versuchsanordnung durchzuführen. Bei der Patientin war 1920 eine Gastroenterostomie angelegt worden. Es gelang uns, die Duodenalsonde durch die Enterostomie in den angehefteten Dünndarm einzuführen. Vor dem Röntgenschirm wurde die

richtige Lage der Sonde kontrolliert. Im Verlauf von einer Stunde zwischen 9 und 10 Uhr vormittags gaben wir nüchtern 7mal 20 Tropfen Ferro 66 = 700 mg Ferrochlorid durch die Sonde. Der Eisenspiegel wurde danach, wie aus der Tabelle hervorgeht, in verschiedenen Zeitabständen bestimmt.

Nüchtern %	10,30 Uhr %	13,30 Uhr %	16 Uhr %
38	459	350	204

Die Resorption war ausgezeichnet. Mit dieser Versuchsanordnung war es uns möglich, auch einen Beitrag zur Frage des Ortes der Eisenresorption zu geben. In Übereinstimmung mit fast allen Autoren wurde damit bewiesen, daß das Eisen auch vom Dünndarm aus ausgezeichnet resorbiert werden kann. Damit konnten wir die Angaben bestätigen, nach denen auch im Dünndarm Bedingungen vorhanden sind, die eine Eisenresorption zulassen.

Die letzten aufgeführten Versuchsergebnisse legen den Gedanken nahe, daß das Krankheitsbild der essentiellen hypochromen Anämie ursächlich auf die mangelhafte Salzsäureproduktion im Magen zurückzuführen ist. Wenn auch die Zahl der mitgeteilten Untersuchungen noch sehr klein ist, so hat diese Annahme doch viel an Wahrscheinlichkeit für sich. Nicht nur der Versuch mit gleichzeitiger Gabe von Salzsäure spricht dafür, sondern auch diejenigen nach Verabfolgung von Ferro 66 sprechen indirekt in demselben Sinne, da bei diesen die Wirkung der Salzsäure schon vorweggenommen wurde. Damit wäre dann das Krankheitsbild, dessen Genese lange Zeit unklar war, ursächlich aufgeklärt. Nach *Schulten* finden wir in der Literatur 25 verschiedene Namen für dasselbe Leiden. Darin drückt sich die Unklarheit aus, die bisher über die Ätiologie dieser Krankheit bestand und die *Schulten* dazu führte, die Bezeichnung essentielle hypochrome Anämie vorzuschlagen. Rückschauend betrachtet haben wahrscheinlich die Autoren das Richtige getroffen, die bei der Namensgebung die Tatsache des häufigen Vorhandenseins von Veränderungen des Magensaftes berücksichtigt haben, wie z. B. *Kaznelson*, *Reimann* und *Weiner*, die dieses Leiden als achylische Chloranämie bezeichneten. Die Ursache dieser Krankheit liegt demnach nicht in einer Störung einer aktiven Resorptionsleistung der Zelle, wie *Heilmeyer* und *Koch* angenommen hatten, sondern in der mangelhaften bis fehlenden Umwandlung des gegebenen Nahrungseisens in die einzig für die Resorption geeignete Ferroform, ein Vorgang, der infolge des Fehlens der Salzsäure nicht vor sich gehen kann. Beobachtungen von ausreichender und sogar guter Eisenresorption nach Ferrum reductum bei bestehender Anacidität, wie sie von *Heilmeyer* mitgeteilt wurden, müssen auf das Vorhandensein von organischen Säuren, sauren Salzen usw. zurückgeführt werden, die auch das Eisen zu ionisieren vermögen und damit die Resorption ermöglichen. Als ein weiterer ätiologischer Faktor muß selbstverständlich auch die von *Thiele* und *Pust* gefundene Beschleunigung der Magen-Darm-Passage angesehen werden. Dadurch wird die Ausnützung des Nahrungseisens infolge der nur flüchtigen Berührung der Ingesta mit den oberen Abschnitten des Magen-Darmkanals noch weiter verschlechtert. Lediglich der letzte in der zweiten Tabelle aufgeführte Fall B., Rudolf (2696/1939), bei dem hyperacide Säurewerte im Magen vorhanden waren, und trotzdem die Resorption äußerst mangelhaft war, kann nicht ohne weiteres

hier eingeordnet werden. Wir müssen annehmen, daß es sich bei diesem um einen jener seltenen Fälle handelt, bei dem eine Störung des eigentlichen Aufnahmeprozesses, eine Störung einer aktiven Zelleistung, vorliegt. Bei diesem Patienten müssen tiefgreifendere Störungen angenommen werden, die vielleicht ursächlich auf die bestehende Bleivergiftung zurückzuführen sind, da sonst alle Voraussetzungen für eine Resorption gegeben waren. Resorptionsstörungen dieser Art sind aber nach unseren Erfahrungen sehr selten. Weitere solche Fälle konnten wir bisher nicht beobachten; auch sind unseres Wissens im Schrifttum bisher solche nicht beschrieben worden.

Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich für die Therapie wichtige Hinweise. Gehen wir dabei von der Tatsache aus, daß das Nahrungseisen infolge Fehlens oder ungenügenden Vorhandenseins von Salzsäure nicht aus der Nahrung herausgelöst und in der Ferroform ionisiert werden kann, dann kann man diesen Mangel ohne weiteres durch Verordnung von Salzsäure beheben. Diesem stehen aber die Angaben in der Literatur entgegen, die sich ziemlich eindeutig dahin aussprechen, daß eine Verordnung von Salzsäure und Pepsin die Anämie nicht beheben kann (*Heath* u. a.). Das kann aber auch gar nicht erwartet werden. Die Verabfolgung von Salzsäure wird immer nur ein Notbehelf sein und kann niemals den physiologischen Verhältnissen bei normaler Funktion des Magens vollkommen gleichkommen. Allerdings konnten *Mettier*, *Kellogg* und *Rinehart* die Anämie bessern, wenn sie normalen Magensaft einige Stunden auf eine sehr eisenreiche gemischte Nahrung einwirken ließen und dann dieses Gemisch dem Patienten verabfolgten. Das Eintreten der Wirkung in diesem Fall ist nach dem bisher Gesagten ohne weiteres verständlich. Man wird nun bei der Behandlung zunächst einmal die Anämie durch Verordnung großer Mengen eines Ferropräparates beseitigen. Eine solche Behandlung beansprucht eine ganze Reihe von Wochen, da nicht nur das Blutbild normalisiert werden muß, sondern auch die erschöpften Eisendepots wieder aufgefüllt werden müssen. Man muß die Behandlung auch noch nach Erreichung normaler Blutwerte fortsetzen, da der Organismus zunächst einmal im wesentlichen für eine Normalisierung des Blutbildes sorgt und erst danach die Eisendepots wieder auffüllt. Diese Tatsache muß in der Behandlung ausreichend berücksichtigt werden, da sonst bei irgendwelchen Belastungen sofort wieder Anämien auftreten würden. Ebenfalls muß man entsprechend unseren letzten Erkenntnissen die Patienten anhalten, dauernd, auch nach Beendigung der Eisentherapie, zu den Mahlzeiten Salzsäure einzunehmen, um die Ausnutzung des Nahrungseisens zu verbessern, und dadurch die „Causa morbi“ zu beseitigen. Wenn man diesen Grundsatz einhält, dann gehört die Behandlung der essentiellen hypochromen Anämie, ebenso wie die der perniciösen Anämie, zu den dankbarsten Aufgaben auf dem Gebiet der inneren Medizin.

An dieser Stelle müssen kurz die Resorptionsstörungen erwähnt werden, die nach Magenoperationen auftreten und zu Anämien führen können. *Morawitz* hat für diese Gruppe von Anämien die Bezeichnung „agastische Anämie“ vorgeschlagen. Nach den vorliegenden Literaturangaben scheint es sich dabei nicht um pathogenetisch einheitliche Formen zu handeln. *Morawitz* selbst gab an, daß die agastische Anämie in mehreren Formen auftreten kann. Hypochrome sekundäre Anämien, mikrocytäre Anämien, aplastische Anämien, per-

niciosoähnliche Anämien und Übergangsformen von hyperchromen Anämien unbestimmten Charakters bis zur klassischen perniziösen Anämie wurden beschrieben. Solche Anämien werden vorzugsweise nach Magenresektionen nach Billroth II beobachtet. In jüngster Zeit hat *Monasterio* eine größere Anzahl solcher Fälle untersucht. Die Anämien waren meistens nicht sehr hochgradig. Er betont aber, daß anämische Syndrome nach Magenresektion viel häufiger sind, als man gewöhnlich annimmt. Er untersuchte 36 Männer und 12 Frauen, von denen 21 Männer und 10 Frauen eine Anämie aufwiesen. Nach *Monasterio* soll das Auftreten von perniziösen Anämien nach Magenresektion sehr selten sein. Auch hypochrome Anämien sollen nicht sehr häufig auftreten. Nach ihm soll es sich bei den agastrischen Anämien stets um aregenerative Anämien handeln, die durch den Fortfall eines von der Magenschleimhaut ausgehenden und die Blutbildung regulierenden Stoffes hervorgerufen werden. Uns scheint diese Annahme wenig wahrscheinlich. Von *Monasterio* wurden keine Serumeisenbestimmungen ausgeführt. Er stützt sich im wesentlichen ausschließlich auf Knochenmarksbefunde. Wir wissen aber, daß die Knochenmarksbefunde allein keineswegs in allen Fällen eine sichere Differentialdiagnose zwischen allen Formen der aregenerativen Anämien einerseits und der Eisenmangelanämie andererseits gestatten. Jedenfalls ist die Deutung der Knochenmarksbefunde durch *Monasterio* keinesfalls überzeugend. Nach dem, was wir bisher über die Eisenresorption ausgeführt haben, hat die Annahme des Eintretens eines Eisenmangels nach Magenresektionen viel für sich. Die Salzsäureproduktion wird dadurch mehr oder weniger beeinträchtigt. Hinzu kommt dann noch die Beschleunigung der Passage, die meistens vorhanden ist, so daß die Einwirkung der Salzsäure auf die Nahrung in zweierlei Weise beeinträchtigt wird und damit ebenfalls die Herauslösung und Ionisierung des Nahrungseisens. In dem gleichen Sinne sprechen die Angaben in der Literatur, daß vorwiegend Frauen von solchen Anämien befallen werden. Bei diesen wird der Anämisierungsprozeß noch durch die regelmäßigen Periodenblutverluste gefördert. Es muß immer erst, wie wir schon oft betont haben, zu einer Erschöpfung der Eisendepots kommen, ehe eine Anämie eintreten kann. *Skouge* berichtet über 3 Fälle von agastrischer Anämie, bei denen es sich um Eisenmangelzustände handelte und nicht um aregenerative Anämien. In allen Fällen wurden deutliche Erniedrigungen des Serumeisenspiegels gefunden.

Wir verfügen über einen besonders instruktiven Fall, über den wir nachfolgend berichten wollen.

Z., Martha, geb. 19. I. 02 (3672/1939).

Es handelte sich um eine Patientin, bei der im September 1923 wegen eines Ulcus duodeni eine große Magenresektion nach Billroth II vorgenommen worden war. Eine Anämie war vorher nicht vorhanden. Hb = 90%, Ery = 4,4 Millionen, Leukocyten 8000. Differentialblutbild: Eosinophilie 1%, Segmentkernige 75%, Lymphocyten 23%, Monocyten 1%. Nach Probefrühstück Säurewerte 28/51. Sie gab damals an, daß die Menses regelmäßig alle vier Wochen auftreten, aber 8 Tage dauern würden. Wenige Wochen nach der Operation wurde folgender Blutbefund erhoben: Hb = 85%, Ery = 4,0 Millionen. In den folgenden Jahren fühlte sie sich zunächst ganz wohl. Sie hatte nur hin und wieder Leibschmerzen. 1924 wurde ein Hämoglobingehalt von 90% gefunden. 1928 war der Allgemeinzustand sehr mäßig, und eine Anämie von Hb = 60% und 3,3 Millionen Erythrocyten war inzwischen eingetreten. Jetzt finden wir die Angabe: Magensaft anacide. Seit dieser Zeit wurde immer bei ihr eine Anämie gefunden. 1929 heiratete sie. 1930 Frühgeburt mit starker Blutung.

1931 normale Geburt. 14 Tage später starke Blutung, die eine Abrasio erforderlich machte. 1932 zweite normale Geburt. Sie fühlte sich aber sehr matt und elend und hatte keinen Appetit. Die Periode war immer stark. Blutbild: Hb = 45%, Ery = 2,9 Millionen, Leukocyten 5400. Differentialblutbild: Segmentkernige 54%, Lymphocyten 44%, Monocyten 2%. Die Behandlung bestand in Verabfolgung von Ferrum reductum, Pepsinsalzsäure, Hepavenrat und Sol. Arsacetin. Entlassen wurde sie mit einem Hämoglobingehalt von 70% und 4,24 Millionen Erythrocyten. Im Röntgenbefund finden wir auch den Vermerk, daß der Brei sich auffallend schnell aus dem Magen entleert. 1936 kam sie wieder mit einer starken Anämie zur Aufnahme. In der Zwischenzeit hatte nach ihrer Angabe ihre behandelnde Ärztin gelegentlich den Hämoglobingehalt kontrolliert und dabei Werte zwischen 45 und 50% gefunden. Eisenpräparate wurden verordnet. Bei der Aufnahme bei uns wurde folgender Blutbefund erhoben: Hb = 45%, Ery = 3,56 Millionen, Leukocyten 7600. Differentialblutbild: Basophile 1%, Eosinophile 2%, Segmentkernige 60%, Lymphocyten 37%. Im Magen: histaminrefraktäre Anacidität. Behandlung mit Pernaemyl, Ferrostabil und Arsacetin. Die letzte stationäre Behandlung war 1939. Blutbefund: Hb = 40%, Ery = 2,2 Millionen. Behandlung mit Pernaemyl und einer Bluttransfusion.

Am 2. 5. 41 kam die Patientin zu einer Nachuntersuchung mit den üblichen Angaben. Blutbefund: Hb = 35%, Ery = 3,66 Millionen, Leukocyten 5800. Reticulocyten 6/100. Differentialblutbild: Basophile 1%, Segmentkernige 71%, Lymphocyten 28%. Die Serum-eisenbestimmung ergab den Wert von 37%. Der am 14. 5. durchgeführte Resorptionsversuch mit 1 g Ferrum reductum hatte folgendes Ergebnis:

Nüchtern %	Nach 2 Stunden %	Nach 4 Stunden %
12	23	27

Vom 23. 5. 41 an nahm die Patientin ungefähr regelmäßig täglich 5mal 10 Tropfen Ferro 66. Die Blutwerte stiegen von nun an allmählich an. Am 9. 7. 41 Hb = 85%, Ery = 4,47 Millionen. Der Eisenwert war auf 60% angestiegen.

Die eingehend dargestellte Krankengeschichte dieser Patientin ist für solche Fälle typisch. Immer wieder treten Anämien auf, weil infolge der fehlenden Salzsäure und der beschleunigten Magenentleerung die Ausnutzung des mit der Nahrung zugeführten Eisens äußerst schlecht ist. Diesem stehen aber fortgesetzte Eisenverluste durch die dazu in diesem Fall noch verstärkten Periodenblutungen gegenüber. Hinzu kommen die Eisenverluste durch die Geburt mit Überführung von Eisen auf das Kind. Außerdem hat sie noch eine Frühgeburt mit starker Blutung gehabt, und nach der ersten Geburt ist ebenfalls eine starke Blutung eingetreten. Besonders charakteristisch ist auch, daß die Anämie erst einige Jahre nach der Operation aufgetreten ist. Die vorher sicher gefüllten Eisendepots mußten sich erst erschöpfen. Die Serumeisenbestimmung, der Ausfall des Resorptionsversuches und der Erfolg einer über mehrere Wochen konsequent durchgeführten Eisenbehandlung bestätigen das Gesagte. Dieser Fall ist für solche agastrische Anämien als geradezu klassisch zu bezeichnen.

Besonders interessant sind auch die Befunde, die *Heilmeyer* bei der Chlorose erheben konnte. Bis vor wenigen Jahren war man noch der Ansicht, daß es sich bei der Chlorose, einem Krankheitsbild, das in den letzten Jahrzehnten äußerst selten geworden ist, um eine endokrine Erkrankung auf erbter konstitutioneller Basis handelt. *Heilmeyer* hatte Gelegenheit, zwei solcher Fälle zu beobachten. Er stellte bei diesen enorm niedrige Serumeisenwerte fest und unter den üblichen Bedingungen mit 1 g Ferrum reductum eine hochgradige Eisenresorptionsstörung. Besonders bemerkenswert ist, daß bei beiden Fällen die fraktionierte Magenausheberung normale Aciditätsverhältnisse ergab, und trotzdem

war eine ausgesprochene Eisenresorptionsstörung vorhanden. Diese konnte nun charakteristischerweise durch eine energische und über lange Zeit konsequent fortgeführte Eisenbehandlung gebessert werden. Die Chlorose ist damit einwandfrei als Eisenmangelkrankheit erkannt. Von erfahrenen Klinikern, wie z. B. *Quincke*, war auch schon immer auf die gute therapeutische Wirksamkeit von Eisenpräparaten bei dieser Krankheit hingewiesen worden. Nun spielen aber sicher bei dem Zustandekommen dieser Erkrankung eine ganze Reihe von Faktoren eine Rolle. Man muß dabei an eine eisen- und vitaminarme Ernährung denken und an eine schon von Geburt an bestehende mangelhafte Füllung der Eisendepots. Dazu kommt dann noch ein erhöhter Eisenbedarf durch das Wachstum und durch das Einsetzen der Menstruation. *Heilmeyer* glaubt nun, daß der wichtigste Faktor in der Pathogenese dieses Leidens, nämlich die schlechte Eisenresorption, auf dem Boden einer neurogenen Dysfunktion zustande komme. Diese drückt sich nach ihm auch in der Motorik des Magens im Sinne einer Ptose und Atonie aus. Das Ganze sei ein *Circulus vitiosus*, der durchbrochen werden müsse und der in dem mangelhaften Eisenbestand des Körpers und der damit verbundenen Eisenmangeladynamie liege, durch die die Eisenresorptionsleistung wieder ungünstig beeinflußt werde. Dieses kann, wie *Heilmeyer* praktisch gezeigt hat, durch eine über Monate fortgesetzte Behandlung mit großen Eisenmengen erreicht werden. Eine mangelhafte Umwandlung von Eisen in die für die Resorption geeignete Ferroform kann nicht die Ursache der Resorptionsstörung sein, da nach *v. Noorden* die Salzsäuresekretion des Magens bei Chlorosekranken in der Regel normal oder erhöht ist.

Wir haben in diesem Abschnitt einige der wichtigsten Erkrankungen, die ursächlich auf eine Eisenresorptionsstörung zurückzuführen sind, zur Darstellung gebracht. Dabei bemühten wir uns, soweit es nach dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens möglich ist, die Ursache dieser Resorptionsstörung klar herauszustellen. Eine Reihe von eindeutigen klinischen Beobachtungen wurden zur Ergänzung mit angeführt. Wir glauben besonders an diesen Fällen gezeigt zu haben, welche Bedeutung dem Magen in dem ganzen Resorptionsgeschehen zukommt, und in welchem Maße in vielen Fällen die Eisenresorption von einer ausreichenden Salzsäureproduktion abhängig ist, auf die wir schon wiederholt hingewiesen haben.

9. Über die Eisenresorption bei der perniziösen Anämie.

Die Erwähnung der perniziösen Anämie in diesem Zusammenhang mag auf den ersten Blick etwas absurd erscheinen. Seit den klassischen Feststellungen von *Murphy* und *Minot* über die spezifische Wirksamkeit der Lebertherapie bei diesem Krankheitsbild sind wir es gewöhnt, die perniziöse Anämie mit Leber und in den letzten Jahren mit den noch wirksameren Leberextrakten zu behandeln, und haben dabei mehr oder weniger den Blick für andere noch erforderliche therapeutische Maßnahmen verloren. In jüngster Zeit ist der Vitamin B-Therapie zur Verhütung und Beseitigung von funikulären Myelosen größte Beachtung geschenkt worden. Die Erfolge sind aber umstritten.

Man merkte aber doch bald, daß neben den Leberstoffen auch dem Eisen eine große Bedeutung bei der Behandlung der perniziösen Anämie zukommt. Die Stimmen mehrten sich, die eine gleichzeitige Eisenbehandlung befürworteten.

Über die Gründe des Ansprechens auf Eisen war man sich zunächst noch völlig im unklaren. Man beobachtete aber doch gar nicht so selten und wieder besonders bei Frauen, daß im Laufe der Behandlung der hyperchrome Charakter des Blutbildes allmählich verloren ging. Das Blutbild wurde normochrom und auch sogar hypochrom, und es gelang in solchen Fällen nicht, trotz hoher und höchster Leberdosen den Hämoglobingehalt den inzwischen stark angestiegenen Erythrocytenzahlen anzugleichen. Dagegen wurde durch unterstützende Eisenmedikation sehr bald eine vollständige Normalisierung des Blutbildes erreicht. Über solche Beobachtungen wurde von *Hoff* u. a. berichtet. In einer von der „Medizinischen Klinik“ veranlaßten Umfrage über Formen und Behandlungen der hyperchromen Anämie empfehlen *Wendt*, *Schulten* u. a. auch Eisengaben. *Rohr* gibt sogar generell nach Erreichung von etwa 60% Hämoglobin und 3 Millionen Erythrocyten Eisenpräparate, weil nach seinen Erfahrungen sonst infolge Eisenmangels eine weitere Besserung stark verzögert wird oder überhaupt nicht eintritt.

Diese durch die klinische Beobachtung gewonnene Tatsache konnte zunächst keine rechte Erklärung finden. Die perniziöse Anämie ist eine hyperchrome Anämie, bei der die Blutbildungsstörung im wesentlichen in einer fehlgeleiteten Entwicklung der Erythrocyten zu suchen ist und bei der der einzelne Erythrocyt reichlich Hämoglobin und damit auch reichlich Eisen enthält. Auch wußte man aus vielen Sektionsbefunden, besonders aus der Zeit vor der Leberbehandlung, daß die inneren Organe eine starke Hämosiderose aufwiesen. Ein Eisenmangel mußte daher primär abgelehnt werden. Und doch wurden die oben angedeuteten Beobachtungen gemacht, die nicht anders als im Sinne eines Eisenmangels gedeutet werden konnten.

Nach der Einführung der relativ einfachen Methode der Serumeisenbestimmung nach *Heilmeyer* und *Plötner* war es nun möglich geworden, auch bei der perniziösen Anämie auf breitester Basis Untersuchungen des Serumeisengehalts durchzuführen. Schon früher hatten mit anderen, aber wesentlich schwierigeren Methoden *Locke*, *Main* und *Rosbash* wie auch *Dominici* erhöhte Serumeisenwerte gefunden. *Roosen-Runge* bestimmte bei einem Fall einen normalen Wert. Nach *Heilmeyer* und *Plötner* findet man bei unbehandelten perniziösen Anämien erhöhte oder zum mindesten normale Werte. Diese Erscheinung ist auf den gesteigerten Blutzerfall und auf das Darniederliegen der Regeneration zurückzuführen. Es besteht eine ausgesprochene Eisenverwertungsstörung. Die Hämolyse führt zu einem großen Anfall überschüssigen Eisens, das infolge der geringen Regeneration nicht verwertet werden kann. Sofort nach dem Einsetzen der Leberextraktbehandlung tritt nun mit der Umstellung der pathologischen megaloblastischen Blutbildung auf die normoblastische und der damit verbundenen meist enormen Normoblastenvermehrung im Knochenmark sehr schnell ein Absinken des Serumeisenspiegels auf Werte, die weit unter der Norm liegen, ein. Schon nach 24 Stunden kann man erhebliche Erniedrigungen gegenüber den Ausgangswerten beobachten, ein Beweis dafür, mit welcher Schnelligkeit das Knochenmark auf die Therapie anspricht. Allerdings treten nicht immer schon nach so kurzer Zeit derartige ausgesprochene Veränderungen ein, aber nach Ablauf einiger Tage sind sie in jedem Fall einer echten, vorher unbehandelten perniziösen Anämie vorhanden. Dieser Vorgang

ist im wesentlichen auf den plötzlich einsetzenden großen Eisenverbrauch zurückzuführen. Die Eisenausschüttung aus den Depots hält mit diesem plötzlich eingetretenen großen Bedarf nicht Schritt. Sie kommt erst allmählich in Gang und muß wohl zur Hauptsache auf eine gewisse Koppelung mit der Höhe des Serumeisenspiegels zurückgeführt werden. Erst die Erniedrigung des Serumeisenspiegels und das damit eingetretene große Gefälle zwischen Eisendepot und Serumeisenspiegel veranlaßt den Organismus, Eisen aus den Depots in die Blutbahn hinein auszuschütten. So ist es auch zu erklären, daß man die tiefsten Werte unmittelbar nach dem Beginn der Behandlung beobachtet, bevor die Ausschüttung einsetzt, die erst durch die Erniedrigung ausgelöst wird. Verfolgt man den Serumeisenspiegel weiter während des Heilungsprozesses, dann beobachtet man ein langsames Ansteigen auf normale Werte, die ungefähr am Ende der Behandlung erreicht werden. Diese Erscheinungen des erhöhten Serumeisenspiegels im Zusammenhang mit einer hochgradigen Anämie und des Absinkens des Eisenspiegels auf unternormale Werte sofort nach dem Einsetzen der Leberbehandlung sind so charakteristisch und kommen bei keiner anderen Anämie zur Beobachtung, daß man daraus ohne weiteres die Diagnose aufbauen und notfalls auch auf weitere diagnostische Maßnahmen verzichten kann. Bei zahlreichen Untersuchungen fanden wir diesen Satz immer wieder bestätigt. Betont werden muß aber, daß die Beobachtung eines erhöhten Serumeisenspiegels allein für die Diagnose nicht ausreichend ist. Ein solcher kommt auch bei anderen Eisenverwertungsstörungen, wie z. B. bei der aplastischen Anämie zur Beobachtung, bei der dann aber immer das nachfolgende Absinken durch die Leberbehandlung vermißt wird. Die beigefügte tabellarische Zusammenstellung bringt diese Erscheinungen sehr schön zur Darstellung. Einmal geht aus ihr das regelmäßige Vorhandensein von hohen Serumeisenwerten bei zum Teil recht erheblichen Anämien hervor und dann das absolut charakteristische Absinken nach dem Einsetzen der Leberbehandlung. Selbstverständlich wurden diese Fälle noch durch ergänzende Untersuchungen diagnostisch gesichert. Wir haben jeweils auch den Zeitpunkt der Leberinjektion mit angeführt, damit die zeitlichen Verhältnisse noch eindrucksvoller herauskommen und sichtbar wird, wie schnell die Umstellung eintritt. Bei der Auswertung der Tabelle muß aber berücksichtigt werden, daß wir nicht in jedem Fall schon am Tag nach der Leberinjektion wieder den Serumeisenspiegel bestimmt haben, sondern manchmal erst einige Tage später. Besonders eindrucksvoll sind die beiden Fälle, bei denen schon Serumeisenbestimmungen am Tage nach der Leberinjektion vorliegen. Diese haben wir daher auch an den Anfang der tabellarischen Zusammenstellung unserer Fälle gestellt.

Wie wir schon ausführten, ist die Erhöhung des Serumeisenspiegels bei unbehandelten perniziösen Anämien auf die bei diesem Krankheitsbild vorhandene gesteigerte Hämolyse und den dadurch bedingten vermehrten Eisenanfall und das Darniederliegen der Regeneration, für die nur unbedeutende Eisenmengen benötigt werden, zurückzuführen. Man könnte allerdings auch an eine gesteigerte Eisenresorption denken, die aber physiologischerweise nicht erklärt werden könnte. Nach den bisherigen Ausführungen müßte im Gegenteil angenommen werden, daß sich der Organismus gegen eine weitere Eisenaufnahme sperren würde, um eine noch stärkere Eisenüberschwemmung zu verhindern. Eisen-

Name	Blutbild	Eisenspiegel		
		vor Behandlung		nach Behandlung
1. K., Maria 33 J. (4055/1939)	Hb = 32 ^o / ₀ Ery = 600000	20. 11. 39 141 γ ^o / ₀	20. 11. 39 4 cem Campolon	21. 11. 39 58 γ ^o / ₀
2. B., Anna 47 J. (782/1939)	Hb = 35 ^o / ₀ Ery = 1,5 Mill.	20. 11. 39 200 γ ^o / ₀	20. 11. 39 4 cem Campolon	21. 11. 39 52 γ ^o / ₀
3. K., Christof 65 J. (590/1942)	Hb = 45 ^o / ₀ Ery = 2,18 Mill.	12. 1. 42 200 γ ^o / ₀	14. 1. 42 2 cem Campolon	16. 1. 42 67 γ ^o / ₀
4. S., Karl 36 J. (670/1942)	Hb = 30 ^o / ₀ Ery = 1,64 Mill.	19. 1. 42 150 γ ^o / ₀	20. 1. 42 2 cem Campolon	22. 1. 42 75 γ ^o / ₀
5. Sch., Katharina 55 J. (1885/1942)	Hb = 45 ^o / ₀ Ery = 2,02 Mill.	25. 6. 42 102 γ ^o / ₀	28. 6. 42 2 cem Campolon	30. 6. 42 65 γ ^o / ₀
6. S., Anna 72 J. (3763/1938)	Hb = 35 ^o / ₀ Ery = 1,5 Mill.	8. 9. 38 104 γ ^o / ₀	8. 9. 38 2 cem Campolon	12. 9. 38 60 γ ^o / ₀
7. L., Elise 52 J. (669/1942)	Hb = 23 ^o / ₀ Ery = 810000	23. 1. 42 147 γ ^o / ₀	23. 1. 42 2 cem Campolon	26. 1. 42 19 γ ^o / ₀
8. H., Sophie 25 J. (2858/1939)	Hb = 10 ^o / ₀ Ery = 720000	8. 6. 39 255 γ ^o / ₀	8. 6. 39 5 cem Pernaemyl	19. 6. 39 46 γ ^o / ₀
9. B., Anna 58 J. (2857/1939)	Hb = 23 ^o / ₀ Ery = 890000	23. 6. 39 110 γ ^o / ₀	24. 6. 39 2 × 2 cem Campolon	26. 6. 39 21 γ ^o / ₀
10. T., Nikolaus 69 J. (2963/1939)	Hb = 30 ^o / ₀ Ery = 1,09 Mill.	21. 6. 39 147 γ ^o / ₀	22. 6. 39 4 cem Campolon	26. 6. 39 16 γ ^o / ₀
11. S., Franziska 67 J. (3489/1939)	Hb = 25 ^o / ₀ Ery = 0,9 Mill.	19. 7. 39 165 γ ^o / ₀	21. 7. 39 4 cem Campolon	26. 7. 39 62 γ ^o / ₀
12. B., Anna 55 J. (528/1940)	Hb = 50 ^o / ₀ Ery = 2,12 Mill.	29. 2. 40 120 γ ^o / ₀	29. 2. 40 4 cem Campolon	4. 3. 40 8 γ ^o / ₀
13. Sch., Rosa 36 J. (611/1940)	Hb = 40 ^o / ₀ Ery = 2,0 Mill.	29. 2. 40 141 γ ^o / ₀	29. 2. 40 4 cem Campolon	4. 3. 40 43 γ ^o / ₀
14. L., Marie 53 J. (893/1940)	Hb = 10 ^o / ₀ Ery = 620000	29. 2. 40 203 γ ^o / ₀	29. 2. 40 4 cem Campolon	4. 3. 40 13 γ ^o / ₀
15. K., Anna 63 J. (544/1941)	Hb = 60 ^o / ₀ Ery = 2,3 Mill.	23. 1. 41 107 γ ^o / ₀	23. 1. 41 2 cem Campolon	27. 1. 41 37 γ ^o / ₀
16. H., Rosa 34 J. (2075/1941)	Hb = 50 ^o / ₀ Ery = 1,64 Mill.	28. 7. 41 220 γ ^o / ₀	28. 7. 41 2 cem Campolon	31. 7. 41 65 γ ^o / ₀
17. B., Anna 40 J. (772/1940)	Hb = 38 ^o / ₀ Ery = 1,52 Mill.	18. 3. 40 215 γ ^o / ₀	18. 3. 40 4 cem Campolon	21. 3. 40 29 γ ^o / ₀
18. H., Maria 57 J. (529/1939)	Hb = 75 ^o / ₀ Ery = 3,5 Mill.	25. 1. 39 111 γ ^o / ₀	27. 1. 39 2 cem Campolon	30. 1. 39 46 γ ^o / ₀
19. E., Jakob 54 J. (1450/1939)	Hb = 30 ^o / ₀ Ery = 1,22 Mill.	10. 3. 39 162 γ ^o / ₀	10. 3. 39 2 cem Campolon	14. 3. 39 43 γ ^o / ₀
20. M., Valentin 62 J. (1452/1939)	Hb = 65 ^o / ₀ Ery = 3,0 Mill.	6. 3. 39 243 γ ^o / ₀	7. 3. 39 2 × 2 cem Campolon	10. 3. 39 25 γ ^o / ₀
21. H., Anna 63 J. (1251/1939)	Hb = 30 ^o / ₀ Ery = 1,1 Mill.	13. 2. 39 157 γ ^o / ₀	14. 2. 39 2 × 2 cem Campolon	18. 2. 39 75 γ ^o / ₀
22. H., Emma 43 J. (1585/1939)	Hb = 35 ^o / ₀ Ery = 1,28 Mill.	21. 3. 39 148 γ ^o / ₀	21. 3. 39 6 cem Campolon	24. 3. 39 47 γ ^o / ₀

resorptionsversuche nach dem schon geschilderten Verfahren mit 1 g Ferrum reductum ergaben auch in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *Heilmeyer* und *Koch* eine nur sehr geringe Resorptionsleistung. Dabei handelt es sich nun nicht nur um eine physiologische Sperre bei hohem Serumeisenspiegel bei unbehandelten perniziösen Anämien, sondern auch bei solchen mit erniedrigtem Eisenspiegel, bei denen schon eine Behandlung eingeleitet worden war, war die Resorption sehr gering.

Name	Nüchtern %	Nach 2 Stunden %	Nach 4 Stunden %	Nach 6 Stunden %
1. F., Amalie 38 J. (773/1940)	64	48	43	32
2. L., Maria 53 J. (893/1940)	11	10	16	16
3. B., Anna 40 J. (772/1940)	33	26	34	35
4. Sch., Rosa 57 J. (776/1940)	164	124	136	122
5. W., August 54 J. (1284/1943).	86	117	123	128

Es handelt sich hier um ein Symptom, das zum Krankheitsbild der perniziösen Anämie gehört. Von *Heilmeyer* und Mitarbeitern wurde eine Störung einer spezifischen Zelleistung angenommen. Unsere letzten Beobachtungen bei der essentiellen hypochromen Anämie legten den Gedanken nahe, auch bei der perniziösen Anämie zu versuchen, die Eisenresorption durch Salzsäuregaben zu beeinflussen, um so mehr, da die histaminrefraktäre Achylie ein fast 100proz. konstantes Symptom bei der Perniciosa ist. Fälle mit vorhandener Salzsäuresekretion, die hin und wieder beschrieben werden, müssen mit äußerster Skepsis aufgenommen werden. Meistens handelt es sich dabei um aplastische Anämien. Bei dem letzten in unserer Klinik beobachteten Fall sind wir nun in dieser Weise vorgegangen. Wir stellen wieder die beiden Resorptionsergebnisse untereinander. Beim ersten Versuch wurde nur 1 g Ferrum reductum gegeben. Beim zweiten Versuch erhielt er vor und sofort nach derselben Eisengabe je 30 Tropfen Acidum hydrochlorium dilutum in etwas Wasser. Fortlaufend wurden dann weiter über 2 Stunden alle Viertelstunde 20 Tropfen Acidum hydrochlorium dilutum in etwas Wasser gegeben.

	Nüchtern %	Nach 2 Stunden %	Nach 4 Stunden %	Nach 6 Stunden %
W., August, 54 Jahre (1284/1943).				
1 g Ferrum reductum	86	117	123	128
1 g Ferrum reductum + Salzsäure	86	241	190	153

Das Ergebnis war überraschend und überzeugend. Sobald Salzsäure zugegeben wurde, war die Resorption gut, während sie vorher nur recht mäßig war. *Heilmeyer* und *Koch* konnten dagegen durch Zugabe von 100 ccm $\frac{1}{30}$ -Salzsäure und in einem zweiten Versuch durch 100 ccm Magensaft zu 1 g Ferrum reductum keine bessere Resorption erzielen. Sie wollten mit dieser Versuchsanordnung möglichst die physiologischen Verhältnisse nachahmen. Dabei wurde aber wenig berücksichtigt, daß, wie auch aus den Versuchen von *Bauer* hervorgeht, die Salzsäure sehr schnell verbraucht wird und man normalerweise mit einer erheblichen Nachsekretion rechnen muß. Jedenfalls wurde durch unseren Versuch bewiesen, daß die schlechte Eisenresorption bei der perniziösen Anämie nicht auf einer Störung der aktiven Zelleistung beruht, da dann eine Resorption auch bei den größten Salzsäuregaben nicht hätte eintreten dürfen. Die Verhältnisse liegen hier anscheinend genau so wie bei der essentiellen hypochromen Anämie. Auf die Bedeutung dieser Tatsache werden wir noch zurückkommen. Damit finden

die klinischen Beobachtungen über das Auftreten von hypochrom-anämischen Zuständen im Laufe der Behandlung zwanglos ihre Erklärung. Die Ausnutzung des mit der Nahrung angebotenen Eisens ist, wie aus den Ergebnissen des Resorptionsversuches mit 1 g Ferrum reductum ohne weiteres abgelesen werden kann, wegen des Fehlens der Salzsäure äußerst mangelhaft. Aus den bekannten Gründen sind es hier auch wieder besonders Frauen, die gefährdet sind. Sie können die menstruellen Eisenverluste nur schlecht ersetzen, und das Auftreten von hypochromen Anämien ist ohne weiteres möglich. Aber auch bei Männern können, wie wir schon bei der Besprechung der essentiellen hypochromen Anämie eingehend dargelegt haben, Eisenverluste durch Ausscheidung im Darm

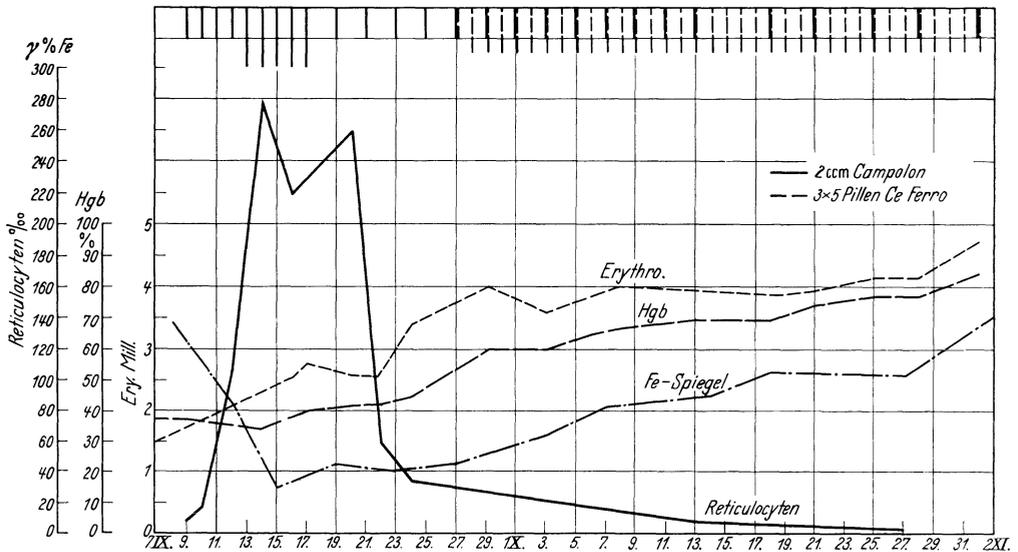


Abb. 12. (Erklärung im Text.)

oder mit der Galle auftreten; Momente, die selbstverständlich auch bei den Frauen Bedeutung haben. Wir müssen daher heute fordern, daß jede perniziöse Anämie neben der Leberbehandlung auch sofort mit Eisen behandelt wird, um das Auftreten von hypochromen Anämien von vornherein zu verhindern. Wenn schon Eisenmangelzustände klinisch sichtbar geworden sind, dann sind ebenso wie bei den essentiellen hypochromen Anämien große Eisendosen über lange Zeit erforderlich. Das Wiederauffüllen der Eisendepots und die Zufuhr für den Hämoglobinaufbau erfordern bis zur Behebung dieses Mangels viel Eisen. Wir konnten solche Zustände bei zwei Frauen, die in unserer Behandlung standen und bei denen wir den Verlauf des Serumeisenspiegels während der ganzen Behandlung verfolgten, beobachten.

1. Sch., Rosa, 39 Jahre (3764/1938).

Die Frau wurde vom 7. 9. 38 bis 14. 10. 38 bei uns stationär behandelt. In der Jugend hatte sie außer einer Diphtherie keine ernstlichen Krankheiten durchgemacht. Seit August 1938 hatte sich bei ihr ein allgemeines Krankheitsgefühl bemerkbar gemacht. Sie fühlte sich schlapp und elend, öfters traten Ohnmachtsanfälle auf. Sie verspürte Zungenbrennen und Kribbeln und ein pelziges Gefühl in Händen und Füßen. Ihre Umgebung hätte sie oft darauf aufmerksam gemacht, daß sie immer gelber würde.

Befund: Mittelgroße Frau in reduziertem Allgemeinzustand. Hautfarbe strohgelb. Die Schleimhäute waren blaß. Histaminrefraktäre Achylie. Remittierende Temperaturen. Senkung 45/80 mm nach *Westergren*. Blutbild bei der Aufnahme: Hb = 38%, Erythrocyten = 1,6 Millionen, Färbindex 1,19, Leukocyten 4700. Differentialblutbild: Segmentkernige 69%, Lymphocyten 30%, Monocyten 1%. Bilirubin im Serum 0,81 mg%.

Therapie: Campolon, Salzsäurepepsin und später Eisen in Form von 3mal 5 Pillen *Ce-ferro* täglich. Am 14. 10. wurde die Frau in gutem Zustand mit Hb = 70% und Erythrocyten = 4,0 Millionen nach Hause entlassen (Abb. 12).

2. S., Anna, 72 Jahre (3763/1938).

In Behandlung der Klinik vom 7. 9. 38 bis 26. 9. 38. Früher war die Patientin nie ernstlich krank gewesen. Sie fühlte sich jetzt sehr müde und matt.

Befund: Hautfarbe strohgelb und die Schleimhäute sehr blaß. Lautes systolisches Geräusch über dem Herzen. Sonst an den inneren Organen kein krankhafter Befund. Blut-

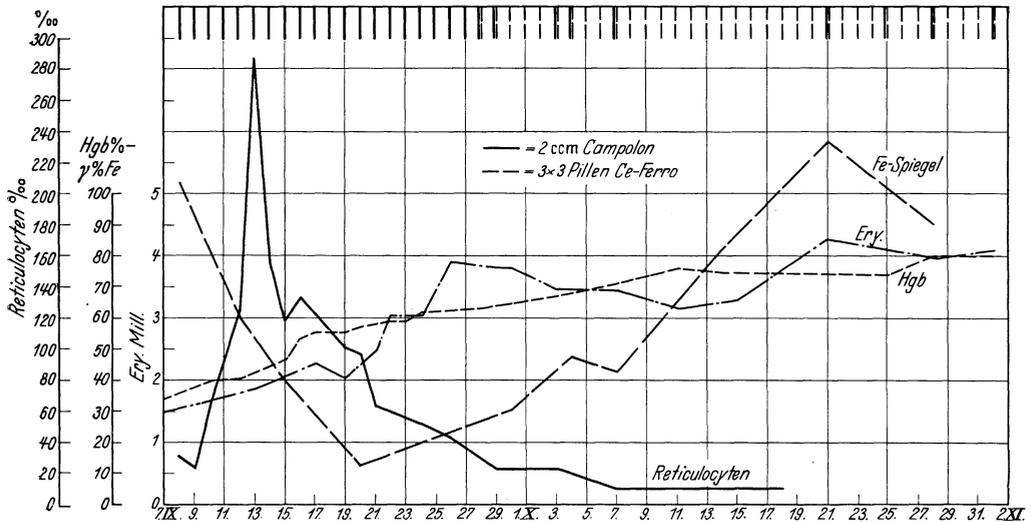


Abb. 13. (Erklärung im Text.)

senkung nach *Westergren* 20/45 mm. Blutbild bei der Aufnahme: Hb = 35%, Erythrocyten = 1,5 Millionen, Leukocyten = 2800. Differentialblutbild: Eosinophile 1%, Stabkernige 2%, Segmentkernige 71%, Lymphocyten 25%, Monocyten 1%. Behandlung mit Campolon, Salzsäurepepsin und später Eisen (3mal 3 Pillen *Ce-ferro* täglich). Sie wurde am 26. 9. 38 in unsere ambulante Behandlung entlassen (Abb. 13).

Beide Fälle sind im Zusammenhang mit der Frage der Notwendigkeit einer zusätzlichen Eisenbehandlung bei der perniziösen Anämie sehr interessant. Bei beiden traten hypochrom-anämische Zustände auf. Der Färbindex sank in beiden Fällen unter 1. Auf den beigegeführten Abbildungen kommt diese Tatsache sehr deutlich durch das sich gegenseitige Überschneiden der Hämoglobin- und Erythrocytenkurven zur Darstellung. Rein blutbildmäßig gesehen ist damit aus der Perniciosa mit einem erhöhten Färbindex eine hypochrome Anämie geworden. Besonders eindrucksvoll ist der Kurvenverlauf bei Abb. 12. Bei beiden Fällen konnte eine Normalisierung des Blutbildes durch die zusätzliche Eisen-therapie erreicht werden.

Wir haben in den vorangehenden Abschnitten eingehend ausgeführt und bewiesen, daß bei der perniziösen Anämie ebenso wie bei der essentiellen hypochromen Anämie eine Eisenresorptionsstörung vorliegt, die nach dem vor-

liegenden Tatsachenmaterial mit größter Wahrscheinlichkeit auf das Fehlen der Salzsäure im Magen zurückzuführen ist. Man kann noch einen Schritt weitergehen und sagen, daß jede perniziöse Anämie gleichzeitig auch eine „verkappte“ essentielle hypochrome Anämie ist, bei der diese letztere nur durch den spezifisch perniziösen Faktor überdeckt wird. Wir glauben, daß beide Erkrankungen auf die gleiche Ätiologie zurückgeführt werden müssen, und daß es sich dabei nur um graduelle Unterschiede handelt. Bei der essentiellen hypochromen Anämie hat die Schleimhautatrophie im Bereich des Verdauungstractus im wesentlichen nur zu Störungen in der Salzsäureproduktion und der dadurch bedingten Eisenresorptionsstörung geführt, während bei der perniziösen Anämie auch die Produktion des Castle-Ferments in Mitleidenschaft gezogen worden ist. Gelegentlich ist diese Schleimhautatrophie auch zur Hauptsache nur auf die des Mundes und des Oesophagus beschränkt, während die des Magens kaum befallen ist. Die Salzsäureproduktion ist dann noch ausreichend, und Anämien treten nicht auf. Dann haben wir das Krankheitsbild nur isoliert in der Form des Plummer-Vinson-Syndroms vor uns. Auch über eine solche Beobachtung verfügen wir.

R., Elise, 64 Jahre (3504/1942).

In stationärer Behandlung vom 26. 11. 42 bis zum 12. 12. 42. Die Patientin klagte über einen wunden Mund. Dieser sei immer so trocken und entzündet. Dauern hätte sie Zungenbrennen. Überhaupt würde ihr der ganze Mund brennen. Die ganze Speiseröhre sei wund. Magenschmerzen hätte sie nicht. Diese Beschwerden seien vor einigen Jahren zum ersten Mal aufgetreten und hätten sich immer mehr verstärkt. Früher sei sie nie ernstlich krank gewesen.

Befund: Ausreichender Allgemeinzustand. Die Haut und sichtbaren Schleimhäute waren ausreichend durchblutet. Die Zunge war gerötet, glatt und atrophisch. Zungenpapillen waren kaum zu sehen. Der Rachen war gerötet und die Lippenschleimhaut rissig. Im Magensaft waren die Säurewerte deutlich subacide. Oesophagus, Magen und Duodenum röntgenologisch o. B. Keine Zeichen einer funikulären Myelose. Blutbild: Hb = 85%, Erythrocyten 4,02 Millionen, Leukocyten 5600. Differentialblutbild: Eosinophile 4%, Segmentkernige 69%, Lymphocyten 23%, Monocyten 4%. Bilirubin im Serum 0,31 mg%. Wassermann negativ. Serumeisenwert = 69 γ %. Resorptionsversuch mit 1 g Ferrum reductum:

Nüchtern γ %	Nach 2 Stunden γ %	Nach 4 Stunden γ %	Nach 6 Stunden γ %
69	115	113	151

Dieser Fall zeigt das ausgesprochene Bild eines *Plummer-Vinsonschen* Syndroms, das, wie wir schon ausgeführt haben, meistens zusammen mit einer perniziösen Anämie oder einer essentiellen hypochromen Anämie vorkommt. Hier ist die Schleimhautatrophie, soweit es sich nachweisen ließ, im wesentlichen nur im Bereich des Mundes und des Oesophagus zur Ausbildung gekommen. Die Magensaftwerte waren allerdings etwas subacide, so daß auch schon eine Mitbeteiligung des Magens angenommen werden konnte. Zu irgendwelchen Störungen war es aber noch nicht gekommen. Die Eisenresorption konnte auch noch als einigermaßen ausreichend bezeichnet werden. Das Blutbild war normal; allerdings lagen die Serumeisenwerte schon etwas unter der Norm, so daß ein latenter Eisenmangelzustand angenommen werden konnte.

Es kann nun gegen diese skizzierte Auffassung von der mehr oder weniger genetischen Einheitlichkeit dieser drei Krankheitsbilder eingewandt werden, daß man nur sehr selten einen Übergang einer essentiellen hypochromen Anämie in

eine perniziöse Anämie beobachtet. Solche Fälle sind aber in der Literatur beschrieben. Das mag zum Teil daran liegen, daß die essentielle hypochrome Anämie vorher nicht diagnostiziert wurde, was aus den eingangs erwähnten Gründen ohne weiteres verständlich erscheint. Auch scheint es so zu sein, daß bei der schwereren Form der Schleimhautatrophie, bei der perniziösen Anämie, das Stadium der alleinigen Störung der Eisenresorption schneller durchlaufen wird, und es daher sehr bald zur Ausbildung des eigentlichen perniziös-anämischen Krankheitsbildes kommt, während bei der essentiellen hypochromen Anämie der Prozeß der Schleimhautatrophisierung mit der Ausbildung der Störung in der Salzsäureproduktion zum Stillstand kommt. Auch muß berücksichtigt werden, daß eine essentielle hypochrome Anämie erst klinisch in Erscheinung treten kann, wenn die Eisendepots, die normalerweise im Organismus vorhanden sind, erschöpft sind. Schreitet nun der Prozeß am Magen etwas schneller fort, bzw. treten die Störungen in der Salzsäureproduktion und in der des Castle-Ferments ziemlich gleichzeitig auf, dann kann es gar nicht vorher zur Ausbildung einer hypochromen Anämie kommen, weil diese sofort von dem eigentlichen perniziösen Krankheitsbild überdeckt wird. Erst im Laufe der Behandlung einer perniziösen Anämie kann, wie wir gesehen haben, ein gleichzeitig vorhandener Eisenmangelzustand, der dann auf den Faktor der essentiellen hypochromen Anämie zurückgeführt werden muß, in Erscheinung treten. Für die Krankheitsgenese, ob sich nun eine essentielle hypochrome Anämie, oder eine perniziöse Anämie, oder sogar ein Plummer-Vinson-Syndrom allein entwickelt, scheinen konstitutionelle Faktoren ursächlich eine Rolle zu spielen, indem bei dem einen eben von Anfang an der Prozeß an der Schleimhaut schwerere Formen annimmt und zur perniziösen Anämie führt, während bei dem anderen nur leichtere Grade von Schleimhautatrophie eintreten, die nur eine essentielle hypochrome Anämie oder nur ein Plummer-Vinson-Syndrom zur Folge haben. Dafür spricht auch, daß bei der Perniciosa fast immer auch deutliche Zeichen des Plummer-Vinson-Syndroms, wie Zungenatrophie usw. vorhanden sind, während diese Erscheinungen bei der essentiellen hypochromen Anämie lange nicht immer beobachtet werden, weil eben der Prozeß nicht so schwer und ausgedehnt ist. Daß es sich dabei um Erbfaktoren handelt, lassen zahlreiche daraufhin gemachte Untersuchungen erkennen, aus denen eine Häufung von beiden Erkrankungen in den untersuchten Sippen hervorgeht. *Werner* hat bei seinen Untersuchungen besonders auf das Vorkommen von rudimentären Formen bei den einzelnen Familienmitgliedern geachtet. Er fand ein gehäuftes Vorkommen von Anacidität, Magen-Darm-Störungen und Cholecystopathie. *Hangarter* und *Wolbergs* veröffentlichten zwei Sippen, in denen neben ausgeprägten Krankheitsbildern auch Teilsyndrome, wie histaminrefraktäre Achylie, Subacidität, Zungenveränderungen usw., gehäuft gefunden wurden. Von *Schittenhelm*, *Heilmeyer*, *Schulten*, *Heath* u. a. wurde besonders darauf hingewiesen, daß eindeutige Beziehungen zwischen der perniziösen Anämie und der essentiellen hypochromen Anämie bestehen. *Gram* fand bei Familienmitgliedern 3 perniziöse und 2 essentielle hypochrome Anämien und *Witts* 3 perniziöse und auch 3 essentielle hypochrome Anämien. Weitere solche Beobachtungen liegen in der Literatur vor, so daß an der genetischen Zusammengehörigkeit beider Krankheitsbilder kaum noch gezweifelt werden kann.

In diesem Zusammenhang sei auch eine Bemerkung über die Wirkung und über den Wert der Bluttransfusion in der Behandlung der perniziösen Anämie gestattet. Man könnte wegen der äußerst mangelhaften Eisenaufnahme aus der Nahrung an eine Eisenzufuhr auf diesem Wege denken. Aber die durch eine Transfusion von 200—300 ccm zugeführten Eisenmengen in Form des Hämoglobineisens und des im Serum enthaltenen Eisens sind nicht sehr groß und stehen in keinem Verhältnis zu dem erforderlichen Aufwand. Durch eine perorale Therapie kann man, wie wir gesehen haben, wesentlich mehr und in erheblich einfacherer Weise dem Organismus Eisen zuführen. Es hat sich nun aber vielfach eingebürgert, die Behandlung einer Perniciosa besonders beim Bestehen hochgradiger Anämien sofort mit einer Bluttransfusion zu beginnen, ohne daß man sich darüber klar war, ob damit auch ein wirklicher therapeutischer Erfolg erzielt werden kann. Man muß sich in diesem Zusammenhang die Frage vorlegen, ob eine Bluttransfusion das Krankheitsbild wirklich ursächlich beeinflußt, ob es nach einer solchen zu einer Umstellung der ganzen Blutbildung und zu einem Wiedereinsetzen der normalen Erythropoese kommt, oder ob es sich dabei lediglich um einen passiven Vorgang, um eine reine Zufuhr von Fremdblut handelt, ohne daß eine Wirkung im Sinne einer Lebertherapie vorliegt. Oft macht man auch die Beobachtung, daß auch nach richtiger Einleitung der Behandlung mit einem Leberpräparat die Behandlung mit einer Bluttransfusion fortgesetzt wird, da nicht der sofort erwartete Anstieg des Hämoglobin- und Erythrocytengehalts eintritt. Man berücksichtigt dabei nicht, daß die Reticulocytenkrise erst am 4.—7. Tag nach Behandlungsbeginn auftritt und daß danach erst ein Ansteigen des Hämoglobin- und Erythrocytengehalts erwartet werden kann.

Wir haben diesen ganzen Fragenkomplex an zwei Fällen geprüft. Zunächst wurden eine oder mehrere Bluttransfusionen gemacht und dabei fortlaufend die Reticulocytenzahl im Blut bestimmt und Serumeisenbestimmungen ausgeführt. Wie wir schon einmal dargelegt haben, zeigt sich der Erfolg einer Behandlungsmethode bei der perniziösen Anämie in einem sofortigen Absinken des Serumeisenspiegels. Um den 4.—7. Tag nach Beginn einer Leberbehandlung beobachtet man im Blut eine wenige Tage anhaltende Reticulocytenkrise mit Werten bis zum Teil weit über 200⁰/₀₀ Reticulocyten. Weiter ist es durch Untersuchung der Zellzusammensetzung im Knochenmark mit Hilfe der Sternalpunktion möglich, festzustellen, ob die pathologische megaloblastische Blutbildung noch andauert, oder ob die normoblastische Blutbildung als Ausdruck eines Behandlungserfolges wieder eingetreten ist. Außerdem verfügen wir noch über ein weiteres Hilfsmittel, das zur Klärung dieser Frage mit herangezogen werden kann. Es wird unseres Erachtens viel zu wenig berücksichtigt, daß man bei jeder dekompensierten perniziösen Anämie auch leicht erhöhte Bilirubinwerte im Blutserum findet. Diese Tatsache kann man sehr gut zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen Anämien verwerten. Bilirubinwerte über 0,70—0,80 mg% sprechen, vorausgesetzt, daß keine andere hämolytische Anämie vorliegt, bei hochgradigen Anämien in den meisten Fällen für eine perniziöse Anämie und gegen eine aplastische oder Eisenmangelanämie, bei denen man erheblich niedrigere Werte findet. Durch die Behandlung tritt nun ebenfalls sofort ein Absinken des Bilirubingehaltes auf normale Werte ein, da dann der gesteigerte Blutzerfall, auf den die Erhöhung des Bilirubinspiegels zurückzuführen ist, aufhört.

I. B., Anna, 40 Jahre (772/1940).

Der Patientin war es aufgefallen, daß sie seit einigen Monaten zunehmend eine fahlgelbliche Gesichtsfarbe bekommen hätte. Die Finger waren wie eingeschlafen. Sie verspürte in ihnen ein kribbelndes Gefühl. Auch würde sie immer viel frieren. Der Appetit sei dauernd schlechter geworden.

Bei der Aufnahme hatte sie nur einen Hämoglobingehalt von 10% mit 800000 Erythrocyten. Leukocyten 2500. Differentialblutbild: Stabkernige 1%, Segmentkernige 54%, Lymphocyten 45%. Im Magen bestand eine histaminrefraktäre Achylie.

Um uns ein Bild von der Wirkung der Bluttransfusion zu machen, haben wir bei der Patientin in der ersten Zeit von jeder Leberbehandlung abgesehen. Wir haben zunächst in Abständen von einigen Tagen 4 Bluttransfusionen gemacht

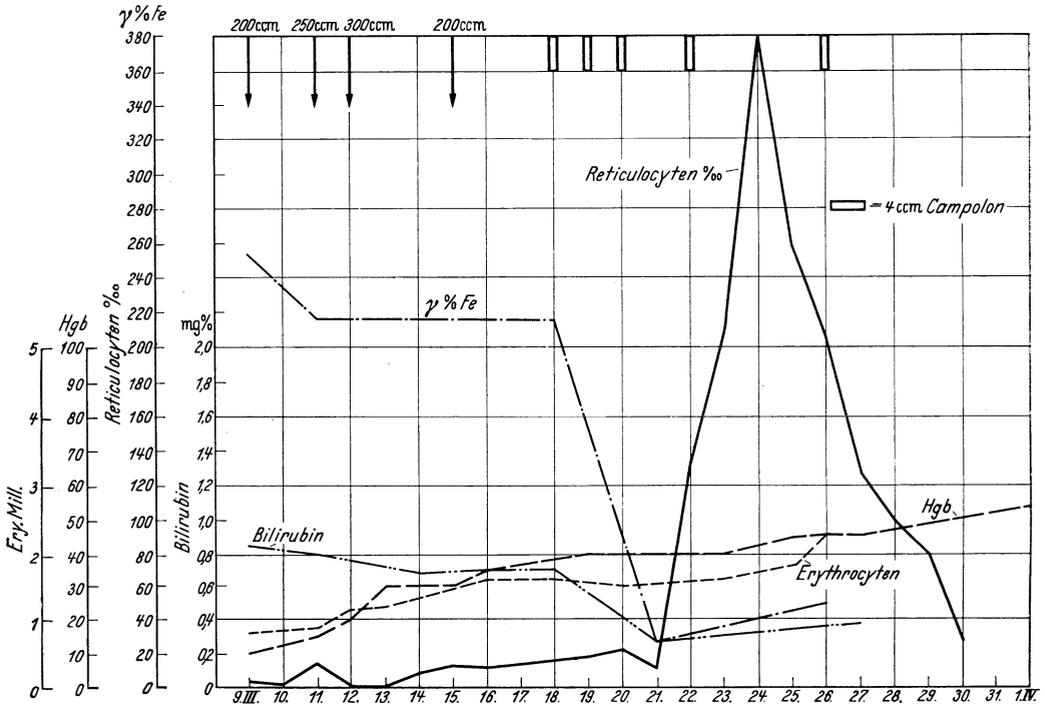


Abb. 14. (Erklärung im Text.)

und dabei fortlaufend die Reticulocytenzahl im Blut bestimmt und Serumeisenbestimmungen im Blut ausgeführt. Es zeigte sich dabei, daß jede Einwirkung auf die Blutbildung ausblieb. Eine Reticulocytenkrise trat nicht ein, die man am 4.—6. Tag nach Behandlungsbeginn hätte erwarten müssen, und ebenfalls blieb der Serumeisengehalt unverändert hoch. Der Bilirubinspiegel sank auch nicht auf normale Werte ab. Die Sternalmarkuntersuchung bestätigte diesen Befund. Zwei Punktionen sowohl vor wie auch nach den Transfusionen ergaben jedesmal das für die unbehandelte Perniciosa typische Megaloblastenmark. Erst nach dem Beginn der Leberbehandlung setzte die Regeneration ein, sichtbar an dem Absinken des Serumeisenspiegels und des Bilirubinspiegels und dem Auftreten der Reticulocytenkrise. Wir verweisen auf die Abb. 14, die das Gesagte in übersichtlicher Weise zur Darstellung bringt.

Bei der Beurteilung des Verlaufs der Serumeisenkurve bei dieser Versuchsanordnung muß man allerdings berücksichtigen, daß durch eine fieberhafte Reaktion nach einer Bluttransfusion infolge der dadurch bedingten erhöhten Tätigkeit des reticuloendothelialen Systems eine Senkung des Serumeisenspiegels hervorgerufen werden kann, die aber dann meistens nur von kurzer Dauer ist und nach Absinken des Fiebers wieder verschwindet. Man darf sich dadurch in der Beurteilung nicht täuschen lassen. Ein solcher „Zwischenfall“ trat bei unserem zweiten Fall ein.

2. W., August, 54 Jahre (1284/1943).

Patient hatte früher keine ernsthaften Erkrankungen durchgemacht. 1939 wurde er zum erstenmal wegen einer perniziösen Anämie behandelt. Am 30. 3. 43 wurde er bei uns mit einer dekompensierten perniziösen Anämie eingeliefert. Er fühlte sich sehr müde und schlapp und klagte über Schwindelgefühl. An Gewicht hatte er auch abgenommen.

Befund: Der Allgemeinzustand war bei der Aufnahme nur sehr mäßig. Haut und sichtbare Schleimhäute waren etwas ikterisch verfärbt. Ein Anhalt für ein Neoplasma war nicht vorhanden. Histaminrefraktäre Achylie. Blutbild bei der Aufnahme: Hb = 35%, Erythrocyten 1,38 Millionen, Leukocyten 3600. Differentialblutbild: Basophile 1%, Eosinophile 1%, Stabkernige 8%, Segmentkernige 34%, Lymphocyten 55%, Monocyten 1%. Bilirubin im Serum = 0,95 mg%.

Dieser Fall zeigt im Prinzip das gleiche wie der vorangehende. Wir machten diesmal nur eine Bluttransfusion, da im Anschluß daran eine fieberhafte Reaktion mit Temperaturen bis 39° auftrat, die erst im Laufe der nächsten Tage allmählich wieder abklangen. Auf dieses Ereignis ist die beobachtete Senkung des Serumeisenspiegels zurückzuführen, die sich sofort wieder ausglich, sobald die Temperaturen abgesunken waren. Dabei muß hervorgehoben werden, daß subfebrile Temperaturen, wie man sie häufig bei der unbehandelten dekompensierten Perniciosa beobachtet, die auf die Perniciosa an sich zurückzuführen sind und nicht auf irgendeinen begleitenden Infekt, nicht zu einer Senkung des Serumeisenspiegels führen, wie wir immer wieder feststellen konnten. Dafür sprechen auch alle die in der Tabelle zusammengestellten und veröffentlichten Fälle, bei denen sehr oft anfänglich geringe Temperaturen vorhanden waren. Eine Reticulocytenkrise trat nach der Transfusion ebenfalls nicht ein, der Bilirubinspiegel sank nicht ab und das Sternalmark zeigte vor und nach der Transfusion die gleiche Zusammensetzung. Es fanden sich jedesmal zahlreiche Megaloblasten wie bei einer unbehandelten dekompensierten perniziösen Anämie. Alle Veränderungen traten erst in typischer Weise nach Verabfolgung von Campolon ein. Sehr interessant ist bei diesem Fall, daß die Senkung des Serumeisenspiegels etwas verzögert erst am 4. Tag nach der Leberinjektion deutlich auftrat, was man sonst, wie wir gesehen haben, meistens nicht beobachtet. Wir haben bei diesem Fall täglich den Serumeisengehalt bestimmt (s. Abb. 15).

Die Verfolgung dieser Fälle gibt uns auf unsere Fragestellung eine eindeutige Antwort. Eine Einwirkung der Bluttransfusion auf die pathologische Blutbildung tritt nicht ein. Die megaloblastische Blutbildung bleibt bestehen. Eine Reticulocytenkrise wird nicht beobachtet, ebenfalls sinkt der Serumeisenspiegel nicht krisenartig ab, sondern bleibt nach wie vor hoch. Die Fälle zeigen eindeutig, daß durch Bluttransfusionen eine Beeinflussung des Prozesses nicht möglich ist. Ein Behandlungserfolg wird nur vorgetäuscht, wenn nach den Transfusionen ein Ansteigen des Hämoglobin- und Erythrocytengehaltes beobachtet wird. Man

kann aus diesen Gründen auch in keiner Weise die Regeneration beschleunigen. Eine Zufuhr von großen Eisenmengen auf diesem Wege ist auch illusorisch, da die mit einer Transfusion von 200–300 ccm mit dem Hämoglobin und dem Serum zugeführten Eisenmengen kaum ins Gewicht fallen und vor allem in keinem Verhältnis zu dem Aufwand stehen. Die Indikationsstellung zur Ausführung von Bluttransfusionen bei der perniziösen Anämie muß daher stark eingengt und auf wenige Fälle beschränkt werden. Nur bei vitaler Indikation sind Bluttransfusionen angezeigt, wenn der Hämoglobingehalt und die Erythrocytenzahl

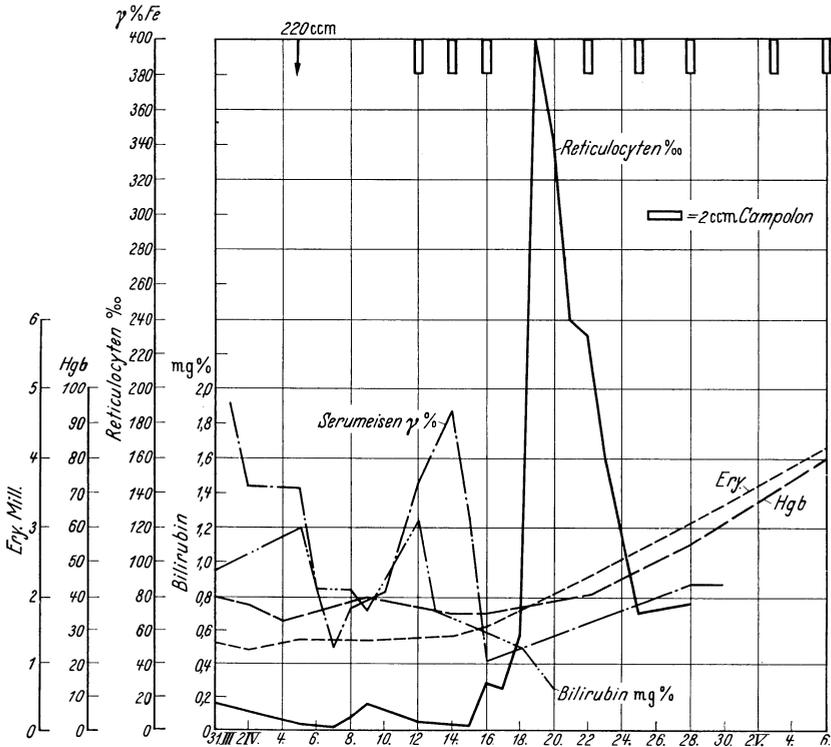


Abb. 15. (Erklärung im Text.)

so stark abgesunken sind, daß die für die Aufrechterhaltung des Lebens notwendige Sauerstoffzufuhr nicht mehr gewährleistet ist, wenn es also darauf ankommt, stark dyspnoischen Kranken möglichst schnell funktionsfähige Erythrocyten in genügender Anzahl zuzuführen. Man muß dabei immer bedenken, daß es etwa eine Woche dauert, bis nach Beginn der Leberbehandlung ein sichtbarer Hämoglobin- und Erythrocytenanstieg eintritt. Diese Zeit muß in solchen Fällen durch eine Transfusion überbrückt werden. Wir möchten aber betonen, daß solche Fälle sehr selten sind. Man ist immer wieder erstaunt, mit welchem geringem Hämoglobingehalt Perniciosakranke noch vollkommen leistungsfähig sind. Wir können daher zusammenfassend sagen, daß Transfusionen in der Behandlung der perniziösen Anämie nur äußerst selten erforderlich sind.

10. Über den Serumeisenspiegel und die Eisenresorption bei „Ikteruserkrankungen“.

Bei unseren klinischen Untersuchungen über die Höhe und die Veränderungen des Serumeisenspiegels bei verschiedenen Krankheiten machten wir bald die Beobachtung, daß bei gewissen Formen der Gelbsucht starke Erhöhungen des Serumeisengehaltes auftreten können. Wir haben schon einmal darüber in anderem Zusammenhang kurz berichtet (Erg. inn. Med. 60) und uns weiter bemüht, die Gründe, die zu diesen Veränderungen führen, aufzudecken und sie zu einem wertvollen differentialdiagnostischen Hilfsmittel für die diagnostische Unterscheidung der verschiedenen Gelbsuchtsformen auszubauen. So ist jedem Kliniker bekannt, wie schwierig oft die differentialdiagnostische Abgrenzung und Unterscheidung der einzelnen Ikterusformen ist, und wie oft von einer sicheren Diagnostik die Indikationsstellung zu einem operativen Eingriff bei Verdacht auf das Vorliegen eines Steinverschlusses abhängt. Zahlreiche Versuche sind bisher auf diesem Gebiet gemacht worden, und zahlreiche Methoden sind angegeben worden, um einen Steinikterus von einer Hepatitis unterscheiden zu können. Absolut befriedigend ist keine Methode gewesen. Neuerdings hat *Gros* eine Flockungsreaktion mit Hayemscher-Lösung, die dem Serum zugesetzt wird, angegeben. Mit dieser Methode soll in einem hohen Prozentsatz eine Differentialdiagnose möglich sein. Die Belastungsproben, bei denen meistens nur eine Partialfunktion der Leber geprüft wird, scheiden hier in vielen Fällen vollkommen aus. Es gibt keine Methode, mit der die Funktionstüchtigkeit der Leber im ganzen geprüft werden kann. Infolge der mannigfaltigen Wechselbeziehungen der Leber zu anderen Organen ergibt sich als weiter einschränkendes Moment für die Bedeutung vieler Funktionsproben die Tatsache, daß die zugeführten Substanzen auch nicht leberbedingten Einflüssen unterliegen. Wir müssen dabei an die Resorptionsverhältnisse im Bereich des Magen-Darmkanals denken, an das Ausscheidungsvermögen der Nieren, bei Kohlehydraten an die Insulin- und Adrenalinwirkung usw. Es gibt fast keine Probe, bei der die Nachprüfung nicht Abweichungen und zum Teil sogar gegenteilige Ergebnisse gegenüber den ursprünglich angegebenen Resultaten ergeben hätte. Am bekanntesten ist die von *Bauer* angegebene Galaktoseprobe geworden. Er sah nach Verabreichung von 40 g Galaktose Ausscheidungswerte von über 3 g im 12 Stunden-Harn als pathologisch an. Andere Autoren sahen schon Ausscheidungen von 1 und 2 g als Grenzwert an. Allerdings bestätigten die meisten den von *Bauer* angegebenen Wert von 3 g. Mit Hilfe dieser und anderer Leberfunktionsproben kann oft mit einiger Sicherheit eine Parenchymschädigung festgestellt werden, nicht aber deren Ursache. Auch röntgenologisch können Steine nicht immer absolut sicher nachgewiesen werden, und bei positivem Befund ist in vielen Fällen noch keineswegs bewiesen, daß nun wirklich ein Ikterus auf Grund einer Cholelithiasis mit gleichzeitigem Choledochusverschluß vorliegt. Es kann sich dabei auch nur um einen Nebenbefund handeln. Wir glauben, daß die Serumeisenbestimmung uns auf diesem Gebiet weiterhelfen kann und eine wertvolle Bereicherung unserer diagnostischen Laboratoriumsmethoden zur Ergänzung der klinischen Befunde darstellt. Es sollen die von uns erhobenen Befunde eingehend besprochen werden und auch die Bedeutung der Eisenresorption in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden.

Mit anderen Methoden waren bereits früher Veränderungen des Eisengehaltes im Blutplasma bei Ikteruskranken gefunden worden. *Roosen-Runge* bestimmte bei 2 Fällen von Ikterus mit starker Bilirubinämie die nach seiner Methode erniedrigten Werte von 0,04 und 0,06 mg%. *Warburg* und *Krebs* ermittelten mit ihrer Cysteinmethode bei einem Fall den Wert von $242 \cdot 10^{-3}$ mg-Eisen. *G. Hemmeler* fand mit der *Heilmeyerschen* Methode besonders bei Icterus catarrhalis erhöhte Serumeisenwerte. Er glaubt, diese Erhöhung des Serumeisenspiegels im wesentlichen auf eine Störung der Eisenausscheidung zusammen mit der Galleabsonderung zurückführen zu können und ist der Ansicht, daß die beim Icterus catarrhalis geschädigten Leberzellen ihr Eisen wie auch ihr Bilirubin nicht mehr mit der Galle absondern können, sondern an die Lymphe abgeben und so sowohl die Bilirubinämie wie auch die Erhöhung des Serumeisenspiegels zu erklären seien. Diese von ihm gegebene Erklärung für diesen auffallenden Befund ist aber unseres Erachtens unzureichend und wenig befriedigend und trifft nicht den Kernpunkt dieser Erscheinung. Wir haben schon in früheren Abschnitten darauf hingewiesen, wie unterschiedlich die Angaben über die Höhe des Eisengehaltes in der Galle sind, und daß nach *Stransky* Schwankungen in der Ausscheidung von 100% vorkommen können. Bei dieser Überlegung bleibt weiter unberücksichtigt, daß, worauf wir schon des öfteren hingewiesen haben, der Dünndarm als der Hauptresorptionsort für das Eisen angesehen werden muß, und daß daher anzunehmen ist, daß das mit der Galle ausgeschiedene Eisen im Darm wieder rückresorbiert wird. Bei dieser Annahme könnte die Serumeisenerhöhung nicht in dieser Weise erklärt werden, denn die bloße Unterbrechung dieses Kreislaufes infolge einer Nichtausscheidung könnte nicht zu einer Erhöhung des Serumeisenspiegels führen, da sie im Endeffekt dasselbe darstellen würde wie der Kreislauf der Ausscheidung mit der Galle und die Rückresorption. Auch seine Ergebnisse beim Verschlukterus sind nicht mit seinen Anschauungen in Einklang zu bringen. Theoretisch mußte man annehmen, daß gerade bei diesen Fällen, bei denen doch die Ausscheidung vollkommen unterbrochen ist, stark erhöhte Werte gefunden werden. Unter seinen 11 veröffent-

I.

Name	Diagnose	Serumeisenwert γ%	Bilirubin im Serum mg%
1. N., Anna, 30 J. (4127/1939)	Hepatitis	144	11,52
2. H., Ilse, 18 J. (4050/1939)	Hepatitis	270	5,20
3. Sch., Anna, 34 J. (3805/1939)	Hepatitis	292	7,5
4. K., Franziska, 34 J. (760/1940)	Hepatitis	191	14,28
5. Sch., Alfred, 33 J. (54/1943)	Hepatitis	194	2,25
6. K., Katharina, 55 J. (863/1943)	Hepatitis	235	8,2
7. R., Willi, 17 J. (120/1943)	Hepatitis	290	0,8
8. B., Erika, 20 J. (3364/1942)	Hepatitis	324	3,95
9. R., Hermann, 15 J. (121/1943)	Hepatitis	145	0,4
10. K., Nikolaus, 57 J. (53/1943)	Hepatitis	249	7,98
11. G., Walter, 20 J.	Hepatitis	175	2,22
12. C., Andreas, 20 J.	Hepatitis	250	4,75
13. K., Friedrich, 24 J.	Hepatitis	280	3,6
14. B., Ernst, 27 J.	Hepatitis	197	3,45
15. D., Adolf, 31 J.	Hepatitis	290	4,89
16. R., Heinz, 27 J.	Hepatitis	271	1,43

Name	Diagnose	Serum- eisenwert γ%	Datum	Bilirubin im Serum mg%
II.				
1. B., Berta, 62 J. (3372/1942)	Ikterus, Tumor, Leber ver- größert	61	26. 11. 42	4,17
		81	30. 11. 42	6,0
2. Sch., Valentin, 46 J. (3370/1942)	Ikterus, Pankreaskopftumor mit vollständigem Choledo- chusverschluß	91	19. 11. 42	2,92
		62	23. 11. 42	4,14
		57	26. 11. 42	3,36
3. K., Jakob, 56 J. (1960/1940)	Pankreaskopftumor, Verschluß- ikterus	55		8,82
4. K., Heinrich, 58 J. (3663/1939)	Verschlußikterus, Tumor der Gallenwege	36		2,94
5. H., Anna, 40 J. (3646/1939)	Ikterus, Lebermetastasen nach Mammacarcinom	44		7,41
6. G., Gottfried, 46 J. (3486/1939)	Verschlußikterus, Carcinom der Papilla Vateri	38		10,79
7. Sch., Katharina, 57 J. (3282/1939)	Ikterus, Gallenblasencarcinom	28		4,0
8. B., Joseph, 65 J. (3856/1939)	Verschlußikterus, Gallengangs- carcinom	93		11,36
9. H., Margarete, 60 J. (3600/1942)	Ikterus. Zustand nach alter Magenresektion mit ausge- dehnten Verwachsungen. Hydrops der Gallenblase. Peritonitis	42		2,22
		67		1,08
III.				
1. Sch., Margarete, 63 J. (3663/1942)	Ikterus, Cirrhose des Pankreas, Stenose des Ductus chole- dochus	185	26. 11. 42	8,8
		184	30. 11. 42	7,0
		196	3. 12. 42	6,45
		173	7. 12. 42	3,85
		142	11. 12. 42	6,5
2. E., Martin, 47 J. (985/1943)	Verschlußikterus, Choledochus- stein	259	10. 4. 43	9,0
		202	14. 4. 43	6,0
3. N., Richard, 54 J.	Ikterus, Pankreaskopftumor	234	18. 2. 43	5,0
		291	23. 2. 43	6,05
		212	26. 2. 43	5,95

lichten Fällen findet sich aber nur ein einziger, der einen erhöhten Eisenwert im Serum aufweist. Für diesen doch immerhin auffallenden Befund glaubt er das Grundleiden verantwortlich machen zu müssen. Die das Steinleiden meistens begleitende Entzündung soll infolge der dadurch bedingten erhöhten Tätigkeit des reticuloendothelialen Systems das Eisen der Blutbahn entziehen und so die eigentlich zu erwartende Erhöhung verhindern. Dasselbe gelte für das Carcinom. Inzwischen wurde von *Skouge* und *Vahlquist* über ähnliche Befunde berichtet. Eine befriedigende Erklärung wurde von ihnen für diese Erscheinung auch nicht gegeben.

Wir wollen an dieser Stelle zunächst eine tabellarische Zusammenstellung unserer Befunde bringen, die aus bestimmten Gründen in Gruppen zusammengefaßt wurden (s. vorstehende Tabellen).

Wie sind nun diese auffallenden Befunde zu erklären? Wir glauben, daß im Mittelpunkt des ganzen Geschehens die geschädigte Leberzelle steht. Wir

wissen seit *Bunge* und vielen anderen Untersuchern, daß die Leber zusammen mit der Milz zu den wichtigsten Speicherorganen für Eisen gehört. Die Angaben über die Menge des in diesen Organen gespeicherten Eisens schwanken, aber man wird doch eine solche von 0,5 g annehmen können. Wird nun die Leberzelle in irgendeiner Form geschädigt, dann verliert sie ihre Fähigkeit zur Eisenspeicherung und gibt das bisher fixierte und retinierte Eisen an die Blutbahn ab. Damit kommt es dann zu dem auffallenden Befund einer Serumeisenerhöhung. Normalerweise geben die Depotorgane nur Eisen an das Blut ab, wenn eine Erniedrigung des Serumeisenspiegels vorliegt, wenn also das Konzentrationsgefälle zwischen Füllung der Depots einerseits und der Höhe des Serumeisenspiegels

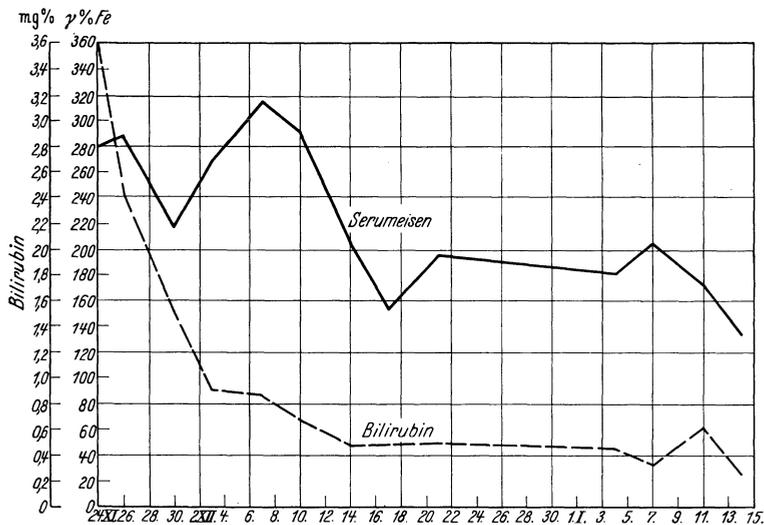


Abb. 16. (Erklärung im Text.)

andererseits größer geworden ist. Ist dagegen die Leberzelle geschädigt und hat dadurch ihre Fähigkeit, Eisen zu speichern und zu fixieren, eingebüßt, dann kommt es auch unter sonst normalen Bedingungen zu einer Abgabe von Eisen an das Blut und damit zu einer mehr oder minder beträchtlichen Erhöhung des Serumeisenspiegels. Eine solche Schädigung der Leberzelle liegt bei dem Krankheitsbild des parenchymatösen Ikterus vor. Unberührt bleibt davon die Frage, ob es sich bei der Hepatitis epidemica und beim Ikterus catarrhalis ätiologisch um dasselbe Krankheitsbild oder um zwei verschiedene Formen handelt. Neuerdings neigt man mehr unter dem Eindruck der Kriegserfahrungen der Ansicht der ätiologischen Einheitlichkeit zu. Für uns ist in dieser Frage nur ausschlaggebend, daß es sich in beiden Fällen um eine Leberzellschädigung handelt, die zu einer Ausschüttung von Eisen in die Blutbahn führt und damit zu einer Erhöhung des Serumeisenspiegels. Aus der tabellarischen Übersicht geht das Gesagte überzeugend hervor. Die kurvenmäßig dargestellten Fälle, bei denen es sich um einwandfreie Fälle von Hepatitis handelt (Abb. 16: K., Friedrich, 24 Jahre; Abb. 17: R., Heinz, 27 Jahre; Abb. 18: Sch., Anna, 34 Jahre, 3805/1939), zeigen darüber hinaus noch weitere interessante Einzelheiten. Zwischen der Bilirubinämie und der Erhöhung des Serumeisenspiegels besteht absolut kein

Parallelismus, wie auch schon die tabellenmäßige Zusammenstellung zeigt. Man kann immer wieder beobachten, daß die Serumeisenerhöhung länger bestehen bleibt als die Bilirubinerhöhung. Die Leberzelle gewinnt die Fähigkeit, das Bilirubin auszuschcheiden, meistens schneller zurück als die der Eisenfixation. Daher ist die Serumeisenbestimmung auch klinisch für die Beurteilung von so großer Wichtigkeit. Sie gibt uns an, wann eine Lebererkrankung als ausgeheilt angesehen werden kann. Feste Beziehungen zur Urobilin- und Urobilinogenausscheidung im Urin konnten von uns nicht gefunden werden. Die Befunde waren unterschiedlich. Auch reichen die bisherigen Beobachtungen noch nicht aus, um darüber Endgültiges auszusagen.

Wie aus der oben angegebenen überzeugenden Erklärung für die Serumeisenerhöhung beim parenchymatösen Ikterus schon hervorgeht, kann diese auf keinen Fall auf eine gesteigerte Resorption zurückgeführt werden. Eine solche wäre auch kaum verständlich. Wechselbeziehungen zwischen der Leber und der Darmwand in der Art, daß beim Auftreten einer Leberzellschädigung sofort eine gesteigerte Eisenresorption stattfinden würde, müssen sicher abgelehnt werden; ganz abgesehen davon, daß auch nicht immer das Eisenangebot mit der Nahrung sofort dem gesteigerten Resorptionsbedürfnis entsprechen würde.

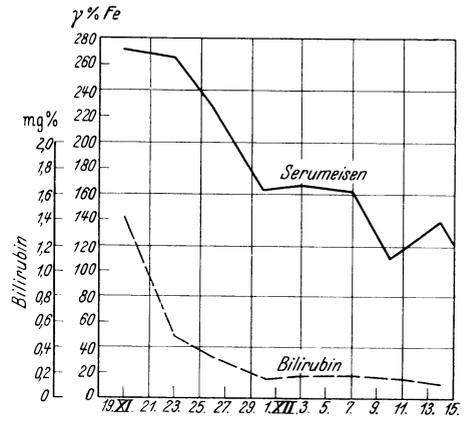


Abb. 17. (Erklärung im Text.)

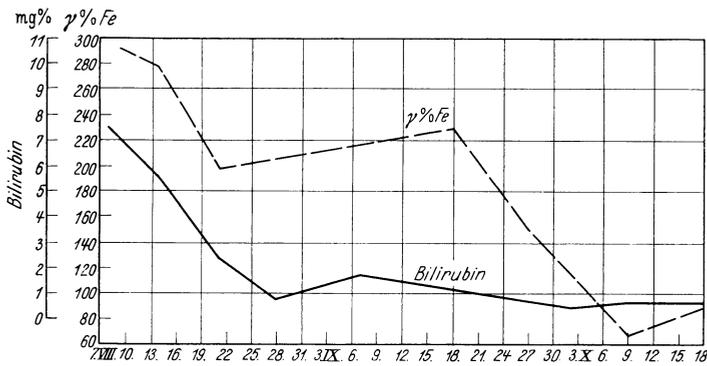


Abb. 18. (Erklärung im Text.)

Im Gegenteil ist auch hier sehr leicht durch Resorptionsversuche nachzuweisen, daß der Körper sich gegen eine weitere Aufnahme von Eisen sperrt und die Resorption weitgehend unterdrückt, und zwar auch dann, wenn man ihm das Eisen in der für die Resorption günstigsten Form, in der Ferroform, anbietet. Die nachstehend aufgeführten Resorptionsversuche wurden bei Patienten, die an einer epidemischen Hepatitis erkrankt waren, durchgeführt. Die Resorption wurde mit 10 Tabletten Ferro 66 geprüft, und zwar sowohl auf der Höhe der Erkrankung wie auch nach vollständigem Abklingen aller Erscheinungen. Die

erste waagerechte Zahlenreihe stellt jeweils die während der eigentlichen Erkrankung gefundenen Werte dar, während die zweite nach der Genesung gewonnen wurde.

Name	Nüchtern γ%	Nach 2 Stunden γ%	Nach 4 Stunden γ%	Nach 6 Stunden γ%
1. B., Ernst, 26 Jahre	278	270	266	250
	120	223	241	225
2. C., Andreas, 20 Jahre	290	294	305	275
	166	211	220	234
3. K., Friedrich, 24 Jahre	280	291	271	244
	189	225	219	267
4. D., Adolf, 30 Jahre	267	284	306	242
	71	248	287	238
5. L., Heinrich, 23 Jahre	200	252	260	234
	133	172	209	168

Diesen Versuchsreihen läßt sich ohne weiteres entnehmen, daß eine gesteigerte Resorption nicht die Ursache der Serumeisenerhöhung beim parenchymatösen Ikterus ist. Der Organismus verhindert nach Möglichkeit jede weitere Eisenaufnahme. Nach der Genesung ist die Resorption auch nicht viel größer als auf der Höhe der Erkrankung. Wir müssen eben bedenken, daß keine Eisenmangelzustände vorliegen, so daß sich die Eisenaufnahme schon allein aus diesem Grunde in bescheidenen Grenzen hält. Das entspricht vollkommen allen bisherigen Beobachtungen. Die Eisenabwanderung aus der Blutbahn nach intravenöser Injektion von 5 ccm Ceferro, die zur Beurteilung einer Resorption erforderlich ist, konnte bei diesen Fällen nicht verfolgt werden. Infolge des schon hohen Ausgangswertes traten nach der Injektion durch die dadurch bedingte zusätzliche starke Steigerung des Serumeisenspiegels erhebliche Allgemeinerscheinungen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, anginöse Zustände usw. auf, die es nicht ratsam erscheinen ließen, solche Untersuchungen in größerem Ausmaß durchzuführen. Außerdem ist auch nicht zu erwarten, daß dabei irgendwelche Besonderheiten auftreten würden. Man muß nach dem ganzen Befund annehmen, daß das Eisen nur sehr langsam aus der Blutbahn abfließt.

Die Befunde beim Verschlußikterus durch einen Tumor oder durch einen Stein sind in der gleichen Weise zu erklären. Da eine Leberzellschädigung primär nicht vorliegt, sind entsprechende Veränderungen des Serumeisengehalts wie bei der Hepatitis höchstens erst nach einiger Zeit, wenn infolge längerer Stauung ein Parenchymschaden eingetreten ist, zu erwarten. Der Serumeisengehalt beim Verschlußikterus wird daher zunächst durch das Grundleiden bestimmt. Man wird in solchen Fällen einen normalen, in den meisten Fällen aber einen erniedrigten Eisenspiegel im Blutserum finden. Die Erniedrigungen des Serumeisenspiegels sind auf die begleitenden entzündlichen Zustände, die infolge der erhöhten Tätigkeit des reticuloendothelialen Systems zu einem größeren Eisenverbrauch führen, oder auf den Tumor zu beziehen, dessen Vorhandensein auch, wie wir aus umfangreichen Untersuchungen wissen, einen größeren Eisenbedarf zur Folge hat. Diesen Überlegungen entsprechen alle Fälle, die in der zweiten Gruppe der Tabelle aufgeführt wurden.

In der dritten Gruppe haben wir die Fälle zusammengestellt, bei denen es infolge schon lange bestehender Stauungen im Bereich der Gallenwege zu sekundären Leberzellschädigungen gekommen ist. Es handelt sich bei allen um einwandfreie Fälle von Stauungsikterus, bei denen die Stauung nach der Anamnese schon längere Zeit bestand und nicht um primäre parenchymatöse Lebererkrankungen. Die Stauung hat zu einer Leberzellschädigung geführt und damit die Ausschüttung von Eisen aus den Leberdepots verursacht. In solchen und ähnlich gelagerten Fällen kann uns die Serumeisenbestimmung Auskunft über die Schwere der Erkrankung geben. Sie zeigt uns an, wann im Verlauf eines Stauungsikterus eine schwere Leberzellschädigung hinzukommt und wann damit der Zustand als ernst bezeichnet werden muß.

Mit den Eisenbestimmungen im Blutserum ist uns nach diesen Ergebnissen sowohl in prognostischer wie auch diagnostischer Hinsicht ein wertvolles Hilfsmittel für die Beurteilung von Lebererkrankungen in die Hand gegeben. Als gesichertes Erkenntnis können wir als Ergebnis unserer Untersuchungen betrachten, daß erhöhte Serumeisenwerte bei Lebererkrankungen immer für eine Leberzellschädigung sprechen. Diese kann dabei, wie wir gesehen haben, primär wie auch sekundär aufgetreten sein. Weiter können wir nach unserer Beobachtung mit ziemlicher Sicherheit aussagen, daß sekundäre Leberschädigungen, die zu einer Erhöhung des Serumeisenspiegels geführt haben, erst nach längerem Bestehen eines Verschlusikterus oder nach längerem Vorhandensein einer chronischen Stauung im Bereich der Gallenwege eintreten. Durch diese letztere Möglichkeit wird der differentialdiagnostische Wert dieser Methode bei der Beurteilung von Lebererkrankungen etwas eingeschränkt, je nachdem, zu welchem Zeitpunkt die Serumeisenbestimmung durchgeführt wird. Man kann diese Fehlermöglichkeit aber weitgehend vermeiden, wenn man regelmäßig bei jeder Ikteruserkrankung sofort nach der Einlieferung, ebenso wie man den Bilirubingehalt im Blutserum bestimmt, auch den Serumeisengehalt feststellt. In der ersten Zeit der Erkrankung wird, wenn es sich um einen Verschlusikterus oder um eine chronische Stauung ohne totalen Verschuß handeln sollte, eine sekundäre Leberzellschädigung, die eine Erhöhung des Serumeisengehalts zur Folge haben würde, noch kaum vorhanden sein. Nach unseren Beobachtungen tritt, wie wir schon hervorgehoben haben, eine solche erst später ein, so daß im Anfang eine fast sichere Differentialdiagnose ohne weiteres möglich sein wird. Wir glauben, daß diese neue Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Ikterusformen gegenüber den bisher bekannten den Vorzug der Einfachheit hat.

11. Über die Eisenresorption bei fieberhaften Erkrankungen.

Es ist schon lange bekannt, daß im Verlauf von langdauernden fieberhaften Erkrankungen leicht Anämien mehr oder weniger starken Grades auftreten. Die zunächst angenommenen Erklärungen für diesen Vorgang befriedigten aber in keiner Weise. Man dachte bei vorhandenen Magen-Darm-Erscheinungen an eine schlechte Ausnutzung der zugeführten Nahrungsmittel, an lange bestehende Appetitlosigkeit usw. Auch die Annahme einer toxischen Schädigung des Knochenmarks mit Einführung des Begriffes der toxischen Anämie war zur Erklärung nicht ausreichend und verbarg nur die eigene Unkenntnis über

das Wesen dieses Vorganges. Gewiß kommen derartige toxische Schädigungen des Knochenmarks vor, sind aber sehr selten und treten nach unseren Erfahrungen nur bei schon bestehender konstitutioneller Schwäche des Knochenmarks auf. Sie gehören in der Regel zur Gruppe der aplastischen Anämien, sofern keine hämolytischen Zustände vorliegen. *Stodtmeister* und *Büchmann* konnten einen solchen Fall beobachten und führten dafür die Bezeichnung aplastisch-anämische Krise ein.

In diesem Zusammenhang war es nun von großem Interesse, als *Locke*, *Main* und *Rosbash* bei Pferden nach Injektion von Diphtherie- und Tetanustoxin eine Senkung des Serumeisenspiegels feststellten. *Thoenes* und *Aschaffenburg*, die mit der Rhodanmethode arbeiteten, fanden ebenfalls bei Infektionen eine Senkung des Serumeisenspiegels, die aber meistens nur auf die ersten Tage der Krankheit beschränkt war. Sie beobachteten bei Erkrankungen an Scharlach, Diphtherie und Masern während der ersten Tage erniedrigte Werte, später aber hohe. In der Rekonvaleszenz nach Scharlach und Masern beobachteten sie wieder oft Erniedrigungen des Serumeisengehalts und glaubten dafür als Ursache irgendwelche Komplikationen annehmen zu können. Nach ihnen haben die Tuberkulose und unkomplizierte Keuchhustenerkrankungen keinen Einfluß auf die Höhe des Serumeisenspiegels.

Erst durch die Untersuchungen von *Heilmeyer* und *Plötner* wurde man auf das Gesetzmäßige dieser Vorgänge aufmerksam. Es zeigte sich, daß bei jedem Infekt, ganz gleich welcher Natur er ist, eine Erniedrigung des Serumeisenspiegels eintritt. Von zahlreichen Nachuntersuchern ist dieser Befund inzwischen bestätigt worden, so daß daran nicht mehr gezweifelt werden kann (*Büchmann* und *Heyl*, *Hemmeler*, *Schaefer*, *Skouge*, *Vahlquist* u. a.). Von *Heilmeyer* und *Plötner* wurde die Ursache dieser Erscheinung in einer mit der Infektabwehr zusammenhängenden erhöhten Tätigkeit des reticuloendothelialen Systems gesehen. Dieses benötige das Eisen für die Infektabwehr und würde es der Blutbahn entziehen. *Thoenes* und *Aschaffenburg* hatten im Gegensatz zu dieser Anschauung an eine Hemmung der Blutmauserungsfunktion des reticuloendothelialen Systems gedacht. Dadurch sollte die Menge des anfallenden „endogenen“ Eisens vermindert werden und die Erniedrigung des Serumeisenspiegels bedingt sein. Diese Anschauung konnte aber von *Heilmeyer* widerlegt werden, der im Gegenteil sogar eine Steigerung des Blutzerfalls bei schweren Infekten nachwies. Auch sprechen die Beobachtungen bei der Malaria gegen diese Hypothese. Trotz des bei dieser Erkrankung vorhandenen erhöhten Blutzerfalls tritt auch hier eine Senkung des Serumeisenspiegels ein. Mit diesem Vorgang der Serumeiserniedrigung ist der Klinik ein neues Hilfsmittel in der Krankenbeurteilung in die Hand gegeben. Dabei braucht der Infekt keineswegs unbedingt mit Fieber einherzugehen, sondern es genügt die erhöhte Abwehrbereitschaft des reticuloendothelialen Systems. Diese Erscheinung ist um so wertvoller, da sie nicht auf die gleichen Ursachen wie die Senkungsbeschleunigung und die Leukocytenvermehrung zurückzuführen ist. Sie gehen auch in keiner Weise miteinander parallel, was man immer wieder beobachten kann.

In jüngster Zeit hat *Schaefer* sich eingehend mit diesen Vorgängen befaßt und dabei die von *Heilmeyer* aufgestellte Hypothese von dem erhöhten Bedarf

des Reticuloendothels und der dadurch bedingten Anämisierung vollauf bestätigt. Er führte genaue Eisenbilanzuntersuchungen an 2 Kindern durch, die mehrere Wochen fieberten. Die Ergebnisse waren bei beiden vollkommen gleich. Die Menge des mit der Nahrung zugeführten und des mit dem Stuhl ausgeschiedenen Eisens wurde genau bestimmt. Dabei zeigte sich, daß die Eisenausscheidung vollkommen vom klinischen Verlauf abhängig war. Sobald das Fieber anstieg, fiel die Stuhleisenmenge auf sehr niedrige Werte ab, um bei Besserung des Gesamtzustandes wieder anzusteigen, während die mit der Nahrung zugeführte Eisenmenge innerhalb enger Grenzen ziemlich konstant blieb. Es wurde demnach während des Fieberzustandes mehr Eisen retiniert als nach Abklingen des Infektes. Da solche Bilanzversuche aber erfahrungsgemäß außerordentlich schwierig sind, und dabei leicht Fehler auftreten können, verwendete er in anderen Versuchsreihen weiße Mäuse, deren Gesamteisengehalt nach Entfernung des Magen-Darm-Inhalts bestimmt wurde. Da es außerdem darauf ankam, nur das Gewebeseisen zu bestimmen, wurde das Blut möglichst vollständig entfernt. Selbstverständlich wurde die Nahrungszusammensetzung einheitlich gestaltet. Die erforderliche Infektion wurde durch subcutane Injektion einer Aufschwemmung von lebenden gelben hämolysierenden Staphylokokken in physiologischer Kochsalzlösung gesetzt. Mit dieser Methode wurde nur eine lokale Eiterung hervorgerufen, die aber genügte, um den Körper in den erforderlichen Zustand allgemeiner Abwehrbereitschaft zu bringen. Er fand bei dieser Versuchsanordnung eine Zunahme des Gewebeseisens, die die lokale und allgemeine Reaktion des Organismus auf die Infektion kurze Zeit überdauerte. Bei mit Tetanustoxin vergifteten weißen Mäusen wurde dasselbe gefunden und ebenfalls bei Sensibilisierung der Tiere mit Pferdeserum. Bei zusätzlicher Zufuhr von einfachen anorganischen Eisenpräparaten zeigte sich, daß der Organismus bestrebt ist, die Eisenretention beim Bestehen eines Infektionszustandes zu erhöhen, um dem gesteigerten Bedarf nachzukommen. Das Versuchsergebnis war in allen Fällen durchaus einheitlich. Jedesmal war die Tendenz, den Gesamtgewebeseisenbestand zu erhöhen, deutlich vorhanden. In weiteren Versuchen bemühte er sich festzustellen, in welchen Organen vorwiegend eine Anreicherung an Gewebeseisen stattfindet. Bei Meerschweinchen wurde künstlich eine Pneumonie hervorgerufen und die Tiere dann getötet und entblutet. Es zeigte sich, daß vorwiegend in der Milz und im Knochenmark eine Eisenanreicherung eingetreten war. Der Eisengehalt der Leber und der Nebennieren war auch größer geworden, nur nicht in so großem Maße. Die übrigen Organe zeigten keine Veränderung ihres Eisengehaltes, ebenfalls nicht die Lungen als Sitz der Erkrankung. Die Versuche mit Diphtherietoxin brachten kein eindeutiges Ergebnis. Durch Injektion von Elektrokollargol wurde interessanterweise der gleiche Gewebeseisenbefund erhoben wie bei den Infektionen und dieser als Folge einer Reizung des reticuloendothelialen Systems gedeutet. Nach der Injektion von Elektrokollargol konnte die Gewebeseisenerhöhung durch eine zusätzliche Infektion noch gesteigert werden, so daß die Wirkung der Infektion allein noch übertroffen wurde. Nach dreimaliger Injektion von Elektrokollargol konnte durch eine zusätzliche Infektion keine weitere Steigerung des Gewebeseisengehaltes mehr erzielt werden. Dieser Befund wurde so gedeutet, daß durch die dreimalige Injektion die Tätigkeit der reticuloendothelialen Zellen schon so in Anspruch genommen worden

war, daß sie auf weitere Reize nicht mehr ansprachen. Dieser Zustand würde, funktionell betrachtet, einer Blockade entsprechen. Sehr aufschlußreich waren auch die Versuchsergebnisse über die Bedeutung der Milz im Eisenstoffwechsel. Nach Milzexstirpation zeigte es sich, daß nach Ablauf von einigen Wochen die Mäuse den dadurch bedingten Eisenverlust wieder aufgeholt hatten. Die Leber- und in geringem Grade auch die Lungeneisenwerte waren dann eindeutig erhöht. Der Organismus ist also bestrebt, den Gesamteisenbestand normal zu erhalten. Durch die Milzexstirpation wurde aber die Reaktionsfähigkeit der Mäuse in ihrem Eisenstoffwechsel geändert. Nach Infektionen trat keine Vermehrung des Gesamtgewebseisenbestandes mehr ein, sondern erst nach vorheriger Injektion von Elektrokollargol. Die übrig gebliebenen Teile des reticuloendothelialen Systems benötigen anscheinend diesen Reiz durch die Speichersubstanz, um die fehlende Milzfunktion zu ersetzen. In weiteren sehr sinnvollen Versuchen konnte *Schaefer* nun nachweisen, daß der durch eine Infektion erzeugte Gewebseisenhunger auch zur Ursache einer Eisenmangelanämie werden kann. Damit bestätigte er im Tierversuch die klinischen Erfahrungen. Er brachte die Mäuse in eine Unterdruckkammer und regte damit die Erythropoese sehr stark an. Der Unterdruck wurde so stark gewählt, daß er etwa einer Höhe von 6000 m entsprach. Im Verlauf von 10 Tagen wurde dieser erreicht und dann noch 3 Tage beibehalten. Am 1. und 9. Tag wurden die Tiere durch subcutane Injektion mit Staphylokokken infiziert. Bei Nichtinfizierten konnte durch das Verbringen in die Unterdruckkammer eine starke Erhöhung der Gesamthämoglobinmenge erzielt werden, die im wesentlichen auf Kosten des Gewebseisenbestandes ging. Wurde nun gleichzeitig eine Infektion gesetzt, dann blieb die Vermehrung der Hämoglobineisenmenge bei niedrigeren Werten stehen, während gleichzeitig die Gewebseisenwerte eindeutig erhöht wurden. Der durch die Infektion verursachte erhöhte Gewebseisenbedarf reißt also gewissermaßen alles verfügbare Eisen an sich und verhindert die durch den Sauerstoffmangel sonst verursachte Vermehrung des Hämoglobins und der Erythrocyten. Wurde zusätzlich Ferrochlorid subcutan injiziert, dann zeigte sich, daß auch dieses Eisen nahezu vollständig vom Gewebe beansprucht und den Blutbildungsstätten entzogen wurde. Diese Ergebnisse sind absolut eindeutig und können mit dazu beitragen, die im Verlauf von lange dauernden fieberhaften Erkrankungen beim Menschen auftretenden Anämien im Sinne der von *Heilmeyer* und *Plötner* aufgestellten Hypothese zu erklären. Es handelt sich bei diesen Vorgängen demnach nicht um einen absoluten, sondern nur um einen relativen Eisenmangel, um eine intermediäre Verschiebung und Fixation des Eisens an anderen Orten.

Eine besondere Besprechung erfordert in diesem Zusammenhang noch die Eisenresorption, deren Ergebnisse besonders im Hinblick auf die eigentlichen Resorptionsvorgänge und beim Vergleich mit denen bei unkomplizierten Eisenmangelanämien recht aufschlußreich sind. Da der Organismus immer bestrebt ist, irgendwelche Mangelzustände auszugleichen, muß man von vornherein eine Steigerung der Resorption annehmen. Eine solche wurde auch bereits durch die Bilanzversuche von *Schaefer*, die wir eingehend besprochen haben, nachgewiesen. *Schaefer* führte weiter Eisenbelastungen an Kindern durch, die an einer fieberhaften Infektionskrankheit litten. Der Versuch wurde einige Wochen nach der Entfieberung wiederholt. Die Kinder erhielten, je nach Alter und Geschlecht

3—4 Dragées Ferrostab. Der Serumeisenspiegel wurde nüchtern und nach 1, 3 und 4½ Stunden bestimmt. In der Rekonvaleszenz stieg die Serumeisenkurve steil an und verblieb auf der Höhe, während dagegen im fieberhaften Stadium der Anstieg des Serumeisenspiegels nur sehr flüchtig und flach war. Die in seiner Arbeit abgebildete Verlaufskurve zeigt nur einen Anstieg von etwa 20 auf 60 $\gamma\%$. Andere tabellenmäßig dargestellte Fälle zeigten im Fieberstadium noch geringere Anstiege.

Name	Diagnose	Nüchtern	Nach 2 Std.	Nach 4 Std.	Nach 6 Std.
		$\gamma\%$	$\gamma\%$	$\gamma\%$	$\gamma\%$

I. Resorptionsversuche mit 1 g Ferrum reductum.

1. K., Akulina, 35 J.	Pericarditis exsudativa	21	30	20	20
2. Z., Heinrich, 50 J. (708/1943)	Abscedierende Pneumonie	45	49	43	44
3. R., Reinhold, 18 J.	Pericarditis, schwierige Pleuromediastinitis	30	30	29	31
4. G., Arotin, 16 J. (256/1943)	Pleuritis exsudativa	19	19	28	24
5. B., Emma 20 J.	Hydronephrose infiziert	41	44	53	46
6. B., Wilhelm, 46 J.	Pleuritis exsudativa	31	58	58	72

II. Resorptionsversuche mit 10 Tabletten Ferro 66.

1. K., Adam, 52 J. (396/1943)	Pneumonie	32	64	63	52
2. R., Anna, 35 J. (1063/1943)	Lungentuberkulose	25	35	20	33
3. S., Eduard, 62 J. (323/1943)	Lungentuberkulose	21	40	37	22
4. B., Johann, 17 J.	Bauchfelltuberkulose	30	48	44	27
5. M., Anna, 18 J. (602/1943)	Angina lacunaris	24	89	69	59
6. K., Luise, 16 J.	Diphtherie	24	60	61	42

III. Eisenabwanderung aus der Blutbahn nach intravenöser Injektion von 5 ccm Ceferro.

Name	Diagnose	Vor der Injektion	5 Min. nach Injektion	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 6 Stunden
		$\gamma\%$	$\gamma\%$	$\gamma\%$	$\gamma\%$	$\gamma\%$
1. G., Arotin, 16 J. (256/1943)	Pleuritis exsudativa	45	258	199	155	37
2. K., Nicolai, 18 J.	Hilusdrüsentuberkulose	49	262	212	154	69
3. K., Akulina, 35 J.	Pericarditis exsudativa	16	231	165	127	44
4. S., Peter, 58 J. (24/1943)	Lymphdrüsentuberkulose	26	243	167	157	55
5. St., Peter, 52 J. (534/1943)	Lungenabsceß	40	233	185	174	68

Um diese Ergebnisse sicher beurteilen zu können, muß auch die Geschwindigkeit der Eisenabwanderung aus der Blutbahn berücksichtigt werden. *Heilmeyer* konnte bereits eine Beschleunigung der Abwanderung von injiziertem Eisen aus der Blutbahn feststellen. Wir haben an einer ganzen Reihe von Patienten, die an einer fieberhaften Erkrankung litten, die Eisenresorption nach 1 g Ferrum reductum und nach 10 Tabletten Ferro 66 und die Eisenabwanderung

unter den schon bei den Anämien beschriebenen Bedingungen nach intravenöser Injektion von 5 cem Ceferro verfolgt. Die Versuche wurden zum Teil an verschiedenen, zum Teil aber auch an denselben Patienten durchgeführt.

Die Ergebnisse sind durchaus gleichlautend und eindeutig. Sowohl nach 1 g Ferrum reductum wie auch nach 10 Tabletten Ferro 66 erfolgt nur ein flacher Anstieg der Serumeisenkurve, und zum Teil war ein solcher überhaupt nicht nachzuweisen. Im allgemeinen kann man sagen, daß mit der Schwere der Erkrankung auch die Resorptionsleistung abnahm. Die Eisenabwanderungskurven ergaben dasselbe Bild wie bei den gewöhnlichen unkomplizierten Eisenmangelanämien. Wir haben diese letzten Versuchsergebnisse wieder sowohl tabellarisch wie auch kurvenmäßig zur Darstellung gebracht (Abb. 19). Das Eisen fließt,

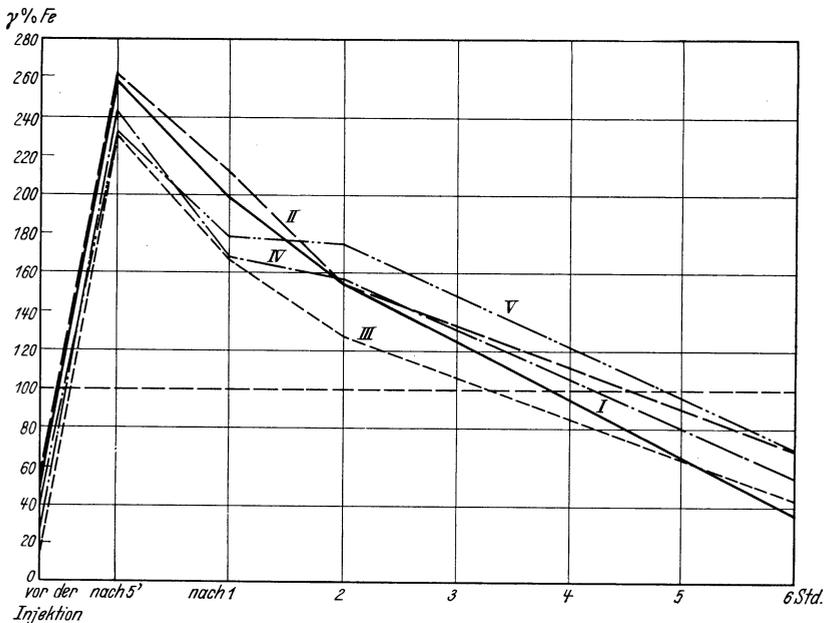


Abb. 19. (Erklärung im Text.)

wie diesen zu entnehmen ist, beschleunigt aus der Blutbahn ab. Nach 6 Stunden liegen die Serumeisenwerte unter den Normalwerten. Beim Vergleich mit den Ergebnissen bei den gewöhnlichen Eisenmangelanämien sieht man, daß das Abfließen ungefähr mit der gleichen Geschwindigkeit erfolgt. Dagegen ist die Resorption aus dem Magen-Darmkanal erheblich schlechter. Der Unterschied ist sehr kraß und auffallend. Während wir bei unkomplizierten Anämien Steigerungen auf 200–300 γ% und noch mehr sehen, trat im Vergleich dazu bei den fieberhaften Erkrankungen kaum, und wenn schon, dann nur eine mäßige Erhöhung des Serumeisengehaltes ein. Da die Abwanderungsgeschwindigkeit des Eisens aus der Blutbahn bei den Anämien wie auch bei den Infekten dieselbe war, so können diese Befunde ohne weiteres einander gegenübergestellt werden. Dieser Vergleich ist unbedingt zulässig und führt nicht zu falschen Schlußfolgerungen. Selbstverständlich wird trotz dieses geringen Anstiegs der Serumeisenkurve nach peroraler Belastung Eisen resorbiert, da die Abwanderung im

Vergleich mit Gesunden beschleunigt ist und eben mehr Eisen in der Zeiteinheit aus der Blutbahn verschwindet, das dadurch nicht in einem Anstieg des Serum-eisengehalts sichtbar werden kann. Eine Resorption wurde auch schon, wie wir bereits beschrieben haben, von *Schaefer* nachgewiesen. Nur ist diese erheblich geringer als bei den unkomplizierten Eisenmangelanämien.

Worauf ist nun diese verhältnismäßig schlechte Resorptionsleistung zurückzuführen? Man könnte zunächst annehmen, daß der Organismus eine größere Eisenzufuhr verhindert, da ein eigentlicher Eisenmangelzustand nicht vorliegt, sondern es sich nur um durch den Infekt bedingte Verschiebungen innerhalb des Körpers handelt. Es könnte theoretisch bei guter Resorption und bei lange genug durchgeführter Eisentherapie während eines solchen Infektes zu einer erheblichen Eisenansammlung im Organismus kommen, die dann nach Überwindung der Erkrankung und der damit verbundenen Freigabe des Eisens aus dem Recticuloendothel zu einer regelrechten Eisenstauung führen müßte. Nun verfügt der Organismus aber über genug Wege, um sich dann solchen überflüssigen Eisens zu entledigen. Er kann die Resorption weitgehend bremsen, kann Eisen vermehrt im Darm und mit der Galle ausscheiden und die Rückresorption verhindern. Die erörterte Annahme hat auch noch aus einem anderen Grund wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Nach unseren Erfahrungen ist der Körper immer bestrebt, Eisenmangelzustände, die irgendwie auftreten, sofort auszugleichen. Um solche handelt es sich auch zweifellos in solchen Fällen, da, wie man immer wieder beobachten kann, schließlich erhebliche Anämien entstehen können, die sicherlich nicht einer Heilung förderlich sind. Wir glauben, daß es sich bei der im Vergleich zu den Anämien relativ schlechteren Resorptionsleistung um eine durch den Infekt bedingte Schädigung der eigentlichen eisenaufnehmenden Darmzellen handelt, die sich nach Überwindung der Erkrankung sehr schnell wieder ausgleicht. Die Ursache ist nicht auf die von *v. Bergmann* und *Katsch* bei fieberhaften Infektionen öfter gefundene Herabsetzung der Magensaftproduktion und eine dadurch bedingte schlechte Eisenausnutzung zurückzuführen. Bei einer solchen Annahme müßte die Resorption nach Verabfolgung von Ferrochlorid wesentlich besser sein, was aber in der Tat nicht der Fall ist, wie wir nachgewiesen haben. Wir glauben daher, daß der infektiöse Zustand auch die Eisenaufnahme im Sinne einer Verschlechterung der eigentlichen Resorptionsleistung beeinflusst. Wir möchten aber nicht falsch verstanden werden. Eine Resorption findet wohl statt, nur nicht in dem Ausmaß, wie man nach der Serumeisenerniedrigung und beim Vergleich mit den Verhältnissen bei unkomplizierten Eisenmangelanämien erwarten könnte.

Nun lernen wir auch die therapeutischen Ergebnisse verstehen. Von allen Untersuchern wird immer wieder darauf hingewiesen, daß Anämien, die im Verlauf von langdauernden Infekten auftreten, entweder überhaupt nicht oder nur sehr schwer zu beeinflussen sind. Auch wir konnten diese Beobachtung wiederholt machen. Eine dauernde und wesentliche Änderung des Serumeisenspiegels kann auch unter einer intensiven Eisenbehandlung nicht erreicht werden. Das Eisen verschwindet immer sofort wieder aus der Blutbahn. *Heilmeyer* betont, daß er aber doch wiederholt solche Anämien durch eine lange genug durchgeführte energische Eisentherapie günstig beeinflussen konnte. Er beobachtete dabei vor allem auch eine Hebung des Gesamtbefindens und empfiehlt

daher eine Eisenmedikation. Über ähnliche Ergebnisse einer chronischen Eisentherapie in solchen Fällen berichtet *Skouge*. *Schaefer*, der sich auch eingehend mit diesen Fragen befaßte, konnte diese Beobachtungen nicht bestätigen. Er fand in keinem Fall nach peroraler oder intravenöser Eisenzufuhr eine eindeutige Erhöhung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte. Bei schweren Erkrankungen schritt die Anämisierung trotz der Therapie noch weiter fort. Jedoch konnte er eine Einwirkung auf die Formveränderungen der Erythrocyten erzielen. Die auftretende Anisocytose konnte gebessert und bei rechtzeitig einsetzender Behandlung sogar verhindert werden. Die Beurteilung dieser ganzen Frage ist deswegen so schwierig, weil beim Abklingen des Infektes mit der dann erfolgenden Freigabe des Eisens aus dem Reticuloendothel solche Anämien ohne weiteres spontan ausheilen können. So können natürlich sehr leicht Behandlungserfolge vorgetäuscht werden. Man muß sich bei diesen ganzen Vorgängen immer vor Augen halten, daß in erster Linie das Eisen vom Reticuloendothel beschlagnahmt wird und daß dem blutbildenden System nur die Mengen zur Verfügung stehen, die im Augenblick nicht vom Reticuloendothel benötigt werden. Das Knochenmark wird gewissermaßen erst in zweiter Linie beliefert. Das zeigen vor allem auch sehr schön die schon beschriebenen Unterdruckversuche von *Schaefer*.

Der günstige Einfluß von Eisen bei Infekten geht auch aus anderen Versuchen hervor. *Wohlfeil* konnte durch prophylaktische Zufuhr von Eisen, besonders von Ferrosalzen, bei Meerschweinchen die Diphtherieinfektion beeinflussen. Drei Viertel der Versuchstiere blieben bei der Eisenbehandlung am Leben, während von den Kontrolltieren ohne Eisen drei Viertel starben. Durch die Zufuhr von Metallen glaubte er, die Fermenttätigkeit der Bakterien im Sinne einer Hemmung beeinflussen zu können. Die Metalle sollen außerdem noch eine katalytische Wirkung entfalten, die zu einer Stoffwechselsteigerung und damit zu einer Resistenzsteigerung und Erhöhung der Abwehr führt. *Walbum* nahm eine Förderung der Antikörperbildung im Sinne eines unspezifischen Reizes an. In jüngster Zeit wurden von *Hettche* große Versuchsreihen an Meerschweinchen zur Klärung dieser Fragen durchgeführt. Er verfütterte Eisenzucker, Ceferro oder Ferrostabil; anderen injizierte er Eisen, Mangan oder Kupfer. Die Tiere wurden zunächst in dieser Weise 1—3 Wochen vorbehandelt, und dann wurde eine Toxinmenge (Diphtherie) injiziert, die gewöhnlich nach 4—10 Tagen zum Tode führte. Bei dieser Versuchsanordnung zeigten die mit den angegebenen Eisenpräparaten gefütterten Tiere keine Verlängerung der Lebensdauer. Bei den mit Eisensalzinjektionen vorbehandelten Tieren wurde diese dagegen um das Dreifache verlängert. Mit Mangan wurde die gleiche Wirkung erzielt, während nach Verwendung von Kupfer keine eindeutigen Ergebnisse beobachtet werden konnten. Bei Verwendung von Tetanus- und Botulinustoxin bei der Maus wurden mit Eisen und Mangan ähnliche Erfolge erzielt. Durch entsprechende Versuchsanordnung kam *Hettche* zu der Auffassung, daß das Metall wie das Antitoxin nur auf das frei kreisende oder locker gebundene Toxin wirken. Sobald dieses fest an die Zellen verankert ist, kann eine Wirkung nicht mehr erzielt werden. Nach *Hettche* hat nur das frei kreisende Eisen eine Bedeutung. Die Wirkung soll auf einer Aktivierung der Eisendepots beruhen, die durch die Injektion erreicht würde und dazu führe, daß sehr viel Eisen in der Blutbahn kreise und Toxin zerstören könne. Nach *Heilmeyer* liegt die Bedeutung dieser ganzen Vor-

gänge, wie schon hervorgehoben wurde, vor allem in einer Aktivierung des Reticuloendothels. Zusammen mit *Erich* und *Lange* fand er beim Kaninchen, daß nach Einwirkung von Diphtherietoxin die Menge des in der Milz, Leber und Knochenmark histochemisch nachweisbaren Eisens zunimmt. Wurde zu diesen Diphtherietoxingaben noch gleichzeitig Eisen gespritzt, dann war die Eisen-speicherung noch wesentlich stärker.

Die aufgeführten Versuchsergebnisse lassen erkennen, daß dem Eisen im Rahmen des Infektionsgeschehens und der Infektionsabwehr eine große Bedeutung zukommt. Es treten dabei erhebliche intermediäre Verschiebungen im Eisenhaushalt auf, die zu den schon lange in der Klinik bekannten Anämien führen. Die Eisenresorption wird durch den Infekt, wie nachgewiesen wurde, beeinträchtigt und kann den durch den erhöhten Eisenbedarf bedingten Mangel im Serum nicht ausgleichen und den Eisenspiegel normalisieren. Es handelt sich dabei um eine Störung der für die Eisenresorption unbedingt erforderlichen aktiven Zelleistung, die auf den Infekt selbst zurückgeführt werden muß und die sich nach Überstehen der Erkrankung wieder ausgleicht.

12. Über die Eisenresorption bei der aplastischen Anämie.

Interessante Einblicke in die Vorgänge bei der Eisenresorption gewähren auch Beobachtungen bei Fällen von aplastischer Anämie. Die Ergebnisse sind durchaus gleichlautend mit denen, die in anderen Zusammenhängen gewonnen wurden. Das Krankheitsbild der aplastischen Anämie selbst ist erst in den letzten Jahrzehnten genauer bekannt geworden. Lange Zeit war es sehr umstritten, ob dieses Leiden überhaupt ein Krankheitsbild *sui generis* sei. Die erste Beschreibung eines solchen Falles stammt von *Ehrlich* aus dem Jahre 1888. Nach ihm und anderen Autoren handelt es sich bei diesem Krankheitsbild um Blutungsanämien, die sich dadurch auszeichnen, daß sie infolge Ausbleibens der Regeneration einen malignen Verlauf nehmen. Bei dem von *Ehrlich* beschriebenen Fall bestand eine schwere uterine Blutung. Diese wurde kompliziert durch Petechien am Augenhintergrund, und blutbildmäßig war eine erhebliche Leukopenie mit relativer Lymphocytose vorhanden. Seit dieser Zeit sind eine Fülle von Arbeiten erschienen, die sich mit diesem Krankheitsbild befassen. Zahllose Theorien über die Genese dieses Leidens wurden aufgestellt, so daß man erst sehr spät zu einer einheitlichen Auffassung gelangte. Das ganze Gebiet wurde noch dadurch erheblich kompliziert, daß viele Fälle als aplastische Anämie beschrieben wurden, die nicht hierher gehörten und durch die daher die Verwirrung noch vergrößert wurde. Besonders die Abgrenzung gegenüber der Perniciosa bereitete große Schwierigkeiten. Die ursprüngliche Ansicht von *Ehrlich*, daß es sich dabei um schlecht regenerierende Blutungsanämien mit tödlichem Ausgang handelt, mußte bald fallen gelassen werden. Lange Zeit stand die Forschung ganz unter dem Einfluß der Autorität *Naegelis*, der das Vorkommen einer solchen Erkrankung *sui generis* vollkommen ablehnte und die Ansicht vertrat, daß es sich bei diesen aregenerativen Anämien lediglich um „biologische Varianten beliebiger Anämien“ handle. Mit dem fortschreitenden Ausbau unserer differentialdiagnostischen Methoden und der dadurch bedingten immer besseren Abgrenzungsmöglichkeit der verschiedenen Anämien voneinander konnte aber schließlich nicht mehr an dem selbständigen Vorkommen des Krankheitsbildes der aplastischen Anämie

gezweifelt werden. Durch die Einführung der Sternalpunktion durch *Arinkin* im Jahre 1929 war es möglich geworden, das Knochenmark auch *intra vitam* zu untersuchen und sich ein Bild von der Zusammensetzung und dem augenblicklichen Funktionszustand des Markes zu machen. Die seit dieser Zeit gesammelten Erfahrungen auf diesem Gebiet erlauben es uns jetzt auch, darüber hinaus Rückschlüsse auf den Verlauf des physiologischen und pathologischen Geschehens im Knochenmark zu machen. Eine wertvolle Ergänzung brachte die Bestimmung des Serumeisengehaltes, durch die der Eisenstoffwechsel des Knochenmarks beobachtet und verfolgt werden kann. Bei kritischer Verwendung dieser uns jetzt in die Hand gegebenen differentialdiagnostischen Möglichkeiten werden wir heute immer in der Lage sein, eine aplastische Anämie sicher zu diagnostizieren und sie von anderen Anämien abzugrenzen.

Die in den letzten Jahren gemachten Beobachtungen führten zu immer interessanteren Schlußfolgerungen. Sie lehrten uns, daß das Krankheitsbild der sog. aplastischen Anämie noch weitere Funktionsstörungen des Knochenmarks umfaßt, wobei die Störungen keineswegs auf die Erythropoese beschränkt sind. Die ursprüngliche Bezeichnung „aplastische Anämie“ ist daher nach unseren jetzigen Kenntnissen zu eng und wird den sich dabei im Knochenmark abspielenden funktionell-pathologischen Störungen längst nicht mehr gerecht. Wir haben in einer kürzlich veröffentlichten Studie für diese ganze Krankheitsgruppe, die sich durch ein Versagen eines oder mehrerer Knochenmarkssysteme auszeichnet, den Begriff der essentiellen Knochenmarksinsuffizienz vorgeschlagen (*Stodtmeister* und *Büchmann*). Wir verstehen darunter aregeneratorische Zustände, die an einem oder mehreren Knochenmarkssystemen in Erscheinung treten. Es handelt sich dabei um eine Minderleistung des Knochenmarks, die, je nachdem welches System beteiligt ist, zu dem klinischen Bild der aplastischen Anämie, der Agranulocytose, der Thrombopenie usw. führt. In den meisten Fällen handelt es sich nicht nur um die isolierte Störung eines Systems, sondern meistens sind auch die anderen Systeme in mehr oder minder starkem Ausmaß mitbeteiligt. Schon der erste von *Ehrlich* veröffentlichte Fall zeigt dieses Bild in klassischer Weise. So bestand nicht nur eine starke Anämie, sondern auch eine erhebliche Leukopenie, die, wie die bestehende relative Lymphocytose zeigt, auf eine Verminderung der Neutrophilen zurückzuführen war. Die Knochenmarkszusammensetzung ist in diesen Fällen äußerst wechselnd, so daß es oft sehr schwierig ist, eine essentielle Knochenmarksinsuffizienz und besonders auch eine aplastische Anämie allein aus dem Knochenmarkspunktat zu diagnostizieren. Auch die sog. Myeloblastenleukämie gehört nach unserer Auffassung in diese Krankheitsgruppe. Es handelt sich dabei lediglich um eine Ausreifungshemmung der Zellen des weißen Systems mit einer Ausschwemmung ganz jugendlicher Zellen in die Blutbahn, die mit einer Leukämie nichts zu tun hat. In diesem Zusammenhang muß auch die Tatsache erwähnt werden, daß eine Anzahl von Fällen, die klinisch das klassische Bild der Myeloblastenleukämie bieten, pathologisch-anatomisch jegliche extramedulläre Blutbildung vermissen lassen. Das für diese Krankheitsgruppe, die von uns, wie schon erwähnt, unter dem Begriff der essentiellen Knochenmarksinsuffizienz zusammengefaßt wurde, Gemeinsame ist, daß das Knochenmark nicht mehr oder nur in ungenügendem Maße in der Lage ist, funktionstüchtige Zellen zu bilden. Wenn wir jetzt weiterhin trotzdem von

aplastischer Anämie sprechen, so meinen wir damit die Funktionsstörungen des erythropoetischen Knochenmarkapparates im Rahmen der von uns so genannten essentiellen Knochenmarksinsuffizienz. Es handelt sich also um eine aplastische Anämie *sensu strictiori*. In diesem Sinne hat die Bezeichnung „aplastische Anämie“ durchaus weiterhin ihre Berechtigung.

Durch Serumeisenbestimmungen wurden Befunde erhoben, die in die gleiche Richtung weisen. Übereinstimmend wurde von den Autoren, die sich damit befaßten, nachgewiesen, daß bei der aplastischen Anämie eine Eisenverwertungsstörung vorliegt (*Heilmeyer und Plötner, Büchmann, Stodtmeister*). Trotz des Bestehens von erheblichen Anämien wurden normale und erhöhte Serumeisenwerte als Ausdruck einer regenerativen Minderleistung des Knochenmarks gefunden. Infolge des Darniederliegens der regenerativen Tätigkeit des Knochenmarks kommt es allmählich zu einer Eisenstauung in der Blutbahn, da der physiologische Blutabbau unvermindert weiter geht und die Blutneubildung nicht dem entspricht. Der Eisenverbrauch ist demnach gering und eine Eisenstauung ist die notwendige Folge. Die Diagnose einer aplastischen Anämie ist danach durch die Serumeisenbestimmung außerordentlich erleichtert worden. Nur muß eine Verwechslung mit der perniziösen Anämie vermieden werden, bei der im unbehandelten dekompensierten Zustand auch erhöhte Serumeisenwerte gefunden werden. Die Differentialdiagnose gestaltet sich aber dadurch sehr einfach, daß es bei der aplastischen Anämie nach Einleitung einer Leberbehandlung nicht zu der bei der perniziösen Anämie beschriebenen Senkung des Serumeisenspiegels kommt. Auch an hämolytische Anämien, bei denen aus den gleichen Ursachen infolge Überwiegens des Blutzerfalls eine Eisenstauung bestehen kann, muß gedacht werden. Die Ätiologie der aplastischen Anämie bleibt in den meisten Fällen unklar. Ihre Ursache muß nach unseren augenblicklichen Kenntnissen irgendwie im Mark selbst gesucht werden. Exogene Faktoren spielen im wesentlichen nur als auslösendes Moment eine Rolle. Die meisten Fälle sind eben „kryptogenetisch“. Von bekannten exogenen Schädigungen ist in erster Linie das Benzol zu nennen. Wir haben Grund anzunehmen, daß die Mehrzahl der durch solche „Knochenmarksgifte“ hervorgerufenen Anämien funktionell-pathologisch zu den echten aplastischen Anämien im Rahmen der von uns so genannten essentiellen Knochenmarksinsuffizienz gehören.

Nach diesen einleitenden Bemerkungen über das klinische Bild der aplastischen Anämie kommen wir jetzt zu der Besprechung der Eisenresorptionsvorgänge bei diesem Krankheitsbild, die uns manches Interessante lehren. Wir haben schon hervorgehoben, daß Eisenmangelzustände nicht vorliegen, und daß im Gegenteil eine Eisenanreicherung im Serum vorhanden ist. Wir müssen daher nach dem bisher über die Eisenresorption Gesagten annehmen, daß der Organismus eine Eisenaufnahme aus dem Magendarmkanal nach Möglichkeit verhindern wird, um eine weitere Zunahme der Eisenstauung zu vermeiden. An 3 Fällen war es uns möglich, Eisenresorptionsversuche durchzuführen.

1. F., Jakob, geb. 10. 4. 81 (154/1942). Bei dem Patienten handelte es sich um eine aplastische Anämie. Seit Februar 1941 steht er in unserer Beobachtung und kommt in Abständen von einigen Monaten immer wieder wegen inzwischen wieder eingetretener Anämisierung zur stationären Behandlung. Ein Neoplasma konnte absolut sicher ausgeschlossen werden, ebenfalls eine perniciose Anämie. Blutungen wurden nie beobachtet. Im Magen-

saft fanden sich bei zweimaliger Untersuchung normale bis leicht superacide Säurewerte. Bei einer dritten Ausheberung wurden subacide Säurewerte festgestellt. Außerdem waren eine Leukopenie mit relativer Lymphocytose und absoluter Neutropenie und auch eine Thrombopenie vorhanden. Das Ergebnis der Sternalpunktion entsprach ebenfalls dem einer aplastischen Anämie. Die sehr oft wiederholte Serumeisenbestimmung ergab immer erhöhte Werte um 200 $\gamma\%$. Auf Campolon trat kein Absinken des Serumeisenspiegels ein. Die Behandlung bestand jedes Mal in Verabfolgung von zahlreichen Bluttransfusionen, durch die immer ein Ansteigen des Hämoglobin- und Erythrocytengehaltes erreicht werden konnte.

Am 20. 11. 42 wurde ein Resorptionsversuch mit 10 Tabletten Ferro 66 durchgeführt.

Nüchtern $\gamma\%$	Nach 2 Std. $\gamma\%$	Nach 4 Std. $\gamma\%$	Nach 6 Std. $\gamma\%$
177	159	170	182

2. B., Adam, geb. 3. 3. 81 (3112/1941). Der Patient kam am 18. 10. 41 zur stationären Aufnahme. Er klagte über Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen usw. Er gab an, sehr leicht aus dem Munde zu bluten und hatte stets blau-rote Stellen an der Haut, die über den ganzen Körper verteilt waren und „mal hier und mal dort auftreten“ würden. Zum erstenmal seien diese Flecken im Frühjahr in Erscheinung getreten. Das Sehvermögen sei auch immer schlechter geworden. Jetzt könne er nur noch einen Schimmer sehen.

Es handelt sich um eine ausgeprägte hämorrhagische Diathese auf dem Boden einer essentiellen Knochenmarksinsuffizienz mit besonderem Hervortreten einer Anämie. Bei der Aufnahme wurde folgender Blutbefund festgestellt: Hb = 38%, Erythrocyten = 1,6 Millionen, Leukocyten 2600. Differentialblutbild: Stabkernige 1%, Segmentkernige 29%, Lymphocyten 70%. Thrombocyten = 44800. Reticulocyten = $5/100$. Blutungszeit = $5\frac{1}{2}$ Minuten, Gerinnungszeit = $3\frac{1}{2}$ Minuten. Die Sternalpunktion ergab Anzeichen einer kombinierten Systemkrankung des Knochenmarks mit deutlicher Ausreifungshemmung der Zellen. Bei der wiederholt ausgeführten Serumeisenbestimmung wurden immer Werte um 200 $\gamma\%$ gefunden. Ausgedehnte petechiale Haut-, Schleimhaut- und Netzhautblutungen waren vorhanden. Die Behandlung bestand in Verabfolgung von zahlreichen Bluttransfusionen, durch die ein Ansteigen des Hämoglobin- und Erythrocytengehaltes und ein Nachlassen der Blutungsneigung erzielt werden konnte. Von Testoviron- und Progynon-B-Injektionen sahen wir keinen Erfolg. Am 12. 11. 41 wurde er gebessert nach Hause entlassen, kam aber bereits am 25. 11. 41 wieder mit einer starken Anämie von Hb = 35%, Erythrocyten = 1,6 Millionen, Leukocyten = 1800, Differentialblutbild: Stabkernige 1%, Segmentkernige 13%, Lymphocyten 85%, Monocyten 1% zur Aufnahme. Der Zustand verschlechterte sich trotz Bluttransfusionen immer mehr. Er erbrach viel Blut und am 12. 12. 41 trat der Exitus ein. Die Sektion ergab einen hochgradigen Schwund des roten Knochenmarks, eine schwere Anämie und eine Hämosiderose der Leber und der Milz. Außerdem fanden sich zahlreiche petechiale Blutungen der äußeren Haut, des Pericards, sowie der Magen- und Darm-schleimhaut; ausgedehnte flächenhafte Blutungen in der Arachnoidea des Gehirns und starke Blutungen in die Cisterna cerebellomedullaris waren vorhanden.

Auch hier handelte es sich um eine essentielle Knochenmarksinsuffizienz mit schweren Folgeerscheinungen. Eine hochgradige Anämie mit absoluter Neutropenie, mit Thrombopenie und ausgesprochener Blutungsneigung, die schließlich zum Tode führte, waren vorhanden. Besonders interessant ist, daß die Sektion den klinischen Befund der Eisenstauung insofern bestätigte, als Leber und Milz starke Hämosiderinablagerungen zeigten.

Am 3. 12. 41 Resorptionsversuch mit 10 Pillen Ferro 66.

Nüchtern $\gamma\%$	Nach 2 Std. $\gamma\%$	Nach 4 Std. $\gamma\%$	Nach 6 Std. $\gamma\%$
153	173	191	186

3. H., Walter, geb. 2. 2. 1903. Der dritte Fall bot genetisch einige interessante Besonderheiten. Der Patient litt an einer chronischen Nephritis mit urämischen Erscheinungen.

Rest-N im Serum bei mehrmaliger Kontrolle immer über 100 mgr%. Harnsäuregehalt im Serum ebenfalls erhöht auf Werte um 8,0 mgr%. Der Blutdruck war bei uns nicht erhöht. Er betrug 130/85 mm Hg. Vorher war Patient schon längere Zeit in anderen Krankenhäusern behandelt worden. Im Urin Eiweiß und im Sediment massenhaft Erythrocyten und einige Leukocyten. Konzentration nur bis 1012. Während der ganzen Zeit der Klinikbehandlung wurde immer etwas Eiweiß ausgeschieden und im Sediment fanden sich einige Erythrocyten, vereinzelt Leukocyten und gelegentlich auch ein granulierter Zylinder. Blutbild bei der Aufnahme: Hb = 40%, Erythrocyten = 2,3 Millionen, Leukocyten = 6800. Differentialblutbild: Eosinophile 5%, Stabkernige 4%, Segmentkernige 69%, Lymphocyten 22%.

Das Sternalpunktat zeigte keine nennenswerten Abweichungen von der normalen Markzusammensetzung. Die wiederholt ausgeführten Serumeisenbestimmungen ergaben immer Werte über 100 γ % und zum Teil sogar über 200 γ %. Bei der Magensaftuntersuchung wurde eine histaminrefraktäre Anacidität gefunden.

Es handelt sich hier um eine toxische Knochenmarksschädigung auf dem Boden einer chronischen Urämie. Die Erhöhung des Serumeisengehaltes weist auf das Vorliegen einer echten aplastischen Anämie, also auf eine Eisenverwertungsstörung, die für die aplastische Anämie pathognomonisch ist, hin. *Büchmann* und *Stodtmeister* konnten vor einiger Zeit über eine ganze Reihe solcher Fälle berichten. Auch früher ist bereits auf das Vorliegen von solchen Anämien bei chronischer Urämie hingewiesen worden. Von der Mehrzahl der Autoren wurde schon die Ansicht vertreten, daß diese dem Typ der aplastischen Anämie zuzurechnen seien (*Scaglioni, Nordenson, Nolli, Lachnit, Gavazzeni* u. a.). Allerdings konnte der endgültige Beweis für diese Auffassung erst nach Durchführung von Serumeisenuntersuchungen erbracht werden, von denen unseres Wissens von uns die ersten Fälle mitgeteilt wurden. Allerdings muß auf einige Unterschiede gegenüber der kryptogenetischen Form der aplastischen Anämie hingewiesen werden, bei der wir eine kombinierte Schädigung der Erythro-, Leuko- und Thrombopoese finden. Dieses Kriterium fehlt bei den Anämien bei der Urämie. Die Leukopoese ist meistens nicht beeinträchtigt, manchmal findet man sogar leichte Leukocytosen. Nach *Doenecke* kommen allerdings auch Thrombopenien vor. Das Besondere bei dieser Form der aplastischen Anämie ist, daß im wesentlichen nur ein System, nämlich die Erythropoese, beteiligt ist. Auch ist sie prognostisch nicht so ungünstig zu beurteilen. Solche Kranke sterben im allgemeinen nicht an ihrer Anämie, sondern der Verlauf wird durch das Grundleiden, die chronische Nephritis, bestimmt, die durch die Anämie allenfalls nur ungünstig beeinflußt werden kann.

Wie schon hervorgehoben wurde, wird diese Form der aplastischen Anämie durch das Vorliegen der Serumeisenerhöhung und der damit nachgewiesenen Eisenverwertungsstörung eindeutig als aplastische Anämie charakterisiert. Wir haben bei diesem Fall auch die Eisenresorption untersucht und verwendeten hier im Versuch 1 g Ferrum reductum.

Nüchtern γ %	Nach 2 Std. γ %	Nach 4 Std. γ %	Nach 6 Std. γ %
250	243	258	236

Die Ergebnisse dieser Resorptionsversuche bei aplastischen Anämien entsprechen durchaus unseren bisherigen Auffassungen und können daher zur Bestätigung derselben mit herangezogen werden. Ein Eisenmangelzustand liegt

nicht vor, im Gegenteil ist deutlich eine Eisenstauung nachzuweisen. Um sich vor einer weiteren Eisenüberschwemmung zu schützen, verhindert der Organismus nach Möglichkeit jede weitere Eisenaufnahme. In den von uns mitgeteilten Versuchsergebnissen konnte eine solche auch in keinem Fall nachgewiesen werden, obgleich zwei Versuche unter den für die Resorption optimalen Bedingungen mit Ferrochlorid (Ferro 66) durchgeführt worden waren und bei dem ersten außerdem noch das Vorhandensein von Salzsäure im Magensaft nachgewiesen worden war, die erfahrungsgemäß die Resorption außerordentlich fördert, wie wir jetzt schon wiederholt nachgewiesen haben. Auch ist nicht anzunehmen, daß eine verdeckte Resorption stattfand, die infolge beschleunigten Abfließens des Eisens aus der Blutbahn nicht sichtbar werden konnte. Das letztere ist wegen des Bestehens einer allgemeinen Eisenstauung auch wenig wahrscheinlich. Man muß nach den bisherigen Erfahrungen sogar an eine Verzögerung der Abwanderung denken. Eine Prüfung konnte wegen der dabei auftretenden Allgemeinerscheinungen nicht vorgenommen werden. Der dritte Versuch mit Ferrum reductum ist nicht so überzeugend, da hier gleichzeitig eine histaminrefraktäre Anacidität bestand, durch die die Resorption ungünstig beeinflußt worden sein konnte. Aber im Zusammenhang mit den anderen Ergebnissen kann er auch im gleichen Sinne gedeutet werden, da wir wissen, daß auch beim Fehlen der Magensalzsäure die Resorptionsleistung gelegentlich durchaus gut sein kann. Als Ergebnis dieser Untersuchungen können wir wieder die Tatsache herausstellen, daß die Eisenaufnahme vom Organismus gesteuert wird, und daß dieser sich vor einer Eisenüberschwemmung zu schützen versucht.

13. Die Eisenresorption in der Pathogenese der Haemochromatose.

Dieses Krankheitsbild, das nach *Eppinger* u. a. eine Eisenspeicherkrankheit darstellt, wurde zum erstenmal von *Troissier* erwähnt und von *Hanot* und *Chaufard* 1882 umfassender beschrieben. In der deutschen Literatur wurde es von *v. Recklinghausen* unter dem Namen Hämochromatose dargestellt. Die Bezeichnung Bronzediabetes geht auf *Pierre Marie* zurück. Das klinische Bild ist durch eine meistens hypertrophische Form der Lebercirrhose, durch einen Diabetes und durch Hautpigmentierung gekennzeichnet. Pathologisch-anatomisch zeichnet sich die Erkrankung durch eine Massenablagerung von Pigment in fast allen Organen des Körpers aus. Es handelt sich dabei um das Hämosiderin, das Eisenreaktion gibt und das Hämo-fuscin, das keine Eisenreaktion zeigt. Nach neuen Untersuchungen von *Villaret* und Mitarbeitern soll in beiden Pigmenten Eisen vorhanden sein, das nur durch seinen Oxydationsgrad unterschieden ist; ein Befund, der bisher noch nicht bestätigt wurde. Nach dem mikroskopischen Befund liegt das Eisen in der Leber sowohl in den Leberzellen, wie auch in den Kupfferschen Sternzellen. Das Pankreas zeigt eine Cirrhose und eine Eiseneinlagerung, vor allem in die Langerhansschen Inseln. Weiter findet sich eisenhaltiges Pigment in den retroperitonealen Lymphdrüsen, in der Haut, im Gehirn, in den Speichel- und Tränendrüsen, in den Nieren und vor allen Dingen auch in der Synovialmembran der Gelenke, die ganz rostbraun verfärbt sein kann. Auffallend ist, daß die Milz und das Knochenmark kaum mehr Eisen besitzen als unter normalen Bedingungen.

Entsprechend diesen mikroskopischen Befunden weisen die Organe auch bei der chemischen Untersuchung eine enorme Erhöhung des Eisengehaltes auf, vor allem in Leber, Pankreas und Lymphdrüsen. In der Leber fand man Eisenwerte, die 50 bis 100fach über der Norm lagen. *Hesse* und *Zurhelle* bestimmten in der Leber eine Gesamteisenmenge von 38,7 g. *Anschütz* teilt Analyseergebnisse, berechnet auf die Trockensubstanz, von 14,69% Eisen in den Lymphdrüsen, 7,6% in der Leber und 5% im Pankreas mit. *Ramage* und *Sheldon* fanden bei 5 untersuchten Fällen Durchschnittswerte von 8,44% Eisen in den Lymphdrüsen, 3,62% in der Leber und 1,89% im Pankreas. Eine Angabe über die im Körper bei der Hämochromatose vorhandene Gesamteisenmenge finden wir bei *Sheldon*. Er untersuchte einen Fall quantitativ und schätzte die Eisenmenge auf 40 g. Die enorme Eisenspeicherung wird einem richtig klar, wenn man berücksichtigt, daß normalerweise der Körper etwa 3,5 bis 4,5 g Eisen enthält. Interessanterweise wird bei der Hämochromatose auch in den Organen und besonders in der Leber eine Erhöhung des Kupfergehaltes gefunden. Eine solche Kupfervermehrung ist aber auch bei der gewöhnlichen Lebercirrhose vorhanden, so daß man eher annehmen muß, daß es sich um einen die Cirrhose begleitenden Vorgang handelt.

Über die Höhe des Serumeisenspiegels bei dieser Erkrankung sind bisher nur wenige Untersuchungen bekannt geworden. *Vannotti* bestimmte das leicht abspaltbare Bluteisen und fand bei seinen Untersuchungen einen erhöhten Eisenwert im Blutserum. *Sachs*, *Levine* und *Griffith* konnten dagegen keine Steigerung des Eisenwertes im Blut feststellen. *Heilmeyer* berichtet von einem Fall mit 199 $\gamma\%$, und wir selbst konnten in einer früheren Arbeit (Ergebnisse innerer Medizin und Kinderheilkunde Band 60) über zwei Fälle berichten, die beide erhebliche Erhöhungen des Serumeisenspiegels aufwiesen. Bei dem einen bestimmten wir in größeren Zeitabständen Werte von 145 $\gamma\%$, 170 $\gamma\%$ und 222 $\gamma\%$ und bei dem anderen fanden wir einen Serumeisengehalt von 160 $\gamma\%$.

Über die Genese dieser Erkrankung sind zahlreiche Theorien aufgestellt worden. Eine restlose Klärung konnte in überzeugender Weise bis jetzt nicht erreicht werden, wenn wir auch in der Erkenntnis gegenüber dem Stand unseres Wissens bis vor wenigen Jahren erheblich weiter gekommen sind. Allgemein wird angenommen, daß es sich bei dieser Erkrankung um eine Störung des Eisenstoffwechsels handelt. Nach *Eppinger* sollen die Leberzelle und das Retikuloendothel die Fähigkeit verloren haben, das aus dem normalen Hämoglobinstoffwechsel frei werdende Eisen wieder dem Knochenmark zur Verfügung zu stellen, wie es normalerweise geschieht. Er glaubt, daß es sich um das Zusammentreffen zweier krankhafter Prozesse handelt, nämlich um eine Cirrhose und um eine Stoffwechselstörung. Die Cirrhose soll nicht die Folge der Pigmenteinlagerung sein, sondern beide Prozesse sollen nebeneinander verlaufen. Die Stoffwechselstörung drücke sich in der Bildung eines Übermaßes von eisen- und nichteisenhaltigem Pigment aus, das sich in den Organen anhäufe, weil die physiologische Ausscheidung des Pigments durch die Cirrhosebildung auch gelitten habe. *Eppinger* betont besonders die Ähnlichkeit der ganzen Vorgänge mit der Gicht. Diese von *Eppinger* aufgestellte Hypothese birgt aber noch manche Unklarheit und ist nicht restlos befriedigend. Den Eisenresorptions- und -ausscheidungs-

vorgängen wird dabei zu wenig Beachtung geschenkt. Eine gesteigerte Hämolyse wird als Erklärung allgemein abgelehnt. Anämien, die dann auftreten müßten, werden nicht beobachtet, und ein Ikterus ist bei diesem Leiden sehr selten. Auch sprechen die Ergebnisse der Farbstoffbestimmungen im Stuhl und die Bilirubinwerte im Duodenalsaft nicht für einen gesteigerten Blutzerfall. *Heilmeyer* konnte auf Grund von Blutfarbstoffbilanzen an zwei Fällen auch einen gesteigerten Blutzerfall größeren Ausmaßes ablehnen. Die Herkunft der großen Eisenmenge bleibt nach den bisherigen Erklärungsversuchen mehr oder weniger unklar. Auch würde es durch einen gesteigerten Blutzerfall nur zu einer Verschiebung des im Organismus vorhandenen Eisens kommen, aber nicht zu einer mengenmäßigen Vermehrung. Man muß das Wesen der Erkrankung in einer abnormen Fixation des Eisens in den Organzellen suchen, wobei die Bedeutung der Eisenresorption und -ausscheidung noch zu untersuchen wäre. *Heilmeyer* sieht die Hämochromatose als Folge einer chronischen Infektion oder Intoxikation an. Das hypothetische Gift soll eine besondere Affinität zu Leber, Pankreas und Lymphdrüsen haben. Als Abwehrreaktion wie bei den Vorgängen bei einem Infekt, über die wir schon gesprochen haben, sollen dann die Zellsysteme Eisen in großen Mengen speichern und dabei soll das gespeicherte Eisen das Gift zerstören. Nach dieser Theorie wäre die Hämochromatose nur eine quantitative außerordentliche Steigerung eines sonst im Rahmen der Infektabwehr ganz physiologischen Vorganges. Die für diese Hypothese angenommene chronische Gifteinfwirkung soll vom Magendarmkanal ihren Ausgang nehmen. Da der Alkoholismus ätiologisch eine große Rolle spielt, erwägt *Heilmeyer* die Möglichkeit einer dadurch verursachten chronischen Gastroenteritis mit abnormer Bakterienbesiedlung, von denen die chronische Intoxikation ausgehe. Bei diesen Überlegungen übersieht *Heilmeyer* aber, daß nach unseren bisherigen Erkenntnissen, die vielfach bestätigt worden sind, jeder Infekt mit einer Serumeiserniedrigung einhergeht und nicht mit einer Erhöhung, die bei den bisher veröffentlichten Hämochromatosefällen aber immer gefunden wurde.

Bei diesen ganzen bisher bekannt gewordenen Theorien wurde unseres Erachtens die Eisenresorption und die Eisenausscheidung zu wenig berücksichtigt. Die Eisenüberschwemmung kann nicht „endogen“ erklärt werden, sondern muß auf eine gesteigerte Retention, sei es nun auf eine vermehrte Resorption oder auf eine Verhinderung der Eisenausscheidung zurückgeführt werden. Eine andere Erklärung ist kaum möglich, denn die großen Eisenmengen können nur von außen aufgenommen worden sein. Wir hatten nun Gelegenheit, an zwei Fällen Eisenresorptionsversuche durchzuführen, über die wir an dieser Stelle berichten wollen.

1. M., Karl, geb. 18. 4. 91 (2638/1941). Es handelte sich bei dem Patienten um eine Hämochromatose. Die Leber war deutlich vergrößert und verhärtet und etwa 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu palpieren. Ein Diabetes war noch nicht vorhanden. Die Haut war schmutzig-braun verfärbt. Über den Beginn der Hautverfärbung konnte Patient nichts aussagen. Diese hätte sich ganz allmählich eingestellt. Der Kreislauf war intakt. Blutbild: Hb = 80%, Erythrocyten = 3,9 Millionen, Leukocyten 6400. Differentialblutbild: Basophile 1%, Eosinophile 7%, Segmentkernige 41%, Lymphocyten 49%, Monoocyten 2%. Reticulocyten = 17/100. Bilirubin im Serum = 0,49 mgr%. Serumeisenwert = 230 γ % und bei einer zweiten Bestimmung = 278 γ %.

Wir haben bei diesem Fall zwei Resorptionsversuche durchgeführt; den ersten mit 1 g Ferrum reductum und den zweiten mit 20 Tabletten Ceferro = 440 mgr Eisen.

	Nüchtern γ%	Nach 2 Std. γ%	Nach 4 Std. γ%	Nach 6 Std. γ%
1 g Ferrum reductum	242	259	241	227
20 Tabletten Ceferro	208	210	216	215

2. Sch., Karl, geb. 23. 1. 74 (598/1942). Bei dem Patienten bestand ein Diabetes, eine braune Verfärbung der Haut und eine erhebliche Vergrößerung der Leber, die bis zum Nabel reichte und sich derb und hart anfühlte. Der Diabetes war insulinbedürftig und bestand schon seit 12 Jahren. Das Herz war nicht vergrößert. Das Ekg zeigte eine intraventrikuläre Leitungsstörung. Blutbild: Hb = 90%, Erythrocyten = 4,4 Millionen, Leukocyten = 6800. Differentialblutbild: Eosinophile 2%, Stabkernige 4%, Segmentkernige 58%, Lymphocyten 35%, Monocyten 1%. Bilirubin im Serum: 0,38 mgr%. Die mit einigen Tagen Zwischenraum ausgeführten Serumeisenbestimmungen ergaben die Werte von 174 γ% und 197 γ%.

Resorptionsversuch mit 20 Tabletten Ferro 66 = 1400 mgr Ferrochlorid.

Nüchtern γ%	Nach 2 Std. γ%	Nach 4 Std. γ%	Nach 6 Std. γ%
155	162	249	186

Das Ergebnis dieser Eisenresorptionsversuche ist in pathogenetischer Hinsicht sehr aufschlußreich. Die allgemeine Eisenstauung zeigt sich auch bei diesen Fällen in einer Erhöhung des Nüchternserumeisenspiegels. Die Resorptionsleistung nach peroraler Gabe von Ferrum reductum und nach Ferrochlorid war sehr gering. Auch nach Verabfolgung einer massiven Dosis von 1400 mgr Ferrochlorid konnte keine erhebliche Resorption beobachtet werden. Außerdem muß noch berücksichtigt werden, daß bei der bestehenden allgemeinen Eisenstauung sicherlich mit einem langsamen Abfließen des Eisens aus der Blutbahn gerechnet werden muß, so daß unter dieser Voraussetzung die im letzten Fall eingetretene Serumeisenerhöhung nur für eine sehr mäßige Resorption spricht. Diese Feststellungen sind zunächst überraschend, da nach der ganzen Art der Erkrankung eine gesteigerte Resorption angenommen werden mußte. Wir müssen aber aus diesen Versuchsergebnissen folgern, daß auch bei der Hämochromatose der Organismus bemüht ist, eine weitere Eisenaufnahme möglichst zu verhindern und den Körper vor einer Eisenüberschwemmung zu schützen. Wir müssen also annehmen, daß die auch in anderen Zusammenhängen nachgewiesene Eisenaufnahmeregulation noch größtenteils erhalten ist. Diesem entsprechen auch die klinischen Beobachtungen, daß die Krankheit sich erst ganz allmählich im Verlauf größerer Zeiträume entwickelt. Eine einfache Rechnung sagt auch, daß bei einem angenommenen Eisengehalt der Nahrung von täglich etwa 10–20 mg zu einer Anhäufung von 40 und mehr Gramm Eisen im Körper mehrere Jahre erforderlich sind. So konnte auch *Dworak* bei einem Fall bei Eisenbilanzuntersuchungen Anzeichen einer Retention von Nahrungseisen feststellen und *Fowler* und *Barer* fanden bei einem beginnenden Fall eine starke Retention von Nahrungseisen. *Howard* und *Stevens* und auch *Garrod* erhoben ähnliche Befunde. Trotzdem ist damit die Erkrankung pathogenetisch noch nicht geklärt. Wir wissen zur Genüge, daß der Körper normalerweise ohne weiteres in der Lage ist, sich überschüssigen Eisens zu entledigen und dieses wahrscheinlich in den Darm

oder mit der Galle ausscheidet und nicht wieder resorbiert. An dieser Stelle muß auch in diesen Fällen eine Störung vorliegen, da es sonst gar nicht zu einer Eisenüberschwemmung kommen kann, zumal noch außerdem der Körper eine weitere Eisenaufnahme möglichst verhindert, wie aus unseren Resorptionsversuchen hervorgeht. Aus diesem Gesichtspunkt heraus untersuchte *Eppinger* auch den Eisengehalt im Duodenalsaft. Nun dürfen aber solche Untersuchungen nur mit größter Zurückhaltung verwertet werden, da wir nach *Stransky* wissen, daß die Größe der Eisenausscheidung mit der Galle großen Schwankungen unterworfen ist, und vor allem auch von einer Rückresorption von Gallebestandteilen abhängig ist. *Eppinger* fand nun normalerweise ein Verhältnis zwischen Bilirubin und Eisen im Duodenalsaft, das zwischen 1:11 und 1:15 lag. Bei der Haemochromatose wurde viel weniger Eisen gefunden. Wir glauben, daß bei entsprechender Berücksichtigung der oben gegebenen Einschränkungen dieses Ergebnis doch verwertet werden kann, da es vollkommen mit unseren heutigen Kenntnissen und Überlegungen übereinstimmt. Wir nehmen daher an, daß in der Pathogenese der Hämochromatose eine Störung in der Eisenausscheidung eine erhebliche Rolle spielt. Wahrscheinlich muß man bei diesem Krankheitsbild eine Störung mehr komplexer Natur annehmen. Es ist am wahrscheinlichsten, daß eine krankhaft gesteigerte Affinität bestimmter Gewebsteile zum Eisen im Sinne einer Speicherkrankheit besteht bei gleichzeitig erheblicher Störung in der Eisenausscheidungsfunktion. Der Körper bemüht sich mit Hilfe der ihm noch verbliebenen Regulationsmöglichkeiten eine weitere Eisenaufnahme möglichst zu verhindern. Vollkommen kann diese aber nicht unterbunden werden, was auch nach den vorliegenden Beobachtungen bei Gesunden nicht möglich ist, bei denen aber infolge der intakten Ausscheidung eine Überschwemmung des Organismus mit Eisen verhindert werden kann. Wir glauben, daß wir mit diesen Überlegungen in der Pathogenese dieses Krankheitsbildes einen Schritt weiter gekommen sind. Allerdings bleibt die Ursache der gesteigerten Affinität zum Eisen und der Störung in der Ausscheidung unklar. Ob dabei vielleicht hormonale Regulationsstörungen eine Rolle spielen, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

14. Zusammenfassung.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung der Eisenresorption und ihrer Störungen für die Entstehung verschiedener wichtiger klinischer Krankheitsbilder, in erster Linie der Anämien, herauszustellen. Es sollte weiterhin versucht werden, auf Grund der festgestellten Eisenresorptionsstörungen neue Gesichtspunkte für die Beurteilung und Behandlung am Krankenbett zu gewinnen. Dabei sollte vor allem noch die Frage berücksichtigt werden, ob nicht doch zwischen einigen bisher als durchaus verschieden angesehenen Zuständen wichtige funktionell-pathologische Zusammenhänge bestehen.

Den Ausgangspunkt für die vorliegenden Untersuchungen bildeten in erster Linie klinische Beobachtungen von schlecht regenerierenden und auf die Eisentherapie nur ungenügend ansprechenden Anämien. Es zeigte sich dabei, daß bei der Eisenresorption zwei offenbar voneinander unabhängig wirkende Faktoren eine ausschlaggebende Rolle spielen können. Es sind dies erstens die Salz-

säureproduktion des Magens und zweitens die Resorptionsfunktion der Magen- und Darmepithelien als aktive Zelleistung. Die Untersuchungen ergaben, daß der Salzsäureproduktion in der Klinik die weitaus größte Bedeutung beizumessen ist. Die Resorptionsfunktion der Magen- und Darmepithelien als aktive Zelleistung ist zwar vom physiologischen Standpunkt aus sicher nicht weniger wichtig, spielt aber in der Klinik keine so bedeutende Rolle. Das Ausmaß der Eisenresorption wird dabei von dem jeweiligen Bedarf des Organismus bestimmt. Während bei ausgeglichenem Eisenbestand die Eisenaufnahme auch bei reichlicher Zufuhr möglichst eingeschränkt wird, kann man andererseits bei Eisenmangelzuständen eine starke Steigerung derselben beobachten, die besonders auch bei Verfolgung und entsprechender Berücksichtigung der Eisenabwanderung aus der Blutbahn deutlich wird.

Von *Heilmeyer* und Mitarbeitern wurde bereits gezeigt, daß die essentielle hypochrome Anämie eine Eisenmanganämie ist, die auf Eisenresorptionsstörungen zurückgeführt werden muß. Im Gegensatz zu den bisherigen Auffassungen konnten wir auf Grund einiger eindrucksvoller Beobachtungen zeigen, daß die Eisenresorptionsstörung hier ausschließlich auf einem Salzsäuremangel und dem dadurch bedingten Unvermögen der Herauslösung und Ionisierung des Nahrungseisens beruht, während die Resorptionsfunktion der Magen- und Darmepithelien an sich vollkommen intakt ist. Auch bei der perniziösen Anämie ist die bei diesem Krankheitsbild vorhandene Eisenresorptionsstörung auf die gleiche Ursache zurückzuführen. Es wird besonders hervorgehoben, daß die perniziöse Anämie und die essentielle hypochrome Anämie im Grunde genommen auf die gleichen pathogenetischen Faktoren zurückzuführen sind und sich nur durch den Grad der Funktionsstörung der Magenschleimhaut unterscheiden. Während sich bei der essentiellen hypochromen Anämie die Funktionsstörung nur auf die Salzsäureproduktion allein erstreckt, ist bei der perniziösen Anämie auch diejenige des Castle-Ferments in Mitleidenschaft gezogen. Auch bei dem Krankheitsbild der agastrischen Anämie ist die allmählich eintretende Anämisierung bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auf einen Salzsäuremangel zurückzuführen.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Krankheitsbildern beruht die Eisenresorptionsstörung bei den Infekten nicht auf dem dabei vorhandenen häufigen Salzsäuremangel, sondern auf einer Beeinträchtigung der Resorptionsfähigkeit der Magen- und Darmepithelien, die sich nach Abklingen des Infekts ohne weiteres wieder herstellt.

Weiter wurde darauf hingewiesen, daß die Bestimmung der Höhe des Serum-eisenspiegels ein wichtiges differential-diagnostisches Hilfsmittel bei verschiedenen mit Ikterus einhergehenden Erkrankungen der Leber und der Gallenwege darstellt. Während bei primären Parenchymschäden, wie z. B. bei der Hepatitis, der Serumeisenspiegel von vorneherein hoch ist, finden wir bei mechanischem Ikterus zunächst normale oder sogar etwas erniedrigte Serumeisenwerte. Erst wenn sekundär ein Parenchymschaden hinzukommt, tritt auch bei diesen Fällen eine Erhöhung des Serumeisenspiegels ein. Diese Vorgänge sind mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine Störung der Eisendepotfunktion der Leber zurückzuführen, die bei einem Parenchymschaden das Eisen nicht mehr retinieren kann und es daher in die Blutbahn hinein abgibt.

Außerdem wurde in dieser Arbeit auf wichtige Ergebnisse hingewiesen, die durch systematische Serumeisenuntersuchungen gewonnen wurden und ihre Bedeutung für die Klinik eingehend gewürdigt. Bei der perniziösen Anämie ist im unbehandelten Stadium der Serumeisenspiegel hoch und sinkt nach Beginn der Leberbehandlung infolge des dadurch bedingten Eisenbedarfs sofort ab. Auch bei der aplastischen Anämie findet man als Ausdruck der bestehenden Eisenverwertungsstörung ebenso wie bei der perniziösen Anämie erhöhte Serum-eisenwerte, die aber im Gegensatz zur perniziösen Anämie nach Leberinjektion unverändert hoch bleiben. Mit dieser Erscheinung ist der Klinik ein wichtiges differentialdiagnostisches Hilfsmittel in die Hand gegeben. Weiter gelingt es, durch die Serumeisenbestimmung wertvolle Einblicke in die Pathogenese der Hämochromatose zu gewinnen. Es wird darauf hingewiesen, welche Bedeutung die Eisenresorption und auch die Eisenausscheidung im Rahmen dieses Krankheitsbildes haben.

IX. Der Monocyt¹.

Von

Norbert Piechl-Innsbruck.

Inhalt.

	Seite
Literatur	626
Einleitung	633
I. Geschichte der Monocyten	634
1. Unitarismus	635
2. Dualismus	639
3. Trialismus	644
II. Experimentelle Untersuchungen	653
1. Speicherungsversuche	653
2. Züchtungsversuche	658
3. Entzündung	660
4. Infekt. Mononucleose bei Tieren (Bact. monocytogenese)	663
III. Morphologie und Physiologie der Monocyten	666
1. Monocyten bei einzelnen Tierarten	666
2. Der Monocyt beim Menschen	667
Der Kern S. 668. — Das Protoplasma S. 672. — Granulation S. 672.	
3. Vorform der Monocyten	674
4. Mesenchymale Monocyten	676
5. Färbungen	677
6. Physiologie	678
Bewegungsfähigkeit S. 679. — Phagocytose S. 681. — Fermente S. 682. — Oxysdase, Peroxysdase, Dopareaktion, Lipoidfärbung S. 683.	
IV. Monocytenvermehrung bei verschiedenen Krankheitsbildern.	685
1. Monocytose und Monocytopenie	686
2. Endocarditis	693
3. Granulocytopenie	694
V. Monocytenangina (Pfeiffersches Drüsenfieber, infektiöse Mononucleose)	696
VI. Monocytenleukämie	701
VII. Schlußbetrachtung	718

¹ Aus der Medizinischen Universitätsklinik Innsbruck (Direktor Prof. Dr. *G. W. Parade*).

Literatur¹.

Geschichte der Monocyten.

Alder, Fol. haem. 28/1922. *Arneth*, Die qualitative Blutlehre, Leipzig 1920. *Aschoff*, Zbl. für Path. 24/1913.; Med. Welt 78/1938. *Aschoff* u. *Kiyono*, Fol. haem. 15/A. 1913; Fol. haem. 15/Z. 1914. *Axelstine*, Canad. med. Assoc. Journ. 26/1932.

Bavudveri, Haematologica 18/1937. *Bakalos* u. *Thaddea*, Fol. Haem. 64/1940. *Banti*, Tbl. f. Path. 15/1904. *Benda*, Virchows Arch. S. 347, 1896; Kongr. Zbl. f. inn. Med. 1897, S. 535. *Benjamin*, Fol. haem. 7, 1909. *Bergel*, Lymphocytose, Springer Berlin 1921; KlioWo. 47, 1935. *Bittorf*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, 1920. *Bloom*, Fol. haem. 37, 1928; Kli. Wo. 8, 1929, Nr. 11; Handbuch der Haemat. Hirschfeld-Hittmair Bd. I/2. *Bouffard*, Ann. De Inst. Pasteur 1906, 20. *Büngeler*, Zieglers Beiträge 1926 Bd. 76; Fol. haem. 37, 1928.

Cattaneo, Haematologica 12, 1931. *Cäsaris-Demel*, Fol. haem. 4, 1907. *Ciaccio*, Anat. Anz. Bd. 30, H. 21. *Cohn*, Zieglers Beitr. 1904, 35. *Coie*, Thèse de Lyon 1910 à 11. *Cunningham*, R. S., F. R. *Sabin* and G. A. *Doan*, Contr. to Embryol. *Cunningham*, *Sabin*, *Sugiyama* and *Kindwall*, Bull. of the Johns Hopkins Hospital, Vol. 37, 1935.

Davis and *Carlsson*, Americ. Journal of Physiology 25, 1909. *Dekastello* u. *Krjuhoff* Struktus der Blutzellen, Arban und Schwarzenberg, Wien 1905. *Dixon*, Fol. haem. 15/Z. 1913. *Dominici*, Bullet. de la soc. de Biol. 1894; Fol. haem. 1909, 8 (S. 97). *Downey*, Handbock of Haematology, Paul B. Hockes, New York 1938. *Downey* u. *Weidenreich*, Arch. für mikr. Anatomie Bd. 80, 1913.

Ehrhardt u. *Gorcias Frias*, Zbl. exp. Med. 1928, 62. *Ehrlich*, O., Farbenorelytische Untersuchungen, Berlin 1891. *Ehrlich* u. *Lazarus*, Die Anämie, Wien 1898. *Ellermann*, Fol. haem. 28, 1923. *Ewald*, *Frohse* u. *Henning*, Dtsch. Arch. f. kl. Med. 138, 1922.

Feller u. *Risak*, Fol. haem. 43, 1931 (S. 377). *Ferrata*, Arch. p. 1 Science medic. 1906, 30; Virch. Arch. 177, 1907; Fol. haem. 5, 1908; Fol. haem. 9/A, 1910; Mofologia del sangue normale e patologico, Milano Società editrice Libreria 1912. *Feuillière*, Le sang 6, 1929. *Fontana*, Haematologica 7, 1926. *Frumkin*, Fol. haem. 12/A, 1911.

George 90. *Gingold*, Le sang 12, 1938. *Goldmann*, Die äußere u. innere Sekretion usw., Tübingen 1909; Berl. klin. Wschr. 1912, N. 36. *Grawitz*, E., Leipzig 1911, 4. Aufl. *Gulland*, Fol. haem. 3, 1906.

Hammerschlag, Fol. haem. 28, 1922. *Hatiegen*, Wien. klin. Wschr. 14, 1913. *Helly*, K., Die hämopoetischen Organe usw., Wien 1906. *Hert* 1909. *Herzl*, Die akute Leukämie, Wien 1910. *Hirschberg*, Fol. haem. 11/Z, 1911; Virch. Arch. 1898, 153; Lehrbuch der Blutkrankheiten für Arzt und Studierende, Leipzig, Joh. Abt. Barth, 2. Aufl.; Zbl. f. klin. Med. *Hess*, Fr. O., Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, 1922. *Hittmair*, Dtsch. Arch. klin. Med. 140, 1922; Fol. haem. 39, 1930. *Hoff*, Krankheitsforschung Bd. 4, 1927. *Holler*, Fol. haem. 29, 1923. *Hynek*, Fol. haem. 15/Z 1914 (S. 148); Fol. haem. 13/A, 1912 (S. 345).

v. *Jagič*, Wien. klin. Wschr. 1914, Nr. 29; Berl. klin. Wschr. 1909, 26; Wien. klin. Wschr. 1917. *Jagič* u. *Spengler*, Klin. Therapie der Blutkrankheiten, Urban und Schwarzenberg, Wien 1928. *Jarno*, Wien. klin. Wschr. *Jeanu* u. *Pitulescu*, Fol. haem. 9/Z, 1910. *Joseph*, Fr., Dtsch. med. Wschr. 21, 1925. *Iwao Toku Akira Ochiai* u. *Masajuki Yamada*, Fol. haem. 63, 1939—1940.

Kardos, Fol. haem. 12/A, 1911. *Kaznelson*, Dtsch. med. Wschr. 5, 1918; Ztschr. f. klin. Med. 87, 1919; Ztschr. f. klin. Med. 1919, 128. *Kiyono*, Die vitale Karminspeicherung, Fischer, Jena 1914; Fol. haem. 18/A, 1914. *Klein*, St., Die Myologonie als Stammzelle usw., Springer, Berlin 1914; Zbl. f. Path. 1910, Bd. 21. *Knoll*, Fol. haem. 40, 1930. *Komiya*, Fol. haem. 35, 1928. *Krjukoff*, Fol. haem. 31, 1925. *Krizenecky*, Fol. haem. 31, 1925. *Kraus*, Berl. klin. Wschr. 1913/1921.

Lambin, Haematologie 5, 1927. *Lang*, Arch. f. exp. Zellforschung 1928, Bd. 65; Fol. haem. 36, 1928; Handbuch der allgem. Hämatologie Hirschfeld Hittmair I/2, Urban und Schwarzenberg, Wien 1932. *Lejeune*, Fol. haem. 19/A, 1915. *Levaditi*, Virch. Arch. Bd. 180, 1908. *Lewine*, Fol. haem. 52, 1934 (S. 305). *Lewy*, zit. n. Fol. haem. 55, 1936. *Limbeck*,

¹ Es war dem Verfasser nicht möglich, nachträglich die gesamten Titel der einzelnen Arbeiten anzuführen, wie es in den Ergebnissen der inneren Medizin gebräuchlich ist, da eine nachträgliche nochmalige Beschaffung sämtlicher Arbeiten undurchführbar war.

Pathologie des Blutes, Jena 1892. *Lindberg*, Ref. Fol. haem. 1911, 11/Z. *Lifschitz*, Fol. haem. 39, 1930. *Loewit*, Fol. haem. Bd. 3, 1907. *Lorentz*, Klin. Wschr. 1929, Nr. 5. *Lu-bartsch*, Klin. Wschr. 1925, 26.

Marchand, Verh. d. Dtsch. path. Gesellschaft 1901, IV; Dtsch. med. Wschr. 40, 1920; Fol. haem. 15/Z, 1914. *Mas y Magro*, Le Sang 10, 1936, Nr. 9. *Maximow*, Arch. f. mikr. Anat. 1906, 57; Fol. haem. 8, 1909 (S. 125); Handbuch der mikr. Anatomie des Menschen, v. Möllendorff.; Arch. f. mikr. Anat. 97, 1923; Zieglers Beitr. 22, 1929. *Mayer u. Emmerich*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1909, 96. *Michaelis u. Wolff*, Dtsch. med. Wschr. 1901; Virchows Arch. Bd. 167, 1902. *Momigliano-Levi u. Penati*, Ach. sci. med. 1934. *Mori u. Sakai*, Verh. der jap. path. Ges. 1922, zit. n. Moscytz. *Moscytz*, Ztschr. klin. Med. 106, 1927. *Murray*, Webb and Swann Journ. of Bakt. and Path., Vol. 29, 1936.

Naegeli, Dtsch. med. Wschr. 18, 1900; Lehrbuch der Blutkrankheiten 1908—1931; Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Springer, Berlin 1923; Ztschr. f. allg. Physiol. 4, 1914. *Naegeli u. Lazarus*, Die Anämie, 2. Aufl. in Nothnagels Handbuch 1909. *Nagel*, Med. Klinik 68, 1933. *Nakano*, Fol. haem. 14 A, 1913. *Netoušek*, Med. Klin. 11, 1928; Fol. haem. 19 A, 1915. *Nyfeldt*, Fol. haem. 47, 1932.

Pappenheim, Prologomena Fol. haem. mehrmals; Fol. haem. 2, 1905; Fol. haem. 4, 1907; Fol. haem. 8, 1909; Fol. haem. 9 A, 1910; Fol. haem. 9 Z, 1910; Fol. haem. 9 A, 1911; Fol. haem. 12 Z, 1912; Fol. haem. 12 Z, 1912; Fol. haem. 16 A, 1913; Fol. haem. 21 A, 1917; Fol. haem. 22 A, 1919; Fol. haem. 24 A, 1922; Atlas der menschl. Blutzellen, Fischer, Jena 1909. *Pappenheim-Ferrata*, Fol. haem. 10 A, 1911. *Pappenheim u. Fukushi*, Fol. haem. 17 A, 1914. *Paremusoff*, Fol. haem. 12 A, 1911. *Parodi*, Ach. sci. med. 4, 1907. *Patella*, Riforma med. 8—9, 1907; Fol. haem. 6, 1908; Fol. haem. 7, 1909; Fol. haem. 8, 1909; Fol. haem. 12 Z, 1912; Dtsch. med. Wschr. 4, 1923; Haematologica 4, 1923; Province Med. 45, 1906. *Penati u. Momigliano-Levi*, Haematologica 15, 1934. *Pirchan*, Sborn. lek. 24, 1623.

Raskin Marie., Fol. haem. 9 A, 1910. *Reitano*, Haematologica 3, 1922. *Reschad-Schilling*, Münchn. med. Wschr. 36, 1913. *Reversi u. Solaris*, Haematologica XIX, 1937. *Riedl u. Decastello*, Pflügers Arch. Bd. 86. *Rieux*, Fol. haem. 10 A, 1910. *Rohr*, Fol. haem. 55, 1936. *Roux*, Journ. of med. res. 1908. *Rubinstein*, Ztschr. klin. Med. 42, 1900.

Schilling, Fol. haem. 7, 1909; Ztschr. klin. Med. 88, 1919; Dtsch. med. Wschr. 261, 1925; Med. Klin. 15—16, 1926; Hae Ta Sitz. Ber., Pyrmont 1937; Hae Ta Sitz. Ber., Pyrmont 1938. *Schittenhelm u. Ehrhard*, Ztschr. exp. ed. 45, 75, 1925. *Schlecht*, Zieglers Beitr. 40, 1907. *Schleip*, Atlas der Blutzellen, Wien-Berlin 1907. *Schridde*, Ztschr. ärztl. Fortb. 4, 1907; Studien u. Fragen zur Entzündungslehre, Verlag G. Fischer, Jena 1910. *Schultz*, Fol. haem. 63, 1939—40. *Schwarz*, Wien. klin. Wschr. 16, 1931. *Seemann*, Zieglers Beitr. 85, 1930. *Silberberg*, Dtsch. med. Wschr. 11, 1928; Virch. Arch. 267, 1928. *Simpson, M. E.*, Journ. of med. research., Vol. 43, 1922. *Spadow*, Fol. haem. 5, 1908. *Sternberg*, Handbuch der Path. v. Krehl Marchand Bd. 2, 1912; Wien. klin. Wschr. 14, 1908.

Tschaschin, Fol. haem. 14 A, 1913. *Türk*, Vorles. über klin. Haematologie, Wien-Leipzig 1904 u. 1912; Fol. haem. 2, 1905.

Uehlinger, Ziegl. Beitr. 83, 1930. *Undritz*, Fol. haem. 60, 1938. *Uskow*, Le sang comme tissu, Petersburg 1890.

Volterra, Haematologica II, 1930.

Weidenreich, Fol. haem. 5, 1908; Arch. f. mikr. Anatomie 63, 1909; Fol. haem. 11 Z, 1911; Die Leukocyten, Wiesbaden 1911. *Weill*, Fol. haem. 26, 1920. *Weinberg*, Frankf. Ztschr. Path. Bd. 22. *Willi*, Die Leukosen des Kindesalters, S. Karger, Berlin 1936. *Wollenberg*, Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilkunde 28, 1925; Ztschr. klin. Med. 95, 1928. *Wolff-Michaelis*, Virch. Arch. 167, 1902.

Ziegler, Fol. haem. 4 A, 1908; Dtsch. Arch. klin. Med. 99. *Ziegler u. Schlecht*, Dtsch. Arch. klin. Med. 92.

II. Experimentelle Untersuchungen.

Aschoff, Zbl. f. Path. 24, 1913; Ergbn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 26, 1924. *Aschoff* u. *Kamija*, Ziegl. Beitr. Bd. 72, 1925. *Aschoff* u. *Kiyono*, Fol. haem. 15, 1913; Fol. haem. 15, 1914. *Aurorow u. Timofejewski*, Virch. Arch. Bd. 216, 1905.

Bratiano u. Lombard, Fol. haem. 40, 1930. *Benda*, Kongreßbl. f. inn. Med. 1897, S. 535. *Bergel*, Lymphocytose, Springer, Berlin 1921; Dtsch. med. Wschr. 2, 1923; Ztschr. exp.

Med. 39, 1924; Klin. Wschr. 35, 1925; Klin. Wschr. 47, 1925. *Bianchi*, Haematologica 11, 1930. *Bloom*, Fol. haem. Arch. 33, 1926; Fol. haem. 37 A, 1928; Arch. f. Pathology 6, 1928; Klin. Wschr. 8, 1929 Nr. 11 S. 481; Arch. f. Zellforschung Bd. XI, 1931; Handb. d. Hämat. Hirschfeld-Hittmair Bd. I/2, Urban und Schwarzenberg, Wien 1932. *Büngeler*, Frankf. Ztschr. f. Path. 34, 1926.

Caffier, Arch. f. exp. Zellf. 4, 1927. *Capocaccio*, Haematologica 8, 1927. *Carrel* u. *Ebeling*, J. of exp. Med. 43, 1926; *Conway*, Arch. of Pathology 1938, Vol. 25.

Goldmann, Berl. klin. Wschr. 3, 1912. *Grawitz*, Leipzig 1911, 4. Aufl.

Haagen, Arch. f. exp. Zellforschung 4, 1927. *Hamazaki* u. *Watanabe*, Fol. haem. 39, 1930. *Herzog*, Klin. Wschr. Jahrg. 2 S. 684. *Hirschfeld*, Fol. haem. 34, 1927. *Hirschfeld-Hittmair*, Ztschr. f. d. ges. exp. Medizin 53, 1926. *Hirschfeld-Klee-Ravidowicz*, Zt. f. Krebsforschung 1928, Bd. 27. *Hittmair*, Fol. haem. 41, 1930. *Holler*, Fol. haem. 29, 1923.

Introzzi u. *Dessylla*, Haematologica 13, 1932.

Karmally, Zieglers Beitr. Bd. 82, 1929. *Kiyono*, Die vitale Karminspeicherung, Fischer, Jena 1914. *Komija* (Etsuso u. Hayashi zit. n. Lang).

Lang, Arch. f. exp. Zellforsch. 1928 Bd. 6, S. 242; Fol. haem. 36, 1928, S. 383; Virch. Arch. Bd. 275, 1934; Handb. d. allg. Häm. Hirschfeld-Hittmair I/2, Urban u. Schwarzenberg, Wien 1932. *Lorentz*, Klin. Wschr. 5, 1929. *Lubartsch*, Klin. Wschr. 4, 1925.

Masugi (Matazo), Ziegl. Beitr. 76, 1927. *Marchand*, Dtsch. med. Wschr. 40, 1921. *Maximow*, Arch. f. mikr. Anat. 1906, 57.; Klin. Wschr. 1925, 31. Handb. d. mikr. Anat. des Mensch. v. Möllendorf, Springer, Berlin 1927, Bd. 2; Ziegl. Beitr. 82, 1929. *Merkles* u. *Gaunelle* zit. n. Fol. haem. 38, 1939 Ref. *Möllendorf*, Zt. f. Zellf. u. mikr. Anat. Bd. 5. *Momigliano-Levi* u. *Penati*, Haematologica 15, 1934. *Mori* u. *Sakai* zit. n. Moscytz. *Moscytz*, Ztschr. f. klin. Med. 106, 1927. *Murray*, *Webb* u. *Swann*, Journ. of Path. and Bacteriol., Vol. 29, 1936.

Netoušek, Fol. haem. 19 A, 1915. *Nobunori*, Fol. haem. 31, 1925. *Nyfeldt*, Fol. haem. 47, 1932.

Occhioni, Haematologica 8, 1927.

Pappenheim, Fol. haem. 8, 1909. *Paremusoff*, Fol. haem. 12 A, 1911. *Penati* u. *Momigliano-Levi*, Haematologica 15, 1934; Haematologica 15, 1934.

Roß, Münchn. med. Wschr. 1913. *Rössle*, Ziegl. Beitr. 103, 1939. *Runfola*, Haematologica 6, 1925.

Saito u. *Tadao*, Fol. haem. 46, 1932. *Schilling*, Fol. haem. 7, 1909. *Schilling-Bansi*, Ztschr. f. klin. Med. 99, 1924. *Schittenhelm-Erhard*, Ztschr. f. die ges. exp. Med. Bd. 46, 1925. *Schridde*, Ztschr. f. ärztl. Fortb. 4, 24, 1907. *Seemann*, Zieglers Beitr. 85, 1930. *Shiomi*, Virch. Arch. 257, 1925. *Silberberg*, Dtsch. med. Wschr. 1928, Nr. 11.

Timofejewsky u. *Benevolinskaja*, Arch. f. exp. Zellf. Bd. 9, 1929.

Uyeyonahara, Fol. haem. 40, 1930.

Verrati, Haem. Bd. 9, 1928. *Volterra*, Haematologica II, 1930.

Weidenreich, Die Leukocyten und verwandte Zellf., Bergmann, Wiesbaden 1911.

Zadek, Handb. d. allg. Häm. Hirschfeld-Hittmair, Urban u. Schwarzenberg 1932.

III. Morphologie und Physiologie der Monocyten.

Alexieff, Compt. rend. des seanc. (de la soc. de Biol.), 93, 1925; Fol. haem. 37, 1928 Ref. *Alder*, Fol. haem. 28, 1922. *Arneth*, Qualitative Blutlehre 1920. *Arneth-Ostendorf*, Fol. haem. 27, 1923. *Ascher*, Klin. Wschr. 8, 1924.

Babudieri, Haematologica XVIII, 1937. *Bender-Lavretta*, Journ. of med. res. 44, 1924. *Benjamin*, Fol. haem. 7, 1909. *Bergel*, Dtsch. med. Wschr. 2, 1923. *Bierstein* u. *Rabinowitsch*, Klin. Wschr. 42, 1925. *Bloom*, Klin. Wschr. 8, 1929; Arch. f. exp. Zellf. Bd. XI, 1931; Handbuch der Hämat. Hirschfeld-Hittmair Bd. I/2, Urban u. Schwarzenberg, Wien 1932. *Borchhardt*, Fol. haem. 44, 1931. *Brinkmann*, Fol. haem. 31, 1925. *Büngeler*, Frankfurter Ztschr. Path. 34, 1926.

Carrel u. *Ebeling*, Journ. of exp. med. 43, 1926. *Ciaccio*, Anat. Anz. Bd. 30 H. 21. *Cunningham*, *Sabin* u. *Doan*, Contr. to Embr. Inst. of Washington 16, 84.

Decastello u. *Krjukof*, Struktur der Blutzellen, Urban u. Schwarzenberg, Wien 1901.

Ehrhardt u. Gareia Prias, Zbl. f. exp. Med. 62, 1928. *Ehrlich*, Farbenanalytische Untersuchungen, Berlin 1891. *Ellermann u. Erlandsen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 64. *Ewald, Frehse u. Henning*, Dtsch. Arch. klin. Med. 138, 1922

Ferrata, Leuomopatia, Società editrice libraria, Milano 1918; Fol. haem. 9 A, 1910. *Fleischmann*, Pflügers Arch. 210, 1925. *Fontana*, Haematologia 6, 1925. *Frey*, Haematologia 18, 1937. *Frumkin*, Fol. haem. 12 A, 1911.

Gräff, Zbl. allg. Path. Bd. 35, 1925

Haagen, Pflügers Arch. Bd. 115, 1906. *Hall*, zit. n. Nyfeldt Fol. haem. 42, 1930. *Hammer-schlag*, Fol. haem. 23, 1919; Fol. haem. 28, 1922. *Hatiegan*, Wien. klin. Wschr. 14, 1913. *Heilmayr*, Lehrbuch der inn. Med., Fischer, Jena 1942. *Hertzog*, Handbuch der allg. Hämat. Hirschfeld-Hittmair, Urban u. Schwarzenberg, Wien 1932. *Herwerder*, Journ. of exp. Med. 211, 1920. *Hinteregger*, Fol. haem. 46, 1932. *Hirschberg*, Fol. haem. 11 Z, 1911. *Hirschfeld*, Zbl. klin. Med. 80; Lehrbuch der Blutkrankheiten für Arzt u. Studierende, Leipzig, Joh. Ambr. Barth, 2. Aufl.; Med. Klinik 8, 1924; Handb. der allgem. Hämat. Hirschfeld-Hittmair Bd. I 1, Urban u. Schwarzenberg, Wien 1932. *Hirschfeld-Hittmair*, Fol. haem. 31, 1925. *Hirschfeld-Sumi*, Fol. haem. 31, 1925. *Hittmair*, Fol. haem. 41, 1930; Handb. der allg. Hämat. Hirschfeld-Hittmair, Urban u. Schwarzenberg, Wien 1932. *Hoff*, Dtsch. med. Wschr. 22, 1928. *Holler*, Fol. haem. 29, 1923. *Hynek*, Fol. haem. 15 Z, 1914; Fol. haem. 13 A, 1912.

v. Jagič, Berl. klin. Wschr. 26, 1909. *Jeannu u. Pitulescu*, Fol. haem. 9 Z, 1910. *Iwao Toku*, Akira Okiai u. Mazajuki Yamada Fol. haem. 63, 1939—40.

Kohn, Wien. Arch. inn. Med. 7, 1923. *Kardos*, Fol. haem. 12 A, 1911. *Katsunuma*, Intracelluläre Oxydation u. Indophenolblausynthese, Fischer, Jena 1929. *Kentzler u. Benesur*, Ztschr. klin. Med. 67. *Klein*, Zbl. Path. Bd. 21, 1910. *Knoll*, Ztschr. mikr. anat. Forsch. 18, 1/2, 1924. *Kraibich*, zit. n. Hirschfeld. *Krizěnecky*, Fol. haem. 31 A, 1917. *Krjukof*, Fol. haem. 31, 1925. *Kronberg*, Fol. haem. 4 A: 1907; Ztschr. klin. Med. 148, 1925.

Lambin u. Pieraerts, Fol. haem. 36, 1928. *Lang*, Handbuch der allgem. Hämatologie Hirschfeld-Hittmair, Urban u. Schwarzenberg, Wien 1932. *Lonaz*, Fol. haem. 26 A, 1921. *Loele*, Virch. Arch. 264, 1927; Virch. Arch. 265, 1927. *Loewit*, Fol. haem. 4, 1907. *Lorentz*, Klin. Wschr. 5, 1929. *Lubarsch*, Klin. Wschr. 26, 1925.

MacJunkin, Arch. Int. Med. 36, 1925. *Madsen, Wulff, Matakibi*, Cpt. rend. de la Soc. de Biol. 82, 1919. *Mas y Magro*, zit. n. Fol. haem. 16 Z, 1914; Virch. Arch. 243, 1923; Le sang 10, 1936. *Masugi*, Ziegl. Beitr. 76, 1927. *Merk*, Wien. klin. Wschr. 13, 1918. *Metelnikoff u. Toumanof*, Ann. de l'Inst. Pasteur 39, 1925. *Michaelis-Wolff*, Virch. Arch. 167, 1902. *Miyaji*, Zbl. Bakt. 71, H. 2/3. *Momigliano-Levi u. Penuti*, Ach. sci. med. 1934. *Mommsen*, Ztschr. exp. Med. 65, 1929. *Moscytz*, Ztschr. klin. Med. 106, 1927. *Müller-Jochmann*, Münchn. med. Wschr. 31, 1906.

Naegeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik, Springer, Berlin 1923. *Nakano*, Fol. haem. 14 A, 1913. *Neumann*, Hirschfeld-Hittmair Handbuch der allg. Hämatol., Urban u. Schwarzenberg, Wien 1932. *Neumann u. Zimonjič*, Wien. Arch. klin. Med., Bd. 4. *Nobunori*, Fol. haem. 31, 1925

Occhioni, Haematologica 8, 1927. *Osgood*, Amer. Journ. of chiminal Path. Vol. 8, 1938. *Pappenheim*, Hämatolog. Bestimmungstabellen 1920; Fol. haem. 3 Z, 1905; Med. Klin. 32, 1908; Fol. haem. 9 Z, 1910; Fol. haem. 9 Z, 1911. *v. Phililpsborn*, Klin. Wschr. 9, 1926. *Parrisius u. Schlopsnier*, Fol. haem. 24, 1907. *Penati u. Momigliano-Levi*, Haematologia 15, 1934. *Piney*, Recent advances in Haematology, London Churchill 1927.1

Raskin, Marie, Fol. haem. 9 A, 1910. *Rohr*, Fol. haem. 55, 1936; Das menschl. Knochenmark, Georg Thieme, Leipzig 1940. *Rosenthal*, Fol. haem. 10 A, 1911. *Roß*, Münchn. med. Wschr. 1913.

Sabin, Doan u. Cunningham, Contrib. to Embryol. 16, 1925. *Schilling*, Fol. haem. 6, 1908; Fol. haem. 7, 1909; Zbl. allg. Path. 32, 1922; Das Blutbild 1933. *Schilling-Torgau*, Zbl. Bakt. Bd. 58/4. *Schönfeld*, Protoplasma 22, 1934. *Schridde*, Münchn. med. Wschr. 22, 1906. *Schulkof*, Fol. haem. 63, 1939—40. *Schultze*, Arch. mikr. Anat. Bd. 1, 1864. *Seemann*, Ziegl. Beitr. 85, 1930. *Siemans*, Zieglers Beitr. 72, 1925. *Silberberg*, Handbuch der allg. Hämat. Hirschfeld-Hittmair I/2. *Simpson*, Journ. of med. res. Vol. 43, p. 77, 1922. *Spadaro*, Fol. haemat. 5, 1908. *Spadow*, Fol. haem. 5, 1908. *Sternberg*, Handbuch der path.

Anat. u. Histologie v. Henke-Lubarsch 1926. *Studemann*, Fol. haem. 18 A, 1914. *Storti*, zit. n. Fol. haem. 66, 1942, Ref. Hittmair. *Szillard*, Pflüger Arch. Bd. 211.

Tossati, Fol. haem. 19, 1938. *Toumanoff*, Opt. rend. de séance de la Biol. 93, 1925. *Türk*, Vorles. üb. Hämatol. Verl. Wilh. Braumüller, Wien 1912, II/1.

Undritz, Schweiz. med. Wschr. 72, 1942.

Wallbach, Fol. haem. 43, 1931. *Weichsel*, Med. klin. 5, 1, 1922. *Weidenreich*, Arch. f. mikr. Anat. 1909. *Weinberg*, Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 22. *Wilson u. Cunningham* 38, 1929. *Winkler*, Fol. haem. 9 A, 1910. *Wollenberg*, Ztschr. f. klin. Med. 95, 1922.

Zieglers, Ztschr. f. klin. Med. 73, 1905. *Ziegler*, Fol. haem. 6, 1908.

IV. Monocytenvermehrung bei verschiedenen Krankheitsbildern.

Alder, Fol. haem. 28, 1922; Fol. haem. 29, 1923. *Aschoff*, Hae. Ta., Pyrmont 0937.

Babes, Fol. haem. 40, 1930. *Baer u. Engelmann*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 112.

Beldugin, Fol. haem. 6, 1908. *Bienenfeld*, Jahrb. f. Kinderheilkunde Bd. 65. *Bittorf*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, 123. *Bock*, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 81 (H. 5 u. 6, 82) (H. 5 u. 6, 83) (H. 3 u. 4). *Bratiano u. Llomhard*, Fol. haem. 40, 1930. *Bungeler*, Frankfurter Ztschr. f. Path. Bd. 34, 1926. *Büngeler*, Fol. haem. 37, 1928; *Zieglers Beitr.* 76, 1926.

Caffier, Arch. f. exp. Zellforschung 4, 1927. *Copocaccio*, Haematologica 8, 1927. *Carrel u. Ebeling*, Journ. of exp. Med. 36, 1922. *Carrieu u. Serié*s, Soc. de Scien. Med. et Biol. 33, 1933. *Cattaneo*, Haematologica 11, 1930; Haematologica 12, 1931. *Conway*, Arch. of Pathol. Vol. 25, 1938.

Donagk, Virch. Arch. 249.

Le Fèvre de Arrie, zit. n. Fol. haem. 21, 1924. *Fischer*, Compt. rend. de séanc. de la Soc. Biol. 92, 1925. *Fontana*, Haematologica 7, 1926. *Frehse*, Fol. haem. 28, 1922. *Frank*.

Grek-Reichenstein, Fol. haem. 9 Zentr., 1910.

Heß, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922. *Himmelheber*, Fol. haem. 9 Zentr., 1910. *Hirschfeld*, Fol. haem. 3, 1927. *Hirschfeld u. Sumi*, Fol. haem. 31, 1925. *Hirschfeld-Hittmair*, Fol. haem. 31 Arch., 1925. *Hittmair*, Hirschfeld-Hittmair Handb. d. Hämat. Urban u. Schwarzenberg, Wien 1932. *Heilmayer*, Lehrbuch d. inn. Med., Fischer, Jena 1942. *Holler*, Fol. haem. 29, 1923. *Hoff*, Krankh. Forsch. 4, 1927.

v. Jagič, Wien. klin. Wschr. 48, 1914. *Jarno*, Wien. klin. Wschr. 29, 1917. *Joseph*, Dtsch. med. Wschr. 21, 1925.

Kämmerer, Fol. haem. 10 Z, 1911. *Kieseritzky*, Wien. klin. Wschr. 25, 1908. *Kohn*, Wien. Arch. inn. Med. 7, 1923. *Komija*, Fol. haem. 35, 1928. *Kraus*, Berl. Kin. Wschr. 1913, S. 1421. *Krizenecky*, Fol. haem. 21 A, 1917.

Landsberg, Klin. Wschr. 11, 1929. *Lichtenstein*, Acta med. scand. Suppl. 49, 1932.

Manai u. Doneddu, Studi sasser 10, 1932. *Marchal, Soubiéu, Grupper*, Le sang 9, 1935.

Mas y Magro, Virch. Arch. 243, 1923. *Mattausch*, Wien. klin. Wschr. 18, 1928. *Maximou*, Arch. f. mikr. Anat. 97, 1923; Journ. of Diseases Vol. 37, 1925; Arch. of Path. and Lab. Med. Vol. 4, 1927; Wien. klin. Wschr. 41, 1928. *Moigliano-Levi u. Penati*, Arch. sci. med. 1934. *Monte Fusco*, Fol. haem. 10 Z, 1911. *Moscytz*, Ztschr. klin. Med. 106, 1927. *Müller*, Fol. haem. 10 Z, 1911; Handbuch der allgem. Hämatologie Hirschfeld-Hittmair, Urban u. Schwarzenberg, Wien 1932.

Naegeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik, Springer, Berlin 1923. *Nanta*, zit. n. Fol. haem. 21 Z, 1924. *Netoušek*, Fol. haem. 17 A, 1914; Fol. haem. 19 A, 1915.

Ogata, Fol. haem. 9 Z, 1910.

Penati u. Moigliano-Levi, Ach. sci. med. 1934; *Pisarski*, Fol. haem. 5, 1908. *Piney*, Recent Advances in haematology Churchill, London 1927. *Piechl*, Wien. Arch. inn. Med. 34, 1941.

Rartaschara, Dtsch. Arch. klin. Med. 140, 1925. *Rohr*, Fol. haem. 55, 1936; Das menschl. Knochenmark, Georg Thieme, Leipzig 1940. *Rosenthal*, Fol. haem. 17 Z, 1916. *Rösler*, Klin. Wschr. 9, 1923. *Roth*, Fol. haem. 10 Z, 1911. *Ružicka*, zit. n. *Krizenecky*.

Schifone, Fol. haem. 9 Z, 1910. *Schilling*, Münchn. med. Wschr. 15, 1916; Ztschr. klin. Med. 88, 1919; Med. Klinik 20, 1924; Med. Welt 82, 1938. *Schittenhelm-Erhard*, Ztschr. ges. exp. Med. 46, 1925. *Sega*, Riv. Pat. e Clin. tbc. 6, 1932. *Shiomi*, Virch. Arch. 257, 1925. *Siegmund. de Sonza Aranha*, Haematologica 6, 1925. *Silberberg*, Virch. Arch. 267, 1928. *Soula, Tapie u. Tau*, Fol. haem. 40, 1930 Ref. *Strasse*, Wien. Arch. inn. Med. 25, 1934.

- Tadao Saito*, Fol. haem. 40, 1932. *Thaddea u. Bakalos*, Dtsch. Arch. klin. Med. 184, 1939. *Tomaselli*, Fol. haem. 9 Z, 1910. *Tuschinsky*, Fol. haem. 30, 1924.
- Uehlinger*, Ziegl. Beitr. 83, 1930.
- Vortisch*, Beitr. Klin. Tbc. 91, 1938.
- Waledinsky*, Russkii Wtatsch 50, 1913. *Weichsel*, Med. Klin. 51, 1920. *Weil*, Fol. haem. 26, 1922 zit. n. *Wollenberg*. *Wollenberg*, Ztschr. klin. Med. 1922.
- Ziegler u. Schlecht*, Dtsch. Arch. klin. Med. 92 H. 5 u. 6. *Zweig u. Matko*, Wien. klin. Wschr. 42, 1916.

V. *Monocytenangina* (*Pfeiffersches Drüsenfieber, infektiöse Mononucleose*).

- Agress*, Missouri State med. Assoc. J. 32, 277. *Alder*, Fol. haem. 38, 1929. *Angelini*, Haematologica 15, 1934. *Anton*, Münchn. med. Wschr. 26, 1933.
- Baader*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 140, 1922. *Babes*, Fol. haem. 40, 1930 Ref. *Baldrige, Rohner u. Hansemann*, Arch. of Int. Med. 38, 1926. *Barnett*, Jowa State Med. Soc. Journ. 23, 610. *Benedickt*, Wien. med. Wschr. 1930, S. 509. *Bie*, Ugeskr. f. Laeger 96, 1934. *Boltrchowsky*, zit. n. *Nyfeldt*. *Buch*, Ugeskr. Laeg. 1930, p. 992—507.
- Canuteson*, Kansas Med. Soc. Journ. 23, 110. *Carnot, Weißenbach, Boltanski u. Weil*, Fol. haem. 36, 1928, Ref. *Neumann*. *Carrose u. Breuil*, Presse med. 74, 1933. *Chevallier*, Revue path. comparée, zit. n. *Nyfeldt*. *Cobot*, Am. Journ. med. Scien. 145, 1913. *Comby*, Traite de mal de l'enfant 1899 p. 113. *Crämer*, Klin. Wschr. 5, 63, 1928.
- Davidsohn*, Amer. Journ. Dis. Childr. 49, 1929. *Demanche*, Le sang 12, 1938. *Deussing*, Dtsch. med. Wschr. 44, 1918. *Downey*, Handbook of haematol. Paul Hockes, New York 1938. *Downey u. Stasney*, Journ. Amer. Med. Assoc. 764, 1935. *Durupt*, Presse med. 1937, S. 1219.
- Elkeles*, Med. Klin. 4, 1929.
- Fullenwider*, Oklohama Stat. med. Assoc. Journ. 26, 8, 1933.
- Gall*, Amer. Journ. med. Scien. 194, 1937. *Gilbert-Dreyfus u. Weißenbach*, Bull. et Mem. de la Soc. med. de Hop 1933, p. 1408. *Gingold*, Schw. med. Wschr. 17, 1937. *Glanzmann*, Das Lymphadenoides Drüsenfieber, Verlag S. Karger, Berlin 1929; Jahrb. f. Kinderheilkunde 124, 1929.
- Hartwich*, Dtsch. med. Wschr. 22, 1929; Dtsch. Arch. f. klin. Med. 103, 1929. *Heilmeyer*, Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfkrankheiten 149, H. 314; Jahrb. d. inn. Med., Fischer, Jena 1942. *Herz*, Wiener klin. Wschr. 1926. *Hittmair*, Hirschfeld-Hittmair Handb. d. Hämat., Urban u. Schwarzenberg, Wien 1932. *Holler*, Fol. haem. 29, 1923. *Höning*, Münchn. med. Wschr. 1933, 22. *Hochsinger*, Wien. med. Wschr. 6, 7, 8, 1902. *Hoppmann*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 142, 1923. *Hrabowski*, Münchn. med. Wschr. 51, 1929.
- Johansen*, Ugaskr. for laeger 74, 43, 33, 1931. *Joltrain*, Le Sang 8, 1934. *Isaacs*, Illinois med. Journ. 71, 1937.
- Mac Kinlay*, Journ. of the Amer. med. Assoc. 105, 1935. *Klieneberger*, Münchn. med. Wschr. 61, 1914. *Klima*, Sternalpunkt. u. Knochenmarkbef. bei Blutkrankheiten, Berlin-Wien 1938. *Koegel*, Schweiz. med. Wschr. 15, 1934. *Krake u. Carver*, Journ. Amer. med. Assoc. 104, 1935. *Korsakoff*, Arch. f. Kinderheilkunde 41, 1905. *Königsberger*, Arch. f. Kinderheilkunde 3, 1927.
- Lamy, Bernard u. Lamotte*, Le Sang 11, 1937. *Landolt*, Schweiz. med. Wschr. 49/50, 1942. *Lehndorff*, Wien. med. Wschr. 30, 1929; Wien. med. Wschr. 18, 1930. *Lehndorff u. Schwarz*, Ergeb. d. inn. Med. 42, 1932; Ergeb. d. inn. Med. 43, 1933. *Lehnartz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 159. *Lichtenstein*, Acta med. Scand. Suppl. 49, 1932. *Logefeil*, Minnesota Med. 6, 1933. *Lombres de Lima*, Le Sang 11, 1937. *Lorentz*, Klin. Wschr. 5, 1929. *Love*, Maine med. Journ. 28, 1937.
- Marr*, Texas State Journ. Med. 32, 1937. *Mas y Magro*, Le sang 11, 1937. *Mautner*, Wien. klin. Wschr. 42, 1933. *Maxet*, Le sang 11, 1937. *Moncrieff*, Lancet 222, 1932. *Murray-Webb, Swonn*, Journ. of Pothand Bekt Vol. 29, 1926.
- Naegeli*, Lehrb. d. Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik, Springer, Berlin 1931. *Nyfeldt*, Fol. haem. 40, 1930; Fol. haem. 47, 1932; Ugeskr. f. Laeger 96, 1934.
- Olesen*, Ugeskr. for Laeger 96, 1934. *Osgood*, Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 33, 2, 18. *Otto*, Münchn. med. Wschr. 12, 1934.

Paschkis, Wien. klin. Wschr. X, 1930. *Penati* u. *Molfekl*, Minerva Medica 27, 1936. *Penati*, Minerva Medica 25, 1934. *Pfeiffer*, Jahrb. der Kinderheilkunde 29, 1889. *Poinso* u. *Montfort*, zit. n. Fol. haem. 1935 Ref. *Pratt*, Lancet 221, 1931. *Preuß*, Klin. Wschr. 22, 1926.

Röhr, Fol. haem. 1936. *Rosling*, Ugeskr. Laeg. 1930, p. 92.

Sabraces u. *Saric*, Presse med. 1934, 1243. *Schenk* u. *Pepper*, Amer. Journ. the med. Sci. Vol. 171, 1926. *Schittenhelm*, Lehrb. d. inn. Med. Kop. Blutkrankh. *Schmidt* u. *Nyfeldt*, Dansk. oto-laryng. Selsk. Foch. 130. p. 83. *Schults*, Dtsch. med. Wschr. 1922, 1495; Münchn. med. Wschr. 46, 1933; *Schultz* u. *Mirisch*, Virch. Arch. (f. path. Anat. u. Phys.) 264, 1927. *Schwarz*, Wien. klin. Wschr. 4, 1929; Arch. f. inn. Med. 19, 1930; Klin. Wschr. 50/51, 1930; Erg. d. allg. Path. u. path. Ant. 26, 1932. *Schulten*, Lehrb. d. Hämat., Leipzig 1939. *Schwenkenbecher*, Klin. Wschr. S. 520, 1923. *Sedat*, Schweiz. med. Wschr. 10, 1935. *Sigaard* u. *Andersen*, Fol. haem. 38, 1929 Ref. Petri. *Sigon*, Ref. Kongr. Zentr. Bl. 76, 1934. *Stepp* u. *Wendt*, Dtsch. med. Wschr. 22, 1906. *Studer*, Helvet. med. Acta 3, 1936.

Tidy u. *Morley*, Bul. med. Journ. Vol. 1, 1921. *Trabuc* u. *Ciaudo*, Presse med. 40, 1933. *Trautmann*, Jahrb. d. Kinderheilkunde 60, 1904. *Türk*, Wien. klin. Wschr. 20, 1907.

Ulrich u. *Blyer*, Amer. med. Assoc. 96, 1931. *Undritz*, Fol. haem. 60, 1938. *Ustvedt*, Norsk Mag. for Laeg. 1928 s. 1213

Vogel, Wien. klin. Wschr. 9 u. 23, 1930. *Vogel* u. *Schwarz*, Wien. klin. Wschr. 44, 1929. *Volterra*, Haematologica II, 1930.

Waitz, Le sang 12, 1938. *Wajzer*, Fol. haem. 48, 1933. *Weitz*, Klin. Wschr. 15, 49, 1938. *Wising*, Acta med. scand. 98, 1939. *Wulff*, Ugeskr. f. Laeger 96, 1933.

VI. Monocytenleukämie.

Alder, Haematologica IV, 1923; Fol. haem. 29, 1923. *Anagnostu*, Fol. haem. 43, 1931. *D'Antona*, Haematologica 12, 1931. *Aschoff*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde 26, 1924. *Axelstine*, Canad. med. Assoc. Journ. 26, 1932.

Barbieri u. *Brichetti*, Haematologica 21, 1940. *Baserga*, Haematologica IV, 1933. *Bertola*, Haematologica 22, 1940. *Bingel*, Dtsch. med. Wschr. 42, 1916. *Bock*, Zbl. inn. Med. 282, 1935. *Bock* u. *Wiede*, Virch. Arch. 276, 1930. *Böhme*, *Huisman*, Virch. Arch. 283, 1932. *Briganti*, Haematologica 22, 1940. *Brinkmann*, Folhaem. 31, 1925. *Bykowa*, Virch. Arch. 273, 1929; Folhaem. 43, 1931.; Folhaem. 43, 1931; Folhaem. 48, 1932; Fol. haem. 51, 1934.

Cooke, Landet 221, 1931. *Coronini* u. *Risak*, Fol. haem. 45, 1931. *Cracineau* u. *Calab*, Le sang, Jg. 5Nr. 4.

Downey, Handbook of Haematology Paul B. Hockes, New York 1938. *Dubinskaja* u. *Bakaltschuk*, Fol. haem. 50, 1933.

Ernandez, Haematologica 19, 1938. *Ewald*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 142, 1923. *Ewald*, *Frehe* u. *Henning*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 138, 1922.

Falzo, Haematologica XX, 1939. *Farley*, Med. klin. Amer. 13, 1930. *Feller* u. *Risak*, Fol. haem. 43, 1931. *Fleischmann*, Berl. klin. Wschr. 332, 1914; Fol. haem. 20, Arch. 1916. *Flori* u. *Parenti*, Riv. di clin. pediatrica 35, 1937. *Fontana*, Riv. Med. XXIII, 1926; Minerva Med. 33, 1932. *Foord*, *Parsons* u. *Butt*, Journ. Americ. Med. Assoc. 101, 1933. *Fowler*, Journ. Labor. chir. Med. 18, 1933.

Gelmann, Fol. Haem. 48, 1932. *Gittins* u. *Hawksley*, Journ. of Path. 36, 1933. *Gloor*, Fol. haem. 45, 1931. *Grenet*, *Levent* et *Isaac-Georges*, Bull. et Mem. de la Soc. Med. 1933, p. 135. *Di Guglielmo*, Dal. Bull. della soc. Italiana di Biol. speriment 2, 8, 1927.

Hannema, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1, 1926. *Haining*, *Kimball* u. *Jones*, Arch. int. Med. 55, 1934. *Heilmayr*, Lehrbuch d. inn. Med., Fischer, Jena 1942. *Hertz* u. *Kino*, Wien. klin. Wschr. 11, 1910. *Herz*, Wien. klin. Wschr. 1926, S. 835. *Hittmair*, Dtsch. Arch. klin. Med. 140, 1922; Ztschr. klin. Med. 97, 1923; Fol. haem. 37, 1928; Fol. haem. 39, 1930; Fol. haem. 42, 1930; Fol. haem. 44, 1931. *Hittmair-Hueber*, Fol. haem. 66, 1942. *Holler*, Fol. haem. 29, 1923. *Hynek*, Fol. haem. 13 A, 1912.

Jagić u. *Spengler*, Klin. u. Therapie der Blutkrankheiten, Urban u. Schwarzenberg, Wien 1928. *Jakob*, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 47, H. 5/6.

Klump u. *Evens*. *Königsberger*, Arch. f. Kinderheilkunde 3, 1927. *Komiya*, *Etsuzo* u. *Hayashi*, Mitt. aus der med. Fakultät der Kaiserl. Univ. Tokyo 27, 1921. *Kowalczykowa* u.

Sokolowski, Polska Gaz. Lek. 1936, S. 917. *Krake* u. *Carver*, Journ. Amer. med. Assoc. 104, 1935. *Krjukof*, Fol. haem. 31, 1925. *Krüger*, Arch. f. Kinderheilkunde 118, 1939. *Krimel* u. *Stodtmeister*, Dtsch. Arch. f. Kinderheilkunde. *Kwasniewski* u. *Hennig*, Dtsch. med. Wschr. 7, 1926; Ztschr. klin. Med. 103, 1926.

Lambin, Haematologica 24, 1927. *Lawrence, Josey* u. *Joung*, Fol. haem. 44, 1931. *Letterer*, Münch. med. Wschr. 879, 1930. *Levine*, Fol. haem. 52, 1934. *Lèvy*, Bull. et Mem. de la soc. med. de Hopiteaux zit. n. Fol. haem. 55, 1936. *Lifschitz*, Fol. haem. 39, 1930. *Lion* u. *Pernet*, Arch. Mal. Coeur. *Loesch*, Frankfurter Ztschr. f. Path. 4, 1932. *Lubliner*, Fol. haem. 22, Arch. 1918.

Marchal, Bargston et *Mahoudeau*, zit. n. Fol. haem. 55, 1936. *Marchal, Brun* et *Grupper*. zit. n. Fol. haem. 53, 1937. *Marchal, Lemaire* et *Bloch-Michel*, Le sang 8, 1934. *Marchal, Porge* et *Dennewald*, Le sang 11, 1937. *Marchal, Soubié* et *Mahoudeau*, zit. n. Fol. haem. 54, 1935. *Maximo*, Arch. of Path. and Lab. Med. 4, 1927. *Mercer*, Arch. Dermat. 31, 1934. *Merklen* u. *Wolf*, Presse méd. 35, 1927. Arch. mal. Coeur 21, 1928; Rev. de Méd. 45, 1928. *Mitschell*, Amer. int. Med. 8, 1934. *Moncrieff*, Lancet 222, 1932. *Montgomery* u. *Watkins*, Arch. of Int. Med. 60, 1937.

Naegeli, Ztschr. f. allg. Physiol. 4, 1914.

Orr, Lancet 224, 1933. *Osgood*, Arch. int. med. 59, 1937. *Osgood* u. *Lyght*, Journ. Labor. and clin. Med. 18, 1933.

Pappenheim, Fol. haem. 4, 1907. *Parrisius*, Klin. Wschr. 31, 1923. *Parrisius* u. *Heimberger*, Dtsch. Arch. klin. Med. 143, H. 5/6. *Patrassi* u. *Crepet*, Haematologica 18, 1937. *Penati* u. *Momigliano-Levi*, Arch. sci. med. 1934. *Piechl*, Fol. haem. 69, 1943. *Pichan*, Sbornik lék. 24, 1923. *Pontoni*, Haematologica 18, 1937.

Recessi, Haematologica XIV, 1933. *Reitano*, Haematologica 3, 1922. *Reschad-Schilling*, Münchn. med. Wschr. 1913. *Reversi* u. *Solaris*, Fol. haem. XIX, 1938/9. *Rivarsi*, Arch. sci. med. 68, 1931. *Rohr*, Folhaem. 55, 1936; Das menschl. Knochenmark, Georg Thieme, Leipzig 1940. *Röfle*, Zieglers Beitr. 103, 1939.

Sachs u. *Wohlwill*, Virch. Arch. 264, 1927. *Schober* u. *Opitz*, Dtsch. med. Wschr. 31, 1925. *Schultz, Werbter* u. *Puhl*, Virch. Arch. 252, 1924; Fol. haem. 63, 1939. *Schwarz*, Fol. haem. 45, 1931; Wien. klin. Wschr. 16, 1931. *Swirtschewskaja*, Virch. Arch. 267, 1928. *Sedat*, Schweiz. med. Wschr. 10, 1935. *Sega* u. *Brustolon*, Haematologica 10, 1929. *Smith*, Brit. med. Journ. 1, 1937. *Sterberg*, Wien. klin. Med. 1911, 1623. *Sternberg*, zit. n. Fol. haem. 13, Zentr. 1912; Wien. klin. Med. 1920, 553. *Strangmann*, Klin. Wschr. 22, 1943.

Thaddea u. *Bakalos*, Fol. haem. 64, 1940. *Tschistowitsch* u. *Bykowa*, Virch. Arch. 267, 1928.

Uehlinger, Ziegl. Beitr. 83, 1930. *Ugrumow*, Zieglers Beitr. 42, 1928. *Uher*, Frankf. Zeitschr. f. Path. 48, 1935.

Volterra, Haematologica II, 1930.

Watson, Fol. haem. 41, 1930. *Weissenbach*, zit. n. Fol. haem. 55, 1936. *Weissenbach, Bourdillon, Martineau* u. *David*, le Sang 7, 1933. *Willi*, Die Leukosen des Kindesalters, S. Karger, Berlin 1936. *Wyschegorodzewa*, Fol. haem. 38, 1929; Fol. haem. 53, 1935. *Schilling*, Fol. haem. 66, 1942.

VII. Schlußbetrachtung.

Epstein, Virch. Arch. 273, 1929. *Piechl*, Wien. Arch. inn. Med. 35, 1941; Ztschr. klin. Med. 1942, H. 6; 1943, H. 6.

Einleitung.

Immer mehr hat sich die moderne klinische Diagnostik auf die Befunde, die der Blutforschung verdankt werden, begründet. Eine Reihe von Krankheitsbildern sind vorwiegend oder manche ausschließlich durch das Ergebnis der quantitativen und qualitativen Blutuntersuchung zu erkennen. Die fortschreitende Entwicklung der Untersuchungsmethoden hat bereits viele Irrtümer geklärt, und doch bestehen auch heute noch unter den einzelnen Forschern

grundlegende Meinungsverschiedenheiten. Theorie steht gegen Theorie, für alle sprechen eine Reihe von Forschungsergebnissen und mit ebenso vielen werden sie bestritten. Da aber die Klärung aller dieser schwebenden Fragen nicht nur ein rein theoretisches Interesse hat, sondern sich weitgehend im diagnostischen Wert der Ergebnisse vieler Untersuchungsmethoden auswirkt, ist es begründet, an eines dieser noch nicht klargestellten Probleme heranzugehen.

Es ist dies eines der ältesten, bestimmt aber das umstrittenste der morphologischen Hämatologie, das *Monocytenproblem*. Da es aus der Lektüre einer der vielen Arbeiten über dieses Gebiet nur schwer gelingt, einen Überblick zu gewinnen, und da auch die meisten monographischen Veröffentlichungen durchwegs der gegensätzlichen Meinung zu wenig gerecht werden, soll hier versucht werden, alles Wesentliche, was sich im Laufe der Jahre über diese Fragen angesammelt hat, zusammenzutragen. Jede der Theorien soll in ihrem Pro und Kontra gebracht werden, um so auch dem, der sich vielleicht nur wenig mit diesen Fragen beschäftigt hat und der durch die Lektüre gegensätzlicher Veröffentlichungen nur noch mehr verwirrt wird, einen umfassenden Einblick zu geben. Es können nicht alle die unzähligen Veröffentlichungen der Weltliteratur berührt werden, doch soll zuerst an Hand eines geschichtlichen Überblickes — denn nur so kann der heutige Stand dieses Problems verstanden werden —, die Entwicklung gezeigt werden, die diese Frage besonders in den letzten 40 Jahren genommen hat. Die Physiologie und Pathologie der Monocyten bedarf ebenfalls einer Zusammenstellung, denn eine Reihe der noch jetzt vertretenen Theorien über die Abstammung der Monocyten und damit letzten Endes über die Wirkungsweise der einzelnen Blutsysteme begründet sich auf die Befunde, die an gesunden und kranken Untersuchungsmaterial gewonnen wurden.

Es ist nun unmöglich, bei einer solchen Zusammenstellung seine eigene Einstellung zu diesen Fragen zu unterdrücken und nur die differierenden Meinungen der anderen zu schildern; dies ist auch nicht der Zweck dieser Veröffentlichung; eine kritische Betrachtung aller Ansichten und ein Herausschälen der wichtigsten Momente kann nur klärend in diesem Fragenkomplex wirken, nur darf — wie es bei den meisten Arbeiten über dieses Gebiet der Fall ist — nicht der die eigene Meinung stützende Befund allein gebracht werden, es muß jeder mit allen seinen Argumenten zur Sprache kommen.

Wenn auch mit dieser Zusammenstellung nicht eine entgeltige Lösung der schwebenden Fragen erwirkt werden kann, so wird doch der große und unübersichtliche Stoff den, der sich dafür interessiert, in kurzer Zeit über die herrschenden Meinungen und über die daraus für die praktische Nutzenanwendung zu ziehenden Schlüsse unterrichten können.

I. Geschichte der Monocyten.

Nach der Erfindung des Mikroskopes Ende des 17. Jahrhunderts durch *Leuwenhoek* wurden zum erstenmal im Blut die geformten Elemente gesehen und so auch die weißen Blutkörperchen entdeckt. Mitte des 18. Jahrhunderts schrieb *Thomas Schwenk* die erste Monographie des Blutes. Der Titel seines Werkes „*Haematologia*“ verlieh diesem jungen Forschungszweig seinen späteren Namen. Die ersten Beobachtungen, an ungefärbten Präparaten vorgenommen, ließen

zunächst keine Unterscheidung der weißen Blutkörperchen zu, daher wurden sie mit den Lymphkörperchen des Chylus identifiziert (*Koelliker* 1867). *Virchow* ahnte als erster die Wichtigkeit der weißen Blutkörperchen, er unterschied auch bereits auf Grund morphologischer Untersuchungen zwei Gruppen; die Leukocyten und die Lymphocyten. *Schultze* traf Unterscheidungen auf Grund der verschiedenen Kerngestalt. *Ehrlichs* farbenanalytische Studien schufen dann die Grundlage für genauere Untersuchungen. Die von *Pappenheim* eingeführte Panchromfärbung, nach der noch heute gearbeitet wird, ermöglicht es endlich, auch die feinere Struktur von Kern und Protoplasma zu beurteilen.

Durch die neue Untersuchungsmethodik wurden die Verschiedenheiten der weißen Blutkörperchen klargestellt. Nun erhob sich die Frage nach ihren gegenseitigen Beziehungen, nach ihrer Abstammung und ihrer Entwicklung. Die Monocyten waren von jeher die Zellart, die sowohl ihren morphologischen Eigenarten als auch ihrem klinischen Verhalten nach am schwersten in eine der zahlreichen Theorien einzuordnen waren. Sie sind bis heute der umstrittenste Punkt in der morphologischen Hämatologie geblieben.

Drei prinzipiell verschiedene Richtungen wurden im Laufe der Jahre entwickelt. Zwischen ihnen steht eine Reihe von Forschern, die einen vermittelnden Standpunkt einnahmen. Es ist nicht möglich, die Entwicklung dieser drei Hauptrichtungen nebeneinander zu schildern, aus Gründen der Übersichtlichkeit soll jede getrennt in ihren Wandlungen durch die Jahre verfolgt werden. So zeigt sich am besten der Einfluß der jeweiligen Forschungsergebnisse und das Echo, daß sie aus diesem und jenen Lager hervorriefen.

1. Unitarismus.

Schon vor den grundlegenden Einführungen *Ehrlichs*, Gestalt und Struktur der Zelle durch Färbung sichtbar zu machen, hat *Virchow* (1848) seine Einteilung der weißen Blutkörperchen getroffen und damit die unitaristische Lehre begründet. Er nimmt keine genetischen Unterschiede der morphologisch verschiedenen Elemente an, sondern hielt das Medium für ausschlaggebend für Struktur und Gestalt der Blutzellen. So gelangen die festen Zellen der Lymphdrüsen durch Freiwerden in die Lymphbahnen und werden unter Veränderung ihrer Struktur zu Lymphkörperchen (Beutzelzellen). Eine weitere Veränderung tritt ein, wenn sich diese Lymphkörperchen zu Leukocyten verwandeln, die großen Mononukleären sind ein Zwischenprodukt zwischen Lymphkörperchen und Leukocyt.

Arnold, *Plehn* (z. n. *Hynek*) und besonders *Grawitz* (1911), die diese Lehre weiter ausbauten, nahmen ein ubiquitäres, hämopöisches Gewebe an, in dem die Lymphocyten als erste Zellform entstehen, die sich dann im strömenden Blut weiter zu Mononukleären, Übergangszellen und endlich polymorphkernigen Leukocyten entwickeln. Dieser Auffassung, daß der Lymphocyt die Stammzelle der anderen weißen Blutkörperchen und die Mononukleären als Übergangsstadien zwischen Lymphocyt und Leukocyt zu werten seien, schlossen sich weitere Forscher wie *Löwit* (1907), *Benda* (1896), *Limbeck* (1892) an. Nach ihrer Meinung sind die polymorphkernigen Leukocyten die endentwickelte Zellform. *Lindberg* (1911) allerdings glaubt nur unter pathologischen Bedingungen an eine Umwand-

lung der bereits im Blut kreisenden Lymphocyten und Mononukleären in polymorphkernige Leukocyten. *Uskow* (1890) hält die Mononukleären für die reife Zellform, die polymorphkernigen Leukocyten aber für bereits überalterte Zellen. Auch *Arneth* (1920) faßt heute noch die Mononukleären als zum lymphatischen System gehörig auf, in welchem sie einer höheren Größenordnung angehören. *George* (1908) läßt die Mononukleären aus Lymphocyten entstehen, bestreitet aber ihre Weiterentwicklung zu Leukocyten. *Gulland* (1906) stellt im normalem Blut Mononukleäre, Übergangsformen und Lymphocyten als eine Zellart den drei Sorten der Granulocyten gegenüber. *Raskin* (1910) hält auf Grund einer Spezialfärbung zumindest die Übergangsformen für Abkömmlinge der Lymphocyten.

Weidenreich (1911) lehrt, daß das Bindegewebe überall blutbildend sein kann. Die so entstehende ubiquitäre Keimzentrumszelle sei lymphatisch orientiert, sie umfaßt sämtliche Stammzellen und ist morphologisch auch weitgehend mit dem großen Mononukleären identisch. Daraus entwickeln sich dann die einzelnen Blutzellen. Die im Blut vorkommenden Mononukleären bedeuten nur einen reversiblen temporären „splenocytären“ Habitus der normalen Lymphocyten. Er begründet diese genetische Identität mit dem Befund zahlreicher Mononukleärer in der Lymphde des Ductus thoracicus. *Lejeune* (1915) bestreitet auf Grund von Kontrolluntersuchungen diese Befunde, ebenso *Dixon* (1913).

Maximow (1906—1929), als einer der bedeutendsten Vertreter der unitaristischen Lehre hält auf Grund seiner embryologischen Studien die Lymphocyten für die ersten Blutelemente, die bereits im Dottersack entstehen und als histiocytäre Wanderzellen dann im Fötus die Grundlage der Hämopoese bilden. So entstehen diese Lymphocyten teils aus Gefäßendo- oder epithelien, später verwandeln sich z. B. in der Leber die zwischen Leber- und Gefäßzellen liegenden Mesenchymzellen in große Lymphocyten, aus denen dann erst die weiteren Blutzellen gebildet werden. Auch im Knochenmark komme die Blutbildung so zustande, das gleiche gelte für die Lymphknoten, aus denen ebenfalls letzten Endes Leukocyten und Erythrocyten entstehen könnten (*Lang* [1928] bildet sogar so entstandene Megakaryocyten ab). Dem gegenüber stehen die embryologischen Forschungsergebnisse *Naegelis* (1931) und *Knolls* (1930) die darauf hinweisen, daß die Lymphocyten erst lang nach den myeloischen Zellen gefunden werden und *Maximows* Lymphocyten für Myeloblasten halten. Die von den Dualisten so sehr hervorgehobenen morphologischen Unterschiede der einzelnen ungranulierten Zellen finden bei ihm wenig Bedeutung, er hält sie nur für einen Ausdruck verschiedenen Funktionszustandes. Einen weiteren Beweis erblickt *Maximow* in seinen Züchtungsversuchen. Dort sah er, daß sich die kleinen Lymphocyten zuerst in größere und dann über ein monocytäres Stadium zu Polyblasten und endlich zu Fibroblasten umwandeln. Er faßt also alle die Zellen, die unter dem Namen Myeloblast, Lymphoblast usw. geführt werden, unter dem Namen großer Lymphocyt zusammen, ein Begriff, der sich, was die Stammzellen anlangt, annähernd mit der Myelogenie *Kleins* oder der Hämogenie *Molliers* deckt. Auch beim Erwachsenen entstehen demnach aus den Mesenchymzellen nur solche große Lymphocyten, die im lymphadenoiden Gewebe unter normalen Bedingungen nur weiter Lymphocyten bilden. In anderen Geweben könnten sie aber, ebenso wie die dahin gewanderten kleinen Lymphocyten —

und das ist die den Unitarismus kennzeichnende Behauptung —, sich zuerst in große zurückverwandeln, durch Granulabildung zu Myelocyten und durch Granulabildung zu Myelocyten und durch Hämoglobinaufnahme zu Erythroblasten werden, wie er dies selbst in der Meerschweinchenniere beobachtet habe. Die Mononukleären reiht er als ungranulierte Zellen in sein Schema ein und läßt sie, wie die Übergangsformen, aus den Lymphocyten entstehen. Seiner Meinung schließt sich *Tschaschin* (1913) an. Nach *Hirschberg* (1911) stammen die Monocyten aus allen Blutbildungsstätten, sind aber nicht weiter entwicklungsfähig, er lehnt also ein Übergehen in Neutrophile ab. Trotzdem sind die Lymphocyten und die Monocyten engstens verwandt, da sie schon bei niedrigen Tierarten als tiefstehendste und konstanteste Blutelemente mit gleichen morphologischen Eigenschaften zu finden sind.

Pappenheims (1905—1918) „modifizierter Unitarismus“ lehrt, daß sich Leukocyten und Lymphocyten, wobei auch die letzteren als ausdifferenzierte Zellen angesehen werden, aus einer ungranulierten Zelle, dem Lymphoidocyt entstehen. Bei seinen oft wechselnden Theorien finden wir den Lymphoidocyt einmal mit dem *Naegelischen* Myeloblasten identifiziert, dann wieder auch diesem übergeordnet und *Marchands* Klastmatocyten, einer retikuloendothelialen Zellform gleichgestellt. Die Monocyten, ein Name, der von *Pappenheim* eingeführt wurde, leitet er einmal direkt als Altersform von den Lymphoidocyt ab, dann sind sie wieder lymphogener Herkunft, oder, unter pathologischen Bedingungen von dem Myelocyten stammend. Monocyt wäre somit kein genetisch einheitlicher Begriff, sondern ein morphologisches Zustandsbild. Seiner Ansicht haben sich seinerzeit viele Forscher angeschlossen wie *Paremusoff* (1911), *Coie* (1910). (*Pappenheims* Splenocyten siehe unter Trialismus.)

Decastello und *Krjukoff* (1905) kommen auf Grund ihrer Studien über den Kernbau zu dem Ergebnis, daß Monocyten und Lymphocyten in eine Gruppe gehören.

Bergel (1921) hält die Monocyten nur für einen Funktionszustand der kleinen, die Ruheform darstellenden Lymphocyten. Die Übergangsformen seien, wie jede Kernveränderung, der Ausdruck lebhafter Zelltätigkeit.

Nachdem *Wolff* und *Michaelis* (1902) zuerst in den Lymphocyten und dann später in den Monocyten die Azurgranulation entdeckt und aus diesem Grund diese beiden Zellarten gleichgestellt hatten, schlossen sich die meisten Forscher, wie *Grawitz* (1911), *Kardos* (1911), *Hammerschlag* (1922), *Bergel* (1921), *Arneith* (1920), *Lindberg* (1911) und mit Vorbehalt *Benjamin* (1909) diesen Gründen an und hielten im Gegensatz zu anderen Autoren, wie *Ferrata* (1912), der sie als Unterscheidungsmerkmal gegen myeloische Zellen gewertet wissen will, eine Umwandlung der Azurgranulation in neutrophile im Sinne ihrer Lehre für gegeben. *Pappenheim* glaubt mit vielen anderen, daß die Azurgranulation keine echte Spezialgranulation, sondern nur ein Ausdruck eines Funktionszustandes sei.

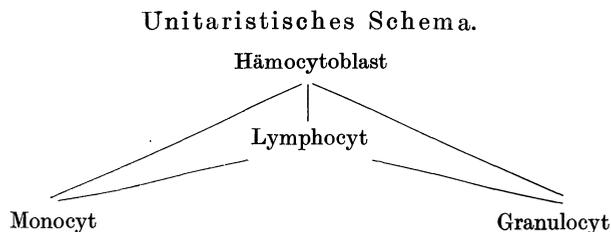
Die unitaristische Stammzelle, der Lymphocyt *Maximows* wurde später schon von diesem und dann von den Anhängern seiner Lehre, wie *Borst* (z. n. Bloom), *Downey* (1938), *Bloom* (1928), *Lang* (1932), Hämocytoblast genannt. *Schilling* (1938) faßte dies als Zugeständnis an den Trialismus auf, doch *Bloom*, der Hauptvertreter des heutigen Unitarismus hat in vielen Veröffentlichungen die streng monophyletische Auffassung weitervertreten und auch zu den neuen

Forschungsmethoden, wie Speicherungsversuchen Stellung genommen. Er sagt, man müsse streng zwischen Monocyten und Makrophagen unterscheiden, nur die letzteren stammen aus dem Retikuloendothel und speichern, die Monocyten nie. Er bestreitet die Befunde der Trialisten, die Übergänge von der fixen Mesenchymzelle zum Monocyten gesehen haben wollen. Auch *Langs* Speicherungsversuche, auf Grund deren dieser Anhänger der unitaristischen Lehre eine teilweise Abstammung der Monocyten aus Uferzellen der Milz zugibt, lehnt er ab und bezweifelt die Aufnahme zumindest mancher Speicherungsstoffe nur durch histiozytäre Elemente. Als weiteren Beweis führt er die Infektionsversuche mit Bakterium monocytogenes an, bei denen sich klar der Übergang der Lymphocyten zu Monocyten zeigte, wie auch die Supravitalfärbung bewies. *Cattaneo* (1931) bezeichnet die von *Bloom* beschriebenen Zellen nicht als lymphatische Elemente und lehnt, ebenso wie in anderem Zusammenhang *Aschoff* (1938) einen Übergang von Lymphocyten in Monocyten ab. Auch die Züchtungsversuche in vitro ergaben nach *Blooms* Bericht die Bildung von Monocyten aus Lymphocyten; diese Versuche wiederum werden von Forschern anderer Richtung, wie *Volterra* (1930), *Holler* (1923) als nicht beweisend abgelehnt.

Der Vollständigkeit wegen sei noch die Ansicht *Feuillies* (1929) angeführt, der eine lymphoide Zelle als Vorstufe der Myeloblasten, Lymphblasten und Monoblasten aus dem überall im Körper verteiltem Bindegewebe entstehen läßt und die hämopoetischen Organe als Abbaustätten der Blutkörperchen ansieht. Er nennt dies „L'unicisme integral“.

Der heutige Unitarismus zählt zu seinen Anhängern nur mehr einen Teil der pathologischen Anatomen, von den Klinikern wird er fast durchwegs abgelehnt, in seiner derzeitigen Fassung ist er kurz, wie folgt, zu definieren.

Aus der blutbildungsbereiten Mesenchymzelle entsteht als erste Form eine lymphatische Zelle, der Hämozytoblast, der sich in den einzelnen hämopoetischen Organen weiter entwickelt. Aus ihm bildet sich im Knochenmark der Myelocyt und weiter der polymorphkernige Leucocyt. Im lymphatischen Gewebe werden die Blutlymphocyten gebildet, die ihrerseits wieder die Möglichkeit be-



sitzen, sich rückzuentwickeln. Die Monocyten sind ebenfalls Abkömmlinge des Hämozytoblasten. Ihre Umwandlung geht in den Kapillaren der Milz und Leber im langsam strömendem Blut vor sich. In den Monocyten erleiden die Entwicklungspotenzen der Hämozytoblasten eine Einschränkung, da die Monocyten selbst keiner weiteren Blutbildung mehr fähig sind. Sie sind von den aus dem Retikuloendothel ausgeschwemmten Bluthistiocyten scharf zu unterscheiden, während eine morphologische Trennung der Vorstufen der Monocyten gegen die Lymphocyten nicht durchführbar sei. Es gibt demnach im strömendem Blut, außer reifen,

bereits ausdifferenzierten Zellen, noch solche, die einer weiteren Entwicklung zu allen anderen Blutzellen fähig sind, die Lymphocyten. Die unitaristische Lehre wird hauptsächlich durch die Ergebnisse der Züchtungsversuche gestützt, angewendet werden vorwiegend histologische Untersuchungsmethoden (siehe Schlußbetrachtung).

2. Dualismus.

Als Begründer der dualistischen Lehre ist *Ehrlich* (1891) aufzufassen, der auf Grund seiner farbenanalytischen Studien zu neuen Ergebnissen der Morphologie gelangte. In seinem Werk „Die Anämie“ trifft er die Einteilung in granulierte und ungranulierte Leukocyten und fordert die scharfe Trennung dieser Zellarten. Die großen Mononukleären scheidet er aus morphologischen Gründen von den Lymphocyten; die Übergangsformen (diese beiden Zellen wurden später als ihr Zusammenhang entdeckt wurde, von *Pappenheim* als Monocyten zusammengefaßt) rechnet er zur granulierten Reihe. Seiner Auffassung, daß die Zellen des peripheren Blutes ausgereifte, keiner weiteren Entwicklung mehr fähige Zellen sind, wurde er insofern untreu, als er aus den Übergangsformen polynukleäre Leukocyten entstehen ließ. An dieser Inkonsequenz haben auch die Gegner seiner Lehre immer wieder angesetzt. Die Entstehung dieser Zellen verlegt er, wie die aller granulierten, in das Knochenmark und in die Milz, die er als myeloisches Organ ansieht. Gleicher Meinung ist *Rubinstein* (1900), der die Mononukleären für vorzeitig aus dem Knochenmark ausgetretene myeloische Vorstufen der Polynukleären hält, die erst im kreisenden Blut ihre weitere Entwicklung erfahren. Auch *Sternberg* (1912), der zu den Mononukleären auch die großen Lymphocyten rechnet und sie mit den Übergangsformen zusammen in eine von Keimzentrumszellen abzuleitende Gruppe einerseits, hält sie für Vorstufen der Polynukleären, da er besonders in den Übergangsformen neutrophile Granula findet.

Schridde (1907) tritt ebenfalls, auf Grund seiner embryologischen Studien, streng für die Trennung myelischer und lymphatischer Zellen ein. Er fand, daß myeloisches und lymphatisches Gewebe sich vollkommen selbstständig entwickeln, das myeloische ist das ontogenetisch ältere. Schon in den ersten Monaten bilden sich in der Leber um die Kapillaren Zellhaufen, die sich dann zu Erythroblasten, Myeloblasten und Riesenzellen ausdifferenzieren. Vom dritten Monat an besteht die gleiche Blutbildung im Knochenmark, während die Bildung des lymphatischen Gewebes erst im sechsten Monat im Zusammenhang mit den Lymphgefäßen vor sich geht. Diese Befunde wurden später von *Naegeli* (1923), *Knoll* (1930) bestätigt, die die großen Lymphocyten, die *Maximow* bei seinen Untersuchungen fand, als Myeloblasten erkannten. Als weiteres Unterscheidungsmerkmal gibt *Schridde* die *Altmann-Schriddesche* Körnelung an, die nur den Lymphocyten zukomme. *Pappenheim* (1913), *Klein* (1914) wiesen diese fuchsinophilen Granula aber nicht nur im perinukleären Hof der lymphatischen Zellen, sondern auch im Myeloblasten nach und *Maximow* zeigt sie in den verschiedensten Arten von Zellen. *Benda* identifiziert sie mit seinen Mitochondrien, später wurden sie als Ausdruck eines besonderen Funktionszustandes gewertet.

Naegeli (1909) hat die dualistische Lehre ausgebaut, er hat den Begriff des Myeloblasten aufgestellt, von dem er einerseits die weiteren Formen der gra-

nulocytären Reihe ableitet, andererseits nimmt er auch den Myeloblasten als Vorform der Monocyten an. Er und andere Forscher haben damit entgegen der Anschauung *Ehrlichs* diese Zellart als differenzierte Zellen den anderen weißen Blutkörperchen zur Seite gestellt. Auch *Türk* (1905) leitete die Monocyten als ausgereifte Zellform von den großen ungranulierten myeloischen Leukocyten ab, gab ihnen aber innerhalb des myeloischen Systems eine gewisse Selbständigkeit. *Jagic* (1909) hält sie zuerst wegen der Ähnlichkeit ihres Kerns mit dem der Myelocyten für denegerierte Abkömmlinge dieser Zellen, die es nicht bis zur normalen Ausreifung (Polynukleäre) gebracht haben, nimmt aber später ebenfalls eine Entstehung aus Myeloblasten an. *Ferrata* (1907) glaubte zunächst die Übergangsformen seien zugrunde gegangene Elemente, da er in ihnen die sogenannten plasmosomischen Körperchen fand — mit Vitalfärbung als basophile Körper darstellbar. Auch *Ziegler* (1908) leitet die Monocyten vom Myeloblasten ab, als deren undifferenzierte Altersform er sie ansieht, die aber immer noch im Bedarfsfalle in der Lage wären sich durch Granulabildung in Myelocyten zu verwandeln. Auch *Klein* (1910) hält sie für Altersformen der Myeloblasten, die Übergangsformen stellen noch mehr gealterte Myeloblasten dar. Alle Übergangsformen vom Myeloblasten bis zur Übergangszelle kämen normalerweise im Blut vor. Mit dieser Anschauung, daß gealterte Stammzellen im normalen Blut erscheinen könnten, haben die modernen Vertreter des Dualismus gebrochen, sie erkennen nur ausdifferenzierte Zellen im normalen Blut an.

Die Entstehung granulierter Elemente aus ungranulierten Vorstufen, die *Hirschfeld* (1898) bereits angenommen hatte, war durch *Naegelis* Beobachtungen sichergestellt, doch schafften die Angaben von *Michaelis* und *Wolff*, die mit einer neuen unserer heutigen Giemsa ähnlichen Färbung in Lymphocyten, die bis jetzt als granulafrei galten und ebenso in Mononukleären und Übergangsformen Azurgranula fanden, neue Verwirrung. Die Unitarier nahmen diese Beobachtung rasch als wesentliche Stütze für ihre Anschauung auf. Auch jene Dualisten, die bei sonst strenger Trennung des myeloischen und lymphatischen Systems, die Monocyten den Lymphocyten zuzählten, stimmten ebenfalls für die Wesensgleichheit dieser Azurgranulation in Monocyten und in Lymphocyten. So *Helly* (1906), der die ersteren schon früher als leukocytoide Lymphocyten zur lymphatischen Reihe zählte und ihren Ursprung in die Milz legte. Auch *Benjamin* (1909) hält die Azurgranulation für eine echte Spezialgranulation. Die Dualisten erklärten die Azurgranulation zunächst nicht als morphologisches Kriterium einer Zelle, sondern hielten sie für den Ausdruck eines Funktionszustandes des Plasmas, der in verschiedenen Zellen der gleiche sein könne (*Ehrlich*, *Schleip* (1907), *Herz*, *Levaditi* (1909), *Naegeli*, *Türk*). *Ferrata* fand auch in den Myeloblasten Azurgranulation, die allerdings von der der Lymphocyten zu unterscheiden war. Sie bezeichneten die Monocytengranulation als neutrophil, oder als deren Vorstufe oder als rudimentär neutrophile Granulation.

Pappenheim (1905—1917), der in einer seiner vielen Theorien, für einen Teil der Monocyten, die er allerdings als blutpathologisch bezeichnet, eine myeloische Genese annimmt, hat das Verdienst die Monocytengranulation, entgegen der Auffassung der Dualisten, als eigene nur dieser Zellart zukommende Granulation erkannt zu haben. Er fand bei Tieren ohne Spezialgranulation in Monocyten dieselbe Granula, wie beim Menschen, Befunde, die später durch die Unter-

suchungen *Hynes* (1912) bestätigt wurden. Dieser Anschauung haben sich dann die Dualisten angeschlossen und haben die Granulation zwar als myeloisch, aber für die Monocyten eigen erklärt und von der neutrophilen unterschieden.

Ein weiteres Argument für die myeloische Ableitung der Monocyten war die Oxydasereaktion, die die Vertreter der dualistischen Lehre bei allen myeloischen Zellen als ständig positiv bezeichneten. Da sie an die Granula gebunden sei, komme sie bei allen granulatragenden Zellen vor, bei Myeloblasten könne sie vorkommen und sei dann ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegen andere Stammformen (*Hatiegan* [1913] und viele). Besonders die Trialisten, die den Monocyten eine negative oder zumindest nur durch äußere Faktoren schwach positive Oxydasereaktion zuschreiben, haben dies als schwerwiegenden Unterschied gegen die anderen myeloischen Zellen hervorgehoben (*Schilling* [1909–1937], *Wollenberg* [1928] usw.). Der wechselnde Befund von positivem und negativem Ausfall der Oxydasereaktion in Myeloblasten und auch in Monocyten wurde durch viele spätere Untersuchungen bestätigt und verschiedentlich erklärt. Heute gilt der negative Ausfall dieser Reaktion nicht mehr als absolutes Unterscheidungsmerkmal, wohl aber der positive, insofern er stark ist.

Alder (1922) beobachtet ebenfalls Übergänge von Myeloblasten zu Monocyten und stützt die Lehre der myeloischen Abstammung noch durch klinische Beobachtungen. So sah er bei regeneratoischen Anämien und anderen Krankheitsbildern, die mit erhöhter Knochenmarkstätigkeit einhergehen, ein verstärktes Auftreten von Monocyten, außerdem waren junge Formen, die an ihrer Kernstruktur und an der erhöhten Basophilie ihres Plasmas erkenntlich waren, im Blut erschienen. *Naegeli* betont ebenfalls das Parallelgehen der Monocyten und Granulocyten bei gewissen Krankheitsbildern und führt besonders die Monocytenverminderung bei perniziöser Anämie an.

Auch bei Monocytenleukämien, soweit sie mit einer Hyperplasie des myeloischen Gewebes einhergingen und im Blut neben reifen und jungen Monocyten auch unreife granulocytäre Elemente bis zum Myeloblasten aufwiesen, wurden von den Vertretern des Dualismus weitere Beweise für die Abstammung der Monocyten aus Myeloblasten gefunden. Die später in solchen Fällen meist vorgenommenen Markpunktionen zeigten ebenfalls Übergangsbilder zwischen diesen beiden Zellarten. So beschreibt *Hittmair* (1922) als erster die Zwischenformen zwischen Myeloblasten und Monocyten, die er Promonocyten nennt und damit als Abkömmlinge des Myeloblasten auf gleiche Höhe stellt wie die Promyeloocyten. Dieselben Zellen wurden später von anderen Dualisten (*Alder*), die sie ebenfalls für weitere Entwicklungsstufen der Myeloblasten hielten, Monoblasten genannt und dadurch Verwirrung geschaffen, da der Begriff . . . blast bei den weißen Blutkörperchen nur für Stammformen gebraucht wird und dieser Entwicklungsstufe nicht mehr zukommt; außerdem sind Verwechslungen mit dem Monoblastenbegriff der Trialisten gegeben.

Krjukoff (1925) findet bei Monocytenleukämien ebenfalls Übergänge vom „Lymphocysten myeloischer Natur“, der dem Myeloblasten entspricht. Da er auch in der Milz solche Formen findet, zieht er auch eine Entstehung aus lymphatischen Lymphocysten im Sinne *Pappenheims* in Betracht. Auch *Pirchan* (1923) tritt an Hand seiner Befunde bei Monocytenleukämie für eine myeloische Abstammung ein. Eine Reihe von weiteren Beobachtungen myeloischer Mono-

cytenleukämien unterstrich diese Befunde (*Schwarz* 1931). Die oft gleichzeitig vorkommenden monocytären retikuloendothelialen Formen wurden von den myeloischen Monocyten getrennt, ihnen wird retikuloendotheliale Genese zuerkannt (*Hittmair*, *Reversi* und *Salaris* [1937] usw.).

Momigliano-Lewi und *Penati* (1934) treten auf Grund ihrer experimentell erzeugten Monocytosen für eine myelogene Abstammung aus Hämocytoblasten (ein Begriff, der sich mit dem Myeloblasten deckt, oder ihm übergeordnet ist) ein, denn sie sahen bei Speicherungsversuchen wohl Histiocytosen, doch waren die begleitenden Monocytosen von einer Reizung des Knochenmarks abhängig, wiesolierte Monocytosen ohne Retikuloendothelhyperplasie ergeben haben. Nebenbei gäbe es noch Monocytoide, die aus Reticulumzellen kommen könnten, während Endothelzellen zu keiner weiteren Entwicklung mehr fähig seien. Der normale Monocyt des Blutes sei also ein myeloisches Element. Lymphatische Hämocytoblasten und Retikulumzellen könnten unter pathologischen Zuständen (Infektion mit Bakterium monocytogenes oder Reizung des R. E. S. durch Speicherung) Monocytoide bilden. *Volterra* (1930) führte die Monocytosen bei Speicherungsversuchen ebenfalls auf Knochenmarksreizung zurück, wie die begleitende Megakaryocytose und Thrombocytose zeigt und tritt für eine ungeteilte myeloische Abkunft der Monocyten ein; dafür spräche außer der positiven Oxydasereaktion das Parallelgehen von Monocytenzahl und Knochenmarksfunktion, der Übergang von Monocytenleukämie in eine myeloische Leukämie und die Anwesenheit von Monocyten im Knochenmark. Gegen lymphatische Abkunft zeuge das Fehlen von Monocyten in Lymphknoten.

Willi (1936) hält die Monocyten für Abkömmlinge von Paramyeloblasten, einer Zellart, die den basophilen, endotheloiden Reticulumzellen nahesteht und aus der sich, nach Durchlaufen eines oxydasenegativen Stadiums, normale Myeloblasten, Promyelocyten und auch Promonocyten entwickeln. Dies sei die Entstehung des myeloischen Monocyten, daneben anerkennt er noch eine andere Art, die mit dem myeloischen System nichts zu tun hat. Leukämien, bei denen außer Monocyten noch deren Vorformen auftreten, nennt er Paramyeloblastosen. Durch derartige Veränderungen feststehender Begriffe (Paramyeloblast-Myeloblast mit Parakern und nicht eine Vorstufe des Myeloblasten) wird in dies unübersichtliche Kapitel nur neue Verwirrung getragen.

Rohr (1936) hat bei seinen Beobachtungen bei Agranulocytose festgestellt, daß zwischen der bei dieser Krankheit oft vorkommenden Blutmonocytose und einem promyelocytären Mark innige Zusammenhänge bestehen, während, wie auch *Uehlinger* (1930) bestätigt, entgegen der Ansicht der Trialisten, keine Beziehungen zwischen Blutmonocytose und Hyperplasie des R.E.S. bestünden. So findet sich Monocytose ohne Reticuloendothelhyperplasie und umgekehrt. Die Monocyten leiten sich demnach von einer dem Promyelocyten oder dem Myeloblasten nahestehenden Form, dem Monoblasten ab. Der Einwand der Trialisten, daß das geringe Vorkommen der Monocyten im Mark gegen eine myeloische Genese spräche, widerlegt *Rohr* indem er die Monocyten als ausschwemmungsfähige Zellen bezeichnet und ihre Zahl der reifen Granulocyten im Mark parallelgehend findet, ihre Vorformen jedoch können leicht mit Promyelocyten verwechselt werden, was für eine nahe genetische Beziehung spricht. Eine solche Verwechslung zwischen Monocyten und ihren Vorformen einerseits und reti-

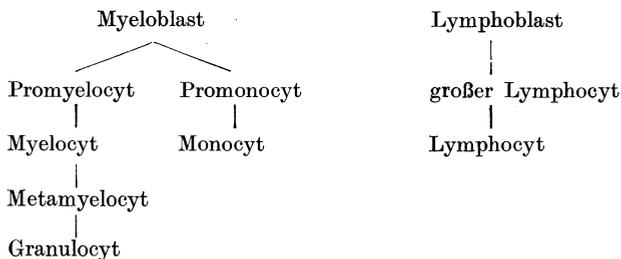
kuloendothelialen Zellen andererseits ist meist nicht gegeben, da die letzteren wohl monocytoides Aussehen haben können, ihnen aber immer noch deutliche retikuloendotheliale Eigenschaften anhaften, wie die Formen bei Endocarditis und bei den verschiedenen Speicherungsversuchen und Infektionskrankheiten zeigen. Sie seien blutpathologische Zellen, deren Auftreten immer mit einer Hyperplasie des R.E.S. verbunden sei.

Der heutige Dualismus. Der Dualismus, der seine strenge Teilung in zwei getrennte Blutsysteme hauptsächlich durch morphologische Unterscheidungsmerkmale und durch klinische Beobachtungen begründet, ist in seiner heutigen Fassung folgendermaßen kurz zu beschreiben.

Im postembryonalen Leben werden die weißen Blutkörperchen von zwei völlig getrennten Blutsystemen gebildet, die auch in ihren Bildungsstätten verschieden sind. 1. *Das myeloische System:* Ursprungsstätte ist das myeloische Gewebe. Hier ist die erste diesem System zuzuzählende Zelle der Myeloblast, aus dem sich über den Promyelocyten letzten Endes die blutreifen granulierten letzten Endes die blutreifen granulierten Zellen, die neutrophilen, eosinophilen und basophilen polymorphkernigen Leukocyten ableiten. Aus dem Myeloblasten entstehen aber auch über eine Zwischenform (besser Promonocyt als Monoblast genannt) die Monocyten. Es gibt auch Autoren, welche die Möglichkeit einer eigenen monocytären Stammzelle (Monoblast) neben dem Myeloblasten offen lassen, ohne daß sie die beiden Stammzellen sicher unterscheiden können (*Rohr*). 2. *Das lymphatische System:* Im lymphatischen Gewebe aller lymphoiden Organe, der Lymphdrüsen, Milz, Thymus und der Lymphfollikeln usw. bilden sich in den Keimzentren die Lymphoblasten, diese werden über die großen Lymphocyten zu den normalen kleinen Lymphocyten.

Die Zellen des normalen Blutes sind reife ausdifferenzierte Formen, die zu keiner weiteren Entwicklung mehr fähig sind. Ein Übergang der Zellen eines Systems in solche eines anderen ist während des ganzen Entwicklungsganges nicht möglich. Als Beweis für die Verschiedenheit dieser Zellgruppen gilt auch die Oxydasereaktion, deren ständig negatives Verhalten in lymphatischen Zellen Unterscheidungswert besitzt.

Dualistisches System.



Weiter wird der Dualismus auf embryologische Studien aufgebaut. *Naegeli* und *Knoll* haben, im Gegensatz zu *Maximow*, festgestellt, daß die ersten weißen Blutzellen myeloisch sind, auch Monocyten werden vor dem Auftreten der ersten Lymphocyten beobachtet. Die Befunde *Maximows* werden durch die unzureichende Methodik erklärt.

Im Gegensatz zu den Trialisten werden alle dem R.E.S. entstammenden Zellformen, die unter pathologischen Bedingungen im kreisenden Blut beobachtet werden können, nicht als Blutzellen angesehen, sondern als Fremdkörper gewertet. Es wird dem R.E.S. keine, auch nicht fakultative Blutzellbildung zuerkannt.

3. Trialismus.

Schon lange vor der Aufstellung des heute geltenden Begriffes — Trialismus —, gab es Autoren, die die großen Mononukleären und die Übergangsformen von Endothelzellen, oder Zellen, die später unter dem Begriff R.E.S. zusammengefaßt wurden, ableiteten.

Eine der ältesten Lehren, die heute nur mehr historisches Interesse hat, ist die Theorie *Patellas* (1908—1923). Er nahm an, daß die Endothelien der Blut- und Lymphbahnen, ebenso wie die Epithelien der Harnwege, mit der Zeit abgenützt und dann abgestoßen würden. In diesem Falle würden die abgeschilferten Endothelien im Blut erscheinen, dort degenerierten diese bereits toten Zellen weiter zu den jetzt als Monocyten bezeichneten Formen und durch weitere Kernpyknose entstünden die Zellen, die man allgemein als Lymphocyten bezeichnet. Diesen Namen lehnt er ab, da die „echten“ Lymphocyten seiner Ansicht nach nur ganz kurzlebige Abkömmlinge des Lymphadenoidgewebes seien, die nicht zu den echten Blutzellen gezählt werden dürften und schon bereits in der Lymphe des Ductus thoracicus zugrunde gingen. Durch weitere Histolyse komme es dann oft soweit, daß man von diesen zerfallenden Zellen nur mehr die freien Kerne im strömenden Blut sehe. Als Beweis für seine Ansicht führt er an, daß er im Ductus thoracicus und in der rechten Kammer weit mehr große Mononukleäre gefunden habe, da sie dort eben noch nicht bis zu Lymphocyten degeneriert seien. Die verschiedenen morphologischen Eigenarten der unter dem Begriff Mononukleäre und Übergangsformen zusammengefaßten Zellen, führt er auf die verschiedenen Stufen der Degeneration zurück, gemeinsam sei jedoch allen diesen Zellen zusammen mit den Endothelien die geringe Dichtigkeit des Plasmas. Die großen Mononukleären leiten sich von den jüngeren, die Übergangsformen von den älteren Endothelien ab. Bei Transsudaten sah er die Zellen der serösen Häute nach ihrer Loslösung die den Mononukleären eigene Form annehmen. Auch fand er an den Rändern der Zellen noch manchmal Reste der Kittsubstanz, die früher diese Endothelien zu Komplexen vereinigt hatte — er konnte dies mit Silbersalzfixierung nachweisen. *Patella* baute seine Theorie für die Klinik aus. Alle Zustände, die zu einer vermehrten Ablösung der Endothelien führen, sind von einer Monocytose und von einer späteren Lymphocytose gefolgt. So führe bereits Muskelmassage und Muskelkontraktur bei Chorea zu einer solchen vermehrten Monocytenauschwemmung. Auch die Monocytose und anschließende Lymphocytose bei Infektionskrankheiten finde ihre Erklärung in einer Schädigung der Gefäßendothelien. Eine bei solchen Krankheiten auftretende Lymphocytose gebe eine gute Prognose, weil die abgestoßenen Endothelien noch bis zu Lymphocyten ausdegenerieren könnten, was bei hoher Toxizität nicht mehr der Fall sei, denn da verfallen die ungleich mehr geschädigten Endothelien gleich nach ihrer Ablösung der Histolyse, so erklärt er die auf der Höhe des Krankheitsbildes fehlende Lymphocytose. In zahlreichen

Veröffentlichungen hat *Patella* seine Lehre vertreten, doch fand sie schon unter den Zeitgenossen, wie sein Vortrag in Berlin in der Gesellschaft für innere Medizin zeigt, keinen Anklang. Eine Besprechung seiner Theorie im einzelnen erübrigt sich, sie fällt mit dem Nachweis, daß Monocyten und Lymphocyten lebende Zellen sind, aber auch seine klinischen Untersuchungen wurden von verschiedenen Autoren widerlegt, so zeigte *Frumkin* (1911), daß *Patellas* Angaben einer auf Arteriosklerose begründeten Altersmonocytose nicht den Tatsachen entspräche. Es gebe auch bei anderen z. B. syphilitischen Gefäßschädigungen keine ständigen Monocytosen, ebenso stimme der geschilderte Zusammenhang mit den Lymphocyten nicht. *Frumkin* tritt auf Grund der selbständigen Reaktion der Monocyten dafür ein, daß sie einen eigenen Zellstrang darstellen.

Türk (1904) nahm zunächst die Entstehung der Monocyten aus einem selbständigen Leukocytenbildungssystem an, er verlegt den Entstehungsort in die Milz, wo dieses System noch beim Erwachsenen in rudimentärer Form die großen Mononukleären und die Übergangsformen, die Splenocyten, erzeuge. Später wandte er sich mehr dem Dualismus zu.

Benjamin (1909) fand beim Säugling die großen Mononukleären und die Übergangsformen viel zahlreicher, als beim Erwachsenen (15,4 : 2—6%). Daraus und aus der Beobachtung, daß bei gewissen Ernährungsstörungen Vorformen dieser Zellen auftreten, schließt er auf ein eigenes monocytäres System, das besonders beim Kleinkind noch voll ausgebildet sei. Er beschreibt diese Vorformen der Monocyten als myeloblastenähnliche, ungranulierte, basophile Zellen, die sich dann unter Bildung vorerst dunkler, dann violetter und später ausgesprochener Azurgranulation und unter Abnahme der Basophilie des Plasmas in die typischen Monocyten verwandeln. Die älteren azurgranulierten Lymphocyten schließt er in dieses System ein und nimmt, wie aus dem ähnlichen Verhalten der Lymphocyten zu schließen sei, eine nähere Verwandtschaft mit dem ungranulierten, dem lymphatischen und nicht mit dem granulocytären System an. Beim Erwachsenen könne die Monocytenbildung vielleicht anders vor sich gehen, doch sei es möglich, daß dieses fötale System im Bedarfsfalle (z. B. bei Schädlichkeiten) wieder aktiv werde.

Pappenheim (1913) hat unter seinen vielen Theorien auch eine, die er selbst als trialistisch bezeichnet, indem er Monocyten direkt von einer lymphoiden Stammzelle herleitet, ja sie als gemeinsame Stammzelle der Lympho- und Leukocyten selbst bezeichnet. Diese Urmonocyten kämen normalerweise ebenso wenig ins Blut, wie ihre direkten Abkömmlinge, die Splenocyten, die in der Milz als hämolytische Elemente sessil bleiben. Abkömmlinge dieser überall vorkommenden Urmonocyten wären dann Makrolympho- und Makroleukocyten, als deren Altersformen er blutpathologische Lympho- und Myelomonocyten annimmt, die allerdings auch wieder aus Splenocyten entstehen könnten. An anderer Stelle läßt er die normalen Blutmonocyten als erste Derivate aus den Klastocyten der Milchflecken entstehen oder aus mobilisierten Sinusendothelien. Er nennt die Histiocyten histiogene und die Monocyten hämatogene Makrophagen und nimmt nebenher noch Splenocyten als erythrolytische, myelopotente, lymphoide Elemente an. So wie *Pappenheim* jede der neu aufkommenden Theorien in eins seiner Blutenstehungssysteme einzureihen versuchte, hat er auch unter dem Einfluß des neu aufkommenden Trialismus mit der ihm eigenen unklaren Aus-

druckweise und verwirrenden Nomenklatur diese, seinen früheren Ansichten widersprechenden Aufstellungen herausgegeben.

Auch *Rieux* (1911) nimmt in einer seiner Arbeiten eine Selbständigkeit des monocytären Systems an, und zwar eine Entstehung aus Endothelien oder fixen Bindegewebszellen unbestimmter Lokalisation.

Verschiedene andere Forscher, die sonst ihren Anschauungen nach streng zu anderen Auffassungen neigen, wie *Marchand* (1901), *Weidenreich* (1908), *Dominici* (1894), nehmen zusammen mit anderen einkernigen Zellen auch für die Monocyten endotheliale Genese an.

Einen weiteren Auftrieb gaben dieser Richtung die Speicherungsversuche *Aschoffs* und *Kiyonos* (1913). Sie waren, wie später gezeigt wird, nicht die ersten, die sich mit derartigen Versuchen abgaben, doch waren gerade ihre Forschungsergebnisse und Folgerungen besonders weitreichend. Nach vitaler Lithionkarminspeicherung fanden sie gespeicherte Zellen im Blut, die sie, da sie oxydasen negativ waren, als nicht myeloisch erkannten. Ihre geringe Zahl im Ductus thoracicus ließ eine lymphatische Herkunft ausschließen. In größerer Zahl fanden sie sie im Venenblut der Milzvene und in dem der Venen der Extremitäten, ihr Vorkommen in den Arterien war selten. Die weitere histologische Untersuchung ergab, daß die Retikulumzellen der Milzpulpa und der Lymphdrüsen, ebenso wie die Retikuloendothelien aller blutbildenden Organe (Knochenmark, Leber, Milz und Lymphdrüsen) dieselben Eigenschaften hatten. So stellten sie zwischen Lympho- und Leukocyten eine dritte Zellart im Blut fest und nannten sie Endotheliocyten, oder wenn man die nahe Verwandtschaft dieser Zellen zu denen des Bindegewebes, den Klastocyten *Ranviers* und den adventitiellen Zellen *Marchands* berücksichtigt, Histiocyten. Sie nahmen an, daß diese Zellen in den Lungenkapillaren abfiltriert würden, da sie verhältnismäßig rasch aus dem peripheren Blut verschwinden. Sie forderten eine scharfe Trennung zwischen diesen Zellen und denen myeloischer und lymphatischer Genese, da sie hier niemals eine Speicherung gesehen hatten. *Ashoff* gibt an, daß diese Histiocyten morphologisch nicht von den Blutmonocyten zu trennen seien, trotzdem identifiziert er diese Begriffe nicht, da neben den farbstoffspeichernden Zellen noch andere nicht speichernde große Mononukleäre im Blut vorhanden waren. Die zahlreichen Versuche mit den verschiedensten Speicherungsverfahren, die z. B. *Goldmann* (1912), dann *Pappenheim* (1914) vornahm, zeigten keine gespeicherten Zellen im Blut. Auf Grund seiner weiteren Versuche hat dann *Kiyono* eine neue Einteilung getroffen, den Dualismus der Monocyten. Er sagte es gäbe 3 Arten, 1. farbstoffspeichernde, oxydasenegative Histiocyten, die von *Aschoff* und ihm entdeckten Zellen, deren Abkunft von Retikuloendothel sicherstehe, 2. nicht-speichernde, oxydasenegative Monocyten, für die myeloische Herkunft im Sinne des Dualismus anzunehmen sei und 3. oxydasenegative, nichtspeichernde Monocyten, für die eine lymphatische Genese wahrscheinlich sei (das waren offenbar Lymphoidocyten).

Mas y Magro (1936) hält demgegenüber auch histiocytäre Monocyten für oxydasen positiv.

Auch *Netoušek* (1915) trennt zwischen echten Blutmonocyten und *Aschoffs* Karminzellen, die er für passiv desquamierte Endothelien der Blut- und Lymphwege hält. Er hat im Tierversuch bei den verschiedensten Infektionen (Sta-

phylkokken, Di, Ty.) Endothelien im Blut gesehen, auch bei Cholera, Carcinom, Kinderanämien, Myelosen und Chlorosen. Wenn man diese auch meist gut von den normalen Blutmonocyten unterscheiden kann, so weisen doch manche Monocyten mit endotheloiden Eigenschaften auf nahe genetische Beziehung mit den Endothelien hin. Ähnlicher Ansicht ist *Křiženeky* (1917), der durch Ligaturversuche beim Frosch freie Endothelien zur Ausschwemmung bringen konnte. Mit der Spezialfärbung nach *Ruzicka* erkannte er einen Teil als tote Gebilde, doch hält er die Entstehung der Monocyten aus Endothelien für möglich. *Weil* (1920) und *Kraus* (1913) beobachteten bei manchen Krankheiten freie Endothelien im Blut, ohne weitere Folgerungen daraus zu ziehen. Später berichtete dann *Netoušek*, unter dem Einfluß der Dreiteilung der Monocyten und in Anlehnung an eine der Theorien *Pappenheims*, außer von Normalmonocyten, die retikuloendotheliale Herkunft seien, von pathologischen Myelo- und Lymphomonocyten. Die Myelomonocyten stellt er auf gleich Reifungsstufe mit den Promyeloocyten und läßt diese pathologischen Zellen sich unter Verschwinden der Azurgranulation und unter Bildung von spezifischen Granula eigentümlicherweise zu Metamyeloocyten, also zu normalen Zellen weiter entwickeln.

Schilling (1912—1937), der Begründer der modernen retikulären Lehre, der schon 1912 das Monocytensystem als selbständiges Blutsystem bezeichnet hat und damals als Stammzellen ubiquitäre Endothelzellen annahm, veröffentlichte wenig später zusammen mit *Reschad* (1913) den ersten Fall von Monocytenleukämie. Die histologischen Befunde, die unter anderem eine Hyperplasie des R.E.S. zeigten, stützten wesentlich seine Anschauung von der Selbständigkeit des Monocytensystems. Bei seinen späteren Forschungen fand er, daß bei Variola vera nur das R.E.S. mit Produktion jüngerer Zellen antwortet, die allerdings *Wollenberg* (1925) als atypische Formen bezeichnet. Bei Fällen von Endocarditis ulcerosa konnte er dann den Übergang von Endothelzellen bis zum typischen Blutmonocyt in lückenloser Reihe zeigen. Histologisch fand er dieselben Elemente in Leber, Milz und Knochenmark frei und im Verband z. B. als Kupffersche Sternzellen und erkannte sie als makrophage, proliferierende Retikuloendothelien; das lymphatische und myeloische System waren nie mitergriffen. Auf Grund dieser seiner Befunde und der Speicherungsversuche verschiedener Forscher nahm er das Retikuloendothel — ein von *Aschoff* aufgestellter Begriff — als Bildungsstätte aller, auch der im normalen Blut vorkommenden Monocyten an.

Schittenhelm und *Erhard* (1925) zeigten, daß entgegen den früheren Annahmen durch gesteigerte Speicherung (Doppelspeicherung mit Karmin und Tusche) gespeicherte Monocyten in der Peripherie erscheinen (bis zu 13% der Gesamtzahl der Monocyten), auch einige gespeicherte Endothelzellen wurden gefunden. Diese Forscher nahmen an, daß dadurch zumindestens für einen Teil der Blutmonocyten der Nachweis erbracht sei, daß sie vom R. E. S., und zwar von gewissen Endothelbezirken abstammen. Auch *Komiyo* (1928) fand bei gesteigerter Speicherung (mit Karmin, Tusche und Erythrocyten) außer einer Gesamtleukocytose und einer Monocytose, gespeicherte Monocyten und Erythrophagocytose im peripheren Blut. Seine Schlußfolgerungen sind die gleichen wie die *Schittenhelms* und *Erhards*. Anders *Büngeler* (1928), der auf Grund von Speicherung und späterer Eiweißinjektionen nur eine retikuloendotheliale Abkunft

annimmt. *Holler* (1923) erklärt den Befund, daß nur wenig gespeicherte Monocyten in der Peripherie gefunden werden, damit, daß diese Zellen bereits ihre Funktion erfüllt hätten und nicht nur in der Lunge abfiltriert, sondern auch in der Milz rasch abgebaut werden. Nach Adrenalininjektion hat er eine Ausschwemmung einer größeren Zahl solcher gespeicherter Zellen beobachtet. *Schilling* geht ebenfalls in seinen Folgerungen soweit, daß alle Monocyten retikuloendothelialer Abkunft seien und die verschiedentlich gespeicherten Zellen nur einen Funktionszustand retikuloendothelialer Elemente darstellen; die Makrophagie allein bedeute noch keinen Unterschied, außerdem würden die gespeicherten Monocyten in den inneren Organen abgesiebt werden, während die farbstofffreien, als funktionell noch nicht ausgenützte Zellen weiter im Blut zirkulieren. Eine Stütze seiner Annahme erblickt er unter anderem in den Befunden von *Mori* und *Zakai*, die in Venenthromben gespeicherte Monocyten nachweisen und dadurch das Kreisen gespeicherter Zellen im Blut unter Beweis stellten. *Simpson* (1922) zeigte durch doppelte Karminspeicherung Farbstoffaufnahme bei bisher ungespeicherten Zellen und glaubt dadurch und durch die parallelgehende Vermehrung der Monocyten und Makrophagen bei ihren Versuchen die Abkunft aus dem R.E.S. bewiesen. *Erhard* und *Garcia-Frias* (1928) beobachteten beim Meerschweinchen nach Injektion fremder Erythrocyten eine rasch einsetzende Phagocytose durch Kapillarendothelien in Leber, Milz und Lunge; dabei waren alle Übergänge bis zum Zerfallsprodukte enthaltenden Monocyten vorhanden. *Bloom* bestreitet dies und glaubt, daß es sich wohl nicht um Erythrophagocytose, sondern um Kurloff-Körper enthaltende Zellen gehandelt habe. *Silberberg* (1928) kommt ebenfalls auf Grund seiner Speicherungsversuche mit darauf folgenden Eiweißinjektionen zum Schluß, daß die Monocyten entweder direkte Abkömmlinge der Histiocyten oder freie ins Blut übergetretene Histiocyten selbst sind. Durch experimentelle Benzolagranulocytosen beim Kaninchen fand er bei Degenerationsanzeichen der Zellen des granulocytären Systems immer noch Monocyten im Blut. Das Histiocytengewebe war bei diesen seinen Versuchen nicht geschädigt, er will auch alle Übergänge von den histiocytären Zellen bis zu Monocyten gesehen haben. Dagegen stehen *Rohrs* Angaben, der bei Agranulocytose die periphere Monocytose unabhängig vom R.E.S. findet, wohl aber ein Parallelgehen mit unreifen — promyelocytär, myeloblastischem — Mark beobachtet hat. *Silberberg* nimmt im trialistischen Sinne drei getrennte Zellstränge an, die nicht ineinander übergehen können und auch nicht entgegen der Meinung anderer Trialisten (*Schilling*, *Wollenberg*) vikariierend für einander einspringen. Er sah nämlich bei seinen künstlichen Agranulocytosetieren bei sekundär gesetzter Infektion eine Reaktion des geschädigten Granulocytensystems. Seine Auffassung nennt er trialistisch überbrückten Unitarismus, Unitarismus darum, weil letzten Endes alle Zellen aus einer mesenchymalen Stammzelle kommen.

Von anderen Autoren, *Bittorf* (1920), *Hess* (1922), wurden wieder besonders die peripheren Endothelbezirke als Bildungsstätte der Monocyten angesehen, denn sie fanden bei Endocarditisfällen, bei denen bis zu 49% phagocytierende Endothelien und deren Abkömmlinge, die Monocyten im Blut auftraten, bei Drücken der Einstichstelle eine Vermehrung solcher Zellen. Da sie außerdem auf Adrenalininjektionen im Venenblut die Endothelien sahen, nahmen sie einen

peripheren Ursprung aus den Endothelien der Kapillaren an, zumindest für den Hauptteil der Monocyten. *Hess* wies auch eine gewisse Proliferation peripherer Endothelbezirke nach und glaubt, daß wegen der geschützten Lage in solchen Bezirken (z. B. Ohrläppchen) das Endothel reagieren könne. *Wollenberg* spricht sich gegen eine Entstehung aus peripheren Endothelien aus und führt das Fehlen einer Endotheliose und Monocytose bei anderen Gefäßwandschädigungen an, weiter das Vorkommen von Monocytosen (Malaria) ohne periphere Gefäßschädigung. Den Befund der Ohrblutmonocytose erklärt er durch schwer zu bestimmende endogene Faktoren, vielleicht auch durch psychische Alteration (Kapillarverengung). *Fontanas* (1926) Untersuchungen bei Endocarditis zeigten, nach mechanischer Reizung (Massage) der Blutentnahmestelle, besonders des Ohrläppchens, eine Vermehrung vorwiegend der endothelialen Formen. Er sieht dann fließende Übergänge von Endothelien bis zu den Monocyten, aber auch von Endothelien zu Lymphocyten. Dabei glaubt er an Abwehrmaßnahmen der Kapillaren und Präkapillaren gewisser Zonen. Bezüglich der Monocyten nimmt er außer einer myelogenen und einer retikuloendothelialen Abkunft darum noch eine vasoendotheliale an, auch glaubt er neben der normalen noch an eine vasale Abstammung der Lymphocyten.

Eine Reihe amerikanischer Forscher, so *Cunningham*, *Sabin* und *Doan* (1925) nehmen ebenfalls eine retikuloendotheliale Genese der Monocyten auf Grund ihrer Versuche an. Benützt wurde eine angeblich für Monocyten typische Supravitalfärbung mit Janusgrün und Neutralrot, bei der die Monocyten, außer den mit Janusgrün färbaren Chondriosomen, um die Kernsphäre in Rosettenform angeordnete Neutralrotkörner aufweisen. Sie beobachteten an ihren Versuchstieren (Tauben und Kaninchen), die sie nach längerem Aushungern wieder auffütterten, wie sich das leere Mark wieder in funktionstüchtiges zurückverwandelte. Sie sahen wie sich aus den Retikulumzellen indifferente Primitivzellen entwickelten, die sich dann über Prämyeloblasten in Myeloblasten umwandeln. Auch in der Milz finden sich solche Primitivzellen, die sich durch Vergrößerung ihres Protoplasmas und Umwandlung ihres runden Kernes in Bohnenform und durch exzentrische Lage desselben, später in normale Monocyten verwandeln. Dabei bilden sich zahlreiche Chondriosomen, die dann Körnerform annehmen, und außerdem die für die Monocyten angeblich typisch angeordneten Neutralrotkörner, die sich in Rosettenform anordnen, während sie sich bei anderen Zellen, z. B. bei Myelocyten zerstreuen. Ein Zwischenstadium zwischen Retikulumzelle und Monocyt, das sie Monoblast nennen, kann auch übersprungen werden. In Lymphknotenpunktaten fanden sie keine Monocytbildung. Die dort aufgefundenen Leukocyten geben keine Supravitalfärbung in dem Sinne, wie die Monocyten, sie zeigen nur eine reichliche Chondriosomenbildung und vereinzelte Neutralrotgranula. Ihrer Meinung nach wäre also folgendes Schema aufzustellen: Retikulumzelle-Primitivzelle, die noch nicht differenziert erscheint, aus ihr bereits drei differenzierte Zellformen 1. der Myeloblast, 2. Lymphoblast und 3. Monoblast. Aus diesen dann die weiteren, schließlich reifen Blutformen. Die Spezifität dieser Färbung wird von *Bloom* bestritten, der eine Unterscheidungsmöglichkeit von Vorformen und Stammzellen, wie Myeloblasten usw. mit dieser Methode in Abrede stellt und außerdem bei gewissen Tierarten in Lymphocyten und Monocyten die gleiche rosettenartige Anordnung von Neutralrotkörnern findet.

Cattaneo (1931) hatte mit Neurovaccin beim Kaninchen eine bis 45prozentige Monocytose meist reifer Monocyten erzeugt, nur wenige waren jung oder hatten endotheloide Eigenschaften. Da er außerdem eine Hyperplasie des R.E.S. sah, nimmt er eine Abstammung der Monocyten aus Zellen dieses Systems als wahrscheinlich, aber nicht als bewiesen an.

Toku Iwao (1939) und seine Mitarbeiter treten ebenfalls für eine Selbständigkeit des monocytären Systems, allerdings mehr innerhalb der Myelopoese, ein, dafür sprechen Monocytenleukämie und Monocytenangina und auch das getrennt biologische Verhalten der Monocyten bei Infektionskrankheiten. Die meist positive Oxydasereaktion dieser Zellen lasse allerdings mehr eine myelogene Abkunft zu, ebenso das Verhalten der embryonalen Monocytenbildung, die in der Leber parallel der der Erythrocyten und Leukocyten (i. e. Granulocyten) gehe und die Versuche *Kikuo Mimuras* (z. n. Toku Iwao), der beim Kaninchen experimentell Monocytenbildung im Knochenmark hervorrufen konnte.

Einen weiteren Beweis für die Selbständigkeit des Monocytensystems erblickt *Reitano* (1922) im zahlreichen Auftreten von Hämohistioblasten bei Monocytenleukämie, gibt aber selbst zu, daß solche Zellen auch bei myeloischen Leukämien vorkommen. Die Umwandlung von Hämohistioblasten sieht *Lambin* (1927) an Übergangsbildern bei seinen Versuchen. Durch Bleiazetatvergiftung war das myeloische Gewebe im Knochenmark zum Schwinden gebracht worden, während das R.E.S. hyperplastisch war.

Auch *Seemann* (1930) tritt für eine Abstammung der Monocyten aus dem R.E.S. ein. Neben Monocyten nimmt er unter normalen Zuständen — auch beim Menschen — noch Monocytoide an, die auch vermittels der Supravitalfärbung erkenntlich seien. Sie unterscheiden sich von den Lymphocyten durch reichlichere Neutralrotkörnerbildung, die aber nicht in Rosettenform angeordnet seien. Beide Zellarten, Monocyten und Monocytoide, stammen von ubiquitären Mesenchymzellen ab, Fibrocyten und Kapillarendothelien trennt er scharf von den Histiocyten und erklärt sie für bereits ausdifferenzierte Zellen.

Thaddea (siehe Bakalos und Thaddea 1940) hat in neuester Zeit ebenfalls im trialistischen Sinne an Hand eines Falles von Monocytenleukämie eine neue Einteilung getroffen. Er trennt den Myeloblasten und Promyelocyten vom granulocytären System und nimmt sie als Monoblast und Promonocyt nur für diese Reihe in Anspruch. Den Myelocyten stellt er als unreifste Zelle des granulocytären Systems auf gleicher Höhe mit seinem Monoblasten und dem Lymphoblasten, alle drei entwickeln sich aus ruhenden Mesenchymzellen. Er stützt diese Anschauung durch die Beobachtung von Übergangsformen aus dem Myeloblasten — seinem Monoblasten — zu Monocyten in Markpunktaten, ein Argument, das die dualistische Lehre schon lange für sich in Anspruch genommen hat. Weiter entspreche das seltene Vorkommen der Myeloblasten und Promyelocyten bei normalen Markausstrichen mehr der Zahl der Monocyten als der der reifen Formen der granulocytären Reihe, besonders eindeutig zeigen sich diese Befunde bei Agranulocytose. Das von den Dualisten als Stütze ihrer Ansicht oft beobachtete Umschlagen einer Monocytenleukämie in eine Myeloblastenleukämie deutet er ebenfalls als akutes Endstadium dieser Krankheit. Dabei übersieht er, daß durch diese seine Lehre das nachgewiesene Übergehen einer chronischen myeloischen Leukämie in eine akute und umgekehrt nur durch einen

unwahrscheinlichen Systemwechsel zu erklären wäre. Weiter spricht gegen seine Ansicht das von verschiedenen Autoren beobachtete gleichzeitige Vorkommen von Promyelocyten und Promonocyten gerade bei Monocytenleukämie, Zellen, die meist morphologisch gut zu trennen sind (auch eigene Beobachtung). Andererseits fehlen die Übergänge von der mesenchymalen Stammzelle zum Myelocyt, seiner jüngsten Zelle des granulocytären Systems. Neu erscheint an seiner Theorie nicht die Ableitung des Monocyten vom Myeloblasten, sondern lediglich die Abtrennung des Myeloblasten und Promyelocyten vom granulocytären System, die durch die wenigen gebrachten Gegenargumente bereits widerlegt scheint.

Der heutige Trialismus. Der Trialismus, der aus dem Bestreben heraus entstanden ist, die durch die bisherigen Anschauungen noch nicht genügend geklärten biologischen und morphologischen Eigentümlichkeiten monocytärer Zellen verständlich zu machen und den *Schultz* als Minimalforderung ansieht, wird durch seine prominentesten Vertreter (*Schilling*, *Heilmeyer*, *Holler*, *Wollenberg* usw.) in seinen Grundzügen, wie folgt, dargestellt:

Die weißen Blutzellen stammen im postembryologischen Leben aus drei völlig differenten Blutbildungssystemen. 1. *Das myeloische System.* Im myeloidischen Gewebe im Knochenmark entsteht als jüngste Form der Myeloblast, der sich über den Promyelocyten zum Myelocyt entwickelt. Die nächste Form ist der Metamyelocyt, dann der Stabkernige und endlich die ausgereifte Zelle, der polymorphkernige Leucocyt. 2. *Das lymphatische System.* Im lymphatischen Gewebe der Lymphdrüsen, Milz, Thymus, Tonsillen und den Lymphfollikeln der verschiedenen Organe entsteht als jüngste Zelle der Lymphoblast, der sich (über den großen Lymphocyt) zum normalen, kleinen Lymphocyt des Blutes weiterentwickelt. 3. *Das retikuloendotheliale System.* Im Retikulumgewebe im Knochenmark, der Lymphdrüsen, der Milz usw. bildet sich der normale Blutmonocyt.

Der Trialismus stellt also das R.E.S. als gleichwertiges Blutbildungssystem neben das myeloische und lymphatische, nicht wie der Dualismus, der das R.E.S. von der normalen Blutbildung ausschließt und nur unter pathologischen Bedingungen eine krankhafte Ausschwemmung einzelner Zellen annimmt. Das R.E.S. verhält sich nach trialistischer Ansicht unter physiologischen und pathologischen Bedingungen grundsätzlich gleich, wie die anderen Blutsysteme, wie das selbständige Verhalten der Monocyten bei vielen Infektionskrankheiten, das Auftreten von Monocytosen bei Malaria, Variola und auch bei gewissen Anginaformen zeigt. Auch die Monocytenleukämie — mit dem histologischen Befund der Hyperplasie des R.E.S. sei ein weiterer Beweis für die Annahme eines eigenen Monocytensystems. Die negative (*Schilling*) oder zumindest viel schwächere Oxydasereaktion in den Monocyten wird als Gegenargument gegen die dualistische Lehre betrachtet; ebenso der seltene Befund von Monocyten im Markausstrich. Die Ergebnisse der Speicherungsversuche, vor allem die allen histiocytären Zellen eigene Phagocytose werden mit als Hauptstütze angesehen.

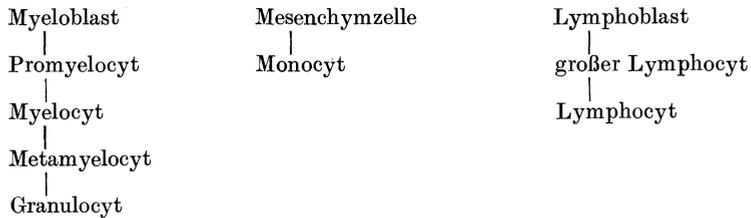
Ein Übergang einzelner Zellen eines Systems in solche eines anderen Systems, etwa im Sinne der unitaristischen Lehre, wird abgelehnt.

Der moderne oder (trialistisch) überbrückte Dualismus. Sowohl Dualismus, als auch Trialismus sind nicht in der Lage, für viele Erscheinungen eine zufrieden-

stellende Erklärung abzugeben. Für den Dualismus sprechen die morphologischen Beobachtungen besonders der Zwischenformen zwischen Myeloblasten und Monocyten, weiter die Ergebnisse bei Granulocytopenie, Monocytenleukämie usw. (siehe die einzelnen Kapitel), er ist aber nicht in der Lage, das so oft beobachtete Erscheinen histioider Zellformen zu erklären. Der Trialismus wieder bringt in seiner Einteilung, drei getrennte Blutbildungssysteme, wohl für diese Erscheinung eine Erklärung, gegen ihn sprechen aber klar die eben für den Dualismus angeführten Gründe. So entstand in letzter Zeit der überbrückte Dualismus, der die Monocytenfrage, die bis jetzt das Streitobjekt der einzelnen Anschauungen war, durch seine Einteilung folgendermaßen löst.

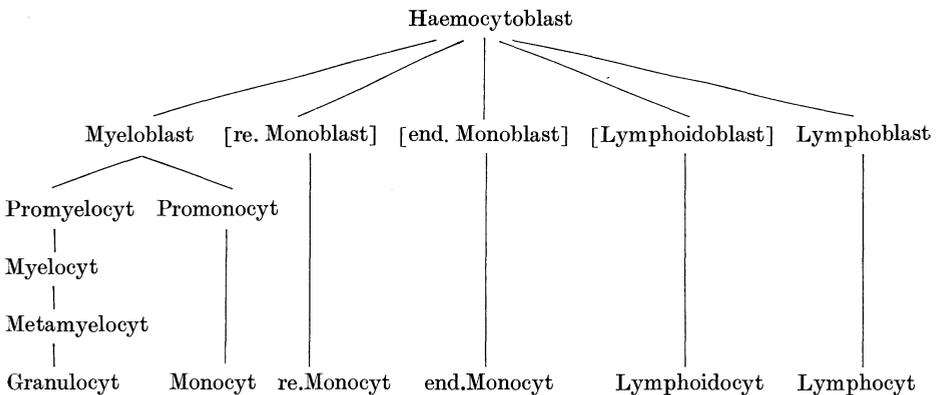
Er nimmt als normale Blutbildungssysteme 1. das myeloische und 2. das lymphatische an. Alle unter normalen Verhältnissen vorkommenden Zellen entstammen ausnahmslos diesen beiden Systemen. Die Blutmonocyten werden, über eine Zwischenform, Promonocyt (*Hittmair*) der als Schwesterzelle des Promyelocyten aufzufassen ist, vom Myeloblasten abgeleitet.

Trialistisches Schema.



Neben diesen 2 Systemen wird dem R.E.S., im Gegensatz zu den Trialisten, nur fakultative Blutbildung zuerkannt. Nur unter dem Einfluß irgendwelcher pathologischer Zustände wird das R.E.S., dem sonst noch eine Reihe weiterer wichtiger Funktionen zukommt, blutzellbildend. So findet das Vorkommen

Überbrückter Dualismus.



retikulärer Zellen, die der reine Dualismus als Fremdkörper im Blut betrachtet, seine Erklärung. Die ruhende, blutbildungsbereite Mesenchymzelle kann sich, ihrer vielfachen Entwicklungspotenz zufolge, sowohl nach der lymphatischen Seite, als auch nach der myeloischen entwickeln. Im ersteren Fall entstehen

Lymphoidocyten, im zweiten histioide Monocyten. Diese Zellen können den am normalen Weg entstandenen morphologisch sehr ähnlich sein, meist tragen sie aber noch irgendwelche mesenchymale Eigenschaften. In den einzelnen Kapiteln wird auf diese Anschauung noch genauer eingegangen werden.

Sie ist nach *Hittmair* folgendermaßen im vorstehenden Schema auszudrücken.

II. Experimentelle Untersuchungen.

Wie großer Wert von den einzelnen Autoren den Ergebnissen der verschiedenen Versuche zugemessen wurde, zeigte schon die kurze Besprechung der einzelnen heute geltenden Richtungen. Sie begründen sich teils vorwiegend nur auf die Befunde solcher Versuche. Die unitaristische Lehre sieht ihre Hauptstützen in den Ergebnissen der Züchtungs- und Entzündungsversuche. Auch die Versuche mit Infektion durch *Bacterium monocytogenes* werden herangezogen. Die trialistische Lehre wiederum führt als Beweis ihrer Anschauung die Resultate der Speicherungsversuche an erster Stelle an.

Schon um diese Theorien verstehen zu können, ist es notwendig, auf diese einzelnen Gebiete genauer einzugehen, zumal über die Ergebnisse keine einheitliche Meinung besteht und viele Schlußfolgerungen, auch unserer Ansicht nach, zumindest ungenügend fundiert sind. Auch hier kann die kritische Betrachtung nur klärend wirken.

So sollen in diesem Kapitel 1. die Speicherungsversuche, 2. die Züchtungsversuche, 3. die Befunde bei Entzündung und 4. die bei Infektion mit *Bacterium monocytogenes* genauer behandelt werden.

1. Speicherungsversuche.

Vor den klassischen Versuchen *Aschoffs* und *Kiyonos* haben bereits eine Reihe anderer Forscher unter ähnlichen oder gleichen Voraussetzungen wie die Erstgenannten gearbeitet. Doch erst *Aschoff* hat die bekannten und für die Hämatologie wichtigen Folgerungen gezogen, die dem Trialismus eine seiner wesentlichsten Stützen geworden sind.

Goldmann, der mit Pyrrolblau vital speicherte, sah, daß eine Reihe von Zellen diesen Farbstoff aufnahm; er bezeichnete sie Pyrrolzellen. Er beschreibt im Knochenmark solche freie Pyrrolzellen, neben vital gespeicherten Endothelien der Venenkapillaren, in der Milz sieht er ausschließlich gespeicherte Retikulumzellen, die Lymphdrüsen wiesen neben gespeicherten Retikulumzellen auch freie Pyrrolzellen in den Lymphräumen auf. Er schließt daraus, daß neben den kleinen und großen Blutlymphocyten, die nicht speicherten, noch vital färbbare histogene Wanderzellen im Blut zirkulieren. Zu ihnen rechnet er die Marchandschen Wanderzellen und die Polyblasten *Maximows*, auch *Ehrlichs* Mononukleäre und *Pappenheims* histogene Lymphoidocyten fallen in diese Gruppe.

Aschoffs Forschungen aber sind dadurch wertvoller, da er als erster den Begriff des retikuloendothelialen Systems aufstellte und eine Reihe von Zellen, die unter den verschiedensten Namen liefen, als funktionelle und genetische Einheit zusammennahm. Er teilt, nach seinen Ausführungen am Hämatologenkongreß, das R.E.S. in eine engere und eine weitere Gruppe. Die erstere umfaßt die Retikulumfasern bildenden Zellen der Milz und der lymphatischen Organe, die Reti-

kuloendothelien der Milzsinus, der Leber- und Knochenmarkskapillaren und mancher Kapillaren der Leber, Niere und der Hypophyse. Zur weiteren Gruppe rechnet er die Histiocyten des mesenchymalen Gewebes und die Splenocyten und auf Grund seiner Speicherungsversuche auch die Monocyten des Blutes. Diese Zellen bilden besonders durch ihr gleiches Verhalten bei intravitale Speicherung eine funktionelle Einheit. In diese Gruppe gehören die früher von *Ranvier* beschriebenen Klammatocyten, *Marchands* adventitielle Zellen und die bindegewebigen Makrophagen *Metschnikoffs*. Die Fibrocyten des mesenchymalen Gewebes und die Endothelien der übrigen Kapillarbezirke schließt er aus dem Begriff R.E.S. aus, da ihr Verhalten bei seinen Versuchen ein wesentlich anderes war. *Aschoff* weist auch streng auf die Trennung seines Histiocytensystems, oder R.E.S. und eines Makrophagensystems (*Occhioni*) hin, das auch von verschiedenen amerikanischen Autoren aufgestellt wurde. In diesem letzteren sind auch die Makrophagen nicht mesenchymaler Herkunft enthalten. Diese ektodermalen und endotermalen Makrophagen setzen sich neben vielen anderen aus den Lungenepithelien, die intratracheal eingebrachte Substanzen phagozytieren, den Leberepithelien, für die der Nachweis der Phagozytose roter Blutkörperchen erbracht ist (*Gräff, Röfle* z. n. *Aschoff*), den Epithelien, der Nierentubuli der Magen und Darmschleimhaut, den Ganglien und Gliazellen (*Metschnikoff*) und vielen anderen mehr zusammen. Ein Teil von ihnen speichert ebenfalls vital (Leber und Nierenepithelien) aber in anderen Zeitabständen als die Zellen des Histiocytensystems.

Aschoff und *Kiyono* speicherten mit Lithionkarmin. Neben den schon erwähnten fixen speichernden Zellen sahen sie auch noch im Blut speichernde Zellen, die sie als Monocyten ansprachen. Eine lymphatische Genese lehnten sie ab, da sie einerseits in den Lymphknoten nur die Retikulumzellen mit Farbstoff beladen sahen, andererseits in der Duktuslymphe nur ganz wenige solcher Zellen fanden. Die fehlende Oxydasereaktion ließ auch eine myeloische Genese ausschließen. Die Auffassung, daß sie vorwiegend aus den Retikulumzellen und Pulpazellen der Milz und den Retikuloendothelien des Knochenmarks stammen, wurde durch den Befund gestützt, daß im Venenblut dieser Organe gehäuft solche Zellen auftraten. Damit schien für diese histiocytären Monocyten die Herkunft aus dem R.E.S. festzustehen. Die Tatsache aber, daß der größte Teil der im peripheren Blut kreisenden Monocyten nicht speicherte, führte dann zu der bereits geschilderten Dreiteilung der Monocyten nach *Kiyono*. Von *Pappenheim* wurde der Befund gespeicherter Zellen im strömenden Blut abgelehnt.

Diese strittigen Befunde, die für die damals schwebenden Probleme, besonders für den im Entstehen begriffenen Trialismus von großer Bedeutung waren, wurden von einer Reihe von Forschern mit den verschiedensten Speichermitteln geprüft. Verwendet wurden außer Karmin noch Tusche und Toluidinblau. Die Ergebnisse können gemeinsam besprochen werden, sie decken sich vielfach. Die Schlußfolgerungen sind aber von der jeweiligen Einstellung des Untersuchenden mit beeinflußt. *Schittenhelm* und *Erhard* betonten besonders das Erscheinen gespeicherter Zellen im Blut, die sie nach hochgradiger Speicherung auftreten sahen. Die von *Aschoff* unter dem Begriff R.E.S. zusammengefaßten Zellgruppen speicherten früher, später das gesamte Bindegewebe; sie halten Tusche für das geeignetste Speichermittel. *Kamija* bestätigt den Befund speichernder

Zellen im Blut, auch er nimmt für zumindest *einen Teil* der Monocyten aus diesem Grunde retikuloendotheliale Herkunft an. Auch *Masugi* findet gespeicherte Monocyten im peripheren Blut. *Merkles* und *Gaunelle* sehen wiederum Übergänge von den Endothelien zu den Monocyten, aber nicht von den Retikulumzellen zu den Monocyten.

Um den Zusammenhang der freien gespeicherten Zellen mit dem R.E.S. nachweisen, wurde versucht, die Loslösung dieser fixen gespeicherten Zellen zu erreichen. So hat neben anderen *Büngeler* nach vorangegangener Speicherung durch Eiweißinjektion eine hochgradige Monocytose erreicht und bis zu 10% gespeicherte Zellen gefunden. *Silberberg* will bei der gleichen Versuchsanordnung die Umwandlung von seßhaften Histiocyten in Monocyten in jeder Phase beobachtet haben. *Hamazaki* und *Watanabe* spritzten mit Lithion und Karmin beladene Zellen einem anderen Versuchstier ein und sahen, daß diese Zellen wieder in Leber, Milz und geringem Teil in der Lunge seßhaft wurden. Durch diese Versuche ist aber nicht der Beweis der Zugehörigkeit zum R.E.S. erbracht, da diese Zellen mit Wahrscheinlichkeit als vielleicht bereits abgestorbene Gebilde, zumindest als fremde Elemente an den genannten Stellen zurückbehalten und abgebaut werden.

Die Frage, ob diese im Blut nachgewiesenen histiocytären Monocyten normale Bestandteile des Blutes sind oder ob sie nur durch den bei der Speicherung gesetzten Reiz ausgeschwemmt werden, hat zu weiteren Versuchsanordnungen Anlaß gegeben. *Ucyonahara* findet im normalen Blut nach Verhinderung der Koagulation *in vitro* bei einem Teil der Monocyten Sodakarminspeicherung, dadurch glaubt er das Vorkommen histiocytärer Monocyten im Sinne der *Kiyono*-schen Dreiteilung für das normale Blut erwiesen. *Introzzi* und *Desylla* lehnen auf Grund von Versuchen die Karminspeicherung *in vitro* als nicht vitales Phänomen ab, da sie ausschließlich an Zellen gefunden wird, die in Degeneration begriffen sind. Darum sei auch der Schluß auf die histiocytäre Natur dieser Zellen unzulässig. Die Farbstoffaufnahme beweise nur, daß die Monocyten bei diesen Versuchen zuerst zugrunde gingen. *Momigliano-Levi* und *Penati* lehnen *in vitro* Versuche ebenfalls ab und begründen dies mit den konzentrierten Lösungen, die bei solchen Versuchen auf lange Zeit einwirken, dadurch nehmen nicht nur histiocytäre Elemente Farbstoff auf, sondern auch neutrophile Leucocyten. Nicht die Tatsache der Aufnahme sei charakteristisch für die histiocytären Zellen, sondern das Tempo der Aufnahme auch aus verdünnten Lösungen.

Eine andere Versuchsanordnung mit gleicher Fragestellung wurde von *Mori* und *Sakai* unternommen. Sie setzten künstlich einen Thrombus und speicherten dann; im Thrombus sahen sie wiederum gespeicherte Zellen. Ob dieser Versuch beweiskräftig ist, bleibt dahingestellt, da bei der Organisation des Thrombus auch histiocytäre Zellen tätig sein können, oder durch Speicherung mobil gemachte Histiocyten in den Thrombus eingewandert sein können.

In starkem Gegensatz zu diesen Befunden stehen die Schlußfolgerungen der Anhänger der unitarischen Lehre. So finden *Maximow* (z. n. *Lang*) und *Lang* auch in den Lymphocyten und Monocyten Tuschespeicherung nach Infektion mit *Bacterium monocytogenes*. Letzterer gibt allerdings an einer Stelle auf Grund seiner Versuche ein teilweises Entstehen der Monocyten aus den Uferzellen der Milz zu. *Bloom* verwirft diesen Befund und hält die Tuschespeicherung

nicht für geeignet, da sie von vielerlei Zellen aufgenommen werden und außerdem die Zellstruktur verdecken. Er steht auf dem Standpunkt, daß Monocyten nie speichern und hat dies bei seinen Versuchen (Karminspeicherung und Infektion mit *Bacterium monocytogenes*) bewiesen gesehen. Es haben sich wohl Retikulumzellen losgelöst und sind ins Blut gelangt, doch waren sie immer noch als solche zu erkennen. Übergangsformen zwischen Retikulumzellen zu Monocyten seien nie gesehen worden, ebensowenig solche von Endothelien zu Monocyten. Man müsse auch scharf zwischen Monocyten und Makrophagen trennen, die Monocyten können jedoch in Makrophagen übergehen. Alle bis jetzt scheinbar beobachteten Übergänge histiocytärer Zellen zu Monocyten seien nur solche Übergänge von Monocyten zu Makrophagen. Darum seien auch *Silberbergs* Folgerungen unrichtig.

Ohne Zweifel haben die Speicherungsversuche interessante und lehrreiche Ergebnisse gezeitigt. Ob sie aber so weitgehende Schlüsse über die Genese der Monocyten zulassen, wie sie der Trialismus gezogen hat, scheint nicht sicher. *Aschoffs* Einteilung des R.E.S. wird mit dem funktionell gleichen Verhalten der darunter zusammengefaßten Zellen begründet und die anderen Zellen, die eine qualitativ geänderte Makrophagie oder Speicherung zeigen, werden eben auf Grund dieser Erscheinung ausgeschlossen. Es ist nun nicht einzusehen, warum die Monocyten, die ja, wie die Versuche eindeutig ergeben, ebenfalls eine graduell verminderte Speicherung aufweisen, in ihrer Gesamtheit vom R.E.S. hergeleitet werden.

Festzuhalten ist, daß die Fähigkeit zu speichern bei geeigneter Versuchsanordnung keineswegs nur den Zellen des R.E.S. zukommt, wie schon aus *Aschoffs* Ausführungen zu ersehen ist. Bei hochgetriebener Speicherung sahen *Schittenhelm* und *Erhard* sogar mit Tusche beladene Neutrophile. Daran ändert auch der Standpunkt *Bloom* nichts, der Tusche als ungeeignet bezeichnet, da sie von vielerlei Zellen aufgenommen werden. Es ist unwahrscheinlich, einer Zelle, die die Eigenschaft einen Speicherungsstoff aufzunehmen bewiesen hat, diese Fähigkeit für andere Stoffe abzusprechen. Diese Fähigkeit kommt in verschiedenem Ausmaß den meisten Zellen des Organismus zu und kann prinzipiell keiner Zelle abgesprochen werden. Nur die Stärke der Speicherung ist verschieden. Das zeigen auch die Versuche *Bratiano* und *Lombards*, die gerade auf die intensive Speicherkraft der fixen Retikulum- und Endothelzellen, auf die stark abgeschwächte der Blutmonocyten und die nur vorübergehende der Darm- und Nierenepithelien hinweisen. Schon *Kiyono* wurde durch das wechselnde Verhalten der Monocyten im Blut zu einer Revision seiner ersten Schlüsse veranlaßt und auch die späteren Versuche, die im strömenden Blut gespeicherte Zellen nachwiesen, können keine andere Auffassung erbringen. Bei allen diesen Speicherungsversuchen (*Schittenhelm* und *Erhard*, *Volterra*, *Momigliano-Levi* und *Penati*, *Kamiya*, *Büngeler*, *Rösler* usw.) zeigt sich nach einer gewissen Zeit eine Reaktion, die sich in einer Leukocytose und einer Monocytose ausdrückt. Nur ein kleiner Prozentsatz dieser Monocyten war gespeichert (*Büngeler* 5%) auch spätere Reizinjektionen (*Büngeler* Eiweiß, *Schittenhelm* Colivaccine usw.) konnten bei einer starken Steigerung der Monocytose (*Büngeler* bis auf den zehnfachen Wert nach 24 Stunden) dieses Prozentverhältnis nur unwesentlich ändern (*Büngeler* 10%, *Schittenhelm* 13%). Bei Entstehung sämtlicher Monocyten aus dem bei

solchen Versuchen in seiner Gesamtheit gespeicherten R.E.S. müßte doch eine Monocytose nur gespeicherter Zellen auftreten, während tatsächlich nur ein Bruchteil der Monocyten Speicherung zeigt. Wie wird dies erklärt? Verlieren diese histiocytär entstandenen Monocyten beim Übertritt in das Blut ihre aufgenommenen Farbteile? Dies ist unwahrscheinlich, da sie ein anderer Teil der Monocyten ja behält. Es bleibt nur die Annahme, die eine Reihe von Forschern getroffen haben, daß eben nur für einen Teil der Monocyten, nämlich für jene, die die gespeichert haben, die Abkunft aus dem R.E.S. angenommen werden kann (*Kiyono, Schittenhelm* und *Erhard* usw.). Diese Annahme wird durch weitere Beobachtungen noch wahrscheinlicher. *Capocaccio* trennt ebenfalls zwischen Vermehrung „echter“, vital färbbarer Monocyten und dem Auftreten retikuloendothelialer Zellen. Bei jeder solchen Reizinjektion (Kolloide oder Ähnliches) wird auch ein Reiz auf das Knochenmark gesetzt; dies zeigt die Vermehrung der Leukocyten. *Momigliano-Levi* und *Penati* trennen zwischen einer Histiocytose und einer Vermehrung der den Leukocyten parallel gehenden Monocyten. *Volterra* sieht in solchen Fällen auch eine Thrombocytose und eine Megakaryocytose. Bei *Komiya* sehen wir sogar viele Normoblasten ausgeschwemmt. Es liegt also nahe, die nicht gespeicherten Monocyten im Sinne des Dualismus vom Knochenmarksparenchym herzuleiten. Damit ist den vom Knochenmarksparenchym hergeleiteten Zellen die Eigenschaft der Speicherung nicht abgesprochen, ihr Speicherungsvermögen ist nur ungleich schwächer, wie das der Zellen des R.E.S. Bei vielen Autoren finden wir die Angabe, daß ein Teil der gespeicherten Monocyten oxydasepositiv war (*Büngeler* 25%, *Uyeyonahara* 13%, *Schittenhelm* und *Erhard* usw.). Der Ausfall der Reaktion soll schwächer als der der Granuloeyten gewesen sein, wie dies bei den Monocyten ja immer der Fall ist. Wenn man dem positiven Ausfall der Oxydasereaktion als genetischem Unterscheidungsmerkmal auch nur bedingt Wert geschenkt, so unterstreicht doch dieser Befund im Zusammenhang mit dem gespeicherten neutrophiler Leukocyten (*Schittenhelm, Momigliano-Levi* usw.) die Auffassung, daß auch myeloische Zellen der Speicherung fähig sind.

Auf die Befunde der unitaristisch orientierten Autoren muß im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Züchtungsversuche und der Versuche mit Infektion durch *Bacterium monocytogenes* eingegangen werden. Die hier behandelten Probleme werden durch diese Forschungsergebnisse nicht berührt.

Zusammenfassend kann über die Speicherungsversuche gesagt werden, daß sämtliche Zellen, die unter dem Begriff R.E.S. zusammengefaßt sind, die Fähigkeit einer intensiven Aufnahme und Speicherung in den Körper eingebrachter Farbstoffe eigen ist. Es werden auch Zellen dieses Systems unter dem Einfluß der Speichervorgänge an das strömende Blut abgegeben. Je nach dem Grad der Speicherung steigt ihr Prozentsatz im Blut. Ihre Herkunft aus dem R.E.S. scheint sicher zu stehen — histiocytäre Monocyten. Es ist durch diese Versuche aber nicht bewiesen, daß alle Monocyten des Blutes histiocytärer Natur sind. Es ist nicht einmal bewiesen, ob diese histiocytären Monocyten Bestandteile des normalen Blutes sind. Da der Vorgang der Speicherung ohne Zweifel einen Reiz auf das R.E.S. setzt (neben anderem) und morphologisch die Monocyten histiocytärer Natur von den nicht speichernden Monocyten nicht sicher zu trennen sind, ist es nicht möglich, die schwebende Frage in diesem oder jenem Sinne zu

lösen. In-vitro-Versuche sind aus den bereits angeführten Gründen ebenfalls abzulehnen. Nur eine Versuchsanordnung, die ein weiteres Ausschwemmen histiocytärer Monocyten verhindert und nur die im normalen Blut vorkommenden untersucht, wäre in der Lage, dies zu klären. Es scheint dennoch am wahrscheinlichsten, daß es eben doch zwei Arten von Monocyten, myeloische und retikuloendotheliale, gibt.

2. Züchtungsversuche.

Die Ergebnisse der verschiedenen, aus Blut und blutbildenden Organen angesetzten Kulturen waren besonders für die unitaristisch eingestellten Autoren ein Beweis für die Umwandlungsfähigkeit der einkernigen Zellen, der Lymphocyten und der Monocyten.

Die Ergebnisse dieser Versuche, soweit sie in ihrer Anordnung ein Weiterleben des explantierten Gewebes oder der Blutkörperchen erlaubten, können gemeinsam besprochen werden. Am günstigsten hatte es sich erwiesen, die Kulturen in Plasma anzusetzen, meist wurden Gewebsextrakte, wie Embryonal- oder Knochenmarksextrakt zugefügt. Die Kulturen wurden entweder supravital gefärbt oder nach den üblichen histologischen Methoden untersucht.

Wichtiger als die Kulturen von Knochenmark, die keine weitere Vermehrung der Parenchymzellen aufwiesen, war die Züchtung von Geweben aus lymphoiden Organen, wie Lymphknoten, Thymus und Milz. Hier fand *Maximow* ein Auswandern und rasches Zugrundegehen der kleinen Lymphocyten, ein Teil von ihnen, der im Explantat geblieben war, hypertrophierte und nahm monocytenähnliche Gestalt an. Die Retikulumzellen verwandelten sich teils in große Makrophagen und endlich in Fibroblasten, teils beobachtete er eine Umwandlung in lymphocytäre Zellen. Nach einer gewissen Zeit nimmt die Kultur mehr und mehr den Charakter einer reinen Fibroblastenkultur an. Bei Zusatz von Knochenmarksextrakt sieht *Maximow* in vitro die Entstehung myeloischer Zellen aus Lymphocyten (!). Kontrollen dieser Versuche durch *Shiomi* bestätigen dies nicht, auch *Michels* (z. n. *Bloom*) zweifelt diesen Befund an. In Milzkulturen beschrieb *Maximow* ebenfalls den Übergang von Lymphocyten und von retikulären Zellen zuerst in Polyblasten (dies sind große makrophage Zellen) und dann in Fibroblasten. *Fischer* fand ebenfalls bei seinen Versuchen eine Umwandlung der Monocyten in Fibroblasten.

Seemann, aus der Schule *Aschoffs*, lehnt jede Umwandlung echter Lymphocyten ab — nur degenerative Vorgänge (Verfettung) wurden beobachtet — er sieht nur beim Monocyten und Monocytoiden die geschilderten Veränderungen. Sie verwandeln sich bereits innerhalb weniger Stunden in große Histiocyten. Er schreibt auch die Umwandlung in Fibroblasten und glaubt, daß es sich nur um einen temporären, durch physikalische Momente bedingten Formzustand handelt, da er Rückverwandlung in obengenannte Zellen sah.

Interessanter sind die Züchtungsversuche, die mit Blutkörperchen angestellt wurden, da sie besser in der Lage sind über Veränderungen einer Zellart Aufschluß zu geben, als Organkulturen, bei denen immer mehrere verschiedene Zellarten nebeneinander gezüchtet werden. Es zeigte sich bei solchen Kulturen, daß die Granulozyten zuerst auswanderten und rasch zugrunde gingen. Lymphocyten und Monocyten hingegen zeigten eine schwächere amöboide Tätigkeit,

viele blieben im Explantat. Schon nach einigen Stunden zeigen sie, Lympho- wie Monocyten, eine Vergrößerung, sie sind dann nicht mehr auseinanderzuhalten und verwandeln sich in Polyblasten. Nach 2—4 Tagen sind alle Granulocyten und die Lymphocyten, die sich nicht verwandelt hatten, zugrunde gegangen. Übrig blieben nur die Polyblasten, die sich nun in Fibroblasten umzuwandeln beginnen. Diese Ergebnisse der Versuche *Maximows* sind von vielen Forschern nachgemacht worden, die Resultate sind im Prinzip dieselben. *Carrel* und *Ebeling* sahen ähnliche Umwandlung in Hühnerblutkulturen. Über die Monocyten sind die Meinungen einheitlich, bei den Lymphocyten glauben einige, so *Haagen*, daß ihre Verwandlung nicht sicher stehe. *Bloom* hat Kulturen aus Ductuslymphe beim Kaninchen angestellt und sah die gleichen Ergebnisse. Wiederum verwandelten sich die Lymphocyten nach einiger Zeit in große monocytähnliche Gebilde mit Makrophagencharakter, nach einigen Tagen sah er weitere Umwandlung in Fibroblasten, damit erschien auch für Lymphocyten die Fähigkeit der Weiterentwicklung in vitro gegeben. Durch Zusatz verschiedener Organextrakte konnte er die Verwandlung der Lymphocyten beschleunigen (Zusatz von Unterhautbindegewebe) oder verhindern (Embryonalextrakt) eine Umwandlung in myeloische Zellen konnte nicht erreicht werden.

Die Kulturen, die aus menschlichem leukämischem Blut angesetzt wurden, zeigten wechselnde Resultate. Viele Autoren sehen bei lymphatischer Leukämie einen Teil der Lymphocyten absterben, den anderen sich gleich den *Maximow*-schen und *Blooms*chen Versuchen in Polyblasten und endlich in Fibroblasten umwandeln, so *Awrorow* und *Timofejewsky*. *Hirschfeld* gibt in seinen Untersuchungen über das Blut myeloischer und lymphatischer Leukämien an, daß sich auch die Myeloblasten in fibroblastenähnliche Zellen umwandeln, eine Verwandlung der Lymphocyten lehnt er ab und glaubt, daß nur die Monocyten, nachdem sie sich in vitro vermehrt hätten, einer Umwandlung fähig wären. Ebenso *Ferrata* und *Hirschfeld-Klee*, *Rawidowicz* und *Benewolinskaya* sprechen sich für eine Umwandlung der Lymphocyten aus, ebenso *Caffier*.

Soweit die sich oft widersprechenden Ergebnisse der Züchtungsversuche. Aus der Tatsache, daß eine Reihe von Blutzellen in vitro verwandlungsfähig ist, hat die unitaristische Lehre den Schluß gezogen, daß sowohl Lympho- als auch Monocyten nicht ausdifferenzierte, sondern weiterer Verwandlung fähige Zellen sind. Nur die am Ende der roten und der granulocytären Reihe stehenden Elemente sind weiterer Entwicklung unfähig. Die unreiferen Zellen dieser Gruppen haben ebenfalls, wie die Verwandlung der Myeloblasten zeigt, die Möglichkeit weiterer unter path. Bedingungen auch abnormaler, Entwicklung. Die Entstehung der Monocyten aus Lymphocyten scheint durch die Beobachtung einer temporären monocytären Phase im Umwandlungsprozeß der Lymphocyten weiter fundiert. *Bloom* bezeichnet die Unterteilung der ungranulierten Blutzellen auf Grund struktureller Unterschiede als irreführend, die Züchtungsversuche haben die monophyletische Anschauung im Sinne *Weidenreichs*, *Maximows* usw. bestätigt.

Abgesehen davon, daß z. B. über die Umwandlung der Lymphocyten unter den Forschern, die sich mit Züchtungsversuchen befaßt haben, keine einheitliche Meinung herrscht, wurden auch viele Stimmen laut, die die Beweiskraft der Kulturversuche anzweifelten. *Bloom* selbst sagt, daß sich in vitro der Aus-

fall der hormonalen und nervösen Regulation bemerkbar machen muß, daß außerdem die oxydative Ernährungs- und Absonderungstätigkeit unter gänzlich andere Bedingungen gestellt sei. Außerdem haben die verschiedenen Methoden großen Einfluß auf die Züchtungsergebnisse, so daß viele widersprechende Ergebnisse zweifellos durch die Unterschiede im angewandten Verfahren zu erklären sind“. Dies ist auch *Carrels* und *Ebelings* Ansicht. Dazu kommt, daß beigemengte Lymphoidocyten und retikuläre Monocyten zu den aktiv aus der Kultur auswandernden Zellen gehören, die daher am besten beobachtet werden. Sie sind in der Kultur von Lymphocyten und Monocyten nicht zu unterscheiden. *Holler* hält *in vitro* Versuche für nicht geeignet, eine Entscheidung herbeizuführen, weil Zellen auch ohne eine genetische Einheit zu bilden, funktionell zusammengehören können. So erklärt sich auch die gleiche Umbildung der Lymphocyten, Monocyten und Myeloblasten unter den gegebenen unphysiologischen Bedingungen. Ein weiterer Grund, daß diese Versuche besonders von den klinischen Hämatologen nicht voll in ihren Schlußfolgerungen anerkannt werden können, liegt in der bewußten Vernachlässigung morphologischer Kriterien, die zumindest für den Kliniker die wichtigsten Kennzeichen der Zellen sind. Die Beschreibung des monocytenähnlichen Umwandlungsstadiums der Lymphocyten deckt sich nicht mit dem scharf umrissenen Monocytenbild, das sich im panoptisch gefärbten Blutausschnitt bietet. Auch *Volterra* zweifelt am echten Monocytencharakter dieser Übergangsstadien. Die Angabe, daß diese Polyblasten von den Makrophagen retikuloendothelialer Herkunft nicht mehr zu unterscheiden sind, bestätigt dies. Auch die histologischen Untersuchungsmethoden, die gebraucht wurden, lassen die morphologischen Unterschiede nicht so klar hervortreten. Das ausschlaggebende Moment ist aber wohl, daß die Ergebnisse dieser Versuche nicht auf das physiologische Geschehen *in vitro* zu übertragen sind. Es ist wohl dadurch bewiesen, daß verschiedene Blutzellen unter abnormen Bedingungen sich zu verändern und anzupassen in der Lage sind. Es ist auch verständlich, daß sich Monocyten und Lymphocyten unter den gegebenen Umständen, ähnlich wie Myeloblasten, leichter züchten lassen, als die ausgereiften Granulocyten, da ihr Entwicklungsgang bedeutend kürzer ist und sie den Stammzellen näher stehen. Schlüsse auf die Identität oder auf die Entwicklung einer dieser Zellart aus der anderen dürften daraus nicht zu ziehen sein.

3. Entzündung.

Nächst den Züchtungsversuchen, waren es vorwiegend die Beobachtungen bei Entzündung, die für die unitaristische Auffassung mitbestimmend waren. Im Rahmen dieser Arbeit kann nur eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Bei jeder Entzündung sind sowohl die Blutzellen als auch die lokalen mesenchymalen Zellen mitbeteiligt. Ein Großteil der Entzündungszellen besteht besonders im Anfangsstadium aus granulierten neutrophilen Leukocyten. *Cohnheim* hat den Austritt der Neutrophilen aus den Gefäßen ins Gewebe bewiesen. Am Ort der Entzündung zeigen die Neutrophilen bald Degenerationszeichen, nach ungefähr 5 Tagen gehen sie zugrunde. Aus ihnen können sich, darüber ist die Meinung einheitlich, keine weiteren Zellen bilden. Aus dem örtlichen histio-

cytären Gewebe werden keine Neutrophilen gebildet, sie sind sämtlich hämatogener Herkunft.

Anders die mononukleären Entzündungszellen. Für die Lymphocyten ist die Diapedese und das Einwandern in das Gewebe nachgewiesen, über ihr weiteres Schicksal besteht aber keine einheitliche Meinung. *Maximow* und seine Schule stehen, wie schon bei den Züchtungsversuchen geschildert wurde, auf dem Standpunkt, daß sich die Lymphocyten zum überwiegenden Teil auch im Entzündungsgebiet in große Zellen mit makrophagem Charakter, in Polyblasten umwandeln. Bereits 36 Stunden nach der Einwanderung der Lymphocyten besteht zwischen den aus ihnen und den aus dem histiocytären Gewebe entstandenen Makrophagen kein morphologischer Unterschied mehr. Verschiedentlich finden sich auch Lymphocyten, die sich nicht weiter umgewandelt haben und der Degeneration verfallen. Im weiteren Verlauf des Entzündungsgeschehens verwandeln sich beide Arten von Makrophagen weiter in Fibroblasten und tragen dann somit zur bindegewebigen Organisation bei (*Maximow, Bloom, Lang, Silberberg* u. a.).

Aschoff wiederum und seine Schüler glauben nicht an die Umwandlung der Lymphocyten, sie sehen die *Maximowschen* Polyblasten als Abkömmlinge der Histiocyten oder der Monocyten an. Besonders kleinere Formen, wie sie *Seemann* bei der Ratte als monocytoide Zellen beschreibt, können zu einer Verwechslung mit den Lymphocyten führen. Lymphocyten sind Zellen, die keiner weiteren Entwicklung mehr fähig sind, sondern am Ort der Entzündung zugrunde gehen.

Das Blut der bei solchen Entzündungsversuchen verwendeten Tiere und auch das des Menschen besitzt nach *Seemann* einen verhältnismäßig hohen Prozentsatz monocytoider Zellen (— 6%), die sich durch die Supravitalfärbung auseinanderhalten lassen. Sie sind histiogener Abstammung und nur sie sind die Zellen, die sowohl bei den Züchtungsversuchen als auch bei der Entzündung weiter verwandlungsfähig seien.

Auch *Marchand* hält die vielen kleineren einkernigen Zellen, die sich zu Polyblasten verwandeln, nicht für Lymphocyten, sondern für histiocytäre Elemente. Bei Versuchen sah *Weidenreich* phagocytierende Lympho- und Monocyten in Transudaten, demnach sind auch seine Lymphocyten als kleine Histiocyten anzusprechen.

Die Monocyten des Blutes sind am Entzündungsgeschehen ebenfalls mitbeteiligt. Sie wandern aus den Gefäßen aus und sind als Makrophagen tätig. *Maximow* und andere trennen sie, gemäß ihrer unitaristischen Ansicht nicht von den Lymphocyten und fassen sie mit unter dem Begriff Polyblasten zusammen. Nach übereinstimmender Ansicht sind sie nicht oder nur schwer von den örtlich entstandenen histiogenen Makrophagen zu unterscheiden. Im weiteren Verlauf bilden sie sich in Fibroblasten um. Den Monocyten fällt also zusammen mit den histiogenen Makrophagen die Aufgabe zu, sämtliche Zellreste und Schlacken an der Entzündungsstelle forzuschaffen und dann an der Reorganisation des Gewebes mitzuwirken.

Bei der Entzündung wird ein Großteil der Makrophagen auf nicht hämatogene Abstammung zurückgeführt. Diese Zellen entstehen aus den ruhenden blutbildungsbereiten Mesenchymzellen. Nach der Ansicht verschiedener Autoren (*Herzog*) sind auch die Endothelien an der Bildung solcher Gewebsmakrophagen mitbeteiligt. Entgegen der Meinung *v. Möllendorffs* werden die Fibroblasten

allgemein als ausdifferenzierte Zellen aufgefaßt, die an der Bildung von Gewebemakrophagen keinen Teil haben (*Maximow, Aschoff* u. v. a.).

In entzündlichen Ergüssen der serösen Körperhöhlen werden ebenfalls die genannten Zellen gefunden. Die Cytologie der Exsudate ist durch die im Exsudat vorhandenen proteolytischen Fermente sehr erschwert (*Zadek*). Die Zellen verfallen rasch der Auflösung und zeigen die verschiedensten Degenerationszeichen. Die granulierten Leukocyten herrschen je nach dem Grad ihrer Vermehrung im Blut im Exsudat vor. Außer ihnen wird besonders bei chronischen Exsudaten eine große Anzahl von Lymphocyten gefunden. *Zadek* weist auf die verschiedene Größe dieser Lymphocyten hin und führt sie auf Degenerations- und Quellungsvorgänge zurück. Wechselnd groß ist die Zahl der Endothelien, die stark phagocytierende Zellen von verschiedener Größe darstellen. Sie zeigen meist Vakuolen, Fetteinschlüsse usw., diese Zeichen stattgehabter Phagocytose können oft die ursprüngliche Struktur der Zelle schwer erkennen lassen. Auch Monocyten werden gefunden, doch ist ihre Zahl nach *Zadek* gering, selten nur findet man die typische Monocytenstruktur, was sich auch durch die Quellungsvorgänge erklären läßt. Da auch sie stark phagocytieren, lassen sich oft keine Unterschiede zwischen ihnen und den Endothelien finden. *Paremusoff* läßt die Monocyten der Exsudate an Ort und Stelle aus den Serosaendothelien oder den perivaskulären Subserosazellen entstehen. *Holler* sieht in den kleinen einkernigen Exsudatzellen Vakuolen und Pigmentschollen. Er hält sie dem Bau nach für Mikro-monocyten — Mikrohistiocyten *Aschoffs* — und stellt sich somit ebenfalls gegen die Annahme der Unitarier, die phagocytierende Lymphocyten für möglich halten. Nach *Schilling* und *Bansi* entstehen die Exsudatmonocyten „diese sicher nahen Verwandten der Blutmonocyten“ aus oxydasenegativen Vorstufen, können aber, wenn reichlich zerfallende Neutrophile anwesend sind, exogene Oxydase zeigen. *Uyeyonahara* hält die Exsudat- oder Trasudatmonocyten für histiocytäre Elemente und glaubt an ein lokales Entstehen.

Schilling fand im Tierversuch (Meerschweinchen) im Bauchhöhlenexsudat zahlreiche Mitosen der Exsudatmonocyten, auch amitotische Teilung käme vor, auch diese Befunde sprächen für eine lokale Vermehrung. *Helly, Schridde* halten sie für lymphocytäre, *Ehrlich, Grawitz* für myeloide Zellen. *Pappenheim* glaubt, daß es sich um einen eignen Zellzweig handle, er dürfte dem Tatsächlichen am nächsten kommen, da diese Exsudatzellen wahrscheinlich vorwiegend histioiden bzw. endotheloiden Ursprungs sind.

Für die Frage der Monocytengnese sind diese Beobachtungen nicht ausschlaggebend. Die Schlußfolgerungen der Unitarier, die damit die auch normalerweise vorkommende Weiterentwicklung der Lymphocyten in Monocyten bekräftigen wollen, scheinen durch die Beobachtungen *Aschoffs* und seiner Schüler zumindest stark in Frage gestellt.

Es ist notwendig, hier nochmals kurz *Bergels* Versuche zu erwähnen, durch die er seine Ansicht, daß Lymphocyten und Monocyten eine Gruppe und die Monocyten nur der morphologische Ausdruck erhöhter Funktion seien, gestützt wissen will. *Bergel* wies nach, daß die Lymphocyten im Eiter oder im Bauchhöhlenexsudat starke Fettspaltung ausüben, eine gleiche Funktion, wie die anderen mononukleären Zellen. *Hittmair*, der die *Bergelschen* Versuche kontrollierte, konnte demgegenüber feststellen, daß auch diese angenommene gleiche Funktion

nicht als Stütze für die unitaristische Ableitung in Frage komme, da die Lymphocyten keine stärkere Fettspaltung aufwiesen als die Granulocyten. Wohl aber zeigten alle histiocytären Elemente ein ungleich höheres Fettspaltungsvermögen. Alle die von *Bergel* abgeleiteten Schlüsse sind demnach hinfällig, da bei ihm augenscheinlich eine Verwechslung von echten Lymphocyten mit histiocytären lymphoiden Formen vorliegt.

Auch die trialistische Ansicht scheint nicht weiter gefestigt? Daß aus mesenchymalen Zellen unter pathologischen Bedingungen histioide Monocyten gebildet werden können, ist eine auch von den Dualisten anerkannte Tatsache. Solche pathologischen Verhältnisse liegen im entzündlich veränderten Gebiet sicherlich vor. Für die normalen Blutmonocyten ist damit aber noch immer nicht der Beweis der Abstammung gebracht. Es ist nur gezeigt, daß sie sich, wie auch aus ihrer Funktion zu schließen ist, bei der Entzündung anscheinend gleich verhalten, wie die histiogenen Makrophagen, von denen sie, besonders im Stadium der Phagocytose, auch morphologisch nicht mehr zu unterscheiden sind. Bei der Ähnlichkeit der retikularen Monocyten und Lymphoidocyten mit den normalen Monocyten und Lymphocyten des strömenden Blutes ist eine morphologische Unterscheidung sehr schwer, dies um so mehr, als gute Ausstriche wie von Blut im Exsudat nicht leicht gelingen. Wir wissen von dickeren Blutausstrichen her, daß bei langsamer Trocknung alle möglichen Verwechslungen vorkommen, wieviel mehr bei dem langsam trocknenden, weil flüssigkeitsreichen Exsudat.

Die Verhältnisse in Ergüssen seröser Körperhöhlen sind schon wegen der weitgehenden Veränderungen, denen die Zellen hier ausgesetzt sind, mit Vorsicht zu betrachten. Auch hier ist für die wenigen hämatogenen Makrophagen keine Entscheidung bezüglich ihrer Abstammung zu treffen.

Es treten also bei der Entzündung außer den normalerweise im Blut kreisenden Makrophagen, den Monocyten, noch die im Notfall mobilisierten Reservemakrophagen histioider Herkunft in Funktion. Die Abstammung der normalen Blutmonocyten ist damit nicht geklärt.

4. Infektiöse Mononukleose bei Tieren (Bakt. monocytogenes).

Von *Murray, Webb* und *Swann* wurde erstmalig eine Infektionskrankheit bei Laboratoriumstieren beschrieben, die mit einer starken Vermehrung der großen einkernigen Zellen des Blutes einherging. Seit dieser Zeit haben sich eine Reihe von Forschern mit dieser Infektion und ihrem Erreger, dem Bakterium monocytogenes beschäftigt.

Der Erreger ist ein 1—2 my großes und 0,5 my breites gerades grampositives Stäbchen. In Kulturen können diese Keime bis zu 4 my lang werden, auch zeigen sie dann manchmal gebogene Formen. In Organabstrichen kommt auch perlchnürartige Anordnung der Bakterien vor. Die Keime bewegen sich in der Kultur. Bei 37° liegt das Wachstumsoptimum, bei Temperaturen von mehr als 50° gehen sie rasch zugrunde.

Die Krankheit ist außer auf Kaninchen noch auf Meerschweinchen und auf die Wüstenspringmaus übertragbar. Befallen werden vorwiegend junge Tiere. Die perorale Applikation ist bei erwachsenen Tieren unwirksam, bei großen Dosen

gelingt es, junge Tiere peroral öfter zu infizieren. Intraperitoneal gelingt die Infektion regelmäßig, als lokale Reaktion wird dann eine serofibrinöse Peritonitis beobachtet. Am wirksamsten ist die intravenöse Applikation.

Das Krankheitsbild verläuft wie eine Sepsis. Die Tiere nehmen rasch an Gewicht ab, sie verfallen in einen lethargischen Zustand, manchmal treten konvulsive Zuckungen auf. Junge Tiere erkranken heftiger, die Sterblichkeit ist bedeutend höher.

Einige Zeit nach der Infektion tritt Leukopenie ein; nach *Penati* und *Homigliano-Levi* dauert diese Leukopenie bis zu 48^h nach der Infektion. In diesem Zustand ist bei schweren Infektionen die Sterblichkeit am größten (*Bianchi*). Diese Leukopenie betrifft alle Zellen, die dann einsetzende Leukocytose wird vorwiegend durch monocytäre Zellen bestritten. *Penati* sieht im leukocytären Stadium zuerst eine Vermehrung der Granulocyten mit starker Linksverschiebung bis zum Metamyelocyten. Die Eosinophilen verschwinden (die Pseudo-eosinophilen nehmen stark zu). Die neutrophile Leukocytose wird dann von einer Monocytose abgelöst, der höchste Wert (das 7fache der Ausgangszahl) erreichen die Monocyten am 3.—4. Tag und später sind dann die Lymphocyten bis zur 4fachen Zahl vermehrt. *Penati* und seine Mitarbeiter finden, daß bei dieser Infektion die Lymphocyten und Monocyten des Kaninchens noch schwieriger zu unterscheiden sind. Es sind wohl typische Formen beider Zellen vorhanden. Doch kommen auch Zellen vor, die eine Zwischenform darstellen, er nennt sie Lymphomonocyten, und beschreibt 3 verschiedene Typen: 1. Zellen mit Monocytenkern und Lymphocytenplasma, 2. Lymphocytenkern und Monocytenplasma mit Azurgranulas und 3. jungkernige basophile Zellen, die den Lympho- und Monoblasten nahe stehen. Gelegentlich vorkommende Plasma-basophile, Verschiebung des Kern-Plasmaverhältnisses, abnorme Segmentierung und Vakuolen im Plasma erschweren die Einteilung solcher Zellen noch erheblich. Auch Plasmazellen und Hämocytoblasten (nach *Ferrata* eine Zelle, die über den Myeloblasten und Lymphoblasten steht) werden beobachtet, vereinzelt auch Zellen mit endotheloidem Charakter. Nach 15 Tagen normalisiert sich das Blutbild wieder (*Bianchi*).

Der pathologisch-anatomische Befund bei eingegangenen Tieren zeigt eine allgemeine pralle Blutfüllung der Venen. Das subkutane Gewebe ist gallertig-ödematös geschwollen. Auch das Mediastinum zeigt ödematöse Schwellung, ebenso das Retroperitoneum. Die Lymphdrüsen, besonders die Cervical- und Mesenterialdrüsen sind oft stark vergrößert, im Schnitt hellrot. Die Leber zeigt verstärkte Lappenzeichnung, meist umschriebene Nekrosen. Die Milz ist, besonders in akuten Fällen, vergrößert und blutreich. Häufig Infarktbildung in den Lungen. Die Nieren sind gequollen. In den serösen Körperhöhlen findet sich durchschnittlich eine größere Flüssigkeitsmenge. *Bianchi* findet bei Untersuchungen 12—20^h nach der Infektion eine Hyperämie und Vergrößerung der Lymphdrüsen, manchmal mit Blutaustritt und eine Stauungshyperämie der Leber, Milz und der Eingeweide. Bei histologischer Untersuchung fand er in der Leber eine Ansammlung von Bakterien in den Kupfferzellen und Degeneration. Eine Stauung in den Kapillaren mit Leukocytenansammlung und Degeneration der Kapillarendothelien, oft herdförmige Nekrosen. Er sah ein Ausgehen dieser Nekrosen in bindegewebige Heilung, im Gegensatz zu *Bloom*, der

Entzündungserscheinungen und Abszeßbildung beobachtet hat. In der Nebenniere zeigten sich ähnliche Vorgänge, ebenso in der Milz und in den Lymphdrüsen. Im Knochenmark sah er zuerst schwere Schädigung der Knochenmarkselemente, dann lebhaftere Regeneration. An den histiocytären Zellen waren die regressiven Prozesse am wenigsten nachzuweisen. Während *Bianchi* nirgends Anhaltspunkte für Monocytenbildung sieht, beschreibt *Penati* und seine Mitarbeiter in der Milz und auch in den Lymphknoten, weniger im Knochenmark reichliche Hämocytoblasten- und Monoblastenbildung, nach überwundener Infektion reichlich Regeneration des lymphatischen und auch des myeloischen Gewebes. Auch jetzt noch sah er in den Lymphknoten und in der Milz reichliche Einlagerung von Monoblasten. In der Leber fand er etwas mehr Mitosen der Kupfferzellen, sonst aber keinen Anhaltspunkt für eine Hyperplasie des R.E.S.

Bei dieser Infektion ist die monocytäre Phase, die bei anderen Infektionen in geringerem Grade zu beobachten ist, immer verstärkt. Auch die anschließende lymphocytäre Phase ist viel ausgebildeter. Charakteristisch ist für diese Erkrankung das Vorkommen von Zwischenformen dieser beiden Zellen, die normalerweise bei einzelnen Tieren schon in geringem Ausmaß vorhanden sind. Diese Reaktion ist nach *Bianchi*, da er sie auch durch Injektion wärmegetöteter Keime erzielen konnte, nicht als spezifisch für das Bacterium monocytogenes anzusehen. *Penati* und *Momigliano-Lewi* erklären sich die hier vorkommenden Zellformen so, daß bei dieser Erkrankung, die normale Bildung der Monocyten die vom Hämocytoblasten über die myeloische Reihe geht, zurücktritt und hier vorwiegend Monocyten aus einem mehr lymphatisch orientierten Hämocytoblasten entstehen. Daher auch das Vorkommen von Monoblasten neben Lymphoblasten im lymphatischen Gewebe, das sonst nicht beobachtet wird. Die von den Trialisten angenommene Entstehung aus Retikulumzellen wird abgelehnt, da keine wesentliche Hyperplasie solcher Zellen beobachtet wurde, die die starke Vermehrung der Monocyten rechtfertigen könnte. Die Unitarier erklären das Vorkommen solcher Zwischenformen zwanglos als Übergangsformen von Lympho- zu Monocyten. *Bloom* beschreibt nach Karminspeicherung freie gespeicherte Makrophagen, die Monocyten fand er ständig frei von Speicherung. Er beruft sich auf diesen Befund bei Ablehnung der trialistischen Anschauung. *Lang* hat nach Infektion mit Bacterium monocytogenes und Tuschespeicherung Leber, Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark untersucht. Auf Grund seiner Befunde gibt er ein Entstehen der Monocyten aus fixen Zellen (Uferzellen) zu, findet aber auch Tuschespeicherung der Lymphocyten und Übergangsformen, also doppelte Abstammung der Monocyten.

Sicher ist, daß bei dieser Infektion außer normalen Monocyten Übergangsformen zu den Lymphocyten auftreten, und zwar in weit größerer Anzahl, als es normalerweise den monocytoiden Formen beim Kaninchen entspricht. Die Beobachtung monocytärer Jugendformen in Lymphdrüsen und anderen lymphatischen Geweben legt zusammen mit dem Befund vermehrter Mitosen verschiedener Retikulumzellen den Gedanken nahe, daß hier eine Beteiligung des Mesenchyms an der Blutbildung besteht. Die ruhende blutbildungsbereite Mesenchymzelle kann sich unter dem Einfluß verschiedener Reize nach jeder Richtung hin entwickeln. Wie die bei verschiedenen Krankheiten vorkommenden Mono-

cytoiden zeigen (Sepsis, Monocytenleukämie) tragen die Zellen oft morphologische Eigenheiten mehrerer Zellstränge an sich. Warum in diesem Falle aus dem R.E.S. monocytäre Zellen entstehen, die starken lymphatischen Einschlag zeigen, ist nicht geklärt.

III. Morphologie und Physiologie der Monocyten.

1. Monocyten bei einzelnen Tierarten.

Wie alle anderen Arten der Blutkörperchen, sind auch die Monocyten bei den verschiedenen Lebewesen grundlegend verschieden. Die einzelnen morphologischen Kennzeichen der normalen Monocyten beim Menschen werden bei den einzelnen Tierarten in geringerem oder größerem Ausmaß vermißt oder es finden sich andere Merkmale, die es oft schwer machen, von einer Monocytengruppe überhaupt zu sprechen. Im allgemeinen gilt die Regel, daß bei höher stehenden Tierarten auch diese Zellgruppe differenzierter gefunden wird.

Bei niederen Tieren finden sich keine Merkmale, die die Aufstellung einer Monocytengruppe erlauben, erst bei den *Fischen* lassen sich monucleäre Formen finden (*Hertzog*); die, nicht einheitlich, meist lymphocytären Typ zeigen. Sie haben einen unregelmäßigen, ziemlich zentral liegenden, chromatinarmen Kern, ihr Protoplasma färbt sich verschieden stark, häufig werden Vakuolen gefunden. Da sich diese Erscheinung bei den morphologisch besser als Monocyten ansprechbaren Zellen höherer Tierarten häufig wiederholt, werden diese mononucleären Zellen als Monocyten der Fische angesprochen (*Hertzog*), sie zeigen auch bei manchen Fischarten eine mehr oder weniger ausgeprägte Bildung von Azurgranula. Bei *Amphibien* finden sich Zellen, die bereits deutlichere Charakteristika der Monocyten tragen. Sie sind bereits größer, als andere mononucleäre Formen und haben eine unregelmäßige, oft entrundete, ausgezackte Begrenzung. Ihr Kern ist groß, unregelmäßig, meist rund, bei einzelnen Gattungen nierenförmig. Es zeigt sich bereits ein dichteres Chromatinnetz, das Protoplasma färbt sich ungleich, meist am Rande der Zelle stärker; oft wird azurophile Granulation gefunden. Bei den *Reptilien* findet sich eine artlich stark schwankende, doch stets zahlenmäßig geringe Zahl von Zellen, die als Monocyten angesprochen werden können. Es sind dies große, ziemlich regelmäßige, meist ovale Zellen. Sie haben einen großen teils runden, teils länglich geformten Kern, der eine retikuläre Struktur aufweist. Das Plasma ist mehr von homogener Beschaffenheit, am Rand der Zelle etwas stärker gefärbt. Vakuolen werden seltener gefunden; es treten häufiger Azurgranula auf. Bei den *Vögeln* findet sich eine verhältnismäßige geringe Zahl von Monocyten, sie sind, da an Größe nur wenig verschieden, schwer von den Lymphocyten zu unterscheiden. Die Kernform ist stark unregelmäßig, oft finden sich tiefe Einbuchtungen. Kann man bei allen diesen Tierarten noch nicht sicher von Monocyten in dem Sinne, wie wir sie beim Menschen zu differenzieren gewöhnt sind, sprechen, so finden sich bei den meisten *Säugetern* bereits deutlich als Monocyten erkennbare Zellformen. Sie bilden die größte im Blut vorkommende Zellform und haben einen großen, runden, manchmal ovalen oder nierenförmigen oder gelappten Kern, der meist zentral gelegen ist. Die Struktur des Kernes ist zart, netzartig, ähnlich wie die der Monocytenkerne beim Menschen. Das Plasma färbt sich gleichmäßig blaugrau, und es findet sich

kein perinukleärer Hof mehr, wodurch die Unterscheidung gegen große Lymphocyten erleichtert wird. Fast regelmäßig finden sich feine Azurgranula, Vakuolen werden öfter beobachtet. Nach einzelnen Autoren werden bei verschiedenen Säugetieren keine Monocyten gefunden, so bei einigen Känguruharten, verschiedenen Affen und Halbaffen (z. n. *Hertzog*). Aber auch bei den einzelnen Säugetierarten zeigen sich noch wesentliche Unterschiede untereinander und im Verhältnis zum Monocyten des Menschen.

Die wichtigsten Laboratoriumstiere, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte, zeigen ebenfalls gegenüber den menschlichen Monocyten gewisse Unterschiede. Da die Ergebnisse vieler Tierversuche von manchen Seiten zur Klärung der Monocytenfrage herangezogen werden, ist es gerechtfertigt, die Unterschiede kurz anzuführen.

Die Monocyten des Kaninchens sind der Struktur des Kernes und des Protoplasmas nach den menschlichen sehr ähnlich, doch zeigen sie auffallend wenige oder gar keine Azurgranula (*Masugi*). Auf diese fehlende Granulation wird auch die nach *Masugi* und *Katsunuma* bei Kaninchenmonocyten stets negative Oxydasereaktion zurückgeführt. Auch beim Hund, Meerschweinchen und bei der Ratte ist nach *Katsunuma* die Oxydasereaktion negativ. Die Supravitalfärbung allein erlaubt es nicht beim Kaninchen Monocyten und Lymphocyten auseinanderzuhalten (*Masugi*), bei Kernfärbung finden sich Unterschiede.

Bei Meerschweinchen findet sich in manchen monocytären Zellen die sogen. *Kurloffkörperchen*, es sind dies runde homogen strukturierte Gebilde, die im Plasma liegen. Um die Natur dieser *Kurloffkörper* zu klären, ist eine ausgedehnte Literatur entstanden. Sie wurden für chlamidozoenartig (*Schilling*), oder durch Spirochäten verursacht (*Ross*), angesehen, auch als Folgen stattgehabter Phagocytose (*Schilling*) aufgefaßt. *Miyaji* ebenso *Nakano* stellen sich dagegen und finden Zusammenhänge zwischen Sexualfunktion und Zahl dieser Körper. *Pappenheim* und viele hielten sie für Sekretvakuolen. Heute wird für ihre lipoproteide Natur eingetreten (*Bender-Lauretta*, *Alexeieff-Joukoff*). Nach *Bloom* kommen beim Kaninchen Zellen vor, die ihren morphologischen Kennzeichen nach nicht sicher zu Monocyten oder Lymphocyten gerechnet werden können. Auch Supravitalfärbung bringe keine Entscheidung.

Ähnliche Verhältnisse sind bei Ratten zu finden. Auch hier falle eine Unterscheidung zwischen Monocyten und Lymphocyten oft schwer, zumal beide Formen nach *Bloom* bei Supravitalfärbung dieselbe Neutralrotrosette zeigen. *Seemann* findet bei allen diesen Tieren eine Anzahl monocytärenähnlicher histiocytärer Zellen, er nennt sie Monocytoide. Alle diese Angaben sind nicht dazu angetan, auf den Ergebnissen bei Tierversuchen, besonders wenn die normalen Lebensbedingungen der Zellen noch weitgehend geändert sind, wie es z. B. bei Züchtungsversuchen der Fall ist, entscheidende Schlüsse aufzubauen.

2. Der Monocyt beim Menschen.

Durch die verschiedenen Ansichten, die die einzelnen Autoren über die Abkunft und die Systemzugehörigkeit der Monocyten haben, ist es bedingt, daß auch der Begriff des normalen Monocyten nicht einheitlich feststeht. So sprechen die Trialisten noch von normalen Monocyten, wenn dieselben auch morpholo-

gische Eigenschaften zeigen, die bei den reticuloendothelialen Zellformen gefunden werden, da ja ihrer Ansicht nach die Monocyten sich von diesem System ableiten. Die Dualisten bezeichnen solche Formen bereits als reticuläre oder endotheloide Monocyten, oder monocytoide Zellen. Bei den Unitariern wird wieder die Abgrenzung des Monocyten zum Lymphocyten entsprechend ihrer Lehre großzügiger vorgenommen, was sich besonders beim Erscheinen von Zellformen im Blut auswirken wird, wie sie beispielsweise bei den verschiedenen Formen des *Pfeifferschen* Drüsenfiebers vorkommen. Aber hier sollen zunächst nur die beim Blutgesunden unter normalen Zuständen im peripheren Blut vorkommenden Monocyten beschrieben werden, auf alle ähnlichen und verwandten Formen wird an anderer Stelle eingegangen.

Die Monocyten sind die größte im Blut vorkommende Zellform, ihr Durchmesser schwankt zwischen 12 und 18 my. In guten Ausstrichen — besonders Deckglasausstrichen — ist die Zellform stets rund oder leicht oval. Das Verhältnis des Kerns zum Plasma ist ungefähr 1 : 1.

Der Kern: Der Monocytenkern ist groß; nie ganz glattwandig, er hat selten eine runde Gestalt, meist ist er bohnenförmig. Oft zeigt sich eine größere Einbuchtung, manchmal ist der Kern durch die tiefe Segmentierung in zwei oder mehrere Lappen geteilt. *Ferrata* spricht von Riederformen; *Alder* will diesen Ausdruck nur für lymphatische Zellen verwendet wissen. Stärkere Segmentierung wird unter normalen Verhältnissen meist nicht gefunden, unter pathologischen nimmt auch der Monocytenkern die verschiedensten und bizarrsten Formen an. Die frühere Einteilung in Mononukleäre und Übergangsformen ist längst verlassen, da einerseits bekannt ist, daß die Monocyten eine ausdifferenzierte Zellform sind, andererseits die Identität der Zellen sichersteht.

Wie der Kern jedes Leukocyten wird auch der des Monocyten als ein elastisches Bläschen aufgefaßt, das von einer Membran umgeben ist und dessen flüssiger Inhalt von einem Liningerüst durchzogen ist (*Rosenthal*). Der Monocytenkern unterscheidet sich von dem anderer Formen nur insoweit, daß er auch bei jüngeren Formen einen mehr schlappen Eindruck im Verhältnis zum prallen Kern beispielsweise der Lymphocyten macht (*Hittmair*). Bei Betrachtungen im Dunkelfeld zeigt sich der Monocytenkern teils optisch leer, teils sieht man in Fäden oder Stücken angeordnete Staubmassen. *Schilling*, der das Zustandekommen des Kernes des polynukleären Leukocyten so erklärt, daß der in stärkerer amöboider Bewegung begriffene Kern fixiert wird, gibt für den Lymphocyten und Monocyten an, daß diese im Dunkelfeld keine so extreme Überdrehungen und Überdehnungen mitmachen, und mehr in der Ruhestellung fixiert werden. Bei jedem gefärbten Kern unterscheidet man nach *Pappenheim* das Basichromatin, das nicht alkalisch reagiert und sich mit allen Kernfarbstoffen färbt und das bald mehr basisch, bald mehr oxyphil erscheinende Parachromatin; es bildet sich erst mit höherer Differenzierung. Das Parachromatin soll schwach alkalisch reagieren. Das Basichromatin besteht hauptsächlich aus Nucleinsäure (Purinphosphorsäurehaltigem Nuclein). Es ist amphophil, d. h. es färbt sich auch mit sauren Farbstoffen, und kann, außer sonstigen basischen Farbstoffen, auch Methylgrün aufnehmen. Das Parachromatin wird mit den Plasmabestandteilen, Spongioplasma und Paraplasma zu den Plastinsubstanzen zusammengefaßt, die sich, als gemeinsames Merkmal, mit Methylgrün färben. Mit der *Flemmingschen*

Färbung mit Gentiana-Safranin färbt sich das Chromatin jugendlicher weniger differenzierter Zellen zyanophil, das der reifen oxyphil. Bei Färbungen mit Methylgrünfund Pyronin färbt sich der ruhende Kern mit einem Gemisch beider Farbstoffe violett, enthält also mehr Nucleoproteid; der mitosierende Kern nimmt das Methylgrün an, die Chromosomen enthalten demnach mehr reine Nucleinsäure. *Mommsen* lehnt allerdings den Begriff der Acido- und Basophilie ab und *Neumann* sagt, daß die Affinität zu dem einen oder anderen Farbstoff keineswegs einen Anhaltspunkt für die chemische Beschaffenheit eines Zellbestandteiles abgibt, da es nicht, wie *Ehrlich* annahm, erwiesen sei, daß die Färbung eine echte chemische Reaktion zwischen dem Farbstoff und dem zu färbenden chemischen Substrat sei. Der Ausfall der Färbung ist ein physikalisch-chemisches Phänomen, bei welchem die elektrische Ladung und das Adsorptionsvermögen die Hauptrolle spielen.

Der Kern des Monocyten ist, im Verhältnis zu dem der anderen Leukocytenarten, chromatinarm, hat daher eine zarte Kernstruktur und eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Kern der Myeloblasten (*Frumkin*), vom Lymphocytenkern ist er zu unterscheiden (*Holler*), nur *Weidenreich* findet den Kern nicht chromatinarm und seine Struktur gleich der der Lymphocyten, dem er auch in bezug auf die gleiche Nucleolenzahl ähnlich sei. Die jüngeren Formen zeigen ein feineres Chromatingerüst, bei den älteren erscheinen die Chromatinfasern fester und größer. *Naegeli* nimmt die Feinheit des Kerngerüsts als Hauptmerkmal des Alters der Zellen; die Buchtungen und Segmentierungen des Kernes, die *Arneth* als Alterskriterium wertet, sieht *Naegeli* als Ausdruck des Funktionszustandes blutbildender Organe an, wobei die Polymorphie die Differenzierungsfähigkeit anzeigt. Auf Grund der Kernstruktur und Kernform hat er folgende Einteilung der Monocyten getroffen: Junge Monocyten feines Chromatingerüst. 1. Sehr geringe Kernpolymorphie (Kern rund). 2. Starke Buchtung und Lappung. Alte Monocyten grobes Chromatingerüst. 3. Sehr geringe Polymorphie. 4. Starke Buchtungen und Lappungen. 5. Völlige Trennung in zwei Kernsegmente. Bei stärkerer Knochenmarktätigkeit findet er vorwiegend die unter 1 und 2 zusammengefaßten Zellen. Im Gegensatz zu diesem, auf die Kernstruktur aufgebauten Schema steht *Arneths* qualitatives Monocytenbild. Er teilt die Monocyten, wie alle Blutzellen nur nach der Kernsegmentierung ein. In der 1. Abteilung bringt er unter Mo. = große Mononucleäre (normal 5%), die übrige Einteilung ist gleich, wie die der Granulocyten in W, T Zellen, weiter in 2K, 2S, 1K und 1S usw. Abgesehen davon, daß eine solche Einteilung bei der geringen Menge der Monocyten, im Gegensatz zu den Granulocyten, keinen Wert hat, ist auch *Arneths* Ansicht, daß nur die Kernsegmentierung das Alter der Zelle anzeigt, überholt. Wie die Granulocyten, zeigen auch die Monocyten bei krankhaften Zuständen eine abnorme Segmentierungstendenz, ohne daß deshalb eine stärker segmentierte Zelle älter zu sein braucht. Die Einteilung nach der Kernstruktur (*Naegeli*) gibt bestimmt einen besseren Einblick, wenn noch etwa nach dem erweiterten Schema nach *Alder* (siehe später) außer der Kernstruktur die Plasmabeschaffenheit und die Granulation mitberücksichtigt werden. Der Monocytenkern wird als netzartig bezeichnet. *Naegeli* beschrieb den Monocytenkern als grobnetzig mit Verdickungen des Chromatins an den Knotenpunkten. Wieder andere finden den Kern wabig gebaut (*Sternberg*) oder wolkig (*Hirschfeld*), unscharf gefeldert

(*Schilling*), schleißig (*Hittmair*), maschig (*Alder*). Nach *Lenaz* ist diese netzartige Struktur nur vorgetäuscht, das Parachromatin sei in kettenartig angeordneten Granulis angebracht. Durch die parallele Lage dieser Ketten um den Kern bildet sich die typische, von ihm als konzentrisch bezeichnete Struktur.

In jungen Monocyten finden sich hie und da bis zu 4 Nucleolen und bei der normalen Giemsa-Färbung, die Supravitalfärbung zeigt in allen Monocyten 3–4 Kernkörperchen. Die Kernkörperchen bestehen aus Paranuclein (Pyronin).

Hammerschlag studierte den Aufbau des Kernes aller Blutkörperchen. Dazu fixiert er Ausstriche mit Formalindämpfen und färbt anschließend mit neutralem Rot (Hämatoxin). Dadurch tritt die Kernstruktur feiner zutage und läßt sich bei starker Vergrößerung leichter erkennen.

Er warnt vor zu langem Trocknen oder Erhitzen, da sich dabei, ebenso wie beim Überfärben, Strukturverdickungen ergeben. Über die Kernbildung beim Monocyten schreibt er, daß der anfänglich sphärische Kern, der Ei- oder Nierenform zeige, sehr feine Chromatinfäden und Knoten aufweise. Kerninhalt und Chromatinhülle schrumpfe und es bilde sich so eine Eindellung. An dieser Stelle bricht der Kern auf und der Kerninhalt wird ausgestoßen. Übrig bleibt die Kernmembran und das darauf gelagerte Chromatin in Form eines offenen Hohlkörpers. Daraus bildet sich dann eine tiefe Furche, oder Rinne, die schließlich Bandform annehme. Die so entstandenen Bändchen verlängern und verschmälern sich und drehen sich zusammen. Infolge des beschränkten Plasmaraumes krümmen sie sich, falten und überlagern sich. Weiter können Ringformen entstehen, dadurch, daß die Mitte der Kernschale atrophiert und sich aufspaltet; das Chromatin findet man bei solchen Kernen in queren Streifen aufgelagert. Kerne können auch in mehrere Bändchen zerfallen, die sich wiederum aufrollen und verknäueln. Durch strahlenartiges Aufbrechen des Kernes kommen sternartige Formen zustande, die sich wiederum durch Dehnen und Strecken in Bändchen verwandeln. Außer solchen polymorphen oder kariobolischen Kernfiguren gebe es noch solche, die durch Sprengung des Hohlkernes zustande kämen, die polynucleären Kernformen. Hier beständen verschmälerte Stellen oder Fäden, die die einzelnen Kernstücke zusammenhielten. Durch dieses verschiedene Zustandekommen der Kernformen ergibt sich die wechselnde feine oder grobe (ambly- oder tachychromatische) Kernstruktur, die manchmal am selben Kern zu beobachten sei. Dadurch erkläre sich auch die wechselnde Beschreibung der einzelnen Autoren. *Schilling* hält die Hohl- und Rinnenkerne *Hammerschlags* für Quetschfiguren, die durch den Ausstrich bedingt sind. Nach *Hittmair* zeigen sich öfter auch bei normaler Färbung bei den Monocyten karyobolische Kernfiguren, die an die *Hammerschlags* erinnern. *Hammerschlag* hält auf Grund seiner Forschungen das *Arnetsche* Schema für erweiterungsbedürftig, da es nur auf der Segmentierung der Kerne beruht. Man müsse aber auch die Länge der Bändchen in Betracht ziehen, weil diese das ausschlaggebende Altersmerkmal ist und wenig gebuchtete Formen vorkommen können, die aus langen Bändchen bestehen.

Decastello und *Krjukoff* halten den Kern für membranlos. Er besteht aus Faserbündeln, die in den Zelleib übergehen. Die Einteilung in Para- und Basichromatin wird nur mit verschiedener Dichte der Faserbündel erklärt. Die Kernkörperchen sind Lücken in diesem Gerüst von Kernfasern. *Mas y Magro* findet

mit Diazingrün und Kresylviolett färbung im Monocytenkern parallel laufende „elementare Plastinfasern“, die von der Peripherie des Kernes zum Zentrum laufen, die Nucleoli liegen zwischen den Bündeln. Bei Monocyten zeigt sich kein Verlauf der Faserbündel ins Plasma, wohl aber beim Lymphocyten. Entsprechend der *Pappenheimschen* Einteilung in lymphoide und leukocytoide Monocyten und in Altersformen der Lymphoidocyten stellt er noch drei Untergruppen auf. Bei *Hittmair* (Handbuch der Hämatologie) widerruft *Decastello* diese seine frühere Ansicht und glaubt, daß seine früheren Beobachtungen, Kernchromatinfasern setzten sich auch außerhalb der Kerngrenzen noch fort, nur auf Ausstrichfiguren beruhen.

Kronberger nimmt als Grundlage der Kernstruktur sogenannte Basalgranula an, von denen feinste Chromatinfäden ausgehen und bei den einzelnen Leukocytenarten nach bestimmten Anordnungen den Kern bilden. *Merk*, der diese Untersuchungen nachgeprüft hat, lehnt diese Schlußfolgerung ab.

Nach *Schönfelds* Untersuchungen kommt die im gefärbten Präparat erkennbare Struktur so zustande: Beim lebenden Leukocyten ist der Kern, so lange keine Austrocknungserscheinungen vorliegen, mikroskopisch homogen, bei einzelnen jungen Formen, wie Myeloblasten und Lymphoblasten, sieht man deutlich den Nucleolus. Beim Trocknen des Ausstriches treten im Inneren des Kernes Aufhellungen auf, die Tropfenform annehmen und zusammenfließen können. Je nach der Art des Ausstriches liegen sie bei dünnen in einer Ebene, bei dicken in mehreren. Der Wasserverlust schafft Veränderungen der Zellkolloide und es kommt zur Koagulation. Die endliche Struktur des Kernes und ebenso des Plasmas hängt also von der Konzentration der kolloiddispersen Phase, den Mizellen, ab. Bei höherer Konzentration gibt es homogene Gebilde z. B. das Erythrocytenplasma, bei niederen Konzentrationen kommt es zur Entmischung in mehreren Phasen. Die oberflächliche Spannung bedingt Tropfenform und endlich Zusammenfließen derselben. Aufhellungen stellen geringere Konzentration, bei fortschreitender Austrocknung werden auch die Grenzen dieser Bezirke schärfer, endlich tritt Erstarrung ein. Außer der Kern- und Plasmastruktur kommt auch die der Nucleolen und der Chromosomen so zustande. Wasserzugabe kann diesen Vorgang rückgängig machen, Essigsäure beschleunigt ihn. Dichte Mizellen wären das Basichromatin, dünne das Liningerüst. Das Oxychromatin sei nur ein Farbniederschlag in den Entmischungsvakuolen. Die endliche Kernstruktur ist also durch Zahl und Dichte der Aufhellungsbezirke bedingt. Allerdings geben die einzelnen Zellarten, sagt *Schönfeld*, meist bestimmte Aufhellungsbezirke. Bei dicken Ausstrichen stellen sich die Kerne pyknotisch dar. Feuchte Aufbewahrung verursachen Quellung und andere Anordnungen der Entmischungsfiguren. Dies könne das Ergebnis stark beeinflussen.

Wenn auch die verschiedenen von *Schönfeld* angeführten Momente sicher Einfluß auf die im fixierten und gefärbten Präparat sichtbare Struktur von Kern und Plasma der Zellen haben, so dürften sie doch nicht so ausschlaggebend sein. Auch er selbst gibt ja zu, daß die verschiedenen Zellen meist eine ähnliche Anordnung der Aufhellungsbezirke geben. Demnach müssen doch in den einzelnen Zellbestandteilen, Kern und Plasma, charakteristische Anordnungen bestehen, die sich eben mit bestimmten Methoden in bestimmter Art und Weise sichtbar machen lassen. Ob Basochromatin oder dichte Mizellen ist letzten Endes

gleich. Ausschlaggebend ist das ständige und gleichmäßige Vorkommen dieser Erscheinungen und damit das morphologische Kriterium.

Das Protoplasma. Das Protoplasma sämtlicher Leukocyten besteht aus dem Spongioplasma oder der Gerüstsubstanz und dem Paraplasma, an welches die Funktion der Leukocyten gebunden ist. Das Spongioplasma färbt sich mit basischen Farbstoffen, das Paraplasma ist bald amphobasophil, bald amphooxyphil (*Pappenheim*), stets gleichgehend mit dem Parachromatin des Kernes. Das Spongioplasma, das vorwiegend in noch nicht ausdifferenzierten Zellen den Hauptbestandteil bildet, gibt diesen Formen die basophile Farbe. Das Paraplasma kommt in ausgereiften Zellen in großen Mengen vor und wird von *Pappenheim* als Plasmaparenchym bezeichnet. Seiner Meinung nach sind die spezifischen Artkriterien der Zellen, z. B. Granula oder Hämoglobin, Produkte des Paraplasmas. Nach *Hittmair* gibt es 4 Anschauungen über die Struktur des Plasmas. 1. Es besteht ein feines Netzwerk, in dessen Maschen das Plasma liegt. 2. Das Plasma hat einen wabigen Bau und die sichtbaren Fäden liegen in der Wabenwand. 3. Fäden und Zwischensubstanz erfüllen die Zelle, es kann ein Netzwerk gebildet werden, oder die Fäden überkreuzen sich nur und 4. von den Granulis, die die Funktionsträger der Zelle sind, gehen feine Fäden aus, die sie verbinden.

Nach *Schilling* unterscheidet man bei der Dunkelfeldbetrachtung das Ektoplasma, das nur wenige Granula trägt und das stark mit Granulis durchsetzte Endoplasma. Die Beobachtungen von *Hirschfeld-Hittmair* bei supravitaler Färbung mit Brillantkresylblau zeigen dasselbe Ergebnis; sie sprechen von einem Granulo- und Hyaloplasma. Zum Endoplasma gehört auch die Zentrosphäre mit den Zentralkörperchen. Innen liegt das granulafreie Archoplasma, um dieses die granulaträgende Sphäre. Von den Zentralkörperchen aus laufen die Fäden der Aster durch die Sphäre in den Zelleib (*Schilling*). Die Mitochondrien, die in der Geschichte der Monocyten ebenfalls eine Rolle spielen, gehören dem Archoplasma an. Verschiedene Granulaarten, besonders die *Altmann-Schriddeschen*, werden als Mitochondrien gedeutet.

Das breite Plasma der Monocyten ist schwach basophil, *Frumkin* findet es gleich dem Myeloblastenplasma, bei normaler May-Grünwald, Giemsa-Färbung jedoch zeigt es eine graublaue bis taubengraue Farbe. *Hittmair* legt besonderen Wert auf die taubengraue Färbung des Zelleibes, die bei guten Ausstrichen und einwandfreier Färbung immer zu beobachten ist, im Gegensatz zur rauch- oder düstergrauvioletten Farbe des Plasmas retikulärer oder endotheloider Monocyten. Das Netzwerk des Monocytenplasmas ist mit Methylenblau oder Hämatoxylin darstellbar, es reicht bis an den Kern heran; ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal der Monocyten gegen andere mononukleäre Zellen, z. B. Lymphocyten, die zwischen Kern und Netzwerk einen perinukleären Hof aufweisen. Das Plasma ist auch in Zellen, bei denen keine Granulation vorkommt, nicht homogen, durch dichtere und dünnere Plasmastellen wird eine wolkige oder wabige Struktur gebildet. Öfter finden sich Vakuolen im Plasma.

Granulation. Alle Leukocyten zeigen Granula im Plasma, die wahrscheinlich Produkte aktiver Zelltätigkeit von kolloidaler Beschaffenheit und komplizierter Natur sind (*Neumann*). Auch die granulierten Zellen lassen nach *Jagic* in Dunkelfeldbetrachtung Körnchen erkennen. Die neutrophile, eosinophile

und basophile Spezialgranulation scheidet, als bei den Monocyten nicht vorkommend, bei unseren Betrachtungen aus.

Hier interessiert uns vorerst die *Altmann-Schriddesche Granulation*, die seinerzeit von verschiedenen Autoren als genetisches Unterscheidungsmerkmal herangezogen wurde. Diese acidophilen, mit Spezialfärbung darstellbaren Granula fanden sich bei Lymphocyten, Monocyten und auch bei den jüngsten Formen der granulocytären Reihe, bei den Myeloblasten. Sie liegen bei den verschiedenen Zellformen in mehr oder weniger typischer Anordnung. Bei den Lymphocyten liegen sie als fuchsinophile Stäbchen in größerer Anzahl perinucleär angeordnet und werden von *Schridde* als ausgereifte Granulation bezeichnet, der Funktionsausübung zukomme. In den Monocyten sind sie nach *Naegeli* über die ganze Zelle in großer Anzahl verstreut und in den Myeloblasten endlich kommen sie überdies in Faden und Commaform vor. In den Myeloblasten wird diese Granulation als Vorgranulation gewertet (*Schridde*). Nach *Klein* kommen sogar in derselben Zelle verschieden geformte Granula vor, darum scheidet diese Granulation auch als nicht streng spezifisch als Unterscheidungsmerkmal der einzelnen Zellstämme aus.

Von *Michaelis* und *Wolff* wurde die mit der normalen Blutfärbung darstellbare *Azurgranulation* zuerst beschrieben. Auch sie war lange ein von den verschiedenen Richtungen in Anspruch genommener Beweis für die Herkunft der Monocyten. Man findet sie in Lymphocyten, Monocyten, Myeloblasten und retikuloendothelialen Zellen. Bei den Lymphocyten kommen die Azurgranula nicht in allen Formen vor, hauptsächlich bei den älteren, ihre Größe schwankt von feinsten bis groben Körnern, es kommen rein azurophile aber auch violette bis basophile Granula vor, wobei die letzteren die größeren zu sein scheinen. Bei Myeloblasten finden sich gelegentlich, meist unter krankhaften Bedingungen, feine azurophile Granula vielleicht als Vorgranulation der spezifischen Monocytengranula. Auch bei Promyelocyten kann man sie neben der neutrophilen Granulation manchmal finden. Diese bei myeloischen Zellen vorkommende Azurgranulation wird von *Hynek*, *St. Klein*, als Vorgranulation aufgefaßt. *Ferrata* findet bei der Granulation der Myeloblasten, im Gegensatz zu der anderer Zellen, keinen hellen Hof. Ähnlich verhält sich diese Granulation bei histiogenen Zellen. Bei den Monocyten findet sich fast immer schon bei normaler Färbung eine große Anzahl von feinen Granula, die etwas dunkler gefärbt sind wie die der Lymphocyten. Nur *Weichsel* findet die Monocyten ständig granulafrei. Die Zahl der Granula schwankt stark, manchmal finden sich nur vereinzelte, manchmal sehen die Zellen wie bestäubt aus. Im allgemeinen tragen alte Monocyten bedeutend mehr Granula (*Alder*, *Hittmair* u. a.), nur *Spadaro* findet in alten Formen weniger Granula vor. Die Monocytengranulation wird als spezifische Granulation angesehen, auch *Naegeli* erklärt sie als für die Monocyten charakteristisch. *Hynek* fand sogar ein ganzes azurophiles Netz in den Monocyten, hält es aber nicht für identisch mit der Azurgranulation. *Arneth-Ostendorf* fand Übergänge von der Granulation der Lymphocyten zu der der Monocyten. Bei der gerade in den Lymphocyten stark wechselnden azurophilen Granulation läßt sich dies verstehen, darf aber nicht im Sinne *Arneths* als Beweis für die Abstammung der Monocyten aus Lymphocyten gewertet werden. Nach *Hynek* sind diese Granula chromidialer Herkunft. Das Parachromatin tritt als

Chromidialsubstanz ins Plasma aus (*Pappenheim*). Zusammen mit dieser Abkunft aus dem Archoplasma spricht der gehäufte Befund in älteren Zellen dafür, daß diese Granulation vielleicht als Alterserscheinung zu werten ist. Nach *Benjamin* ist die Azurgranulation eine echte Granulation, nur tritt sie, wie das ganze Monocytensystem, im späteren Leben nur in rudimentärer Form auf. Nach *Pappenheim* ist die Azurgranulation, da sie nicht ständig vorkommt, Ausdruck eines temporären Funktionszustandes.

Kardos empfiehlt eine Färbung, welche die Azurgranulation gleich gut darstellt wie die panoptische, die neutrophile Granulation aber besser erkennen läßt. 10 Tropfen Giemsa und je 5 Tropfen Methylgrün und Orangeat auf 15 cem Wasser. Vor der Färbung durchschütteln.

Über die Granula, die sich bei Peroxydasereaktion und Indophenolblausynthese zeigen, wird noch berichtet.

Die Monocytengranulation, die bei geeigneter kräftiger Färbung in jedem Monocyten als „azurophile Bestäubung“ zu finden ist, ist im Gegensatz zu der nicht immer vorhandenen Azurgranulation der Lymphocyten als Spezialkörnelung anzusehen, d. h. sie bildet für die normalen Monocyten einen typischen Befund.

Alder hat *Naegelis* nur auf der Struktur und Form des Kernes beruhendes Monocytenschema unter Berücksichtigung von Plasma und Granulation weiter ausgebaut. Er unterscheidet nach der Kennform 6 Gruppen; 3 Gruppen junger Monocyten, kenntlich am feinretikulären Bau des Kernes, oft kommen noch Nucleolen vor. Nach der Form des Kernes teilt er sie in nicht oder wenig segmentierte, normal segmentierte und abnorm stark segmentierte ein. Dieselbe Anordnung besteht bei den 3 Gruppen reiferer Monocyten, die durch größeres Chromatingerüst, manchmal mit Verklumpungen, gekennzeichnet sind. Die jungen Formen, bei denen keine Granula vorkommen, entsprechen den von *Ferrata* beschriebenen Monoblasten bzw. *Hittmairs* Promonocyten; abnorm segmentierte Zellen, die Granula tragen, den Rieder-Zellen *Ferratas*. *Alder* lehnt diese Bezeichnung für monocytäre Zellen ab und will sie nur für Lymphocyten angewandt wissen.

3. Vorform der Monocyten.

Gemäß der Ansicht der einzelnen Richtungen sehen die Dualisten in den Vorformen der Monocyten myeloische Zellen, die sich entweder vom Myeloblasten herleiten oder diesem gleichstehen, So ist der *Ferratasche* Monoblast, den er vom Hämocytoblasten (einer Zelle, die dem *Naegelischen* Myeloblasten identisch oder übergeordnet ist) herleitet, eine Zelle, die noch ein unreifes blaues oder schon teilweise ausgereiftes graublaues Plasma zeigt. Der Kern hat ein etwas grobmaschigeres Gerüst, als der der Myeloblasten. Deutlich sind 2—4 Nucleolen zu sehen. Die Granula sind noch nicht vorhanden oder weniger zahlreich und um den Kern angeordnet. Weitgehendst deckt sich mit dieser Beschreibung die Ansicht *Alders*. Er findet fließende Übergänge vom Myeloblasten bis zum reifen Monocyten. Wenn sich ein Myeloblast zum Monocyten differenziert, so zeigt sich auch bei unsegmentierten runden Formen durch Aneinanderlegen einiger Chromatinbälkchen eine gröbere, den reifen Monocyten ähnliche Kernstruktur. Auch hier finden sich durchschnittlich 2—4 Nucleolen. Das Plasma verliert die homogene Beschaffenheit; es ist gleichzeitig blaues und weiter ausgereiftes grau-

blaues Plasma in derselben Zelle vorhanden. Die Granulation ist feinkörnig; in Zellen mit noch unreifem blauem Plasma kann sie größer sein, doch nie so wie die Azurgranulation der Lymphocyten. *Hittmair* beschreibt bereits 1922 Zellen, die er zwischen den Myeloblasten und den Monocysten einreihet und als Promonocysten bezeichnet. Bei diesen Zwischenformen kann Kern und Plasmareifung gleichzeitig oder getrennt vor sich gehen. Die Kernreifung erfolgt, indem sich das feine Netzwerk des Myeloblastenkerns zuerst in die Länge zieht, dann lagern sich einige Basichromatinfäden parallel aneinander; so verschwindet der feinetzige Charakter des Myeloblastenkernes und es entsteht der mehr schleißige des Monocystenkernes. Meist finden sich 2—4 Nucleolen. Das basophile Myeloblastenplasma kann teilweise oder ganz zum taubengroßen Monocystenplasma ausreifen und schon teilweise die feine Monocystengranulation zeigen, dann besitzen die Zellen auch bereits eine, der Granulation entsprechende positive Oxydasereaktion.

Es ist schwierig, besonders in Knochenmarksausstrichen, diese Formen von Promyelocysten und Myeloblasten auseinander zu halten. *Schilling* und die anderen Trialisten lehnen aus diesem Grunde das Bestehen solcher Promonocysten ab, für sie sind es nur entartete Myeloblasten oder Promyelocysten, die monocytoiden Charakter haben können. Mit der nach *Knoll* modifizierten Peroxydasereaktion sollen Monocysten, Promonocysten und Promyelocysten zu unterscheiden sein.

Wenn man nach der Ansicht der Dualisten den Monocysten des normalen Blutes vom Myeloblasten herleitet, ist die Bezeichnung *Hittmairs*: Promonocyt besser als die *Alders*: Monoblast, da mit Promonocyt diese Zelle als Abkömmling des Myeloblasten mit dem Promyelocysten auf gleiche Stufe gestellt wird. Der Name Monoblast setzt diese Zellform dem Myeloblasten gleich und deklariert sie nicht als dessen Abkömmling. Auch wird die Bezeichnung Monoblast vom den Trialisten für ihre Vorformen der Monocysten in Anspruch genommen, die darunter eine in gleicher Höhe mit den Myeloblasten stehende Zelle verstehen. Auch nach Ansicht der Vertreter des überbrückten Dualismus können ja unter pathologischen Voraussetzungen Monocysten von Reticuloendothel gebildet werden, deren Vorformen der Name reticuloendothelialer Monoblast zukäme. Es wäre daher wünschenswert, für die myeloischen Vorformen den Namen Promonocyt und für die reticuloendotheliale die Bezeichnung retikuloendothelialer Monoblast einzuhalten.

Nach trialistischer Ansicht (*Schilling, Hoff, Ewald-Frehse-Henning*) sind die pathologischen Vorformen der Monocysten reticuloendotheliale Zellen mit feinetziger reticulärer Kernstruktur und blaßblauem bis grauem Plasma. Kern und Zelleib zeigen oft reticuläre oder endotheloide Eigenschaften. Azurgranula kommen in wechselnder Anzahl vor. Oxydase und Peroxydasereaktion sind ständig negativ. *Lambin* sah bei Vergiftungen mit Bleiacetat im Tierversuch neben einer schweren Anämie im Knochenmark stärkste Schädigung und Hypoplasie des myeloischen Gewebes. Nur das reticuloendotheliale Gerüst war erhalten geblieben und hypertrophiert. Dabei fand er Übergangsstadien von Hämohistioblasten (ruhende blutbildungsbereite Mesenchymzelle) bis zum Monocysten, die er als Monoblasten bezeichnet. Sie waren den Myeloblasten ähnlich, das Plasma war basophil, der Kern war feinfädig gebaut und zeigte Nucleolen.

Hittmair beschreibt die Monoblasten und bildet sie ab als wechselnd große Formen mit stark basophilem, ungranuliertem Protoplasma. Die Plasmaform ist so wie die der reticulären oder endotheloiden Monocyten. Der Kern kann von verschiedener Größe und Form sein, er ist feinstschwammig strukturiert (Lamfellkern) und zeigt 1–6 Kernkörperchen. Azurgranula fehlen, die Oxydase-reaktion fällt negativ aus.

4. Mesenchymale Monocyten.

Die im Blut unter krankhaften Bedingungen oft in größerer Anzahl vorkommenden monocytären Zellen reticuloendothelialer Herkunft werden von den Trialisten als normale Monocyten angesprochen. Die ihnen anhaftenden endotheloiden oder reticulären Eigenschaften werden als Beweis dieser Anschauung, als Übergangsformen von den Reticulumzellen zu den Monocyten, angesehen. Der Dualist sieht in ihnen eine funktionell gleichwertige, morphologisch ähnliche, genetisch aber verschiedene Zellart, die außer in vereinzelt Exemplaren nur im pathologischen Blut vorkommt. Je schwerer der Krankheitsprozeß ist, bei dem solche mesenchymale Formen ausgeschwemmt werden, desto größer ist im allgemeinen die Zahl dieser Zellen und desto stärker tritt ihr reticuloendothelialer Charakter in den Vordergrund. So können bei Endocarditis endotheloide Formen in großer Anzahl im peripheren Blut erscheinen. Bei leukämischen Reticuloendotheliosen oder Begleitreaktionen des mesenchymalen Gewebes finden sich oft reticuloendotheliale Monocyten im Blut, die manchmal in Zellform und Struktur stark, manchmal aber nur wenig oder gar nicht von den normalen Monocyten zu unterscheiden sind.

Die Endothelzellen der peripheren Kapillarbezirke sind, wie die verschiedenen Betrachtungen der Ohrblutmonocytosen (*Schilling*) zeigen, ebenso wie die der inneren Organe, hauptsächlich der Milz und der Leber, in der Lage, blutbildend zu werden. Diesen Zellen haften dann aber deutlich morphologische Eigenschaften ihrer Herkunftszellen an. Sie sind durchschnittlich größer, als die normalen Monocyten, meist über 20 μ . Die Form der Zellen ist selten oval oder rund, oft haben sie Ausläufer, die manchmal ein Vielfaches des eigentlichen Zelleibes erreichen können. Auch *Spadoros* Monocyten mit gestielten Ausläufern gehören hierher. Man findet auch Formen, bei denen nur ein kleiner Plasmaausläufer an einem großen Kern sitzt. Diese Zellen sind verletzlicher als die normalen Monocyten, ihr Plasma ist heller in der Markierung, mehr düstergrauviolett. Die Struktur des Plasmas ist feinwabig oder wolkig, in unreiferen Zellen mehr basophil. Azurgranulation kommt in wechselnder Größe und Menge vor, häufig in Gruppen angeordnet, entweder um den Kern oder in der ganzen Zelle verteilt. Vakuolen sind ebenso, wie stellenweise Plasmaoxyphilie auf stattgehabte Phagozytose zurückzuführen (*Hittmair*). Phagozytierte Zellreste oder Bakterien sind verhältnismäßig oft zu beobachten. Der Kern ist von wechselnder Größe, rundlich, oval, langgestreckt oder gelappt, er liegt exzentrisch und bildet, worauf *Hittmair* als Kennzeichen der mesenchymalen Formen besonders hinweist, einen Teil des Zellrandes. Die Struktur des Kernes ist meist wesentlich lockerer als die normaler Monocyten, wird aber bei kleineren retikulären Zellen immer dichter bis pyknotisch. Das Basichromatinnetz ist grobmaschig, hie und da kommen Nucleolen vor. Die mesenchymalen Formen werden nach Form

und Struktur des Kernes und Plasmas eingeteilt. Zellen von Größe der Lymphocyten, mit dichtem Kern und kleinem manchmal stark basophilem Plasma, die den normalen Lymphocyten zum Verwechseln ähnlich sein können, werden als Lymphoidocyten bezeichnet. Meist zeigen sie noch eine entrundete, an mesenchymale Zellform erinnernde Zellgestalt. Reticuläre Monocyten besitzen einen runden, bis tief eingebuchteten Kern von oben beschriebener Struktur, das Plasma kann entweder den ganzen Kern umschließen, meist liegt es aber dem Kern an einer Seite an. Es kann dünn sein und zeigt dann eine rauchgraue Farbe, bei dickem, wabig strukturiertem Plasma finden wir eine dunkelgraue bis violette Färbung. Zellen mit gemischtem Plasma werden oft beobachtet. Die Azurgranulation ist durchschnittlich dunkel, sie kann fein verstreut über die ganze Zelle oder gruppenweise meist in Nähe des Kernes angeordnet sein. Die endotheloiden Monocyten unterscheiden sich weniger durch Struktur des Kernes oder Plasmas oder durch die Granulation, sondern durch die Form, sowohl der ganzen Zelle auch durch die des Kernes. Es kommen Zellen vor, die eine Länge von 40 und mehr μ erreichen können. Es können auch kurze Plasmaausläufer vorkommen. Der Kern zeigt ebenfalls meist keine runde Gestalt, er ist durchschnittlich in die Länge gezogen und der Gestalt der ganzen Zellen angepaßt.

Bei den verschiedenen Formen des *Pfeifferschen* Drüsenfiebers kommen ebenfalls monocytähnliche Zellen vor. Hier finden sich wiederum alle Übergänge bis zum Lymphocyten und bis zur lymphoiden Plasmazelle. Sie sollen dort näher beschrieben werden.

5. Färbungen.

Selbst mit der kombinierten panoptischen Färbung nach *Pappenheim*, die heute noch allgemein üblich ist und die als die beste klinische hämatologische Färbung gilt, ist oft eine Unterscheidung der einkernigen Zellen schwer oder unmöglich. Darum wurden schon lange Färbemethoden gesucht, die eine klare Unterscheidung der Monocyten gegen Lymphocyten erlauben. Auch heute noch ist keine befriedigende Lösung gefunden. Die wichtigsten dieser Spezialfärbungen sollen gebracht werden.

Raskin gab 1910 eine Methode bekannt, die eine Unterscheidung möglich machen sollte: 100 cem einer 5%igen Boraxlösung, 50 Tropfen einer gesättigten wäßrigen Methylenblaulösung und 5 cem absoluten Alkohol. Vor Gebrauch wird noch pro cem 1 Tropfen einer basischen Carbofuchsinlösung zugesetzt. Damit gefärbt zeigen die Lymphocyten angeblich einen ungleichmäßig grünlich-blau gefärbten Kern mit einem farblosen, leuchtenden Hof. Das Plasma wird hellrot, mit kleinen blauen Einlagerungen an der Peripherie. Der Kern der Monocyten ist gleichmäßig himmelblau, es bildet sich kein Hof um den Kern, das Plasma bleibt entweder farblos oder färbt sich blaßblau, ist teilweise homogen, oder von einem im ganzen Plasma verstreuten bläulichen Staub bedeckt. Die damals noch von den Monocyten getrennten Übergangsformen gleichen in Kern und Plasma ihrer Färbung wieder mehr den Lymphocyten. Bereits *Pappenheim* hat sich gegen diese Methode gewandt, und sie als nicht spezifisch bezeichnet, da nicht nur Lymphocyten, sondern die verschiedensten Zellen, auch Monocyten (wie die Färbung der Übergangsformen zeigt) das gleiche Bild bieten. Heute ist diese Färbung in Vergessenheit geraten.

Weitaus größere Bedeutung hat später die erstmalig von *Simpson* eingeführte Vitalfärbung mit Janusgrün und Neutralrot erlangt. Besonders amerikanische Autoren (*Sabin*, *Duan* und *Cunningham*) haben ihr größten Wert in der Unterscheidung von Lymphocyten und Monocyten beigemessen.

Methode: Lösung I: 0,2 Neutralrot werden in 96%igem Alkohol aufgelöst. Lösung II: 0,2 Janusgrün ebenfalls in 96%igem Alkohol. Lösung III: 96%iger reiner Alkohol. Ge reinigte Objektträger werden mit einem Gemisch von 0,5 ccm der Lösung I, 0,2 ccm von II und 1 ccm der Lösung III bestrichen und im Dunkeln aufbewahrt. Ein kleiner Tropfen Blut auf ein Deckgläschen gebracht, wird am Objektträger mit Paraffin eingebettet. Das Präparat wird auf 10—20° in den Brutschrank gebracht, dann mikroskopiert.

Die Monocyten weisen bei dieser Färbung eine rosettenförmige Anordnung der Neutralgranula um die Kernbuchtung auf, sie sind fein lachsrot und nicht lichtbrechend. Die größeren Granula liegen an der Peripherie der Rosette (*Sabin-Duan-Cunningham*, *Simpson*). Nach *Masugi* findet man bei vielen Monocyten keine rosettenförmige Anordnung der Neutralrotkörner. Die Mitochondrien, die sich mit Janusgrün färben, liegen ebenfalls an der Peripherie der Neutralrotrosette, bei jüngeren Formen sollen sie zahlreicher sein und in der ganzen Zelle verstreut liegen; junge Formen tragen nur Mitochondrien und noch keine Neutralrotgranula. Die Lymphocyten besitzen eine geringere Zahl von Neutralrotgranula, die gröber sind als die der Monocyten. Meist liegen sie verstreut in der ganzen Zelle, manchmal auch in der Kernbuchtung in größerer Anzahl. Mitochondrien zeigen die Lymphocyten in gleicher Zahl, wie die Monocyten, sie liegen meist in einem Haufen und haben rundliche, manchmal zwetschgenförmige Gestalt. *Simpson* gibt an, daß die Anordnung und Zahl der Mitochondrien kein Unterscheidungsmerkmal zwischen Monocyten und Lymphocyten sei. Nach *Sabin-Duan-Cunningham*, die zwischen Klasmatozyten und Monocyten streng unterscheiden, findet man bei Klasmatozyten nur wenige Mitochondrien aber zahlreiche Neutralrotgranula. Bei Phagocytose können sie jedoch den Monocyten ähnlich werden.

Schon die Beschreibung der einzelnen Zellen, die nach dieser Methode gefärbt werden, zeigt, daß auch damit keine sichere Unterscheidung möglich ist. *Lorentz* findet oft in den Lymphocyten mehr Neutralrotgranula und sieht manchmal Monocyten frei von solcher Granulation. Auch die Anordnung in Rosettenform muß in Monocyten nach *Masugi* nicht vorkommen. *Naegeli* lehnt diese Färbung ebenfalls ab mit der Begründung, daß ohne Kernfärbung keine Zelle sicher zu erkennen sei. Auch *Bloom* kommt auf Grund seiner Tierversuche zu einer ablehnenden Stellung. Selbst der Großteil amerikanischer Autoren billigt, wie *Hall* in seinem Sammelreferat anführt, dieser Färbung nicht mehr ausschlaggebende Wichtigkeit zu. Bei charakteristischer Anordnung der Neutralrotgranula und der Mitochondrien kann diese Färbemethode mit den anderen zur Unterscheidung einzelner Zellen herangezogen werden, doch ist es nicht gerechtfertigt, nur auf Grund dieser Methode ein eigenes Schema aufzustellen, wie es *Sabin-Duan-Cunningham* tun.

6. Physiologie.

Leukocyten sind spezifisch leichter als die roten Blutkörperchen. Man kann sie von den roten Blutkörperchen trennen, wenn man nach *Szillard* defibriniertes Blut (15 cmm) mit 1 cmm 2,5% iger Essigsäure und 3 cmm 2% iger Weinstein säure versetzt. Erythrocyten und Thrombocyten werden aufgelöst. Die Leukocyten sollen bis zu 70% lebensfähig erhalten werden. Die Kontrolle des O₂-Verbrauchs zeigt aber, daß der größte Teil bereits gestorben ist. Besser ist

folgende Methode: Citratblut wird zentrifugiert und die spezifischen leichteren Leukocyten durch Abpipettieren gewonnen.

Nach *Neumann* und *Zimoyjič* sind die weißen Blutkörperchen nicht spezifisch gleich schwer. Die beiden Autoren haben im abzentrifugierten Blut nach Fixation Serienschnitte vorgenommen, dabei fanden sie die Eosinophilen und Neutrophilen spezifisch am schwersten, Lymphocyten und Monocyten sind spezifisch leichter. Eine Trennung läßt sich hier wegen der geringen Zahl der Monocyten ebenso schwer durchführen, wie zwischen Neutrophilen und Eosinophilen. Bei Infektionskrankheiten senken sich die Leukocyten auch rascher im Citratblut ebenso wie rote Blutkörperchen quellen sie in hypotonischer und schrumpfen in hypertonischer Lösung. In Säuren quellen sie, Alkali verursacht Schrumpfung. Für elektronegative Ionen sind sie — ebenfalls wie die Roten — permeabel. (Na.chlorid, sulfat, nitrat, jodid, bromid, phosphat, oxalat, salicylat, benzoat, arsenat.) Die Anionen der Arzneimittel können also in die Leukocyten eindringen.

Die Lebensdauer der Leukocyten ist verschieden. Bei Kaltblütern halten sich Leukocyten bei 10° 41 Tage beweglich. Bei 0° können sie über 5 Monate am Leben erhalten werden (*Hirschfeld*). Bei Warmblütern (*auch Menschen*) können die so konservierten Leukocyten bei neuerlicher Erwärmung auf 20° noch nach 10 Tagen Bewegungen zeigen. *Siemens* sieht bis 68^h nach dem Tod an der Leiche noch Lebenserscheinungen der Leukocyten; sie phagocytierten noch Streptokokken und Tuschepartikelchen. Bei über 37° werden die Bewegungen bereits deutlich langsamer, bei 45° tritt langsam Absterben ein, Temperaturen von 50° und darüber töten die Leukocyten rasch, die neueren Methoden der Blutübertragung, besonders die Blutkonserven, lassen den Schluß zu, daß sich die Leukocyten, ebenso wie die Erythrocyten, bei der gebrauchten Methode (Konservierung in kühlem Raum unter Luftabschluß) durch Wochen lebensfähig erhalten lassen.

Die Auswanderung der weißen Blutkörperchen erfolgt auf chemotaktische Reize. Verschiedene chemische Stoffe üben eine Anregung auf die weißen Blutkörperchen aus. O₂ läßt im Blutpräparat die weißen Blutkörperchen um die Luftblasen zusammen strömen. Verschiedene Bakterien und ihre Toxine, Eiweißlösungen, Kochsalzlösungen üben einen chemotaktischen Reiz aus. Auch die einzelnen Leukocytenarten scheinen durch verschiedene bakterielle chemotaktische Reizstoffe verschieden beeinflußt zu werden. So wenigstens werden bei *Hirschfeld* Lymphocytosen bei Tuberkulose und neutrophile Leukocytosen bei verschiedenen Infektionen, Eosinophilie bei Trichinose und auch die verschiedenen Monocytosen erklärt. Nicht höherer Druck in den Gefäßen und Kapillaren bewirkt das Auftreten der Leukocyten. Sie sammeln sich infolge ihres spezifisch leichteren Gewichtes am Rand der Gefäße an. Die Granulocyten wandern zuerst aus, dann die Monocyten und Lymphocyten. Durch eine Änderung der Wasserstoffionen-Konzentration (p-h-Werte sinken) werden die Leukocyten angelockt. Alkalizusatz kann die Einwanderung der Leukocyten aufheben. Bei Versuchen (Einspritzung von Kochsalz, Paraffin in seröse Körperhöhlen) reagieren die Leukocyten ebenfalls mit einer Einwanderung. Bei diesen Versuchen sinken die p-h-Werte von 7,6 auf 7,2.

Bewegungsfähigkeit. Außer der passiven Beweglichkeit, die die weißen Blutkörperchen im Blutstrom zeigen, besitzen sie noch außerhalb der Gefäße eine

aktive. *Schultze* fand bereits 1864 die Beweglichkeit menschlicher Leukocyten; den Lymphocyten spricht er die Fähigkeit, sich zu bewegen, ab. Die großen einkernigen Zellen seien nicht vollkommen beweglich, doch strecken sie bewegliche Plasmafortsätze aus.

Am heizbaren Tisch lassen sich die amöboiden Bewegungen gut verfolgen. Die Art der Bewegung ist verschieden. Die Zellen können zuerst das Hyaloplasma als Fortsatz aussenden. Das Granuloplasma fließt dann nach. Der Kern bleibt am hinteren Ende der Zelle, dort kann sich bei dieser Art der Bewegung ein Bläschen bilden (Exkretionskörper), aus dem eine Flüssigkeit ausgestoßen wird. Weiter können die Zellen nach Vorschieben eines Fortsatzes sich strecken und in die Länge ziehen, der Zelleninhalt fließt nach einer Seite zu. In der Richtung der Fortbewegung bilden sich mehrere haardünne Plasmafortsätze, die Dendriten. Endlich gibt es noch eine ganz unregelmäßige Art der Fortbewegung. Die Regulierung der Bewegung liegt nach *Schilling* im Zentralapparat, der sich bei Dunkelfeldbetrachtung als deutliche runde ausgesparte Stelle im Plasma erkennen läßt. Die Kerne passen sich der Bewegung der Zelle nicht nur passiv an, sondern sind nach Untersuchungen mit Supravitalfärbung von *Hirschfeld-Hittmair* frei in der Zelle beweglich. Nur Kerne, die durch Fäden getrennte Segmente zeigen, bewegen sich nicht aktiv (*Schilling*). Die auch am heizbaren Tisch kenntliche flimmernde Granulabewegung ist nach *Hagen* nur Molekularbewegung, da sie bei Narkose auch noch nach Aufhören der amöboiden Bewegung weiter zu beobachten ist. Bei krankhaften Zuständen ändern sich diese Verhältnisse. Es werden regellos mehrere spitze Plasmafortsätze gebildet, die rasch wieder eingezogen werden. Die Bewegung wird im allgemeinen langsamer und die Zellen machen einen mehr starren Eindruck. Ähnliche Verhältnisse treten bei Temperaturerhöhung ein. Bei 45° zeigt sich lebhaftere Bildung von Zellfortsätzen nach allen Seiten. Die tatsächliche Fortbewegung der Zelle ist aber eingeschränkt. Es können sich auch nach allen Seiten Fortsätze ausstrecken, und die Zellen bewegen sich dann nach Art der Flagellaten weiter (*Hirschfeld*). Rotes Licht beschleunigt, ultraviolettes lähmt die Beweglichkeit. Schwache elektrische Ströme vermindern die Beweglichkeit, starke töten die Leukocyten. Außer der Änderung des osmotischen Druckes hat auch die H- und OH-Ionenkonzentration einen Einfluß auf die Beweglichkeit, Sauerstoffentfernung hemmt sie. Kokain, Nikotin, Alkaloide, Salicylsäure, Chinin, Atophan und viele andere hemmen die Beweglichkeit bzw. heben sie auf. Die Farbstoffe töten mit wenigen Ausnahmen (bes. Neutralrot) die Leukocyten ab.

Nach der Methode *Herwerden* werden die aus zentrifugiertem Zitratblut abpipettierten Leukocyten auf einen Objektträger gebracht und 15 Minuten in den Brutschrank gestellt. Fixierung durch 5 Minuten mit Formalin, dann Färbung. So lassen sich die Leukocyten in ihrer amöboiden Bewegung fixieren und darstellen.

Die einzelnen Arten der weißen Blutkörperchen zeigen verschiedene Fortbewegung. Die polymorphkernigen Leukocyten bilden lange Ausläufer und bewegen sich wie Amöben. Ihre Fortbewegungsgeschwindigkeit beträgt bei 37° 34—47 μ in der Minute. Die Lymphocyten senden mehr stumpfe Pseudopodien aus, ihre Bewegung ist mehr wurmartig. Entgegen *Ehrlichs* Ansicht kommt, wie *Maximows* Beobachtungen zeigen, auch den Lymphocyten Eigen-

bewegung zu. Ihre Fortbewegung und Geschwindigkeit ist bei 37° $6-20 \mu$ in der Minute.

Anders ist die Bewegung der Monocyten. Sie senden stumpfe, plumpe Pseudopodien aus, ihre Bewegung ist im allgemeinen etwas langsamer. Auch sie wandern durch die Gefäßwand. Die Geschwindigkeit ihrer Bewegung liegt bei 37° bei $6-12 \mu$ etwas unterhalb der der Lymphocyten. Bei Dunkelfeldbetrachtung läßt sich der Rand der Zellen mit einer dünnen, undulierenden Membran vergleichen, wie ein im Winde wehender seidener Schleier (*Hirschfeld*), der auch im Film (*J. G. Baier*) festgehalten wurde.

Phagocytose. Phagocytose ist die Fähigkeit der lebenden Zellen, körpereigene und fremde, organische und nichtorganische Bestandteile in sich aufzunehmen. Nach *Lubarsch* kommt allen Zellen des Körpers, außer Ganglien und Knochenzellen, die Eigenschaft der Phagocytose zu. Er unterscheidet eine obligate, die ständig und zu jeder Zeit eintritt und eine fakultative Phagocytose. Fakultative Phagocytose kommt den meisten Zellen, besonders wenn sie mitosieren oder wenn Umbildung bei Neubildungsprozessen vorliegt, zu. Ohne die im Serum vorhandenen thermostabilen Tropine und thermolabilen Opsonine ist eine Phagocytose der weißen Blutkörperchen fraglich. Die Aufnahme der zu fressenden Zellen oder Zellbestandteile wird durch Anheftung an die Leucocyten eingeleitet. Globulinvermehrung im Serum erleichtert diese Anheftung. Die Fähigkeit, lebende Zellen (Bakterien) aufzunehmen, ist nicht mit einer Abtötung dieser Zellen verbunden. Eigene baktericide Stoffe, die Leucine, die aus den Granula der Leucocyten gewonnen werden und die Alexine, die in allen Organen gebildet werden und im Serum vorhanden sind, töten die Bakterien ab.

Wasserzugabe zum Serum schädigt, starke Verdünnung zerstört die Phagocytosefähigkeit, ebenso leidet sie in hypertonen Lösungen. Halogene und K hemmen, Ca-Ionen fördern ebenso wie die Bewegung auch die Phagocytose. Fettlösliche Mittel, wie Chloroform, Benzol, Alkohol usw. erhöhen die Phagocytose, da sie die fettartigen Oberflächen der Phagocyten erweichen (*Hamburger* z. n. *Hirschfeld*). *Kentzler* und *Benezur* sehen bei Antipyreticagaben bei fieberfreien Patienten erhöhte Phagocytose, Chinin setzt sie herab. Schilddrüsen-Ovar, Hoden- und Milzextrakt haben einen fördernden Einfluß (*Ascher*; *Bierstein* und *Rabinowitsch*), ebenso Vitamine, besonders Vitamin A (*Trevisini* z. n. *Heilmeyer*). Die Temperatur hat einen ausschlaggebenden Einfluß, die Phagocytose steigt bei zunehmenden Temperaturen von plus 5° bis 37° , fällt dann wieder ab und hört bei 55° auf (*Madsen*, *Wulff* und *Watakibi*). Saure Lösungen erhöhen, alkalische vermindern die Phagocytose. Nach *Fleischmann* hat Bestrahlung nur bei Anwesenheit von Wärmestrahlen fördernden Einfluß.

Metschnikoff, der den Begriff der Phagozytose aufgestellt hat, unterscheidet eine Mikro-, wenn vorwiegend Bakterien aufgenommen werden und eine Makrophagocytose, bei der Zellreste und ganze Zellen von anderen umschlossen werden. Im Blut sind die Granulocyten die Träger der Mikro- und die Monocyten die der Makrophagocytose. *Alexeieff* nennt phagocytierende Monocyten Monophagen und unterscheidet sie von Histiophagen. Bei Pneumonie beispielsweise finden sich Bakterien vorwiegend in polymorphkernigen Leucocyten, das Malaria-pigment wird auch in Monocyten aufgenommen. Bei peripherem Blutzerfall (Pyrodin, Anilin usw.) werden Erythrocytenreste und hämoglobinämische Innen-

körper in Monocyten gefunden. Ebenso bei Blutzerfall durch Verbrennung, oder bei Transfusion artfremden Blutes. Das gleiche Ergebnis sehen im Tierversuch *Erhard* und *Garcia Frias* bei Einspritzung fremder Erythrocyten. Der Abbau dieser Erythrocyten wird nicht nur in Reticuloendothelien, sondern auch in Monocyten beobachtet. Nach *Nobunoris* Versuchen mit Zitratblut phagocytieren im allgemeinen weniger segmentierte Zellen besser. *Hirschfeld* und *Sumi* finden nach Milzexstirpation im Tierversuch in den Monocyten Thrombocyten, — Erythrocyten — und Leukocytenphagocytose, bis später das R.E.S. anderer Organe diese Aufgabe übernahm. *Toumanoff* bestätigt diese Befunde. In Lymphocyten wurde keine Phagocytose beobachtet. *Metelnikoff* und *Toumanoff* geben an, bei immunisierten Tieren allgemein stärkere Phagocytose beobachtet zu haben, dabei sahen sie auch phagocytierende Lymphocyten. Da diese Angabe vereinzelt dasteht, muß man dabei an histiocytäre Zellen denken.

Vacuolen, Glykogenschollen, Fetttropfen, verwaschene oder toxische Granulation, oder Russelsche Körperchen (hyaline Degeneration) sind in den Zellen der Beweis stattgefunderer Phagocytose.

Fermente. In den neutrophilen Leukocyten findet sich ein proteolytisches Ferment, die *Protease*. Körper eigene Zellen werden durch ein Antiferment im Serum vor Auflösung geschützt. Wie die Versuche bei Leukämien zeigen (*Müller* und *Jochmann*) besitzen Myeloblasten und Lymphocyten dieses Ferment nicht. Hier zeigen die weißen Blutkörperchen, auf Serumplatten gebracht, keine eiweißspaltende Wirkung. Ob dieses Ferment auch den Eosinophilen und Monocyten zukommt, ist wegen der Schwierigkeit, diese Zellen zu separieren, nicht bewiesen. Da es aber bei der Aufnahme von Zelltrümmern und Bakterien eine Rolle spielt, ist es als sehr wahrscheinlich anzunehmen, daß besonders die Monocyten ebenfalls Protease enthalten. Lymphocyten besitzen dieses Ferment nicht (*Heilmeyer*).

Amylase. Ein Ferment, welches Stärke abbaut, und *Diastase*, die zur Umwandlung von Stärke in Zucker dient, sind allgemein in den Leukocyten vorhanden. Untersuchungen an isolierten Monocyten scheinen nicht durchgeführt worden zu sein (*Hirschfeld*).

Die *Lipase*, ein lipolytisches Ferment, soll nach *Bergel* nur den Lymphocyten zukommen. Da er aber unter Lymphocyten auch histiocytäre Elemente nimmt, sind diese Angaben nicht zutreffend. *Hittmair* weist bei myeloischen und lymphatischen Leukämien gleiche Fettverdauung nach. Bei Versuchen sah er Fett-Spaltungen in histiocytären Elementen. Fettphagocytose fand sich nach Lipoideinspritzungen in histiocytären monocytenähnlichen Zellen. Lipase scheint also vorwiegend histiocytären Zellen, vielleicht aber allen Blutzellen zuzukommen.

Katalase ist ein Ferment, welches Sauerstoff abspalten kann. Es kommt rein mengenmäßig in den roten Blutkörperchen am meisten vor. Die Leukocyten sollen zwar einen höheren Gehalt an Katalase haben. Über gesonderte Eigenschaften der Monocyten ist nichts bekannt.

Das glykolytische Ferment, *Zymase*, welches Zucker in Milchsäure abbaut, soll ebenfalls in den Leukocyten, besonders in den neutrophilen, in höherer Konzentration (10 bis 100mal so viel) vorkommen als in den Erythrocyten. Auch hier fehlen Angaben über Untersuchungen, die nur in Monocyten durchgeführt wurden (*Hirschfeld*).

Durch die Schwierigkeiten, normale Monocyten in genügender Menge von den anderen weißen Blutkörperchen zu isolieren, ist es bedingt, daß über spezielle Eigenheiten, die den Monocyten evtl. zukommen, keine Versuchsergebnisse vorliegen. Krankheiten mit starken Monocytosen, wie Leukämie, sind anscheinend auf den Fermentgehalt der weißen Blutkörperchen nicht untersucht worden. Es ist auch anzunehmen, daß bei den krankhaft veränderten Zellen Unterschiede gegenüber der Norm vorliegen.

Oxydase und Peroxydase. Unter Oxydasen versteht man die Fähigkeit, Sauerstoff zu übertragen, Peroxydase ist die Eigenschaft, aus Wasserstoff-superoxyd oder anderen Peroxyden Sauerstoff auf andere oxydable Substanzen zu übertragen. Ob Oxydase und Peroxydase nach früheren Anschauungen als Ferment gewertet werden können, ist seit den Untersuchungen *Warburgs* zweifelhaft geworden. *Katsunuma* glaubt an eine katalytische Wirkung des Geweiseisens. *Loele* gibt an, daß Oxydasen und Peroxydasen meist an lipoide Struktur gebunden seien. Sie seien alkalifast aber säureempfindlich, keine einheitlichen Körper, sondern vielfache Gemische verschiedenster Stoffe. Der Nachweis erfolgt durch Farbreaktionen. Auf Grund dieser Reaktionen ist es wahrscheinlich, daß beide Eigenschaften an dasselbe Substrat gebunden sind. *Winkler* hat die Oxydasereaktion eingeführt, *Loele*, *Schultze*, *Katsunuma* und andere haben sie für die Hämatologie modifiziert. Von *Kraibich* stammt die Peroxydasereaktion. Die heute gebräuchlichsten Methoden sind neben vielen anderen Modifikationen die von *Schultze* verbesserte *Winklersche* Oxydasereaktion: Wie alle beruht auch sie auf der Indophenolblausynthese, durch Sauerstoffübertragung.

Fixation mit 14%iger Formalinlösung und Alkohol zu gleichen Teilen, dann Färbung mit folgender Mischung: I. Alphanaphtol, gelöst in physiologischer Na-Cl Lösung 1/100, dazu 1 ccm $\frac{1}{10}$ normaler Natronlauge. II. 14%ige Lösung von Paradimethylparaphenyldiaminbase (Merk) in physiologischer Kochsalzlösung. Ein Teil der Lösung I und vier Teile der Lösung II (filtrieren). Mit dieser Mischung wird 3' gefärbt und mit Giemsa nachgefärbt. Oder die *Schilling-Schlennersche* Schnellreaktion. Die dazu benötigten Lösungen sind 1, 1%ige Naphthollösung in 0,9%iger NaCl. 2. 1%ige Dimethylparaphenyldiaminlösung in 0,9%iger NaCl. 3. Karbolfuchsin 1:25 verdünnt zum Nachfärben. Beim Gebrauch werden in 2—6 Aqua dest. je 2 ccm der Lösung 1 und 2 gebracht und nach Abfiltrieren direkt auf das Präparat gebracht. Nach *Naegeli* ist die *Schilling-Schlennersche* Oxydasereaktion die am wenigsten genaueste, dadurch werden auch die negativen Ergebnisse zeitigt.

Die gebräuchlichsten Peroxydasereaktionen sind nach *Graham*:

Präparat lufttrocknen lassen und durch 4—5' mit 10%igem Formolalkohol fixieren. Dann 4—5' mit frisch bereitetem Peroxydasereagens färben (a-Naphtol 1; Alkohol 40% 100; H₂O₂ 0,2) mit Wasser abspülen. Wieder 4—5' mit Pyronlösung färben (Pyronin 0,1; 40%iger Alkohol 96; Anilinöl 4) wieder mit Wasser abspülen. Dann 20—50' mit wäßriger Methylenblaulösung oder Giemsalösung nachfärben. Oder die einfache Peroxydasereaktion nach *Sato*: Sie beruht auf Abspaltung des Sauerstoffes von H₂O₂ und Oxydierung des Benzidins. Das luftgetrocknete Präparat wird eine halbe Minute mit 0,5%iger Kupfersulfatlösung versetzt, dann Abfließen lassen dieser Lösung (nicht abspülen). Dann Benzidinlösung (Benzidin 0,2; 4 Tropfen H₂O₂ auf 200 Aqua dest.). Nach 2' mit Aqua dest. abspülen, dann durch 2' mit einer 1%igen Safraninlösung nachfärben. Abspülen und lufttrocknen lassen. Die Modifikation der Peroxydasereaktion nach *Knoll*: Das nichtfixierte und ungefärbte Präparat wird durch 20—30 Tage aufgehoben, dann Fixation mit 10%igem Formolalkohol; abspülen und trocknen; durch 5' Färbung mit Peroxydasereagens (Messerspitze Benzidin auf 20 ccm 40%igen Alkohol und 0,2 ccm H₂O₂; 30—40' Nachfärben mit Giemsalösung (ein Tropfen Giemsa Holborn auf 1 ccm Aqua dest.); abspülen und trocknen.

Dopareaktion: Ein weiteres Mittel zur färberischen Darstellung der Leukocytenoxydase. Lufttrockene Präparate kommen in einen Exsikator, an dessen Seitenwand durch ein Glasrohr Formalindämpfe einströmen. Nach Verdampfen noch 5—10' im Exsikator, dann Abspülen. Für 1—2 h in 1%igen Dopalösung in physiologischer Kochsalzlösung (Dopa-Dioxyphenylalanin). Vor Zusatz des Dopareagens Kochsalzlösung 2' kochen. Pro 10 cem dieser Lösung 0,2 cem $\frac{1}{10}$ Normalnatriumhydroxydlösung. Die oxydasehaltigen Granula werden grünlich schwarz bis tiefschwarz. Kontrastfärbung der Kerne mit Hämatoxylin. Verstärkung der Färbung durch Einlegen der Präparate auf 2h in eine 2%ige Argentinum-nitricum-lösung. Dann für 10' in eine kaltgesättigte Lösung von Natriumthiosulfat und dann mit aqua destanspülen.

Die **Lipoidfärbung** beruht auf der Beobachtung der lipoiden Natur der oxydase-tragenden Substanzen.

Nach *Winkler* alkoholische Lösung von Sudan, Brillantscharlach oder Zeresrot für einige Minuten, dann trocknen durch Schwenken an der Luft. Dann für einige Minuten in eine wässrige Lösung (alkalische) von Alpha-Naphtol, dann in Wasser ab gespült und in Lävulose-syrup eingebettet. Oxydasepositive Granula werden blauschwarz, Färbung ist nur einige Tage haltbar.

Man unterscheidet eine stabile Oxydase und eine labile, letztere wird durch das Fixieren bereits zerstört. Sie wird am unfixierten Präparat nach *Gräf* nachgewiesen. Nach *Katsunuma* besitzen die Epithelien, Muskelzellen, Nebennierenrindenzellen, Leberzellen, Ganglienzellen, Megakaryocyten, Blutplättchen und Lymphocyten in Lymphknoten und Thymus solche labile Oxydase. *Büngeler* und *Wald* sahen bei krankhaften Zuständen auch in den Leberzellen stabile, aber exogen bedingte Oxydase. *Schilling* unterscheidet eine endogene Oxydase, die in den Zellen selbst entsteht und eine exogene, die durch Phagocytose oxydasehaltiger Zellbestandteile mit aufgenommen wird. *Wallbachs* Versuche bestätigen diese Annahme, ihm gelang es durch Injektion verschiedener Stoffe im Tierversuch Oxydasespeicherung zu erzeugen. Zuerst speichern die myeloischen Zellen, später aber auch Histiocyten und Fibrocyten. Die Speicherung blieb stets örtlich begrenzt und es gelang nie, die Speicherung eines ganzen Systems zu erreichen. Verwendet wurden zur Injektion Knochenmarksextrakt, Meerrettich- und Runkelrübenextrakt, kolloidales, gelbes Blutlaugensalz und manche andere Stoffe.

Die Oxydasereaktion hat in der Geschichte der Monocyten eine große Rolle gespielt. Sie wurde von den Dualisten als wichtige Stütze der myeloischen Abkunft der Monocyten gewertet. Die Trialisten, die die Monocyten als oxydase-negativ erklärten, fundierten mit diesem Befunde ihre Anschauung. *Naegeli* beschrieb die Monocyten alle als oxydasepositiv. *Türk* sah im positiven Ausfall der Oxydasereaktion nur den Ausdruck einer im Augenblick vorhandenen Funktionsdifferenzierung. Oxydasepositiv ist nicht identisch mit myeloisch, nicht einmal eine lymphatische Genese lasse sich durch den positiven Ausfall ausschließen. *Schilling* hält auf Grund seiner modifizierten Oxydasereaktion (*Schilling* und *Schlenger*) die Monocyten für im Prinzip oxydasenegativ. Doch findet sich in ihnen öfter ein schwach positiver Ausfall, den er als exogen bedingt erklärt. Auch die reticuloendothelialen Stammzellen der Monocyten sind oxydasenegativ. Nach *Katsunuma*, *Hirschfeld*, *Heilmeyer*, *Hittmair* und vielen anderen trägt der größere Teil der normalen Blutmonocyten, besonders bei längerer Färbung oxydasepositive Granulation. *Mas y Magro* findet bis 90% der Monocyten oxydase- und peroxydasepositiv.

Alle myeloischen Zellen zeigen eine oxydasepositive Granulation. Myeloblasten werden öfters (*Hatiegan*), besonders bei Leukämien, oxydasenegativ gefunden (*Brinkmann, Kahn*). Darum kommt auch dem Ausfall dieser Reaktion als Unterscheidungsmerkmal zwischen akuten Myelosen und Lymphadenosen nur bedingte Bedeutung zu. *Jagič* spricht von Oxydaseschwund, der vielleicht durch die Röntgenbestrahlung hervorgerufen sein könnte. Nach *Hirschfeld* hingegen besitzen junge Myeloblasten noch keine oxydasehaltigen Substanzen.

Die Lymphocyten sind oxydase- und peroxydasenegativ. Ebenso die histiocytären Zellen. Exogene Oxydase wird ihnen auf Grund ihrer Phagocytose-tätigkeit zugestanden (*Schilling*).

Bei den Monocytten findet sich in der weitaus größten Zahl einer der feinen Monocytengranulation entsprechende Anordnung oxydasepositiver Granula. Wie bei den Granulocyten so ist auch bei den Monocytten die Oxydasereaktion an die Spezialgranulation gebunden. Bei der Peroxydasereaktion ist die Anordnung der Körner meist gleich, manchmal machen die Monocytten den Eindruck einer diffusen dunklen Färbung.

Die Modifikation der Peroxydasereaktion nach *Knoll*, bei der die myeloischen Formen bis zum Myeloblasten und die Monocytten peroxydasepositiv sind, die progranulierten Promonocytten aber keinen positiven Ausfall zeigen, soll nach *Undritz* eine Unterscheidung der Promonocytten und Promyelocytten einerseits und der Promonocytten und der reifen Monocytten andererseits ermöglichen.

Der Ausfall der Oxydase und Peroxydasereaktion ist bei den einzelnen Methoden graduell stark verschieden, weiter hängt er vom Alter und der Lagerung der Präparate ab.

Wird durch diese Momente der Wert der Oxydasereaktion im Einzelfall problematisch, so scheidet sie als entscheidendes Merkmal bei Untersuchungen über die Abkunft der Monocytten aus. Ein schwach positives Reagieren kann bei der einzelnen Zelle nicht sicher gewertet werden, da ein solches auch in prinzipiell oxydasenegativen Makrophagen durch Aufnahme exogener Oxydasen verursacht sein kann. Heute hat sich diese Anschauung bei den Anhängern sämtlicher Richtungen fast einheitlich durchgesetzt.

Im allgemeinen aber steht fest: Normale Blutmonocytten sind leicht oxydasepositiv. Reticuloendotheliale Monocytten sind oxydasenegativ und können höchstens vereinzelt exogene Oxydase entfalten, falls sie phagocytiiert haben. Dies Verhalten ist genetisch erklärt. Stammzellen (auch ganz junge Myeloblasten) zeigen noch keine Oxydasereaktion, daher die reticuloendothelialen Monocytten auch nicht, weil sie direkt von der mesenchymalen Stammzelle (Hämocytoblast) stammen.

IV. Monocyttenvermehrung bei verschiedenen Krankheitsbildern.

Die Monocyttenzahlen bei den verschiedenen Krankheiten werden von den einzelnen Autoren nicht einheitlich angegeben. Dies liegt nicht nur in der verschiedenen Anschauung über diese Zellform begründet, ihre Zahl schwankt auch während des Krankheitsverlaufes beträchtlich. In diesem Kapitel werden alle Angaben über Vermehrung oder Verminderung der Monocytten neben eigenen Beobachtungen angeführt. Die Befunde bei Granulocytopenie und bei Endo-

carditis werden gesondert behandelt, da sie auf die ganze Monocytenfrage von entscheidendem Einfluß sind. Der große Komplex der infektiösen Mononucleose, zu welchem auch die Monocytenangina zu rechnen ist und endlich die Monocytenleukämie werden später beschrieben, um die Übersicht nicht zu gefährden.

Auch hier erfordern die verschiedenen, sich oft stark widersprechenden Angaben eine kritische Stellungnahme.

1. Monocytose und Monocytopenie.

Die Monocyten sind im normalen Blut mit 4—8% vertreten, in absoluten Zahl betragen sie 200—640 pro ccm. Ihre verhältnismäßig geringe Zahl erschwert die Untersuchung allfälliger Schwankungen. Beim Kranken werden Änderungen des Zahlenverhältnisses durch die rein mengenmäßig stärkere Reaktion der Neutrophilen und Lymphocyten meist verdeckt. Dazu kommt noch, daß bei verschiedenen Autoren ähnliche Zellen mitgezählt werden, die nach anderer Ansicht nicht zu den normalen Monozyten gehören. So kommen widersprechende Angaben zustande.

Wie die aller weißen Blutkörperchen, ist auch die Zahl der Monocyten schon beim Gesunden größeren Schwankungen unterworfen. So sieht *Frehse* am Morgen und am Abend mehr Monocyten als am Mittag. Vorübergehende Monocytenvermehrung kommt nach *Wollenberg* ohne ersichtliche Gründe öfter vor, sie kann auch bei psychischen Erregungszuständen oder bei kurzen Unpäßlichkeiten oder Verstimmungen ohne weiteren Krankheitsbefund auftreten. Er beschreibt eine Monocytose bis zu 13%, die 5' nach einer Auskratzung bei Abort auftrat und nach einer Stunde wieder verschwunden war; Änderungen des Tonus im vegetativen System schieden aus, da die in diesem Fall verwendeten Medikamente erfahrungsgemäß (nach *Wollenberg*) ohne Einfluß auf die Zahl der Monocyten sind. Im allgemeinen machen die neutrophilen Leukocyten nach *Müller* als funktionell wichtigste Leukocyten alle Verteilungsschwankungen in viel höherem Grade mit, dann folgen die Lymphocyten, Stabkernige, Eosinophile und auch Monocyten scheinen bedeutend weniger zu reagieren. Während des Schlafes sinken zuerst die Neutrophilen, Monocytenschwankungen sind hier unbekannt.

Zahlreich sind die Angaben, die bei verschiedenen Versuchen über Monocytosen berichten. Bei Schilderung der Speicherungsversuche wurde bereits davon Erwähnung getan. *Schittenhelm-Erhard*, *Komija* und andere beschreiben Monocytosen bei hochgetriebener Speicherung. *Tadao* findet höhere bei subcutaner Applikation. *Büngeler*, *Silberberg* erreichen durch Eiweißinjektion erhöhte Monocytenwerte. *Capocaccio* sah dasselbe nach Injektion von Trypanblau und Ferr. oxyd. sacch. *Cattaneo* hat mit Injektion von Neurovaccin beim Kaninchen nach 3—8 Tagen eine Monocytose bis zu 45% gefunden. *Netoušek* konnte beim Meerschweinchen mit Einspritzung von Staphylokokken, Diphtherie- oder Typhusbazillen Monocytose erzeugen. *Rosenthal* sah schon nach 25' nach Bakterienimpfung neben Vermehrung der Monocyten Phagozytose. *Soula*, *Tapie* und *Tau* haben bei Injektion von geringen Mengen unverseifbarer Lipoide eine Vermehrung der Monocyten bis zu 35% beobachtet. Nach weiteren Injektionen stiegen die Monocyten bis 5000 mm³. *Babes* beschreibt eine Monocytose,

die bis zum 8fachen Wert der Norm geht, wenn er im Tierversuch Teerinjektionen vornimmt. *Müller* hat nach Injektion von Colibazillen bei absolut erhöhten peripheren Monocytenzahlen in der Leber bis zu 25% Monocyten gefunden. Ähnliche Befunde ließen sich noch viele anführen, doch muß bei allen die Frage erhoben werden, handelt es sich hier wirklich nur um eine Vermehrung normaler Monocyten, oder werden durch solche Eingriffe in das physiologische Geschehen nicht (blutpathologische) reticuloendotheliale Zellen ausgeschwemmt. Diese Vermutung wird noch bekräftigt durch die Schilderung dieser Zellen bei einzelnen Autoren. *Netoušek* beschreibt endothelialen Charakter, *Rosenthal* desgleichen, ebenso *Capocaccio*. *Komija* hebt die histiocytären Eigenschaften der Monocyten hervor. Nach dualistischer Ansicht bedeutet die Ausschwemmung reticuloendothelialer Zellen höchstens das Erscheinen pathologischer Jugendformen der Monocyten im Blut; der Dualist sieht aber hier eine mesenchymale Reaktion auf schwere Störungen, die nicht einer Vermehrung reiner Monocyten gleichzusetzen ist.

Nach *Hirschfeld-Sumi*, *Netoušek* und andern findet sich nach Milzexstirpation im Tierversuch eine Monocytose, die so erklärt wird, daß der Ausfall der abbauenden Tätigkeit der Milz, bis zur Übernahme dieser Funktion durch andere Organe, durch die der Phagocytose fähigen Monocyten ausgeglichen wird, wonach folgerichtig die Milz als Hauptbildungsstätte der Monocyten ausscheiden müßte.

Nach Adrenalingaben findet *Heß* beim gespeicherten Tier zuerst ein Abfallen und dann ein Ansteigen der Leukocyten. Neutrophile zeigen diese Reaktion zuerst, dann Monocyten und endlich Lymphocyten. Da auch hier keine normalen Verhältnisse vorliegen, muß eventuelle Beteiligung reticuloendothelialer Zellen in Betracht gezogen werden, obwohl *Hittmair* nach Adrenalingaben die histioiden Formen nicht vermehrt findet, sondern nach anfänglicher Monocytose, Neutrophilie sieht (Knochenmarksreiz). *Mas-y-Magro* findet bei Sensibilisierungsversuchen Neutrophilie und Monocytose bei Lymphopenie.

Beim Fiebersuch fand sich im Tierversuch in den inneren Organen ein Vielfaches der Leukocytenwerte bei prozentuell gleicher Beteiligung aller Leukocytenarten.

Bei jeder Leukocytose (Entzündung) kann eine Monocytenvermehrung gefunden werden (*Müller*). Bei verschiedenen Krankheitsbildern, besonders Infektionskrankheiten besteht regelmäßig eine Monocytose.

Bei *Scharlach* kommt durchschnittlich eine Monocytose bei geringer Leukocytose vor. Nach Serumbehandlung tritt hier, wie auch bei Tetanus Leukopenie ein, gegen Ende der Leukopenie sind die Monocyten stark vermehrt (*Bienenfeld*). Auch die leichteren Fälle von *Diphtherie* zeigen bei mäßiger Leukocytenvermehrung eine Monocytose; bei schwereren, besonders solchen mit schlechter Prognose, kann Monocytopenie vorkommen.

Bei *Parotitis epidemica* ist in leichteren Fällen, besonders im Anfangsstadium neben Lymphocytose auch Monocytose vorhanden, bei schwereren Fällen verstärkt sich diese Monocytose und kann über die ganze Krankheitsdauer anhalten. Auch bei *Rubeola* findet sich neben Lymphocytose meist Monocytose. Gelegentlich sieht man auch bei Poliomyelitis und *Encephalitis epidemica* neben Leukopenie und relativer Lymphocytose Monocytenvermehrung. *Himmelheber* findet bei *Typhus* relative Monocytose, ebenso bei *Varicellen*. Bei *Morbili* sieht man zur Zeit des Exanthems Leukopenie mit Lympho- und Monocytose.

Hohe Monocytenzahlen findet man auch bei tropischen Erkrankungen. Bei *Malaria*, besonders *Malaria tropica*, kommt nach Fieberanfällen hohe Monocytose (— 30%) vor. Es treten dann auch reticuloendotheliale Monocyten auf, die sich mit dem bräunlichen Pigment der Parasiten beladen. *Manai* und *Doneddu* sehen besonders in der Milz eine Schädigung des R.E.S., sie führen die Ausschwemmung solcher Zellen darauf zurück. Auch bei komatösen Zuständen sind diese Pigmentophagen und die Blutmonocyten stark vermehrt. Nach Chinin-gaben steigert sich die Zahl der Monocyten, nach 9 Stunden erreicht sie das Maximum (*Zweig* und *Matko*). Bei chronischer *Malaria* besteht ständig neben Leukocytose mit Linksverschiebung und Lymphocytose auch eine Monocytose. *Jarno* beschreibt einzelne chronische Malariafälle ohne Monocytose. Bei *Schlafkrankheit* findet sich öfter eine relative Monocytose. Auch bei *Kalaazar* kommt ständig neben Leukopenie, relative Lympho- und Monocytose vor: Haut und Schleimhautleishmaniosen können höhere Monocytenwerte zeigen.

Bei *Bazillenruhr* sieht man nach anfänglicher Leukocytose oft Monocytose, manchmal mit Eosinophilie verbunden. Bei *Cholera* sah *Netoušek* vorwiegend Endothelien im Blut, die von Monocyten leicht zu unterscheiden waren.

Maltafieber und *Morbus abortus Bang* weisen öfter bei Leukopenie neben Lymphocytose auch Monocytose auf, manchmal mit Eosinophilie verbunden (*Tomaselli*).

Bei *Febris recurrens* kommt bei normalen Leukocytenzahlen meist Lympho- und Monocytose vor, *Kieseritzky* sieht vorwiegend segmentierte Formen, *Rartaschara* reticuloendotheliale. Bei *Schlamm-* bzw. *Erntefieber* findet sich neben leichter Leukocytose mit Neutrophilie eine erhöhte Zahl von Monocyten, während die Lymphocyten stark vermindert sind. Bei vielen anderen, meist *tropischen Infektionskrankheiten*, wie *Sodoku*, *Ulcus tropicum*, *Frambösie* ist das Blutbild noch nicht genügend sichergestellt.

Die meisten Viruskrankheiten und Rickettsiosen zeigen erhöhte Monocytenwerte. So Monocytose neben Leukopenie bei *Gelbfieber*, bei *Dengue* Leukopenie und relative Lympho- und Monocytose. Ebenso bei *Pappataccifieber* (*Schilling*). Bei *Variola* findet sich Leukocytose mit Neutrophilie und Monocytose, nach *Carrien* und *Serriès* hauptsächlich am Beginn der Erkrankung. *Schilling* findet die Neutrophilen immer vermindert, die Leukocytose beruht nur auf Vermehrung der Lympho- und Monocyten, nach *Kämmerer* nur der Lymphocyten. Es treten bei *Variola vera* nach *Schilling* Jugendformen auf, größere Zellen mit blauem Plasma, deutlicher strukturiertem Kern und gröberer Körnelung; er spricht von einer Linksverschiebung. *Wollenberg* hält sie für stark veränderte, atypische Zellen. *Monte Fusco* findet bei Eiterungen bis zu 80% Monocyten. Bei *Fleckfieber* besteht Leukocytose mit Neutrophilie und Linksverschiebung, Lymphopenie und Monocytose. Die Monocytenvermehrung steigt mit der Schwere des Krankheitsbildes. Oft treten auch Zellen auf, die, ähnlich wie bei *Endocarditis lenta* endotheloiden Charakter haben (*Tuschinsky*). Ähnliche Befunde bei *Felsengebirgsfieber*.

Bei *Lues* sieht man, besonders bei chronischen Affektionen, *Lues II* und *III*, häufig erhöhte Monocytenzahlen. Bei *Lues II* ist die Monocytose mit Leukocytose und Neutrophilie verbunden. Bei *Lues III*, besonders bei Paralyse, findet sich Neutrophilie mit Monocytose und Lymphopenie. *De Souza* will bei *Lues*

Vorformen der Monocyten beobachtet haben. Akute luische Entzündungen zeigen Leukocytose und Neutrophilie mit Linksverschiebung, ohne Monocytose. *Kohn* sah bei einem Luesfall nach jeder Salvarsaninjektion eine Monocytose bis zu 74%, die nach einigen Tagen von einer Leukocytose mit Linksverschiebung gefolgt war. Eine besondere Disposition zu monocytären Reaktionen lag nicht vor, da parenterale Eiweißgaben keine Monocytose hervorrufen konnten.

Bei *Tuberkulose* sind die Monocyten- und Lymphocytenwerte besonders wichtig. Latente stationäre Tuberkulosen zeigen bei erhöhten Leukocytenzahlen, Neutropenie, Lympho- und Monocytose. Aktivwerden oder Komplikationen geht mit einem Entzündungsbild im Blut einher. Alle Formen von Drüsentuberkulose, Gelenktuberkulose und tuberkulöse Granuome weisen bei mäßiger Leukocytose Lympho- und Monocytose auf. Man hat auch versucht, aus dem Verhältnis Lymphocyten-Monocyten Schlüsse zu ziehen. Das Absinken dieses Lymphocyten-Monocytenindex (normal bei 4) wird bei progressiven Prozessen als ungünstig, das Ansteigen als günstig angesehen. Eine Ausnahme bilden die tuberkulösen Erkrankungen der serösen Häute. Unter anderen hat *Mattausch* aus den Monocytenwerten im trialistischen Sinne Schlüsse auf die Abwehrlage des R.E.S. zu ziehen versucht, doch das bei Tuberkulose meist bestehende Nebeneinander von abheilenden und neu aufkeimenden Herden erschwert jeden Einblick. Er sah bei Reiztherapie Vermehrung der Monocyten mit bis zu 20% Jugendformen. Die monocytäre Reaktion wird auch hier von der lymphatischen abgelöst. *Moscycz* hat besonders auf Grund seiner Untersuchungen bei Tuberkulose eine Einteilung der Monocyten getroffen. In der ersten Gruppe faßt er die allgemein als Monocyten geltenden Zellen zusammen. Gruppe 2 sind Zellen, die er selbst vorwiegend als kleine Histiocyten und kleine Lymphocyten bezeichnet und 3. eine Gruppe von Zellen, die seiner Ansicht nach mit den großen Lymphocyten starke Ähnlichkeit haben; aus seinen Bildern sind sie auch klar als Lymphocyten zu erkennen. Daß durch eine solche, allen geltenden Auffassungen widersprechende Einteilung, unverständliche Resultate erzielt werden, liegt auf der Hand, man sollte auch im Interesse des praktischen Wertes der Blutuntersuchung von solchen neuen verwirrenden Aufstellungen absehen. Wenn man seine Einteilung in die geltende Nomenklatur übersetzt, so entsprechen seine Befunde den allgemein bei Tuberkulose erhobenen. Er sieht in progressiven Fällen neben Neutrophilie Monocytose der Gruppe 1 (d. h. der echten Monocyten). Bei stationären oder in Rückbildung begriffenen Prozessen sieht er hauptsächlich die Monocyten der Gruppe 2 und 3 vorherrschen, dies entspricht der in solchen Fällen üblichen Lymphocytose. Auf Grund seiner Einteilung kommt er zu einer ähnlichen Auffassung, wie *Kijono*. Da er Gruppe 1 vorwiegend bei Knochenmarksreizung verbunden mit Leukocytose und Linksverschiebung sieht, schließt er daraus auf eine myeloische Genese (also für normale Monocyten myeloische Abkunft). Gruppe 2 sind zum großen Teil Zellen reticuloendothelialer Herkunft, er begründet dies mit einer guten immunbiologischen Abwehrlage und dadurch verstärkten Funktion des R.E.S. Für die Zellen der Gruppe 3, die klar als große Lymphocyten zu erkennen sind, nimmt er lymphatische Abstammung an.

Öfter wird bei malignen Tumoren neben einer Neutrophilie eine Monocytose gefunden. Die bei der Zerstörung lymphatischen Gewebes bestehenden Monocytosen z. B. manchmal bei Lymphogranulomatose oder bei generalisierten

Spindelzellensarkom aller Lymphknoten, die *Naegeli*, da sie einer Vermehrung der Granulocyten parallel geht, als Beweis für die myeloische Abstammung der Monocyten ansieht, wird von den Trialisten als vikariierendes Einspringen des R.E.S. für das geschädigte lymphatische System gedeutet, obwohl es sich in solchen Fällen auch stets um eine schwere Schädigung des R.E.S. handelt.

Die von *Marchall* und Mitarbeitern gemachte Angabe, daß alle Hodgkin-fälle zumindest geringe Monocytosen zeigen, kann auf Grund eigener Beobachtungen nicht bestätigt werden. Wir sahen kein für Lymphogranulomatose charakteristisches Differenzialblutbild.

Auch bei myeloischen Leukämien sind die Monocyten anfänglich relativ und absolut, später nur mehr absolut vermehrt (*Naegeli*). *Pelger* (z. n. *Wollenberg*) sah bei einer myeloischen Leukämie nach Erythrocyten- und Hgb. Sturz eine bis 70prozentige Monocytenvermehrung mit Makrophagie; nach einiger Zeit Rückgang der Monocytose.

Waledinski sah bei Magenerweiterung neben Leuko- und Lymphopenie Monocytose. Auch bei Taenien können nach *Grek-Reichenstein* die Monocyten vermehrt sein.

Bei Adipositas und anderen Erkrankungen innensekretorischer Drüsen wird öfter neben Neutropenie mit Rechtsverschiebung Monocytose beobachtet. Auch bei Basedowoid kommt manchmal Monocytose vor; bei Basedow sehen verschiedene Autoren (*Müller, Roth*) erhöhte Monocytenzahlen, *Naegeli* findet bei Basedow mit hohen Lymphocytenwerten kein Parallelgehen der Monocyten. Bei Status lymphaticus kann neben der obligaten Lymphocytose auch Monocytose mit Eosinophilie gefunden werden. *Jagič* nimmt bei Hypoplastikern und Asthenikern Neigung zu Monocytose an; er erblickt darin eine Bildungshemmung der Granulocyten.

Bei Skorbut kann sich neben Lymphocytose auch Monocytose zeigen, ebenso bei Pellagra.

Bei arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen können Monocytosen beobachtet werden.

Bei Rachitis sah *Ogata* gelegentlich neben Leukocytose erhöhte Monocytenzahlen.

Im akuten Stadium bei Lebererkrankungen besteht Monocytenvermehrung.

Gelegentlich sieht man Monocytosen bei einfacher Bronchitis, chronischer Appendicitis, Kolitis, Cholecystitis oder Cholangitis, Nephritis oder Pyelitis usw. Gonorrhische Gelenkaffektionen gehen ebenfalls manchmal mit Monocytenvermehrung einher.

Bei regenerativen Anämien treten öfter hohe Monocytenzahlen auf, so sah *Alder* bei einer Chlorose in Heilung bis 8fache Monocytenwerte.

Die häufig beobachtete Monocytenvermehrung bei Infekten erklärt *Schilling* in seiner „biologischen Leukocyten-Kurve“. Er beschreibt die rasch eintretende Vermehrung der Neutrophilen „Kampfphase“. Sie ist gefolgt von der „monocytären Abwehr oder Überwindungsphase“, im Ausklingen der Krankheitserscheinungen folgt dann im Blutbild die „lymphocytär eosinophile Heilphase“. Die Monocytenvermehrung tritt dann ein, wenn an der Entzündungsstelle Zellreste zu beseitigen sind, d. h. wenn die den Monocyten eigene Phagocytose (Makrophagie) in Funktion tritt. Oft fällt diese Erscheinung klinisch mit der Krisis

zusammen. Manchmal aber bedeutet sie keineswegs die Wendung zum Guten, sondern kündigt nur einen Rückfall an (Januskopf der Monocytose). *Schilling* mit ihm *Hoff*, *Wollenberg*, *Schittenhelm* und andere glauben an eine Übergabe der Abwehrfunktion vom granulocytären System an das reticuloendotheliale. Dem widerspricht *Silberberg*, selbst Trialist, auf Grund seiner Tierversuche. Er sah bei schwerster Schädigung der Granulopoese auf septischen Reiz kein Einspringen des R.E.S., sondern eine, wenn auch schwächere Produktion von Granulocyten. Die bei Rückfall auftretende Monocytose wird von *Schilling* als Reaktion des nunmehr überempfindlichen Gewebes erklärt, das bei einer neuerlichen Reizung gleich mit Produktion solcher Zellen antwortet.

Von *Naegeli* und den anderen Dualisten wird immer wieder auf die meist gleichlaufende Vermehrung der Granulocyten und Monocyten hingewiesen, so bei Eiterungen und starken Entzündungen, auch bei verschiedenen Infektionskrankheiten, wie Scharlach. *Penati* und *Momigliano-Levi* sehen ständig bei erhöhter Knochenmarkstätigkeit vermehrte Monocytenzahlen im Blut, geben aber auch gewisse Parallelen zwischen Lymphocytosen und Monocytosen zu. *Alder* findet bei starker Tätigkeit des Knochenmarks ebenfalls erhöhte Monocytenzahlen und beschreibt das Auftreten jüngerer Zellen mit nur schwacher oder fehlender Granulation. Dabei findet er bei den Monocyten auch starke Kernlappung, da bei verstärkter regenerativer Tätigkeit des Markes auch die einzelne Zelle erhöhte Neigung zu Differenzierung aufweise. *Jagič* sieht in einer Monocytose ebenfalls den Ausdruck einer Schädigung der Myeloleukopoese, trotzdem er als Dualist die Monocyten vom Myeloblasten herleitet. Unter dem Einfluß der toxischen Schädigung werden nicht wie normal Granulocyten, sondern Monocyten produziert. Die Zellbildung schlägt eben in solchen Fällen den kürzeren Entwicklungsweg (Myeloblast-Promonocyt-Monocyt) ein. Er mißt der infektiösen Monocytose Wert als Indikator der Schädigung der Myeloleukopoese zu.

Das Verhalten der Monocyten bei den geschilderten Krankheiten genügt, um zu zeigen, daß Monocytenvermehrung durchschnittlich selbständig auftritt. Wohl findet sich bei verschiedenen Erkrankungen ein Parallelgehen mit den Granulocyten wie es besonders von *Naegeli* betont wurde, so bei Variola, Fleckfieber, Scharlach und mehreren anderen. Doch lassen sich ebensoviele gegenteilige Beispiele anführen, chronische Tuberkulose, Lues, chronische Malaria, aber auch akute Infektionskrankheiten geben diesen Befund z. B. Varicellen, Morbili, Morbus Bang und andere. Dasselbe gilt für gleiche Reaktion der Monocyten und Lymphocyten. Oft finden sich beide vermehrt, so bei Febris recurrens, Maltafieber, Bang, Rubeolae, auch bei innensekretorischen Störungen, wie Basedowoid und Basedow, dann bei Skorbut usw. Es lassen sich aber auch Krankheiten anführen, bei denen Lymphocyten- und Monocytenzahlen nicht gleichlaufen, z. B. Schlamm- bzw. Erntefieber, auch bei Tuberkulose ist die Vermehrung beider Zellarten nicht gleichgehend, ebenso beim Fünftagefieber. Diese Untersuchungsergebnisse hängen allerdings auch stark vom Zeitpunkt der Untersuchung ab, da im Verlauf der Erkrankung das Monocyten-Lymphocytenverhältnis nicht konstant bleibt.

Diese Selbständigkeit, mit der Monocytosen auftreten, ist den Trialisten mit eine Stütze für ihre Lehre, beweisend ist sie nicht. Die Dualisten wenden dagegen ein, daß auch die Eosinophilen, an deren myeloischen Natur und Abstammung

kein Zweifel bestehe, solche Selbständigkeit besitzen. Dies zeige die meist in der Rekonvaleszenz auftretende Eosinophilie, die mit Lymphocytose gepaart sei. Selbst der Befund einer Reticuloendothelhyperplasie ändert daran nichts, da eine solche als mesenchymale Begleitreaktion durchaus vorkommen kann; ihr Ausdruck im peripheren Blut ist das Vorkommen reticuloendothelialer, monocytärer Zellformen.

Monocytopenien. Das Vorkommen von Monocytenverminderung unter die Norm ist verhältnismäßig selten. Doch liegen auch hier genügend Befunde vor. Von vielen Autoren (*Naegeli, Schilling, Alder, Müller* usw.) wird die Monocytopenie bei *perniciöser Anämie* hervorgehoben. Hier finden sich neben niederen Zahlen auch morphologische Veränderungen, die vollkommen denen der Granulocyten entsprechen, Übersegmentierung und Vorkommen von Riesenformen. Der Befund der vollkommen gleichen Reaktion der Monocyten und Granulocyten bei Perniciosa wiegt um so stärker, da bei dieser Erkrankung, wie verschiedene, auch eigene Markuntersuchungen zeigten, ständig eine Hyperplasie des R.E.S. gefunden wird. Es müßte also eigentlich eine Vermehrung der Monocyten im trialistischen Sinne erwartet werden. Eine Erklärung für diesen Befund wird weder von *Schilling* noch anderen Trialisten gegeben.

Bei *lymphatischen Leukämien* wird Monocytopenie beschrieben. Auch hier wieder das Parallelgehen mit den Granulocyten, auch sie sind bei dieser Erkrankung stark vermindert. Diese Erscheinungen sind durch die weitgehende Verdrängung des Knochenmarkpyrenchym durch lymphatische Einlagerung zu erklären.

Die ebenfalls mit Leukopenie bis zur Agranulocytose einhergehende Monocytopenie bei *Erythema subitum* und die mit Leukopenie gepaarte Monocytenverminderung bei schwersten Diphtheriefällen spricht für eine nahe Verwandtschaft dieser Zellen im Sinne des Dualismus.

Bei der Betrachtung der vorliegenden oft stark widersprechenden Untersuchungsergebnisse muß festgehalten werden, daß 1. die uns wichtig erscheinende Trennung in normale Monocyten und solche deutlich reticuloendothelialer Abkunft in den seltensten Fällen durchgeführt wurde. 2. ergeben sich dadurch Widersprüche, daß die verschiedenen Untersuchungen in verschiedenen Zeitabschnitten der Krankheit vorgenommen wurden, die im Krankheitsgeschehen vorhandenen Schwankungen im Verhältnis der einzelnen Zellarten gegeneinander erklären viele differierende Angaben. Fortlaufende Untersuchungen, die eine biologische Monocytenkurve bei den einzelnen Krankheiten festhalten ließen, liegen besonders bei den selteneren Krankheiten leider nicht vor. 3. Fehlen irgendwelche Angaben über histologische Untersuchung des Markes oder des R.E.S., die eine jeweilige Reaktion anzeigen könnten. Es kann also aus diesen fallweisen Feststellungen einer Monocytose oder Monocytopenie kein Schluß auf die Zugehörigkeit der Monocyten zu irgendeinem System gezogen werden, dazu sind die Untersuchungen viel zu unvollständig, um so mehr Beweiskraft kommt daher den Befunden bei Granulocytopenie, Monocytenleukämie usw. zu, da hier sämtliche wichtigen Untersuchungsergebnisse vorliegen.

2. Endocarditis.

1918 beschrieb *Schilling* bei Fällen von ulceröser Endocarditis Monocytosen bis 52%, er fand fließende Übergänge von langgestreckten, ovalkernigen Endothelzellen bis zum Übergangsmocycyten. Zahlreiche Zellen waren im Zustand der Phagocytose. Er sieht die gleiche Azurgranulation in Endothelzellen und Monocycyten, alle diese Zellen waren oxydasenegativ. Histologisch fand er die Reticuloendothelien in Leber, Milz und Knochenmark in Proliferation und Ablösung begriffen. Mit diesen Befunden glaubt *Schilling* die letzte Lücke in der trialistischen Aufstellung geschlossen und die Abkunft der Monocycyten der zentralen Organe nachgewiesen zu haben. Schon *Schilling* weist auf den verschiedenen Gehalt solcher Monocycyten im Ohrblut hin. Gegen diese Meinung leitet *Bittorf* ebenfalls auf Grund von Beobachtungen bei Endocarditis lenta die Monocycyten von peripheren Endothelien her. Auch *Heß* fand sie regelmäßig im Ohrläppchenblut nach Reiben im ersten abgenommenen Tropfen. Er fand dort auch eine viel höhere (bis 10fache) Anzahl weißer Blutkörperchen, die durch den hohen Prozentsatz an Endothelien bedingt war. *Rartaschara* schließt aus dem Befund ganzer Komplexe endotheloider Zellen auf peripheren Ursprung. *Joseph* glaubt zwar an ein Entstehen aus dem Reticuloendothel, erklärt sich diese Befunde (er selbst fand bis zu 80% reticuloendothelialer Monocycyten im Ohrblut), durch Abfangen der Monocycyten in den peripheren Kapillaren. Auch *Schilling* ist dieser Ansicht und kann die Befunde von *Heß* oder *Siegmund*, die eine Beteiligung des peripheren Endothels durch histologische Befunde stützen, nicht teilen, er sieht mit *Hirschfeld* nach mechanischer Einwirkung weniger Monocycyten und Makrophagen im Ohrblut. *Wollenberg* nimmt eine zentrale und periphere endotheliale Abkunft der Monocycyten bei Endocarditis an. Ähnliche Befunde wie Endocardiüts sieht *Domagk* nach Milzextirpation. Soweit der Standpunkt der Trialisten.

Naegeli ist anderer Meinung, er glaubt an eine Schädigung der peripheren Endothelien bei Lentasepsis mit Aufquellung, Vakuolenbildung und Phagocytose, wie sie *Heß* histologisch sah. Auch andere Autoren finden klare Unterschiede zwischen Endothelien und Monocycyten bei Endocarditis, so *Jagič*, *Kohn*. Losgelöste Endothelien können nach *Naegeli* durch Aufquellen und dadurch bedingte leichtere Lädierbarkeit bei Ausstrichen Ähnlichkeit mit Monocycyten bekommen. Endothelien des Erwachsenen sind auch nach *Aschoff* keiner weiteren Entwicklung fähige ausdifferenzierte Zellen, die mit den Monocycyten nicht verwandt sind.

Das Erscheinen von Endothelzellen im Blut bei Lentasepsis ist wie auch bei anderen septischen Prozessen öfter beobachtet worden. Es besteht bei Sepsis eine Affektion der peripheren Endothelien (*Heß*), *Frank* sprach von einer „Endotheliosis desquamativa“, und es lösen sich geschädigte Endothelien ab. *Križenecky* fand bei künstlicher Loslösung von Endothelien im Tierversuch mit der Färbmethode *Ruzicka*, daß er sich meist um tote Zellen handelt. Daß die mechanische Reizung bei der Loslösung mithilft, zeigen auch die Angaben *Fontanas*, der in Endocarditisfällen nur nach Massage des Ohrläppchens diese Endothelien findet, die auf Adrenalinjektion nicht hervorzurufen sind. Oft zeigen diese Endothelien Phagocytoseeinschlüsse. Nebenbei werden aber auch bei septischen Prozessen reticuloendotheliale Zellen ausgeschwemmt, da jeder, besonders der chro-

nische septische Infekt, einen starken Reiz auch auf das R.E.S. ausübt. Diese endotheloiden und reticuloendothelialen Monocyten können, wie schon bei der Besprechung dieser Formen gesagt wurde, den normalen Monocyten weitgehend morphologisch ähnlich sein. Wir finden bei septischen Erkrankungen meist nicht nur eine reticuloendotheliale Zellform im Blut, sondern alle drei Arten histioider Zellen sind vertreten. Von Lymphoidocyten führen laufende Übergänge zum reticulären und dann wieder zum endotheloiden Monocyten. Reine Reticulum- oder Endothelzellen, auch die trialistischen Monoblasten, die als Reticulumzellen zu werten sind, können nicht mehr als Ausdruck einer reticuloendothelialen Blutbildung gewertet werden, sie stellen als reine Stützgewebszellen Fremdkörper im Blut dar.

Da aber weder die Endothelien noch diese histioiden Monocyten beim Gesunden im Blut gefunden werden, ist der Nachweis der reticuloendothelialen Herkunft der normalen Monocyten nicht erbracht. Der Blutbefund bei Endocarditis sagt bloß, daß hier neben normalen Monocyten auch solche klar erkennbarer reticuloendothelialer Herkunft und selbst freie Endothelien im Blut gefunden werden, beide Erscheinungen sind auf die septische Noxe zurückzuführen. Bei den trialistisch eingestellten Autoren finden wir auch nur die Angabe stark erhöhter Monocytenwerte, wobei Blutmonocyten und diese reticuloendothelialen monocytären Formen als eine Gruppe genommen werden. Eine Differenzierung zeigt, daß die Erhöhung der Zahl der Monocyten vorwiegend durch diese histioiden Monocyten bedingt ist. Es wäre aber anzunehmen, daß eine vermehrte Monocytenproduktion im trialistischen Sinne auch die normalen Blutmonocyten stark vermehrt erscheinen lassen würde. Das granulocyäre System wenigstens antwortet auf einen infektiösen Reiz meist mit erhöhter Produktion normaler Zellen. Es ist daher unwahrscheinlich, anzunehmen, daß das R.E.S. die unter normalen Verhältnissen hervorgebrachte Zahl normaler Monocyten weiter erzeugt und den erhöhten Bedarf an diesen Zellen nur durch pathologische oder Jugendformen deckt.

3. Granulocytopenie.

Die wechselnden Angaben bei dem Krankheitskomplex der Granulocytopenien und besonders die daraus gezogenen Schlüsse bedürfen einer eingehenderen Besprechung.

Bei vielen Fällen von Agranulocytose wird neben der allen diesen Krankheitsbildern zukommenden Verminderung der Granulocyten und der ebenfalls ständig beobachteten relativen Lymphocytose auch Monocytopenie gefunden. So weist *Müller* in solchen Fällen auf die gleiche Reaktion der Granulocyten und Monocyten hin. Bei manchen anderen Fällen besteht wiederum neben der Granulocytopenie eine relative und absolute Monocytose. Da solche Fälle meist nach einiger Zeit einen Wiederanstieg der Granulocyten zeigen, also in Heilung übergehen, wird die bei Granulocytopenie auftretende Monocytose als gutes Vorzeichen gewertet (*Straße, Lichtenstein, Bie, Landsberg* u. a, auch eigene Beobachtung).

Festzuhalten ist, daß die periphere Granulocytopenie nur ein Symptom ist; sie kommt zustande durch zwei grundverschiedene Prozesse. Die Markuntersuchung schafft hier Klarheit. Sie zeigt in einem Falle ein zellreiches Mark, das

sich hauptsächlich aus den unreifsten Vorformen der Granulocyten, den Promyelo-
cyten und Meyloblasten, zusammensetzt. In solchen Fällen handelt es sich um
eine durch irgendwelche Schädlichkeiten veranlaßte Reifungshemmung des
granulocytären Systems. Bei Behebung des schädigenden Einflusses können die
Zellen wieder weiter ausreifen, und es kommt zum Wiederanstieg der Granulo-
cyten im peripheren Blut. Im zweiten Falle zeigt das Markbild, meist neben
einem weitgehender Schwund der Formen der Erythropoese und der Thrombo-
poese, auch eine Aplasie des granulocytären Systems. Hier handelt es sich um
eine irreversible Schädigung meist aller Blutsysteme. Solche Fälle gehen durch-
schnittlich rasch in aplastische Anämien über; mit einer Heilung ist hier nicht
zu rechnen. In beiden Fällen kann eine Hyperplasie des R.E.S. bestehen. Die
Fälle der Gruppe I können in solche der zweiten übergehen, dann aber wird im
peripheren Blut eine Monocytose vermißt.

Einer peripheren Monocytose entspricht der Markbefund der ersten Gruppe.
Rohr weist auf den Zusammenhang zwischen unreifem Mark und peripherer Mono-
cytose hin, ebenso *Thaddea*, auch bei unseren Beobachtungen traf dies zu. Auf
Grund der Markbefunde ist dies auch verständlich, denn nur Fälle bei denen der
Granulocytenapparat zumindest in seinen jüngsten Formen vertreten ist, können
eine spätere Besserung aufweisen.

Nach trialistischer Ansicht (*Schilling* und *Bock*) zeigt die Monocytose ein
Einspringen des R.E.S. für das geschädigte nicht funktionsfähige Granulocyten-
system. Die oft beobachtete Reticuloendothelhyperplasie stützt diese Anschau-
ung. Demgegenüber weist *Rohr* nach, daß auch bei aplastischem Mark oft Hyper-
plasie des R.E.S., aber nie Monocytose besteht. Weiter, daß in vielen Fällen,
die mit peripherer Monocytose einhergehen, eine Hyperplasie des R.E.S. ver-
mißt wird. Auch *Uehlinger* spricht sich für eine Unabhängigkeit der Monocyt-
werte im Blut von einer Wucherung reticulärer Zellen aus. Von einer „mono-
cytären Überwindungsphase“ im trialistischen Sinn kann nach *Rohr* also nicht
gesprochen werden, weil die Monocytose primär ist und entgegengesetzt den
Beobachtungen bei Infekten bei Besserung des Krankheitsbildes verschwindet.

Thaddea hat als Beweis seiner polyphyletischen Ansicht — er rechnet Myelo-
blasten und Promyelo-
cyten nicht zum granulocytären, sondern zu einem neu
von ihm aufgestellten Monocytensystem, die Befunde bei Granulocytopenie an-
geführt. Die Monocyten müssen bei einer Vermehrung der normalerweise selten
im Mark vorkommenden Myeloblasten und Promyelo-
cyten natürlich vermehrt
gefunden werden. Die parallel laufende Vermehrung dieser Zellen wäre soweit
plausibel, nur ist das erfahrungsgemäß spätere Wiederauftreten der Granulo-
cyten nicht mehr erklärlich, da dieselben, inklusive ihrer jüngsten Formen der
Myelo-
cyten nach *Thaddea* geschwunden sind. *Thaddeas* Lehre ist auch aus anderen
Gründen nicht haltbar.

Durch alle diese Beobachtungen scheint der Zusammenhang der Monocyten
mit den unreifsten Zellen der Granulopoese sichergestellt. Unerklärlich scheint es
nur, daß bei einer Reifungshemmung, und eine solche liegt zweifelsohne vor,
nur die Ausreifung der Myeloblasten zu Granulocyten gestört sein soll, während
die zu Monocyten nicht nur nicht gehemmt, sondern sogar gefördert ist. Eine Erklä-
rung für diese Erscheinung ist aber in dem viel kürzeren Entwicklungsgang zum Mo-
nocyten zu finden. Der Monocyt steht der myeloischen Stammzelle ungleich näher

als der ausgereifte Granulocyt, er steht ungefähr auf gleicher Höhe wie der Myelocyt. Tritt also eine Schädigung ein, die zu einer Reifungshemmung führt, so wird der einen längeren Entwicklungsgang brauchende Zellzweig ungleich mehr in Mitleidenschaft gezogen sein, ja auch eine kompensatorische Vermehrung des Zellzweiges mit kürzerer Entwicklungsdauer ist dadurch verständlich. Bewiesen ist hier wiederum die große biologische Selbständigkeit der Monocyten gegenüber den Granulocyten, die von den modernen Anhängern der dualistischen Lehre ebenso zugestanden wird, wie von den Trialisten. Die Befunde bei Granulocytopenien sprechen jedenfalls mit großer Wahrscheinlichkeit (Aplasie des myeloiden Systems = Verschwinden der Monocyten; Myeloblasten-Promyelocytmark = Vermehrung der Monocyten) für die dualistische Auffassung.

V. Monocytenangina (Pfeiffer'sches Drüsenfieber, infektiöse Mononucleose).

Die von *Baader* 1922 beschriebene Monocytenangina ist nur eine Spielform einer unter oft wechselnden klinischen und besonders hämatologischen Erscheinungen einhergehenden Infektionskrankheit.

Schon *Filatow* (z. n. *Nyfeldt*) und *Korsakoff* berichteten über mit Fieber verbundene Drüsenschwellung, besonders der Cervicaldrüsen, aber sie hoben die Selbständigkeit der Krankheit nicht hervor, sondern hielten die Lymphome für regionäre Adenopathien. *Pfeiffer* schilderte als erster 1889 auf der Naturforscherversammlung in Kiel einen Symptomenkomplex, den er Drüsenfieber nannte und als Infektionskrankheit auffaßte. Diese Krankheit trat vorwiegend bei Kindern auf, setzte akut mit Fieber ein, bereits im Beginn zeigten sich Schwellung und Schmerzhaftigkeit, vorwiegend der Cervicaldrüsen, Leber und Milzvergrößerung wurde regelmäßig festgestellt. Manchmal fand sich Rötung der Fauces. Nach wenigen Tagen klangen die akuten Erscheinungen wieder ab. Er verwies auf das charakteristische endemische und epidemische Auftreten der Erkrankung; als Inkubationszeit hatte er eine Frist von 5—11 Tagen beobachtet. Das Pfeiffersche Drüsenfieber wurde nicht als selbständige Krankheit anerkannt, man glaubte nur an regionäre Drüsenschwellungen, die durch die verschiedensten Affektionen hervorgerufen sein könnten (*Hochsinger*, *Trautmann*). Die Untersuchung des Blutbildes war zu dieser Zeit noch nicht üblich, so daß das heute wichtigste Diagnosticum fortfiel. Das Pfeiffersche Drüsenfieber geriet wieder in Vergessenheit.

1907 beschrieb *Türk* eine Erkrankung mit Milz- und Drüsenschwellung, bei der Blutuntersuchung fand er ein lymphämisches Bild. Seine Diagnose, lymphatische Leukose, widerrief er, da Genesung eintrat und hielt eine septische Erkrankung mit Minderwertigkeit der Granulopoese für wahrscheinlich. Eine Reihe von ähnlichen Beobachtungen folgten (*Kienberger*, *Naegeli*, *Cabot*, *Deussing* u. a.). *Tidy* und *Morley* verwiesen auf die Ähnlichkeit dieser Krankheitsbilder mit dem Pfeifferschen Drüsenfieber. Die Vielfältigkeit des Blutbildes hat zusammen mit den anderen, oft wechselnden klinischen Symptomen zuerst mehrere Erkrankungen vorgetäuscht, daher auch die vielen Namen, die gebräuchlich wurden. Drüsenfieber (*Pfeiffer*), die englische und französische Übersetzung, Glandular Fever, Fièvre ganglionaire, sublymphatische Lymphomatose (*Türk*), Infektion mit leukämischen Blutbild (*Herz*), lymphatische Angina (*Koenigs-*

berger), Lymphblastenangina (*Preuß*), Angina mit lymphatischer Reaktion (*Deussing*), Monocytenangina (*Baader, Schultz*), lymphämoides Drüsenfieber (*Glanzmann*), infektiöse Mononucleose (*Schenk und Pepper*) und manche andere mehr.

Die Krankheit bevorzugt Jugendliche, auch Kleinkinder unter einem Jahr werden befallen (*Glanzmann*). *Tidy* und *Morley* sahen 80% ihrer Fälle bei Kindern unter 12 Jahren. *Nyfeldt* findet 50% der Erkrankungen bei Jugendlichen von 15—23 Jahren. Nach dem 30. Lebensjahr kommt die Krankheit selten vor. Männer werden leichter befallen als Frauen, nach *Glanzmann* 96: 64. Dies mag daran liegen, daß diese Infektion seltener sporadisch, sondern meist als Epidemie bei Menschenansammlungen auftritt (*Boltschowsky* 54 Fälle bei einem Bataillon, *Rohner* und *Hansmann* Studentenepidemie 34 Fälle, *Glanzmann* Familienepidemie usw.). *Penati* glaubt bei Kindern mehr an ein epidemisches, bei Erwachsenen an ein sporadisches Auftreten. *Paschkis* schildert Ansteckung im selben Krankenzimmer, ähnlich *Angelini*.

Die Inkubationszeit wird verschieden angegeben, 5—10 Tagen (*Tidy* und *Morley*), 8 Tage (*Schittenhelm*), 2—3 Wochen (*Glanzmann*), nach neueren Versuchen (*Wisning*) scheinen 7 Tage als Inkubationszeit sicher zu stehen.

Als Prodrome bzw. Initialsymptome werden Hals-, Kopf- oder Magenschmerzen angegeben. Manchmal Husten oder Schnupfen, Übelkeit bis zum Erbrechen, Schwindel, Nackensteife, in seltenen Fällen Ikterus.

Mit dem Ausbruch des Fiebers, das ständig vorhanden ist und Temperaturen bis zu 40° erreichen kann, entwickelt sich das eigentliche Krankheitsbild. Meist treten schon an den ersten Tagen Drüenschwellungen auf. Die Cervicaldrüsen sind regelmäßig befallen, oft auch Axillar-, Inguinal-, Occipital-, Supraclavicular-, seltener Mesenterial- und Bronchialdrüsen. Die Vergrößerung kann beträchtlich sein, die Drüsen sind fest und elastisch, ein Zusammenfließen oder eine Vereiterung wird nicht beobachtet. Oedeme um die Lymphome kommen vor. Es besteht Schmerzhaftigkeit bei Kopfbewegungen (Nackensteife). Die Drüenschwellungen gehen dem Fieber, das nach einigen Tagen meist lytisch abfällt, nicht parallel, sie können manchmal lange Zeit andauern. Auch die anderen lymphoiden Organe sind vergrößert. Die Milzschwellung kann beträchtliche Ausmaße erreichen und jahrelang anhalten, sie wird in rund 80% der Fälle beobachtet. Lebervergrößerung besteht in ungefähr einem Viertel der Fälle, im Harn wird Urobilin gefunden. In seltenen Fällen tritt Ikterus ein. Manchmal kommt Albuminurie vor, in schweren Fällen Nephritis oder Nephritis haemorrhagica. Exantheme sind häufig, bald rubeolenartig, bald scharlachähnlich, oder papuovesikuläre oder multiformeähnliche, oft mit positiven Rumpel-Leede. Auch Herpes labialis wird beobachtet. Weiters kann Conjunctivitis in verschiedenen Formen vorkommen. Stomatitis aphthosa oder necroticans ist nicht selten gefunden worden (*Hrabowski*), *Glanzmann* sah auch Bronchitis als Komplikation des Krankheitsbildes. Vereinzelt trat Meningitis ein, *Johansen* beschreibt einen Fall mit $\frac{16}{3}$ Zellen im Liquor, er glaubt, daß manche Meningitiden ätiologisch infektiöse Mononucleosen sein könnten. Angina wird besonders bei Jugendlichen oder Erwachsenen selten vermißt (*Nyfeldt* 90% der Fälle), bei Kindern fehlt sie meist (*Penati*), sie zeigen mehr die von *Pfeiffer* beschriebene Form der Krankheit. Es können die verschiedensten Formen der Angina vorkommen, diphtherieähnliche oder

katarrhalische, dann lacunäre, nekrotisierende oder follikuläre, vielleicht ist sie in manchen Fällen als sekundäre Infektion aufzufassen (*Lehndorff*). Einteilungen nach der Art der Angina (*Glanzmann*) scheinen nicht richtig, da die einzelnen Formen ineinander übergehen können (*Nyfeldt*).

Die subjektiven Beschwerden verschwinden mit dem Fieber schon nach einigen Tagen bis höchstens 2 Wochen; die Drüsen und auch die Milzschwellung können längere Zeit anhalten. *Glanzmann* sah sie 4, *Baldrige*, *Rohner* und *Hansmann* noch 7 Jahre später. Recidive werden wiederholt beobachtet, manchmal schon nach wenigen Tagen; *Baldrige* usw. konnten innerhalb dreier Jahre Rückfälle konstatieren. *Poinso* und *Montfort* schildern einen zweiten Fall von Monocytenangina nach 15 Jahren. *Lenhartz* hält diese Krankheit nur für das erste Stadium einer lymphatischen Leukämie oder einer Lymphogranulomatose.

Zur Unterscheidung gegen andere ähnliche Erkrankungen, wie Diphtherie, Angina, auch Lymphadenose, in neuester Zeit auch Hepatitis epidemica (*Landolt*), und viele andere mehr, dienen neben dem Blutbild noch die serologischen Befunde. *Hanganatzin* und *Deicher* hatten die stärkere Agglutination von Hammelblutkörperchen nach Seruminjektion beim Menschen festgestellt. *Paul* und *Bunnel* entdeckten, daß Fälle von Monocytenangina, die keine Seruminjektion bekommen hatten, ebenfalls eine hohe Agglutination zeigten. Die Kontrollen erwiesen, daß diese serologische Reaktion typisch für alle Verlaufsformen der infektiösen Mononucleose ist, nur *Sabracès*, der zwischen infektiöser Mononucleose und *Pfeifferschem* Drüsenfieber einen prinzipiellen Unterschied macht, findet sie bei letzterem negativ. Man kann diese Erkrankung somit auch gegen solche mit ähnlichem Blutbild, wie lymphatische Leukämie, Röteln, manche Formen der Agranulocytosen usw. unterscheiden. In den ersten Tagen kann die Reaktion noch negativ sein, der positive Ausfall ist noch lange Monate nach der Krankheit nachzuweisen. Zur Unterscheidung gegen Agglutination bei unspezifischer Seruminjektion wird der Absorptionsversuch angeführt. Die für Hammelblutkörperchen spezifischen Agglutinine sind bei infektiöser Mononucleose durch Meerschweinchenniere in viel geringerem Maß zu absorbieren als durch Rinderblutkörperchen. Bei unspezifischer Seruminjektion besteht dieser Unterschied nicht.

Als Erreger wurden von den einzelnen Autoren die verschiedensten Keime verantwortlich gemacht. Lange Zeit glaubte man die infektiöse Mononucleose ebenso wie die Plaut-Vinzentsche Angina als Fusosporillose auffassen zu müssen (*Zikowsky*, *Buch*, *Hartwich*, *Carnot-Weissenbach-Boltanski*). *Baldrige*, *Rohner* und *Hansmann* sehen bei antiluischen Kuren infektiöse Mononucleose und lassen aus diesem Grunde eine Spirochäte als Erreger ausscheiden. Sie finden kleine, dem Diphtheriebacillus ähnliche, gramnegative Stäbchen; Kontrollversuche bestätigen diese Vermutung nicht. Auch das von *Nyfeldt* gefundene grampositive Bacterium monocytogenes hominis, das an das tierpathogene Bacterium monocytogenes (*Murray*, *Webb* und *Swann*) erinnert, und nach *Nyfeldt* auch dem *Pfeifferschen* Grippebacillus gleicht, kann nicht als Erreger angesehen werden. *Mazet* fand bei histologischer Untersuchung der Lymphknoten einen 2–5 μ langen, mit Hämatoxylin rot färbbaren Bacillus. Die Annahme, daß der Sitz des Erregers, der ein ganz banaler sein kann, ausschlaggebend ist, ist nicht aufrecht zu erhalten, da es Anginen ohne Drüsenreaktion gibt (*Schwarz*). Man

hat auch versucht, in konstitutioneller Schwäche des Granulocytensystems eine Erklärung zu finden, einwandfreie neutrophile Leukocytosen auf eine weitere Infektion im Verlauf oder nach Abheilen dieser Krankheit, wie Otitis, Appendicitis und andere mehr sprechen entschieden dagegen (*Schwarz, Nyfeldt, Vogel, Benedict*). Der „Status hypoplasticus seu degenerativus“ der auf einem Lymphatismus beruht, gibt ebenfalls keine Erklärung, da es für ihn keine faßbaren hämatologischen Charakteristica gibt. Außerdem wird durch ihn das seltene Auftreten einer solchen lymphatischen Reaktion nicht begründet, da er zumindest in einem seiner Symptome oft zur Beobachtung gelangt (*Schwarz*). Die Lymphocytose, die im Kindesalter vorhanden ist, scheidet als Begründung aus, da auch nach dem 6. Lebensjahr infektiöse Mononucleose auftreten kann. Nach heutiger Auffassung ist am Infektionscharakter der Krankheit nicht zu zweifeln und zwar ist der Erreger ein ultravisibles Virus. Die neuesten Versuche der Züchtung und der Übertragung vom Menschen auf Tiere (Affen) sprechen deutlich für diese Annahme (*Wising, v. der Berghe-Liessens, z. n. Heilmeyer*).

Die histologischen Untersuchungen verschiedener Lymphknoten ergaben nach *Baldrige, Rohner* und *Hansmann* ständig eine Hyperplasie des lymphatischen Systems. Auch fanden sich zahlreiche Mitosen in den Keimzentren, lymphatischen Strängen und in der Sinuswand. Nach *Chevallier* sieht man außerdem noch große, manchmal zweikernige Makrophagen. Eine Infiltration der Kapsel war nicht vorhanden. Eine Hyperplasie des reticuloendothelialen Anteils im lymphatischen Gewebe wird ebenso ständig gefunden (*Hartwich, Sabracès* und *Saric, Downey* und *Stasney*). Auch in der Milz wurde Hyperplasie des R.E.S. festgestellt, außerdem zahlreiche Übergänge von Reticulumzellen zu den im Blut vorkommenden lymphoiden-monocytären Formen (*Sigon*). *Heilmeyer* fand auch im Mark Wucherungen des R.E.S.

Das Blutbild: Durchschnittlich besteht eine Leukocytose, die manchmal beträchtliche Werte zeigen kann, *Stapp* und *Wendt* konnten bis zu 80000 Weiße finden. Die Neutrophilen können in den ersten Tagen leicht vermehrt sein, später sind sie meist vermindert, doch besteht Linksverschiebung, ein Zeichen, daß bei dieser Erkrankung auch eine Reizung des granulocytären Systems vorliegt (*Lehndorff*). Eosinophile fehlen nie, im akuten Stadium sind sie, ebenso wie die Basophilen vermindert, in der Rekonvaleszenz steigen sie erheblich. Die normalen Monocyten des Blutes sind durchschnittlich wenig oder nicht vermehrt (*Penati*). Die seltenen Fälle, bei denen die produzierten Zellen den normalen Monocyten zum Verwechseln ähnlich waren, haben zur Aufstellung eines eigenen Krankheitsbildes — Monocytenangina — geführt (*Baader*). Er sah bei einem Fall bis zu 78% typische Monocyten, die teilweise sogar schwach positive Oxydasereaktion aufwiesen. Die normalen Lymphocyten sind im akuten Stadium meist ebenfalls nur wenig vermehrt, später steigt ihre Zahl stark an. Vorherrschend sind bei dieser Erkrankung Zwischenformen von Monocyten zum Lymphocyten, bis zu 85% (*Rosling*). Diese lymphoiden, monozytären Zellen können bei typischem Monocyt plasma einen Lymphocyt kern zeigen und umgekehrt. Die feine Azurbestäubung der Monocyten kommt seltener vor, meist finden sich gröbere, der Lymphocytengranulation ähnliche Azurgranula. Oft werden im Kern Nucleolen gefunden, je nach den übrigen Bild, können die Zellen bald dem Monoblasten, bald dem Lymphoblasten gleichen. Die Kerne besitzen oft Rie-

derform, *Penati* findet Radspeichenstruktur. Eine Trennung zwischen Lymphocyten und Monocyten ist selbst mit Supravitalfärbung nicht möglich (*Lorentz*). Die Zellen sind durchwegs oxydasenegativ (*Hartwich, Schultz-Mirisch*). Oft besitzen diese Zellen ein blaues Plasma, fließende Übergänge zu lymphoiden Plasmazellen sind meist zu finden. Manchmal beherrschen solche Plasmazellen das Blutbild — Plasmazellenangina — und können Riesenformen annehmen (*Schwarz, Lamy-Bernard-Lamotte*). *Schwarz* weist noch auf das Vorkommen von Jugendformen und von Mitosen hin. *Downey* unterschied 3 Typen solcher Lymphomonocyten: 1. mittelgroße, mehr leukocytoide Lymphocyten; 2. Zellen, die in ihrem Plasma mehr den Plasmazellen ähneln und 3. solche, die mehr den Stammzellen gleichen. *Nyfeldt* teilt die Mononucleären in 7 Gruppen ein: 1. kleine, 2. große Lymphocyten, auch mit Riederkernen, 3. Lymphoblasten, 4. lymphoide Monocyten (normaler Monocytenkern mit Lymphocytenplasma und azurophiler Bestäubung oder rauchgraues Monocytenplasma mit Lymphocytenkern), 5. Monocyten mit stark segmentierten Formen, 6. lymphatische Plasmazellen und 7. atypische Zellen. Die Arnetsche Auszählung dieser Zellen, die *Wajzer* vorgenommen hat, zeigt bei kleinen Formen ein normales, den Lymphocyten zukommendes Kernbild, bei mittleren eine Rechts- und bei großen eine Linksverschiebung des Kernbildes. Schlüsse lassen sich daraus keine ziehen, da nach *Wajzer* die Plasmareifung der Arnetschen Kernreifung nicht parallel geht. Ebenso, wie Drüsen- und Milzschwellung in einzelnen Fällen nach Abklingen der akuten Krankheitserscheinungen weiter bestehen kann, so bleiben auch manchmal die Veränderungen im Blutbild durch lange Zeit (*Holler*). Der Blutbefund kann oft, besonders wenn eine große Anzahl der mononucleären Zellen Plasmazellencharakter trägt, ähnlich dem bei Rubeolen sein; *Glanzmann* glaubt darum diese Krankheit mit Rubeolen und Keuchhusten in eine Gruppe zusammenfassen zu müssen; ein Unterschied ist aber durch die *Paul-Bunnelsche* Reaktion sowohl gegen diese Krankheiten, als auch gegen lymphatische Leukämie, die auch im histologischen Befund Ähnlichkeit aufweisen kann, gegeben.

Bei Untersuchungen des Knochenmarks wird ständig eine Linksverschiebung des Granulocytensystems gefunden (*Heilmeyer, Schulden, Klima*). Gleich der peripheren Linksverschiebung ist sie als Zeichen eines Reizzustandes auch des granulocytyären Systems aufzufassen. Wie schon die unveränderten peripheren Erythrocyten- und Thromobocytenzahlen vermuten lassen, ist die Erythro- und Thrombopoese bei der Markuntersuchung keiner Veränderung unterworfen. *Heilmeyer* findet in einem Falle eine Hyperplasie des reticuloendothelialen Bestandteiles des Knochenmarkes, ähnlich dem Befund in Lymphknoten und Milz. Er sah auch Übergangsformen im Mark von den Reticulumzellen zu den das Blutbild beherrschenden lymphoiden-monozytären Formen.

Die Drüsenpunktion, die in neuerer Zeit als diagnostisches Hilfsmittel häufig angewandt wird, zeigt bei infektiöser Mononucleose neben den normalen Lymphocyten auch die im Blut vorherrschenden Zellen. Auch Reticulumzellen werden oft gefunden.

Zusammenfassend läßt sich aus dieser Schilderung entnehmen, daß alle die unter den verschiedenen Namen geführten Krankheitsbilder eine nosologische Einheit bilden (*Lehndorff, Schwarz, Heilmeyer* und viele andere). Ihr gemeinsames Merkmal ist, neben Fieber und Schwellung der Lymphknoten und der

lymphatischen Organe, im Blut die Vermehrung der weißen Blutkörperchen mit relativem und absolutem Überwiegen lymphoider, monozytärer Zellen. Fälle mit niedrigen Leukocytenzahlen und einer Monocytose mit morphologisch normalen Monocyten, wie z. B. der Fall *Schultens*, sind nicht in dieses Krankheitsbild einzureihen, sie stehen der Granulocytopenie nahe (siehe dort). Es handelt sich zweifelsohne um eine Infektionskrankheit mit einer für diesen Fall spezifischen Reaktion nicht nur des lymphatischen Zellstranges — histol.: Hyperplasie, klin.: Auftreten von Lymphoblasten im Blut — sondern vorwiegend des R.E.S. Die verschiedenen histologischen Befunde weisen darauf hin. Auch die die im Blut erscheinenden Zellen werden dadurch erklärt. Es entstehen aus dem Mesenchym nicht eindeutig differenzierte Zellen, sondern Zwitterformen (*Hittmair*), die die Eigenschaften mehrerer Zellreihen zeigen. Mit dem Abklingen der Infektion verschwinden diese Zwischenformen, und es bleiben die normalen Blutzellen, die Neutrophilen und Lymphocyten. Ein analoger Vorgang dürfte bei der Infektion mit *Bacterium monocytogenes* im Tierversuch vorliegen.

Für die Monocytfrage ergeben sich daraus folgende Schlüsse: Die unitaristische Auffassung läßt mit dem Entstehen dieser Zellen direkt aus dem R.E.S. nicht vereinen. Für die Trialisten bedeutet die Entstehung monozytärer Zellen aus dem R.E.S. nichts Neues. Es bleibt nur noch die Erklärung offen, wieso sich aus den Reticulumzellen, neben den durch den infektiösen Reiz entstandenen pathologischen, lymphoiden-monozytären Zellen noch immer eine, den normalen Zuständen entsprechende Zahl normaler Monocyten ableitet, die keine Veränderungen zeigen. Es wäre doch leichter zu verstehen, wenn unter dem Einfluß der Erkrankung die gesamte Monocytbildung pathologisch abgewandelt wäre. Nach dualistischer Ansicht werden die hier vermehrten pathologischen Zellen ebenfalls vom R.E.S. hergeleitet. Die Bildung normaler Monocyten, die vom Myeloblasten abstammen, ist nicht gestört. Mit dieser Auffassung stimmen die tatsächlichen Befunde — nicht geänderte Zahl normaler Monocyten — besser überein. Die im Markausstrich festgestellte Intaktheit der Granulopoese unterstützt diese Ansicht.

VI. Monocytenulekaemie.

Die im Laufe der letzten Jahre immer häufiger in der Weltliteratur auftretenden Schilderungen von Leukämien mit vorherrschend monozytären Zellen stellen das Monocytproblem neuerlich zur Debatte. Bei keiner anderen Erkrankung sind die einzelnen Meinungen so widersprechend. Dies hat soweit geführt, daß die Trialisten die im Schrifttum gebrachten Fälle myeloischer Monocytenulekaemie nicht als solche anerkennen. Andererseits wollen die Dualisten für leukämische Erkrankungen mit vorwiegend monozytären Zellen im Blut und einer histologisch festgestellten Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems den Ausdruck leukämische Reticuloendotheliose gebraucht wissen, da sie die Monocytenulekaemie als Abart der akuten myeloischen Leukämie auffassen. Die eigenen Beobachtungen solcher Fälle und das Studium der einschlägigen Literatur erlauben es, zu diesen Fragen Stellung zu nehmen.

Bevor auf die geschichtliche Entwicklung, die Klinik und besonders auf die hämatologische Besprechung eingegangen werden kann, ist es notwendig, den

Begriff „Monocytenleukämie“ selbst klarzustellen. Das ganze Leukämieproblem ist noch in keiner Weise geklärt. Keine der Theorien, ob Entstehung im Sinne einer innensekretorisch veranlaßten Regulationsstörung der Blutbildungsstätten (*Naegeli*), ob septische Grundlage (*Sternberg*, *Jagič* und *Spengler*, *Wyschegorzewa*) oder ob nahe Verwandtschaft mit den malignen Tumoren (*Rohr*) angenommen wird, kann als bewiesen gelten. Ausschlaggebend für die Diagnose Leukämie ist neben dem vorgezeigten Verlauf das klinische Bild und der histologische Befund. Jedes der Blutbildungssysteme kann leukämisch entarten. Bei Hyperplasien des myeloischen Gewebes wird das Blutbild von Vorformen der Granulocyten beherrscht, bei solchen des lymphatischen Apparates zeigen sich die Lymphocyten und die Lymphoblasten vermehrt; Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems kann von einer leukämischen Vermehrung retikulärer Zellen begleitet sein. Die vorherrschende Zellform gibt der Leukämie den Namen. Wir unterscheiden eine myeloische, eine lymphatische Leukämie und eine leukämische Reticuloendotheliose. Nicht so eindeutig liegen die Verhältnisse bei der Monocytenleukämie. Der Befund einer Systemhyperplasie des reticuloendothelialen Systems wurde bei monocytärem leukämischem Blutbild ebenso erhoben wie die einer solchen des myeloischen Gewebes. Mag man nun über die Abstammung der normalen Blutmonocyten diese oder jene Meinung vertreten, immer wird einer dieser Befunde von der anderen Seite als gewichtiges Gegenargument angeführt werden können. Es bleibt als vernünftige Lösung nur übrig, in beiden Fällen den Namen „Monocytenleukämie“ anzuerkennen, der histologische Befund wird neben der intravitalen Knochenmarksuntersuchung und der Milz- und Drüsenpunktion entscheiden, ob der jeweilige Fall in die Gruppe der myeloischen Leukämien oder in die der leukämischen Reticuloendotheliosen einzureihen ist. Findet sich neben sonstigen Symptomen ein leukämisches Blutbild und werden mindestens 50% der vorhandenen Zellen auf Grund ihrer morphologischen Kennzeichen als Monocyten angesprochen, ist der Name Monocytenleukämie durchaus gerechtfertigt. Es ist selbstverständlich, daß Leukämien, deren dominierende Zellformen nur monocytenähnlich ist, also etwa nur eine sonst bei Monocyten beobachtete Kernlappung aufweisen, im übrigen als Myeloblasten oder Promyelocyten erkenntlich sind, diese Bezeichnung zu Unrecht tragen, sie sind als Paramyeloblastosen oder als Parapromyelocytenleukämien in die Gruppe der myeloischen Leukämie einzureihen. Reine historische Bedenken, wie sie *Schilling* zu *Hittmairs* Veröffentlichung (Fol. Hämat. 66, 1942) äußert — er will den Namen Monocytenleukämie nur für die Form mit Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems, die er als erster mit *Reschad* geschrieben hat, reserviert wissen — dürften in keiner Weise ausschlaggebend sein, da sie jede spätere bessere Erkenntnis verwehren.

Schon 1907 hat *Pappenheim* aus rein theoretischen Erwägungen heraus die Existenz einer akut verlaufenden „Splenocytenleukämie“, die lienalen und medullären Ursprungs sein müßte, erörtert. *Hynek* erwähnt 1912 dieselbe Möglichkeit, betont aber das Fehlen einschlägiger Beobachtungen. Bei Durchsicht der älteren Literatur finden sich aber verschiedentlich Schilderungen, die sehr gut mit unseren heutigen Monocytenleukämien übereinstimmen. *Hertz* und *Kino* berichteten 1910 über einen Fall akuter Leukämie, bei dem 90% „splenocytoide“ Zellen im Blut beobachtet werden konnten. Sie beschreiben große Zellen, mit

ungranuliertem Protoplasma und meist gebuchteten, gelappten oder tief eingekerbtem Kern, oft mit 1—3 Nucleolen. Bei der Obduktion zeigte sich eine Wucherung solcher Zellen in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark. Sie glaubten an eine akute myeloische Leukämie mit Proliferation entdifferenzierter Stammzellen. Auch *Sternbergs* Fall mit dem leukopenischen Blutbild erinnert in seinem klinischen Verhalten und seinen histologischen Befunden an unsere heutige Monocytlenukämie. *Schilling* veröffentlichte 1913 zusammen mit *Reschad* einen ähnlichen Fall und prägte als erster den Namen Monocytlenukämie. Er schilderte akuten Verlauf mit bis zu 56000 Leukocyten im Blute, davon 74% große Mononucleäre und Übergangsformen. Diese Zellen trugen im Plasma eine feine Azurbestäubung und zeigten einen fein gebauten, zur Polymorphie neigenden Kern, selten waren Nucleolen vorhanden. Alle Zellen waren oxydasenativ. *Schilling* faßte diese Zellen als normale Blutmonocyten auf und betonte später ausdrücklich, daß auch *Naegeli* bei Begutachtung der Präparate keinen Zweifel an der wahren Monocytennatur hegte. Histologisch wurde eine Hyperplasie verschiedener Bezirke des R.E.S. festgestellt, im Oberschenkelmark fand sich beginnende myeloische Metaplasie. *Schilling* als Begründer des Trialismus betonte die Selbständigkeit dieser neuen Leukämieform und unterstrich damit seine Auffassung der Monocytengenese. 1916 brachte *Fleischmann* einen ähnlichen Fall; er fand anfänglich 15600 Leukocyten mit 65% typischer Monocyten. In seinem Falle findet sich die später fast regelmäßig beobachtete Vermehrung von Myeloblasten gegen Ende des Krankheitsbildes. Die Untersuchung des Knochenmarks in vivo brachte vorwiegend monocytäre Zellen. Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich in fast allen Organen des Körpers eine myeloische Metaplasie, ähnlich wie sie bei akuten Myelosen gefunden wird. *Hirschfeld* bringt einen ähnlichen Fall. *Bingel* schildert ebenfalls ein solches Krankheitsbild, auch er findet typische Monocyten, histologisch stellt er Monocyteneinlagerungen in der Milz fest, das Knochenmark findet er rein myeloisch: hauptsächlich auf Grund der negativen Oxydasereaktion, der er absoluten Unterscheidungswert beimißt, lehnt er jeden Zusammenhang mit myeloischer Leukämie ab. Es folgt dann eine Reihe von Veröffentlichungen, die keine neuen Befunde ergaben. Je nach ihrer Einstellung sprachen die einzelnen Autoren von Monocytlenukämie in trialistischem Sinne, oder schlossen sich der Meinung *Naegelis* an, der als kompromißloser Dualist der alten Schule eine Monocytlenukämie aus grundsätzlichen Erwägungen in Abrede stellte. Er verneinte neben dem myeloischen und dem lymphatischen ein drittes Blutbildungssystem und damit eine dritte Form der Leukämie. Außerdem glaubt er bei akuter Leukämie nicht an eine leukämische Vermehrung reifer Blutzellen, als welche er die Monocyten betrachtete. Wohl gab er Abarten akuter myeloischer Leukämie zu, die Myeloblasten mit Entwicklungsneigung zum Monocytlen (Kernlappung) aufweisen können. Es wurden auch eine Unzahl von Fällen publiziert, die sich bei genauerer Betrachtung als Paramyeloblastosen oder Paramyelocytlenukämien erwiesen. *Alder* machte besonders auf solche Fälle aufmerksam. *Hittmair* bringt 1922 einen Fall von akuter Leukämie, bei dem er neben Myeloblasten und klar erkennbaren Monocytlen Übergangsformen zwischen diesen beiden Zellarten beschreibt, die er Promonocyten nennt. Er schildert Zellen mit reifem typischem Monocytlenplasma und Myeloblastenkern, oder umgekehrt. Bei einer Reihe von

weiteren Beobachtungen werden diese Befunde im Laufe der Jahre bestätigt (*Reversi* und *Salaris*, *Thaddea*, *Piechl*). Die ebenfalls meistens beobachtete Umwandlung des Knochenmarks und die histologisch nachgewiesenen myeloischen Metaplasien gaben der dualistischen Anschauung der Monocytenabstammung neuen Auftrieb. *Schilling* stellte das Bestehen myeloischer Monocytenleukämien in Abrede, er hält sie nur für atypische Promyelozytenleukämien mit monocytoidem Einschlag, ohne die Frage zu beantworten, woher etwa dieser „Einschlag“ kommen kann. Nur Fälle mit Hyperplasie des R.E.S. sind als Monocytenleukämien zu betrachten, der Befund einer myeloischen Metaplasie spreche für Promyelozytenleukämie. Dazu paßt allerdings schlecht der Befund myeloischer Umwandlung, der zum Teil selbst in seinem Fall als auch in anderen, von ihm als „echte“ Monocytenleukämie anerkannten Beobachtungen, erwähnt wird (bei *Bingel*, *Fleischmann*, *Bock* und *Wiede* und mehreren). Dieser Streit führte im Laufe der Jahre zu einer besonders von amerikanischen Autoren (*Downey*) gebrauchten Einteilung der Leukämien mit monocytären Zellen im Blut. Es wird ein Typ „*Schilling*“ aufgestellt, unter dem histologisch eine leukämische Reticuloendotheliose verstanden wird, dann ein Typ „*Naegeli*“, der sich durch das Auftreten reifer Monocyten im Blut auszeichnet und histologisch eine Myelose darstellt, weiter wird von einem Typ „*Hittmair*“ gesprochen; bei dieser Form findet man nicht nur die normalen Monozyten und die von ihm beschriebenen Jugendformen der Monocyten, sondern auch monocytoide bzw. retikuläre und endotheloide Zellen, so daß aus dem Blutbild allein sich oft nicht sagen läßt, ob es sich um eine myeloische Leukämie oder um eine Reticuloendotheliose handelt. Histologisch erweisen sich diese Fälle durchschnittlich als myeloische Leukämien. Der Großteil der in der Literatur gebrachten Beschreibungen von Monozytenleukämien fällt unter diesen dritten Typ. Die ausführlichen Schilderungen des klinischen Bildes, der haematologischen Befunde und der histologischen Untersuchungsergebnisse einer großen Reihe von einschlägigen Krankheitsbildern, besonders in den letzten 10 Jahren, erlauben es, zusammen mit eigenen Beobachtungen, ein zusammenfassendes Bild dieser interessanten Leukämieform zu geben.

Klinik. Aus der Zusammenfassung aller erfaßbaren Schilderungen über Monozytenleukämien kann folgendes klinisches Bild entworfen werden:

Die Erkrankung befällt beide Geschlechter, Frauen erkranken durchschnittlich häufiger (66 : 34%), entgegen der Annahme amerikanischer Autoren, die Männer doppelt so oft befallen finden. Die Mehrzahl der Erkrankungen liegt zwischen dem 2. und 5. Jahrzehnt, vereinzelt wurden Monozytenleukämien in frühester Kindheit (2½ Jahre *Schober* und *Opitz*, drei Fälle von *Ernandez*, Kind mit 11 Monaten, zitiert bei *Schultz*, weiter die Fälle von *Crenet* und Mitarbeiter) oder im hohen Alter (78 Jahre, zitiert bei *Schultz*) beobachtet. Fast alle Fälle werden bei Angehörigen der weißen Rasse beschrieben, *Klump* und *Evans* sahen eine Monozytenleukämie bei einem Neger. Eine Beeinflussung durch Lebenshaltung liegt, wie das Vorkommen bei allen Bevölkerungsschichten zeigt, nicht vor.

Die Erkrankung beginnt meist schleichend, mit subfebrilen Temperaturen; häufig ist eine Angina (rund 10%) am Beginn vorhanden. Auch Durchfall, Schwindel oder ähnliche unklare Initialsymptome kommen vor (*D'Antona* und

viele andere). Bei Frauen stehen oft starke Regelblutungen im Vordergrund (*Reversi* und *Salaris*). Manchmal, besonders bei stürmisch verlaufenden Fällen, findet sich ein akuter Beginn mit hohem Fieber und schwerem Krankheitsbild. Der Verlauf ist stets letal. Die Dauer schwankt im weitaus größten Teil (gegen 80%) zwischen 4 Wochen und 6 Monaten. Manchmal kann ein langsamer von weitgehenden Remissionen unterbrochener Krankheitsverlauf konstatiert werden, der dem der chronischen Myelosen gleicht. *Marchal* und Mitarbeiter schildern 8 Fälle mit vorwiegend chronischem Verlauf, darunter einen, der sich über 6 Jahre erstreckt. Echte chronische Monozytenleukämien sind nicht beobachtet worden, wohl aber mehrere und langdauernde Remissionen. Reticulosen können einen chronischen Verlauf zeigen. Die Temperaturen bewegen sich durchschnittlich zwischen 37 und 38,5°, bei Remissionen können lange fieberfreie Intervalle vorkommen, versus finem zeigt sich regelmäßig ein starker Fieberanstieg, der sepsisähnlichen Charakter zeigt.

Eigenartig und auch bei akuten Leukämien nicht in der Häufigkeit beobachtet, ist die Neigung zu nekrotisierenden Prozessen im Bereich der Schleimhaut des Intestinaltraktes. In sämtlichen Fällen wurden solche Nekrosen in der Mundhöhle gefunden, manchmal steht eine Gingivitis im Vordergrund, in 70% der Erkrankungen kommt es zu schwerem geschwürigem Zerfall an Tonsillen, Zunge oder Wangenschleimhaut. Diese Nekrosen im Bereiche der Mundhöhle erinnern an die Befunde bei Angina agranulocytica. Der Grund für die Erscheinungen ist bei beiden Krankheitsbildern der gleiche, nämlich verhältnismäßiges Zurücktreten bis Fehlen der Granulocyten im kreisenden Blut. Bei 39% wird Schädigung der Magen- und Darmschleimhaut, von kleinen petechialen Blutungen bis zu großen Ulzerationen, beschrieben. *Orr* fand ausgedehnte Nekrosen. Auch an der Blasenschleimhaut werden solche Veränderungen beobachtet (*Piechl*, *Ernandez*).

Hämorrhagien, wie wir sie bei akuten Leukämien öfter sehen, kommen auch bei Monocystenleukämie vor. Kleinste petechiale Blutungen aller Haut- oder Schleimhautstellen bis ausgedehnte flächenhafte Blutungen (allgemeine Purpura, *Weißbach* und Mitarbeiter, *Sega* und *Brustolon*, oder unstillbares Nasenbluten, (*Hittmair*) sind ein selten vermißter Befund. *Reschad-Schilling* beobachtete Blutungen am Augenhintergrund. Der *Rumpel-Leede*'sche Stauungsversuch ist besonders gegen Ende der Erkrankung oft positiv (*Ernandez*, *Dubinskaja* und *Bakaltschuk*).

Die Senkungsgeschwindigkeit ist wie bei allen Leukämieformen stark erhöht. Bereits in der ersten Stunde wird die Senkung bei voll ausgeprägtem Krankheitsbild in 72% der Fälle mit über 100 angegeben. Bei langsam einsetzenden Fällen kann sie anfänglich etwas niedriger, aber immer noch stark erhöht sein. Während der Remissionen wird wohl ein Rückgang beobachtet, doch werden niemals normale oder auch nur mäßig erhöhte Werte erreicht.

Die Milzvergrößerung, die bei sämtlichen Leukämien geschildert wird, wird auch bei der Monozytenleukämie nicht vermißt. Das Ausmaß der Vergrößerung entspricht durchschnittlich dem der akuten Myelosen, d. h. der Milztumor erreicht nur mäßige Größe. Ausnahmen dieser Regel werden angegeben, so konnten wir in einer unserer Fälle (ebenso wie *Cracineau* und *Calab*) eine mächtige Milzvergrößerung finden, wie sie sonst nur bei chronischen Myelosen üblich ist. Vereinzelt Angaben (*D'Antona*) haben keine Milzbeteiligung beobachtet.

Auch die Leber wird in der Mehrzahl der Fälle (56%) vergrößert vorgefunden. Im Harn kommt oft Urobilinogen vor. Durch Kapselspannung kann ebenso wie beim Milztumor starker Schmerz auftreten.

Drüenschwellungen sind häufig beschrieben (gegen 60%). Die meist gefundene Lokalisation am Halse hängt mit den Affektionen in der Mundhöhle zusammen und ist als Sekundärerrscheinung zu werten. Vergrößerung und monozytäre Infiltration kann, wie auch die histologische Untersuchung zeigt, bei sämtlichen Drüsen vorkommen. Die Schwellungen erreichen nicht das Ausmaß, wie es in einzelnen Fällen von Lymphadenose geschildert wird, meist sind die Drüenschwellungen nicht schmerzhaft.

Wir kennen bei allen Leukämieformen Hautinfiltrate, bei Monocytenleukämie sind sie besonders häufig. Meist handelt es sich um kleine bis erbsengroße Infiltrate, die leicht erhaben sind und eine hellrote Färbung zeigen. Sie treten meist in der zweiten Hälfte der Erkrankung auf. Ihre vorzugsweise Lokalisation ist an der Innenseite der Oberschenkel und am Stamm. In vielen, auch in einem unserer Fälle war auch das Gesicht befallen. Manchmal kommen auch größere derbe Infiltrate (bis Eiggröße, *D'Antona*) vor, die sich rasch vergrößern und durch Blutungen eine rote bis violette Färbung annehmen können. *Smith* beobachtete ein ausgedehntes Erythem am Stamm, das besonders am Beginn vorhanden war.

Besonders im späteren Verlauf der Erkrankung wird durchschnittlich Eiweiß im Harn nachgewiesen. Der Sedimentbefund zeigt Weiße und Epithelien. Herzkomplicationen sind in vielen Fällen vorhanden, durchschnittlich handelt es sich um anaemische Herzmuskelschäden, auskultatorisch ist öfter, wie auch in dem von uns beschriebenen Falle, ein systolisches Geräusch zu finden.

Meistens ergeben die angestellten Blutkulturen kein Ergebnis, positive Befunde, wie z. B. bei *Uher*, müssen als Sekundärinfektion aufgefaßt werden.

Bei den Obduktionsbefunden interessieren neben den die klinischen Befunde bestätigenden makroskopischen Beobachtungen hauptsächlich die histologischen Untersuchungen. Hier findet sich nun in weitaus der größten Zahl aller Fälle von Monocytenleukämie eine myeloische Umwandlung der Blutbildungsstätten und außerdem myeloische Metaplasien in fast allen Organen. Als Schulbeispiel können wir den histologischen Befund unseres zweiten Falles anführen: Die Diagnose lautete myeloische Monocytenleukämie. In der Leber wurde dichte Durchsetzung des periportalen Bindegewebes mit monocytoiden Zellen gefunden. Keine auffällige Ablösung Kupffer'scher Sternzellen. Milz: gleichmäßige monocytische Umgestaltung. Hämosiderinspeicherung der gewucherten Reticulumzellen. Auffällige Spärlichkeit der Lymphknötchen. Paraortale Lymphknoten: Herdförmige monocytische Metaplasie mit Erfüllung der Sinusräume mit monocytoiden Zellen. Weiterhin monocytoide Einlagerungen in der Lunge, in den Alveolarsepten, in der Niere, besonders im Stützgewebe der Rinde, im geringeren Ausmaß auch im Mark (unter den Zellen auch zahlreiche oxydasepositive), in den Gaumenmandeln mit weitgehendem Schwund der Lymphknötchen, in der Muskultur der Zunge, im Schleimhautbindegewebe und in der Unterschleimhaut des Magens, im Herz subepikardiale Einlagerungen, die herdförmig auch die Muskulatur betreffen, in der Brustdrüse, in der Scheide, vorwiegend unter dem Oberflächenepithel, in der Hypophyse, hauptsächlich subkapsulär und im Gehirn (Groß- und Kleinhirn) im Subarachnoidalraum. Die Gefäße der untersuchten Organe zeigen durchwegs

einen leukämischen Blutbefund. Diese Darstellung genügt, um zu zeigen, daß praktisch kein Organ frei von solchen myeloischen Metaplasien gefunden wird.

Daneben werden auch Fälle bekannt, bei denen eine Hyperplasie des RES im Vordergrund steht, wie z. B. der von *Reschad-Schilling*, (weitere Fälle, die dem histologischen Befund nach als Reticuloendotheliosen anzusprechen sind: *Hittmair-Hueber*, *Böhme-Huismann* u. a.) doch wird auch hier von einer myeloischen Umwandlung des Oberschenkelmarkes gesprochen, auch die geschilderten, teilweise infiltrativen Einlagerungen großer einkerniger Zellen in Haut, Milz, Leber usw. sind den oben gebrachten histologischen Beschreibungen sehr ähnlich. Es finden sich also die Befunde einer Systemhyperplasie sowohl des RES als auch des myeloischen Systems nebeneinander. Vom Grad der einzelnen Veränderungen wird es abhängen, ob man den jeweiligen Fall dieser oder jener Gruppe zuzählen hat. Auch bei akuten Myelosen, deren Systemzugehörigkeit außer Zweifel steht, kommen ja begleitende Reaktionen des Reticuloendothels vor, ohne daß dadurch am Charakter der Erkrankung Zweifel gezogen wird. Ebenso sind begleitende Reaktionen des myeloischen Systems bei primären Erkrankungen des RES anzunehmen.

Am interessantesten und für das Monocytienproblem am wichtigsten sind aber die haematologischen Befunde. Vorerst die Erythropoese. Anämien von hypochromem Charakter gehören zur Regel. In ungefähr einem Viertel aller Fälle besteht bereits zu Beginn der Erkrankung eine Anämie, ja sie ist manchmal, wie in unserem zweiten Falle, der Grund, warum die Patienten den Arzt aufsuchen. Im weiteren Verlaufe nimmt die Anämie beträchtliche Ausmaße an (880000 Rote und 18% Hb *Wyschegorodzewa*, 1.130000 *Piechl*). Bei so schweren Anämien kann der Färbeindex über 1 steigen, die Anämie kann hyperchrom werden (Begleitperniciosa, in unserem zweiten Falle FI 1.4, *Patrassi und Crepet*). In besonders schweren Fällen werden sogar Megaloblasten gefunden (*Wyschegorodzewa*). Die Markpunktion zeigt in allen durchgeführten Fällen eine Verminderung der roten Vorformen. Die Lymphocyten sind ebenfalls vermindert (*Schober und Opitz*), wie schon aus dem histologisch nachgewiesenen meist beträchtlichen Schwund des lymphatischen Gewebes erklärlich ist. Auch die Blutplättchen können, wie bei akuten Myelosen, stark an Zahl abnehmen (*Wyschegorodzewa, Merklen und Wolf*), so daß schon aus ihrer Verminderung die oft eintretenden Hämorrhagien verständlich werden. Im Markbefund entspricht dem eine Verminderung der Zahl der Megakaryocyten.

Die weißen Blutkörperchen: Ähnlich wie bei den akuten Myelosen, sehen wir auch bei den Monozytenleukämien die Zahl der Leukocyten großen Schwankungen unterworfen. Es gibt Fälle, die während der ganzen Dauer der Erkrankung leukopenische Werte (*Orr*, 2000 Leukocyten, erst gegen Ende Anstieg auf 14000) zeigen, ohne daß dadurch ihr Verlauf gutartiger wäre, andere wiederum beginnen gleich mit hohen Werten und behalten dieselben bei. Die höchsten beobachteten Zahlen bei Monozytenleukämie betragen (entgegen *Merklen und Wolf* über 100000, so 416000, *Swirtschewskaja, Smith* 500000 Leukozythen). Über 80% der Fälle zeigen Leukocyten-Zahlen zwischen 30000 und 150000. Die oft beobachteten Remissionen sind durchwegs, auch in unserem Fall, von einem Absinken der Leukocytenzahlen auf normale bis subnormale Werte begleitet. Jedes akute Neueinsetzen geht mit vermehrten Leukocytenzahlen einher und gegen Ende des

Krankheitsbildes werden durchwegs die höchsten Werte erreicht. Die Zahl der Monocyten oder der monozytären Zellen ist sehr schwankend, in über 60% beträgt sie zwischen 50 und 80%, der höchste Wert ist 95 (*Ewald*) und 96% (*Swirtschewskaja*). Sie kann besonders im Stadium der Remission auf wenige Prozent fallen, in unserem ersten Fall auf 4%, später betrug sie 84%. Alle Fälle, die dauernd unter 50% monozytärer Zellen zeigen, sind nicht sicher als Monocytenleukämien zu betrachten. In einer Reihe von Beobachtungen wird berichtet, daß die im Blut vorherrschende Zellart sich in keiner Weise von den normalen Monocyten unterscheidet. Selten werden junge Formen mit mehreren Nucleolen gefunden. Im größten Teil der Veröffentlichungen aber wird neben normalen Monocyten auch über atypische Zellen berichtet, die verschiedene morphologische Merkmale aufweisen, die sonst retikulären Formen eigen sind. Haematologisch ist die schon eingangs berichtete Trennung in 3 Typen durchaus gerechtfertigt.

Typ *Schilling*: Hier kann das Blutbild durch das Vorkommen verhältnismäßig reifer Monocyten ausgezeichnet sein (*Schilling-Reschad*), meist werden auch retikuläre oder endotheloide Formen beobachtet (*Bock* und *Wiede Sedat, Segal* und *Brustolon* usw.). Die restlichen Zellen werden von meist blutreifen Formen der Granulo- und Lymphopoese gestellt, selten kommen Vorstufen der Granulocyten vor (im Falle *Reschad-Schilling* — 1% Myelocyten, keine Myeloblasten). In diese Gruppe gehören noch die Fälle von *Swirtschewskaja*, *Bock* und *Wiede*, *Hittmair* (1928), *Sedat, Rivasi, Reversi* und *Salaris* 1. Fall, weiter bei *Fernandez*, *Feller* und *Risak, Böhme-Huismann*. In allen wird berichtet, daß das granulocytäre System weder klinisch, durch Ausschwemmen junger Formen noch histologisch durch den Befund ausgedehnter myeloischer Wucherungen wesentlich mitbetroffen war. Alle diese Zellen werden übereinstimmend oxydasen negativ geschildert. Nur *Bykowa* findet ein Teil der Zellen schwach positiv, wahrscheinlich sind diese differierenden Ergebnisse durch die verschiedenen Methoden zu erklären. In allen muß die Produktion dieser Zellen in das stark gewucherte retikuläre Gewebe verlegt werden. *Swirtschewskaja* konnte an Milzschnitten das Abstoßen von Sinusendothelien nachweisen, *Bock* und *Wiede* sehen Monocytenbildung durch die Reticulumzellen des Knochenmarks der Milz und der Lymphdrüsen und durch die Endothelien der Milz und Leber. *Hittmair* vermutet endotheliale Entstehung dieser monozytären Zellen in der Leber, ebenso *Reversi* und *Salaris*. *Ewald* hat den Namen leukämische Reticuloendotheliose gebraucht; sein Fall selbst ist aber haematologisch nicht unter diesen Typ der Monocytenleukämie einzuordnen. *Bykowa* gebraucht ebenfalls diese Namen für ihre beiden Fälle bis zu 84% monozytäre Zellen im Blut und einer histologisch festgestellten Systemhyperplasie des RES, ebenso *Segal* und *Brustolon*.

Typ *Naegeli*: Ebenso selten wie der vorherbeschriebene Typ sind die Fälle, die hier einzureihen sind. Im Blutbild finden sich ebenfalls vorwiegend Zellen, die den normalen Blutmonocyten gleich sind, auch hier werden junge Formen mit Nucleolen im Kern beobachtet. Ausschlaggebend für diese Form der Monocytenleukämie ist jedoch das ständige Vorkommen auch jüngerer Zellen der Granulopoese, der Myeloblasten, die von den normalen Monozyten unterschieden werden können (*Weißbach* und *Mitarbeiter*), und der histologische Befund einer myeloischen Systemhyperplasie. Der zweite von uns geschilderte Fall ist als klassisches Beispiel des „Typ Naegeli“ zu bezeichnen. Während der ganzen Dauer der

Erkrankung findet sich ein hoher Prozentsatz normaler Monocyten (45—90%), die Jugendformen, Promonocyten, die morphologisch zwischen den Myeloblasten und den Monocyten stehen und diese Formen fließend ineinander übergehen lassen, betragen bis zu 6%. Reine Myeloblasten werden ebenfalls dauernd gefunden bis zu 14%, die anderen Formen der Granulopoese (Promyelocyten, Myelocyten usw.) kommen nur im verschwindendem Hundertsatz vor. Die monozytären Zellen sind klar von Paraformen der Myeloblasten oder der Promyelocyten zu trennen. Die Paraformen der Myeloblasten oder Promyelocyten sind nur durch die abnorme, manchmal an die Gestalt des Monocytenkerns erinnernde Kernsegmentierung ausgezeichnet, im übrigen sind sie durch Kernstruktur und Bau und Farbe des Plasmas klar als Myeloblasten oder Promyelocyten zu erkennen, während die monozytären Zellen durch Struktur des Kernes und Bau und Farbe des Protoplasmas morphologisch unterschieden werden können. Viele aber nicht alle der Zellen tragen oxydasepositive Granula. Vereinzelt finden sich im Blut auch Zellen, die retikuläre Merkmale tragen, wie re. Monocyten, Lymphocyten oder Haemocytoblasten, ihre Zahl ist verschwindend klein. In diese Gruppe gehören noch die Fälle *Thaddea*, *Reversi* und *Salaris* 2. Fall, *Pirchan* usw. Histologisch erscheinen sie als Myelosen. Der Typ *Naegeli* kann auch im weiteren Verlauf in den Typ *Hittmair* umschlagen, wie der Fall *Kowalczykowa* und *Sokolowski* zeigt, bei dem später atypische Jugendformen in großer Zahl auftreten.

Typ *Hittmair*: Unter dieser Bezeichnung sind die meisten der veröffentlichten Fälle zusammenzufassen (ein Teil der Fälle *Lewin's*, der 3. Fall *Reversi* und *Salaris*, *Uher*, *Dubinskaja* und *Bakaltschuk*, *Wyschegorodzewa*, *Reitano*, *Ewald-Frehse-Henning*, *Krjukof*, *Fleischmann*, *Schwarz*), denn bei den meisten dieser Erkrankungen findet sich ein Großteil atypischer Zellen (30% *Uher*). Sie sind wohl den normalen Monocyten manchmal weitgehend ähnlich, auch normale Monocyten sind regelmäßig vorhanden. Diese Form der Leukämien erweist sich histologisch durchschnittlich als Myelose, in manchen Fällen wird eine Hyperplasie auch gewisser Anteile des RES gefunden (*Uher*). Schon die in fast allen Fällen gefundenen Zwischenformen vom Myeloblasten zum Monocyten, die Promonocyten können abnormale Entwicklung zeigen. Die Kern- und Plasma-reifung geht nicht immer parallel, dadurch kommen Formen zustande, die teils in ausgereiftem Monocytenplasma einen Myeloblastenkern, teils umgekehrt, zeigen (auch *Kowalczykowa* und *Sokolowski's* Zwischenformen zwischen Monocyten und Myeloblasten oder Myeloblasten dürfte hierher gehören); auch die Granulation kann wechseln, manchmal findet sich die typische azurphile Bestäubung, die wir von Monocyten her kennen, manchmal wieder erscheinen die Granula plumper, ähnlich denen, die in histiozytären Zellen oder Stammformen zu finden sind, oder sie gleichen der neutrophilen Granulation (*Schwarz*). Viele Zellen, die kein Zeichen der Jugendlichkeit mehr tragen müssen, sind wieder wegen anderer Eigenschaften als atypisch zu bezeichnen. Wir sehen hier alle Übergänge zu reinen retikulären oder endotheloiden Zellformen. Oft wird der fein retikuläre Kernbau (Lammfellkern oder der Seidenpapierkern nach *Hittmair*) gefunden. Monozytäre Kernlappung kommt auch in solchen Zellen vor. Der Befund von Nucleolen im Kern läßt viele dieser Zellen als jugendliche erkennen (*Schwarz*, Histioblasten *Cooke*). Dann sieht man wieder die mehr basophile Plasmafärbung

der Zellen des RES. Plasmaausstülpungen bis zu den rein endotheloiden Zellformen können in den mannigfachsten Variationen beobachtet werden. Auch Granulation in der Art der histiozytären Zellen findet sich öfter, selbst Auerstäbchen wurden festgestellt (*Schultz*). In solchen Zellen sieht man manchmal eine Kernsegmentierung, die weder bei normalen Monocyten noch bei retikulären Zellen üblich ist, sie erinnert an die der ausgereiften Polymorphkernigen. Da alle diese geschilderten Eigenschaften in den verschiedensten Kombinationen vorkommen können, aber an keinerlei Regel gebunden sind, kann man sich die Vielgestaltigkeit dieser Zellen vorstellen. *Smith* schildert seine primitive cells mit homogenem basophilem Cytoplasma, oft sieht er noch Nucleolen. Viele dieser Formen zeigen oxydasepositive Granula (*Schwarz*), doch können morphologisch ganz ähnliche Zellen bald positive, bald negative Oxydasereaktion geben (*Schwarz, Lawrence, Josey und Joung*). Neben solchen Zwitterformen (*Smith* primitive cells) findet man regelmäßig eine wechselnde Anzahl von Myeloblasten, manchmal auch atypische Formen und Mikromyeloblasten (*Hittmair*), und sonstige Zellen der Granulopoese. *Gelmann* sah neben Myeloblasten bis zu 50% Myelocyten. Auch eine reine reticuloendotheliale Elemente werden selten vermißt, wie Lymphocyten — dies sind reticuläre Zellen, die den Lymphocyten sehr ähnlich gestaltet sind — oder Hämocytoblasten, die sich besonders durch die beidseitig ausgezogene Zellform und das düsterblaue Plasma auszeichnen; *D'Antona* sieht auch Übergang dieser retikulären lymphoiden Formen zu Monocyten. Auch Plasmazellen gelangen zur Beobachtung, ebenso reine retikuläre oder endotheloide Monocyten, auch Phagocytose besonders von Erythrocyten und Lymphocyten wurden des öfteren beobachtet (*Schultz, Schwarz*). Der erste unserer veröffentlichten Fälle fällt in diese Gruppe, bei ihm haben wir alle diese Zellformen studieren können und auch einige sehenswerte im Mikrophotogramm festgehalten. Alle diese atypischen Zellen, die in den einzelnen Veröffentlichungen geschildert werden, sind solche Zwitterformen, meist lassen sich auch ihre verschiedenen morphologischen Kennzeichen analysieren.

Eine weitere Eigenheit sowohl dieser Art der Monocytenleukämie als auch des Typ *Naegeli* ist das plötzliche Umschlagen in eine akute Myelose, ohne daß man etwa von einem Hiatus leucaemicus sprechen könnte, *Krake und Carver* haben 49 Fälle zusammengestellt und finden, daß die meisten als Myelosen endigen. Es tritt plötzlich eine starke Vermehrung von Myeloblasten auf, was *Naegeli* veranlaßte, die Monocytenleukämie nur als Anfangsstadium einer akuten Leukämie zu betrachten, ebenso *Lifschitz*. Die Zwischenformen sind aber weiter zu beobachten. *Fontana* beschreibt den Übergang einer besonders langsam verlaufenden Monocytenleukämie, er hatte sie schon drei Jahre beobachtet, nach Röntgenbestrahlung in eine chronische myeloische Leukämie. Auch *Lublimer's* Fall scheint hierher zu gehören, sie schildert eine chronische Myelose mit hohem Prozentsatz monozytärer Zellen, die später in eine akute Myelose überging. Besonders deutlich zeigt sich dieses Umschlagen bei Untersuchung des Knochenmarks, bei den zu verschiedenen Zeiten vorgenommenen Sternalpunktionen unserer Fälle konnten wir einmal bei starkem Zurücktreten der Zellen der Erythro- und Thrombopoese und einem geringen Prozentsatz normaler Formen der Granulopoese vorwiegend solche atypische Zellen feststellen, wie sie auch das Blutbild beherrschten. Ein anderesmal fanden wir zum Großteil ein Myeloblasten-

mark, wir haben damals von einer Normalisierung der akuten Leukämie gesprochen, da wir zu dieser Zeit nicht nur im Mark, sondern auch im Blut diese pathologischen Formen in viel geringerem Ausmaß vorfanden, das Bild wurde hauptsächlich von Myeloblasten beherrscht. Im weiteren Verlauf nahmen dann wieder diese atypischen Zellen in Blut und Mark überhand.

Cracineau und *Calab* beschreiben eine chronische myeloische Leukämie, die nach Röntgenbestrahlung vorübergehend Besserung aufwies und später in eine Monocytenleukämie umschlug; im Blutbild fanden sich neben anderen Monocyten auch junge Zellen mit Nucleolen im Kern.

Die intravitale Knochenmarksuntersuchung zeigt uns in den einzelnen Formen von Monocytenleukämie charakteristische Befunde. Typ *Schilling* zeigt im Myelogramm ein starkes Vorherrschen monozytärer Zellen, die Formen der Granulopoese sind gleichmäßig vermindert, Erythro-Thrombo- und Lymphopoese tritt stark zurück und die Zellen des RES können vermehrt sein. Typisch ist die Vermehrung der Zellen, die auch das periphere Blutbild beherrschen. Bei Typ *Naegeli* und Typ *Hittmair* finden sich im Sternalpunktat neben den auch im Blut vorkommenden Monocyten und Promonocyten auch regelmäßig eine Vermehrung der Myeloblasten; die reiferen Zellen der Granulopoese sind ebenso, wie die Formen der anderen Systeme zahlenmäßig stark zurückgedrängt. Besonders deutlich wird diese Myeloblastenvermehrung beim Umschlagen in eine akute Myelose.

Wie alle Leukämien wird auch die Monocytenleukämie durch Röntgenbestrahlung beeinflusst. Es wird nicht nur von mehreren Seiten (*Fleischmann*, *Marchal* und Mitarbeiter, *Schober* und *Opitz* und anderen) von einer Abnahme der Leukocyten und einem Rückgehen der sonstigen klinischen Symptome berichtet, auch ein Rückgehen der monozytären Formen wird beobachtet. Bei unserem Falle hat eine geringe Röntgenbestrahlung einen Umschlag in eine akute Myelose eingeleitet, *Fontana* berichtet von einem solchen in eine chronische Myelose. Durchschnittlich sind aber die durch Röntgenbestrahlung veranlaßten Remissionen, wie auch bei der akuten Myelose, nur von kurzer Dauer. Öfter werden ohne jede therapeutische Beeinflussung langdauernde Spontanremissionen beobachtet.

Interessant ist nun die Stellungnahme der einzelnen Autoren zur Monocytenleukämie und allen den geschilderten haematologischen und histologischen Erscheinungen. Die Trialisten, vor allem *Schilling*, nehmen das RES als 3. Blutbildungssystem an. Demzufolge ist die histiozytäre Monocytenleukämie gleich den myeloischen und lymphatischen Leukämien einer Parenchymleukose und den beiden anderen Arten gleichzusetzen. Wie bei den myeloischen Leukämien das myeloische Gewebe, bei den lymphatischen Leukämien das lymphatische hyperplastisch gefunden wird, so zeigt sich bei der Monocytenleukämie eine Systemhyperplasie des RES. Die bei ihren Fällen gefundenen myeloischen Wucherungen und Metaplasien werden zum Teil wenig beachtet, zum Teil als Begleitreaktion des myeloischen Gewebes gewertet. Soweit finden alle Erscheinungen ihre theoretische Erklärung. Wie steht es aber mit der großen Anzahl der Fälle von Monocytenleukämie, die nur eine Hyperplasie des myeloischen Gewebes zeigen und bei denen jede noch so kleine Beteiligung des RES vermißt wird? Hier versagt die trialistische Theorie vollkommen, da sie keine Monocytenbildung aus Myeloblasten anerkennt. So wurden denn auch diese Fälle nicht als Monocytenleukä-

mien gewertet, sondern nur als atypische Myeloblastosen oder Promyelocytenleukämien angesehen. Unterstützt wurde die Meinung durch zahlreiche Veröffentlichungen von akuten Myelosen, deren Zellen lediglich eine abnorme Kernlappung zeigten, im übrigen aber nicht als Monocyten zu betrachten sind (*Alder*). Auch *Naegeli's* schon geschilderte Einstellung zur Monocytenleukämie, die aus vollkommen anderen theoretischen Erwägungen heraus erfolgte, wurde als Argument benützt. Nun ist aber in der folgenden Zeit eine Reihe einwandfreier und durch Bilder belegter Beobachtungen von Leukämien bekannt geworden, deren vorherrschende Zellform den normalen Blutmonocyten weitaus mehr entspricht und deren Zusammenhang mit dem myeloischen System durch den histologischen Befund nur einer myeloischen Hyperplasie gestützt wurde. Das ständig beobachtete Vorkommen meist morphologisch einwandfrei zu erkennender Myeloblasten in solchen Fällen besitzt ebenso, wie das fast regelmäßig eintretende Umschlagen in eine akute Myelose, starke Beweiskraft. Es ist nun nicht angängig, solche Leukämien, deren Zellen mehr den normalen Monocyten entsprechen, als die der trialistisch anerkannten Fälle, nur als monocytoide myeloische Leukämien zu bezeichnen, oder diese Zellen nur als entartete Myeloblasten oder Promyelocyten anzusehen, insbesondere nicht Typ *Hittmair* mit primären reticuloendothelialen Zellen. Sobald die vorherrschende Zellform monozytären Charakter trägt, besteht eine Monocytenleukämie. Die trialistische Lehre ist nicht in der Lage, für das Bestehen einer myeloischen Hyperplasie bei monozytärem Blutbild, oder für das Umschlagen einer Monocytenleukämie in eine akute Myelose, eine zufriedenstellende Erklärung zu geben. *Fleischmann's* Annahme, der die myeloische Umwandlung so zu erklären sucht, daß sich die monozytären Zellen einer pathologischen Entwicklung folgend in myeloische Zellen, Myeloblasten, verwandelt hätten, ist wohl als unwahrscheinlich abzulehnen, da aus einer bereits differenzierteren Zelle niemals Formen entstehen können, die in der Entwicklungsreihe viel weiter oben ihren Platz haben.

Auch *Thaddea's* Theorie, die ebenfalls im trialistischen Sinne die Monocytenreihe von der myeloischen trennt, aber Promyelocyten und Myeloblasten nur als Vorstufen der Monocyten betrachtet und den Myelocyten als jüngste Form der granulocyitären Reihe nimmt, ist nicht restlos zufriedenstellend. Er bringt zwar eine zusammenhängende Ableitung der Monocyten bis hinauf zu den Stammzellen und darüber bis zur Mesenchymzelle, die Übergangsformen der Mesenchymzellen zu den Myelocyten, seine jüngsten granulocyitären Zellen fehlen aber. Schon vor *Thaddea's* Untersuchungen wurde die Deszendenz vom Myeloblasten über eine Zwischenform zum Monocyten geschildert (*Hittmair* 1922) und in der Zwischenzeit des öfteren bestätigt (*Rohr* und v. a.). *Thaddea's* Folgerungen sind allerdings neu und erklären auch bei der Monocytenleukämie sowohl die Hyperplasie als auch den Wechsel in eine Myeloblastenleukämie. Doch werfen sie wiederum eine Reihe von Problemen auf, die mit dieser Theorie nie zu klären sind, z. B. nur das oft beobachtete Umschlagen einer chronischen Myelose in eine akute und umgekehrt. Auch die anderen Gründe, die *Thaddea* für seine Lehre anführt, sind zu widerlegen z. B. die Folgerungen bei Granulocytopenie (siehe dort) usw. Er will auch sämtliche geschilderten Fälle von Monozytenleukämie in seinem Schema unterbringen, z. B. den Fall *Reschad-Schilling* und die anderen bislang als histiozytäre Fälle geführten. Wenn auch der fast ständige Befund einer, wenn

auch geringgradigen, myeloischen Hyperplasie diese Annahme zu stützen scheint, so geht *Thaddea*, unserer Meinung nach, etwas zu weit, da die reticuloendotheliale Entstehung der monozytären Zellform bei Fällen mit ausgeprägter Hyperplasie des RES doch als wahrscheinlich anzunehmen ist, zumal wir ja z. B. von den Speicherungsversuchen her wissen, daß das RES in der Lage ist, monozytäre Zellen, ohne den Weg über den Myeloblasten, zu bilden. Außerdem können auch, wie wir uns selbst überzeugen konnten, im selben Falle sowohl Promyelocyten als auch Promonozyten gefunden werden, eine Tatsache, die ebenfalls der Theorie *Thaddea's* widerspricht.

Auf der 2. Haematologen-Tagung hat *Schultz* über die Monocytenleukämie referiert und dabei einige neue Theorien aufgestellt. Er nimmt die Monozytenleukämie als selbständige Leukämieform an, ähnlich wie der Triälismus, und stellt sie den myeloischen und lymphatischen Leukämien an die Seite. Als besonderes Kennzeichen stellt er für die Monocytenleukämie 3 Punkte auf. 1. Systemwechsel: Damit erklärt er das oft beobachtete Umschlagen in eine akute Myelose und führt auch die Veröffentlichungen an, die von einem Wechsel in eine Lymphadenose berichten (*Marchal* und Mitarbeiter, *Swirtschewskaja*). Besonders im letzten Fall wird als histologische Grundlage der Leukämie eine Hyperplasie des RES beschrieben. Es ist nun nach unserer Auffassung leicht möglich, daß dieser Systemwechsel vom monozytären zum lymphatischen System durch eine Produktion lymphoider retikulärer Zellen (Lymphoidocyten) vorgetäuscht ist; dies würde dann keinen Systemwechsel bedeuten, sondern lediglich ein Übergehen einer retikulären Zellart in die andere, wie wir es bei dem oft wechselnden Blutbild bei infektiöser Mononucleose beobachten können. Systemwechsel setzt die Einteilung in Blutbildungssysteme voraus, also etwa im Sinne des Triälismus -myelisches, lymphatisches und reticuloendotheliales System. Der Wechsel nur retikulärer Zellformen würde sich immer innerhalb eines Systems abspielen. Wenn man mit *Schultz* die Monocytenleukämie als vollkommen selbständige Form ansieht, die nach den gleichen Bedingungen, wie die anderen Formen abläuft, verliert die Annahme eines Systemwechsels stark an Wahrscheinlichkeit. Umschlag einer myeloischen in eine lymphatische Leukämie und umgekehrt ist unseres Wissens nicht beobachtet worden, warum sollte er dann nur bei der Monocytenleukämie vorkommen? Es liegt doch näher in den Fällen, in denen eine akute Myelose eine Monocytenleukämie ablöst, einen nahen genetischen Zusammenhang dieser beiden Zellformen anzunehmen, zumal Zwischenformen (Promonozyten) dieser beiden Zellen über die ganze Dauer der Erkrankung wiederholt nachgewiesen werden konnten; dieser Befund wurde bei *Schultz* übergangen.

2. Das Nebeneinanderbestehen zweier Leukämieformen, der myeloischen und der monozytären: Damit soll der häufig erhobene Befund von Myeloblasten und anderen Jugendformen der granulocyitären Reihe neben den Monocyten und deren Jugendformen und die ständig gefundenen myeloischen Hyper- und Metaplasien erklärt werden. Auch hier würde die Monocytenleukämie eine nicht zu erklärende Sonderstellung einnehmen. Es ist theoretisch nicht unmöglich, daß zwei oder mehr Blutsysteme zu gleicher Zeit leukämisch entarten, praktisch jedoch nicht bekannt, wohl kennen wir aber manchmal sehr ausgedehnte Begleitreaktionen besonders des myeloischen und reticuloendothelialen Systems und umgekehrt. Solche begleitende Hyperplasien des RES sind ein nicht so

seltener Befund bei Myelosen und myeloischen Metaplasien kommen nicht nur bei Reticuloendotheliosen, sondern auch bei anderen schweren Erkrankungen, z. B. schweren Anämien vor. Systemhyperplasie setzt aber eine Hyperplasie eines gesamten Systems voraus, z. B. sind bei myeloischer Systemhyperplasie sämtliche Bezirke des Knochenmarkes ergriffen, so muß auch vorausgesetzt werden, daß bei Systemerkrankung des RES dieses in allen seinen Bestandteilen hyperplastisch gefunden wird. Der Umfang der jeweiligen Hyperplasie gibt den Ausschlag, zu welcher Gruppe der einzelne Fall zu zählen ist. Wir brauchen also für diese Erscheinung gar keine neue Erklärung. Wie steht es aber mit den Fällen, die im Blut Monocyten zeigen und histologisch nur eine Myelose sind, hier kann mit *Schultz*, der die Monocyten als eigenes System ansieht, keine Erklärung gegeben werden, auch die nachträgliche Ausflucht, es seien eben keine Monocyten gewesen, kann die Tatsache nicht ändern.

3. Die Produktion systematypischer Zellen: Die besonders bei Monocytenleukämie, aber auch bei anderen akuten Leukämieformen auftretenden Zellen, die nicht ohne weiteres in die normalen morphologischen Begriffe einzuordnen sind, veranlassen *Schultz*, für akute Leukämien eine eigene These aufzustellen, den infinitesimalen Polyphyletismus. Das würde soviel bedeuten, daß keine akute Leukämie in irgendeine feste Gruppe einzuteilen wäre, sondern jede für sich ein eigenes Krankheitsbild darstellt, das mit den anderen zwar in bezug auf die Entstehung gleich, im übrigen aber verschieden sei; daß mit dieser Annahme jede Einteilung fällt, ist die unausbleibliche Folge. Wir können dann nur von einer großen Gruppe akuter Leukämien sprechen, von denen ein Teil als histologischer Befund eine Systemhyperplasie des myeloischen Systems, ein anderer eine solche des RES usw. aufweisen kann. Dies bedeutet aber einen Rückschritt, da mit dieser Annahme, vom hämatologischen Standpunkt aus gesehen, jeder Überblick über die Gruppe der akuten Leukämien, der auf Grund eingehender Beobachtungen bis jetzt gewonnen wurde, wieder wegfällt.

Diesen Ausführungen gegenüber steht die moderne dualistische Ansicht. *Naegeli's* Meinung ist überholt. Es werden die aus dem RES stammenden Zellen nicht mehr als Fremdkörper im Blut angesehen, d. h. es wird 1. der mesenchymalen Stammzelle (Hämozytoblast) polyphyletische Entwicklungspotenz zugestanden und 2. unter gewissen Voraussetzungen die Fähigkeit regelmäßiger Blutbildung zugesprochen. Dies zeigt das Vorkommen retikulärer und meist monozytärer Zellen bei verschiedenen Krankheiten, Sepsis (*Wyschegorodzewa* bringt einige Fälle, die sie als leukämoide, monozytäre Reaktion des RES auffaßt, ähnlich *Sachs-Wohlwill* 2. Fall, *Uehlinger*, *Coronini* und *Risak*, *Krüger*), Tuberkulose (vielleicht der Fall *Weißbach's* und der *Lévy's*, *Sachs-Wohlwill* 1. Fall), Lues (*Loesch*), infektiöse Monokleose usw. Experimentell können solche Zellen durch Speicherung hervorgerufen werden. Diese Blutbildung ist aber nur ein Teil der Funktion des RES, das seine Haupttätigkeit als Stoffwechselorgan des Körpers findet. Mit diesem Zugeständnis einer fakultativen Blutbildung ist bereits die Anerkennung einer leukämischen Entartung des blutbildenden Teiles des RES verbunden. Wird also neben den sonstigen klinischen Befunden einer Leukose, histologisch eine Hyperplasie des gesamten Reticuloendothels gefunden und wird außerdem eine Ablösung fixer Mesenchymzellen beobachtet, so kann die Diagnose „leukämische Reticuloendotheliose“ als gesichert betrachtet werden.

Diese Befunde — generalisierte Systemhyperplasie und nachgewiesene Blutbildung — sind unerläßlich, da erstens teilweise Hyperplasie als Begleitreaktion bei vielen Krankheiten, z. B. nur bei anderen Leukämieformen vorkommen kann und sich zweitens aus der weiteren Funktion des RES Hyperplasien ergeben, die mit Blutbildung und mit Leukämie nichts zu tun haben. Hierher zählen die Speicherungskrankheiten. Die bei Blutbildung des Mesenchyms ausgeschwemmten Zellen haben meist monozytären Charakter (retikuläre, endotheloide Monozyten) oder sie gleichen stark den Lymphocyten (Lymphoidocyten). Demnach müßte es zwei Formen retikuloendothelialer Leukämien geben: 1. die monozytäre leukämische Reticuloendotheliose, sie ist unter dem Namen Monocytenleukämie erstmalig von *Schilling-Reschad* beschrieben und seither öfter beobachtet worden. 2. die lymphoidozytäre leukämische Reticuloendotheliose. Ihre Feststellung stößt sowohl hämatologisch, wegen der großen Ähnlichkeit der Lymphoidocyten mit echten Lymphocyten auf Schwierigkeiten, außerdem ist sie auch histologisch ungleich schwerer von einer Lymphadenose zu trennen, als beispielsweise die retikuläre Monocytenleukämie von einer Myelose (*Hittmair* hat solche Reaktionen beschrieben). Der bereits erwähnte Fall von *Swirtschewskaja*, bei dem zuerst monozytäre, dann lymphoide Zellen gefunden wurden, wäre mit Vorbehalt hierher zu rechnen. Eine weitere Unterteilung der Reticuloendotheliosen auf Grund der Bestandteile des RES in Reticulosen, Endotheliosen und Histiocytomatosen würde ins Uferlose führen und außerdem des praktischen Wertes entbehren, da bis jetzt nicht einheitlich festgestellt werden konnte, welcher Teil des RES zur fakultativen Blutbildung befähigt bzw. dazu unfähig ist.

Die Trennung einer echten leukämischen Entartung des RES von nur einer leukämoiden Reaktion wird sowohl klinisch als auch histologisch auf größere Schwierigkeiten stoßen, als eine solche bei myeloischen Parenchymaffektionen. Das RES ist ja ungleich schwerer klinisch und histologisch zu erfassen, da es nicht wie das myeloische System einheitlich in einem Organ zusammengefaßt ist. Irrtümer werden hier oft schwer zu vermeiden sein.

Zusammenfassend wird also eine leukämische Entartung des RES anerkannt, sie wird sich im Blut, der Neigung des RES monozytäre Zellen zu produzieren, entsprechend durch eine Vermehrung solcher Formen auszeichnen. Im Gegensatz zur ausschließlichen Funktion des myeloischen Parenchyms — der Blutbildung — werden leukämische Reticuloendotheliosen, bei der nur fakultativen Blutbildung des RES, eines Teils viel seltener angetroffen, andererseits werden sie durchschnittlich eine geringere Zahl von Zellen ins Blut entsenden (Fall von *Tschistowitsch* und *Bykowa, Ugriumow*). Diese Erkrankung wird mit Recht, hämatologisch betrachtet, retikuläre Monocytenleukämie bezeichnet werden können, vom histologischen Standpunkt aus kommt ihr der Name leukämische (monozytäre) *Reticuloendotheliose* zu.

Die dualistische Ansicht besagt, daß sich die normalen Monozyten über eine Vorstufe, den Promonozyten, vom Myeloblasten herleiten. Dementsprechend gibt es eine myeloische Monocytenleukämie. Sie muß nach den allgemeinen Forderungen, die zur Aufstellung der Diagnose erfüllt werden müssen 1. klinisch mit dem Symptomenkomplex der Leukämien im Einklang stehen, 2. eine leukämische Vermehrung monozytärer Zellen zeigen und 3. histologisch als eine Myelose imponieren. Diese Bedingungen treffen, wie die in der Literatur angeführten Fälle

und eigene Beobachtungen zeigen, voll zu. Ad 1. Alle die bei Leukämien beobachteten klinischen Erscheinungen, Milz- Leber- und Drüsenschwellung, Hautaffektionen, Hämorrhagien, Schleimhautnekrosen usw. treffen, neben dem stets tödlichen Verlauf, auch für die Monozytenleukämie, zu. Verschiedene Beobachtungen mit Ausgang in Heilung (*Fitz-Hugh* z. B. *Schultz*, Monozytenleukämie nach medikamentöser Behandlung und andere) sind entweder in die Gruppe der Granulocytopenien mit Monocytosen einzureihen, oder als leukämoide Reaktionen aufzufassen. Ad 2. Der Großteil der gebrachten Fälle zeigt bei Leukocytenzahlen von durchschnittlich 30000—150000, bis zu 90 und mehr Prozent monozytäre Zellen. Die absolute Leukocytenzahl kann, wie es auch bei anderen Leukämien vorkommt, entweder zeitweise oder über die ganze Krankheitsdauer niedrige, oder sogar subnormale Werte aufweisen. Ad 3. Histologisch werden im weitaus größten Teil der bekannten Monozytenleukämien eine Hyperplasie des myeloischen Systems und meist ausgedehnte myeloische Metaplasien gefunden. Die pathologisch anatomische Diagnose wird fast durchwegs mit „myeloische Leukämie“ angegeben.

Außer der Erfüllung dieser Grundforderungen spricht noch eine Reihe weiterer Beobachtungen für die dualistische Ansicht. Hierher zählt die Auffindung von fließenden Übergängen vom Myeloblasten bis zum reifen Monocyten. Weiter die sonst mit keiner Theorie zu erklärende Umwandlung einer Monozytenleukämie in eine akute Myeloblastenleukämie, ein Wechsel, der bei chronischen myeloischen Leukämien als parallele Erscheinung oft gefunden wurde. Der so oft positiv geschilderte Ausfall der Oxydasereaktion kann unserer Meinung nach nicht als Argument für die Zugehörigkeit der Monozytenleukämie zur Gruppe der Myelosen angesehen werden. Es sind genügend Fälle bekannt, bei denen alle sonstigen Bedingungen erfüllt sind und die Zellen werden zumindest zum großen Teil oxydasenegativ gefunden. Auch als Gegenbeweis kann dieser Befund nicht gewertet werden, da eine Reihe akuter Myelosen mit negativer Oxydasereaktion bekannt sind.

Aus all dem geht hervor, daß das Bestehen einer myeloischen Leukämie mit vorherrschend monozytären Zellen nicht geleugnet werden kann. Auch diese Erkrankung trägt den Namen Monozytenleukämie zu Recht; für den Dualisten, der den normalen Monocyten als myeloische Zelle ansieht, ist sie die Monozytenleukämie schlechtweg, für den, der diese Monocytengenese ablehnt, kann sie myeloische Monozytenleukämie benannt werden. Der Ausdruck „monocytoide Promyelocytenleukämie“ (*Schilling* und alle Trialisten, auch *Willi*) trifft nicht zu, da es sich nicht um monozytenähnliche Promyelocyten, sondern um klar erkenntliche, mit allen morphologischen Kriterien ausgestattete monozytäre Zellen handelt.

Schwarz, der ebenfalls auf dualistischer Seite steht, hat nach dem Blutbild der verschiedenen Fälle eine Einteilung in 4 Gruppen getroffen. 1. nur reine Monocyten im Blut (Fälle von *Reschad-Schilling*, *Bingel*, *Fleischmann*, *Hittmair-Hueber*) 2. monoblastischer Typ mit mehr oder weniger starkem myeloischem Einschlag, 3. Fälle, die einen noch stärkeren myeloischen Einschlag zeigen, mit noch teilweise negativer Oxydasereaktion. In diese Gruppe fällt der Großteil der veröffentlichten Fälle (*Hittmair-Hubert*, *Wyschegorodzewa*, *Sega-Brustolon* sein eigener und viele andere) und endlich Gruppe 4, bei denen der myeloische Charakter noch stärker ausgeprägt ist und die bereits Übergänge zur Promyelocytenleukämie

oder akuten Myelose darstellen (*Kwasniewski, Ewald-Frehse-Henning* usw.). Diese Einteilung berücksichtigt etwas zu stark die jeweils im Vordergrund stehenden morphologischen Eigenheiten. Auf Grund der bei leukämischen Störungen vorkommenden anormalen Zellenentwicklung kann auf diese Weise ein Fall hämatologisch in eine dieser Gruppen eingeteilt werden, der er nach seinem histologischen Befund nicht entspricht, z. B. gehört der Fall *Fleischmann* nicht in die erste Gruppe, da er histologisch eine Myelose darstellt; *Schwarz* will mit dieser Einteilung den Übergang der retikulären Monocystenleukämie zur myeloischen Form aufstellen.

Verschiedene strittige Momente verlangen noch eingehendere Besprechung. Wie kommt es zustande, daß die Monocystenleukämie, die als dominierende Zellform meist zwar junge, aber doch ausgereifte Monocyten aufweist, unter dem Bilde einer akuten Leukose verläuft? *Naegeli* lehnte mit dem Bemerkten, es gebe keine Leukämie mit reifen Zellformen, den Bestand einer Monocystenleukämie ab und nahm nur eine Monocytose an. Nun gibt es zwar auch sehr selten Leukämien, deren Eigenheit die Vermehrung der reifen neutrophilen Leukocyten ist — neutrophile Leukämien — so daß dieser Grund nicht mehr ausschlaggebend ist. Es bleibt aber nicht ohne weiteres verständlich, warum die Monocystenleukämie, im Gegensatz zur chronischen Myelose, die auch jüngere bis reife Zellen vermehrt ausschwemmt, stets akut oder zumindest subakut verläuft und hierin der akuten Myelose näher steht. Nach *Hittmair* ist dies aus dem Reifungsgang der Mono- und Granulocyten zu erklären. Beide Zellen leiten sich vom Myeloblasten ab, während aber der Granulocyt über Promyelocyt, Myelocyt, Jungkernigen und Stabkernigen ausreift, entwickelt sich der Monocyt nur über eine Zwischenform, dem Promonocysten. Es steht also der Monocyt auf gleicher Höhe mit dem Myelocysten. Bei der chronischen Myelose liegt, wie aus dem Blutbild ersichtlich ist, der Angriffspunkt der Störung beim Myelocysten. Beim ausgereiften, alten Monocysten, der keiner weiteren Entwicklung mehr fähig ist, kann auch keine gestörte Blutbildung mehr auftreten; im Monocystenast fällt also die chronische Form der Leukämie fort. Bei akuten Leukosen kann der Angriffspunkt an allen Stellen vom Hämocytoblasten (einer noch nicht eindeutig myeloisch differenzierten Zelle) bis herunter zum Promyelo- bzw. Promonocysten liegen. Liegt der Ort der gestörten Blutbildung beim Myeloblasten oder höher wird eine Myeloblasten- oder eine Stammzellenleukämie entstehen, liegt er in Höhe der Promyelocyten oder Promonocysten, also direkt an der Stelle der Abspaltung der Monocyten, kann einmal eine Promyelocystenleukämie, die ebenfalls akut verläuft, oder eine Monocystenleukämie entstehen. Der akute oder subakute Verlauf der Monocystenleukämie, soweit sie myeloischer Natur ist, wird so verständlich. Auch bei den monocytären, leukämischen Reticuloendotheliosen ist der akute Verlauf durch den kurzen Entwicklungsgang der reticulären monocytären Zelle, die sich oft ohne sichere Zwischenform — Monoblast — von der Mesenchymzelle ableitet, begründet.

Eine weitere Eigenheit sämtlicher akuter und besonders der Monocystenleukämie ist das oft gehäufte Auftreten anormaler Formen, *Schultz* spricht von systematypischen Zellen, *Hittmair* von Zwitterformen, *Schwarz* glaubt an eine nicht vollendete Ausdifferenzierung, *Anagnostu's* *maturatio praecox* gehört auch hierher. Charakterisiert sind diese Zellen durch morphologische Eigenschaften,

die weder der Zellreihe, der sie entstammen, noch ihrem Reifungsgrad zukommen. Die ruhende, blutbildungsbereite Mesenchymzelle trägt sämtliche mögliche Entwicklungspotenzen in sich, sonst wäre ihre Umbildung und weitere Entwicklung in die verschiedenen Parenchymstammzellen und letzten Endes in die blutreifen Formen unverständlich. Es gelangen also im normalen Entwicklungsgang nur die der einzelnen Reihe zukommenden Eigenschaften zur Ausbildung, die anderen werden unterdrückt. Bei der schweren Entwicklungsstörung, die eine Leukämie darstellt, kann es nun zum Erhaltenbleiben von Eigenschaften kommen, die normalerweise nur in mesenchymalen Zellsträngen beobachtet werden, z. B. retikuläre Kern- oder Plasmastruktur in myeloischen Formen, Kernsegmentierung der Granulocyten im Monocytenzweig usw. Weiter kann noch eine falsche Ausreifung in dem Sinne auftreten, daß verschiedene Reifungserscheinungen dem augenblicklichen Stand weit vorausseilen oder zurückbleiben, unreifes Plasma bei reifem Kern und umgekehrt, verfrühte oder ausbleibende Kernsegmentierung, Granulation, auch die Größe der Zelle kann dem morphologischen Reifungsgrad nicht entsprechen. Nimmt man zu diesen Erscheinungen noch die den Begleitreaktionen anderer Systeme entstammende Elemente, so entzieht sich der Formenreichtum jeder Schilderung.

Das Studium der Monocytenleukämie ist wie kaum das einer anderen Krankheit geeignet, zur Monocytenfrage Stellung zu nehmen. Wenn auch aus dem pathologischen Geschehen nur mit Vorbehalt auf normale Verhältnisse geschlossen werden kann (*Heilmeyer*), so kann doch gerade die Frage der Monocytengenese weitgehend geklärt werden. Der Schluß ist zulässig, daß zumindest unter pathologischen Bedingungen sowohl vom Myeloblasten als auch vom RES Monocyten gebildet werden (*Hittmair*), was den Lehren des starren Dualismus und denen des Trialismus gegenübersteht (*Downey, Reversi-Salaris, Pirchan, Krjukof, Piechl* usw.).

VII. Schlußbetrachtung.

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die wichtigsten, mit der Monocytenfrage zusammenhängenden Versuche und die Untersuchungen am Kranken behandelt.

Bei Betrachtung aller dieser Ergebnisse muß vorerst kurz auf die verschiedene Untersuchungstechnik eingegangen werden. Wir haben hier 2 Gruppen zu unterscheiden. 1. Die, die vorzugsweise auf experimentellem Wege die schwebenden Fragen zu klären versuchen. Diese Untersuchungen erfordern fast durchwegs histologische Präparierung und Färbung. 2. Diejenigen, die am Krankengut ihre Beobachtungen machen; hier werden klinische Methoden, Blut- und Markausstriche und anschließende panoptische Färbung angewandt. Das Anwendungsgebiet beider Methoden ist ein verschiedenes, darum kann auch schwer entschieden werden, welcher Untersuchungsmethode der Vorzug zu geben ist. Es liegt eine Reihe von Äußerungen vor, worin die einzelnen Forscher zu dieser Frage Stellung nehmen. Die meisten Pathologen entscheiden sich naturgemäß für die histologischen Methoden und erklären die Blutausstriche für klinische Zwecke zwar geeignet, aber niemals für zuständig, die Frage der Genese der einzelnen Zellen klarzustellen, so *Weidenreich, Bloom*, auch *Maximow, Lang* und viele. Besonders

die Natur der Stammzellen könne nur mit der histologischen Untersuchungsmethode einwandfrei erforscht werden.

Demgegenüber stehen wieder die Aussagen besonders der Kliniker; so hält *Klein* das Ausstrichpräparat dem histologischen Schnittpräparat für weit überlegen, ebenso *Hynek*; *Hirschfeld* sagt, „es ist mit den gegenwärtigen Methoden unmöglich, im Schnittpräparat die verschiedenen Entwicklungsformen der weißen und roten Blutzellen zu unterscheiden“. *Böhme* und *Huismann* finden, daß durch die Fixierung bei Gewebsuntersuchungen besonders der feine Kernbau der Monocyten leidet. Auch die Zahl derer, die diese Meinung vertreten, läßt sich beliebig erweitern; besonders *Naegeli*, der in der morphologischen Hämatologie Bahnbrechendes geleistet hat, tritt mit seiner Schule energisch für die klinischen Untersuchungsmethoden ein. Besonders betont wird, daß im Ausstrichpräparat die morphologischen Einzelheiten der Zellen besser erkannt werden können, schon darum, weil jede Zelle getrennt betrachtet werden kann, während im Schnittpräparat immer ein Komplex von Zellen aufscheint. Es läßt sich im Ausstrich auch leichter feststellen, ob eine Form durch das Präparieren verletzt wurde, während diese Möglichkeiten beim histologischen Präparat nicht in dem Maße gegeben ist. *Naegeli* spricht von „Grenzen der histologischen Methodik“. Auch die gewöhnlich beim Ausstrichverfahren angewandten Färbemethoden — die panoptische Färbung — lassen die morphologischen Kriterien, besonders den Kernbau, deutlicher hervortreten als die meist bei histologischen Schnitten gebrauchten.

Wir konnten uns von der Überlegenheit der klinischen Ausstrich- und Färbemethode besonders bei unseren Fällen von Monocytenleukämie überzeugen. Die Kontraste, besonders wieder im Kernbau, waren deutlicher zu erkennen. Es ist verständlich, daß diese Färbung für histologische Schnitte nicht zu verwenden ist, da sie bei den sich teilweise überschneidend liegenden Zellen zu dunkel ausfällt, anders bei einzeln liegenden Formen.

Wegen der genaueren morphologischen Beurteilung ist dem Ausstrichpräparat und der klinischen Färbemethode der Vorzug zu geben. Diese kann auch bei Probeexcisionen verwendet werden, indem ein Abstrich gemacht und nach dem üblichen Färbeverfahren vorgegangen wird. Ebenso lassen sich Organtupfpräparate anfertigen; von der Schnittfläche eines Organes wird mit dem Objektträger ein Tropfen abgetupft und ausgestrichen, dann wird eine normale Blutausstrichfärbung vorgenommen.

Auf Grund der in den einzelnen Kapiteln gebrachten Zusammenstellung kann, und das ist der eigentliche Zweck dieser Veröffentlichung, zu den verschiedenen Ansichten Stellung genommen werden. Die heute noch geltenden Anschauungen wurden bereits im ersten Kapitel kurz umrissen, sie sollen hier näher besprochen werden. Vereinzelt dastehende Ansichten, die sich hauptsächlich auf die Beobachtung eines Krankheitsbildes begründen, wurden bereits im Zusammenhang, in den einzelnen Kapiteln, behandelt.

Die älteste Lehre, der Unitarismus, ist, wie schon gesagt wurde, von den Klinikern, aber auch von einem großen Teil der Pathologen (*Aschoff* und seine Schule), verlassen worden. Seine Anschauung, daß im Blut normalerweise neben ausdifferenzierten Zellen noch weiter entwicklungsfähige kreisen, stößt auf wohl begründeten Widerspruch. Die hauptsächlichsten Stützen dieser Lehre werden in

den Ergebnissen der Züchtungsversuche und in den Beobachtungen bei Entzündung gefunden. Bereits bei Behandlung dieser Kapitel haben wir auf die Einwände, die gemacht wurden, hingewiesen, so daß bei den Züchtungsversuchen die „Echtheit“ der Lymphocyten, die sich in Polyblasten umwandeln, angezweifelt wird. Diese Elemente werden teils als Monocytoide, teils als Mikrohistiocyten angesprochen. Grundsätzlich dieselben Bedenken liegen gegen die Beobachtungen bei Entzündung vor. Die verschiedentlich (z. B. bei *Maximow*) geäußerte Vernachlässigung der feineren morphologischen Merkmale, die teils nur als Ausdruck verschiedenen Funktionszustandes gewertet werden, lassen diese Zweifel noch begründeter erscheinen. Die Ähnlichkeit mancher reticuloendothelialer Zellen mit Lymphocyten, z. B. bei infektiöser Mononucleose, oder im Tierversuch bei Infektion mit *Bacterium monocytogenes*, macht eine Verwechslung solcher Zellen mit Lymphocyten verständlich. Fließende Übergänge dieser Formen zu größeren, monocytoiden und endlich zu Zellen, die von den normalen Monocyten des Blutes morphologisch nicht mehr sicher unterschieden werden können, sind bekannt, und es liegt daher nahe, im unitaristischen Sinne einen Übergang vom Lymphocyten zum Monocyten anzunehmen. Auch *Fontana's* vasa entstandene Lymphocyten sind als solche Lymphoidocyten, d. h. reticuloendotheliale, lymphocytenähnliche Elemente aufzufassen. *Kijono* nennt sie kleine Monocyten, *Seemann* kleine Monocytoide. Mit dieser Trennung in echte Lymphocyten und reticuläre Lymphoidocyten fällt auch die unitaristische Annahme einer Weiterentwicklung der normalen Lymphocyten. Sie erscheinen dann ebenso als ausdifferenzierte, reife Zellen, wie die Granulocyten. Die Annahme nicht ausdifferenzierter Zellen im normalen Blut war von jeher eine Verlegenheitslösung, die biologisch unverständlich ist. Auch *Ehrlich's* alter Dualismus wurde vorwiegend darum bekämpft, weil er, diesmal waren es die Übergangsformen und die Mononucleären, weiterentwicklungsfähige Zellen im normalen Blute annahm. Warum sollten auch die Lymphocyten erst über ein ganzes System ausreifen, wenn sie dann immer noch gleich undifferenzierte Zellen darstellen, wie die Stamm- bzw. Mesenchymzellen. Es dürfte doch wahrscheinlich der Zweck jedes Blutbildungsparenchyms sein, aus undifferenzierten Formen über einen vorgezeigten Entwicklungsgang reife Zellen zu erzeugen; so wenigstens läßt sich beim granulocytären System die Ausreifung vom Myeloblasten bis zum polymorphkernigen Leukocyten verfolgen. Das ganze lymphatische Gewebe wäre dann vollkommen unnötig, da die dort ausreifenden Zellen in keiner Weise von ihren Stammzellen — nach unitaristischer Auffassung — verschieden sind.

Die Gleichsetzung der verschiedenen Stammformen, der Myeloblasten und der Lymphoblasten und auch der jungen Lymphocyten, war für den Kliniker, der z. B. gerade in den verschiedenen Leukämieformen und ihren Erscheinungen einen Beweis sah, daß diese Zellen nicht identisch sind, von jeher nicht verständlich. Außerdem lassen sich, aber nur mit klinischen Methoden, verwertbare morphologische Unterschiede zwischen diesen Zellen finden. Auf Einwände von Seiten des Klinikers wird aber in den unitaristisch ausgerichteten Abhandlungen meist nur nebenbei eingegangen und es werden immer wieder nur die Ergebnisse der jeweiligen Versuche als Beweise herangezogen, trotzdem bei diesen (siehe die einzelnen Kapitel) meist stark veränderte Bedingungen vorliegen, die auch das morphologische Aussehen der Zellen zu verändern in der Lage sind.

Es ist demnach die Trennung in ein lymphatisches und in ein myeloisches System mit eigenen, bereits eindeutig differenzierten Stammzellen morphologisch und klinisch gerechtfertigt, ein Übergehen einer dieser Zellformen in eine Zelle des anderen Systems ist abzulehnen. Mit der Erkenntnis, daß es lymphocytenähnliche Elemente gibt, die aber nicht dem lymphatischen System entstammen, sondern eine mesenchymale Reaktion auf irgendeinen Reiz darstellen, finden die Angaben der Unitarier ihre Erklärung.

Für die Frage der Monocytenentstehung scheidet somit die Ansicht der Unitarier aus. Eine Entstehung der normalen Monocyten aus Zellen des lymphatischen Stranges ist abzulehnen. Wohl aber gibt es Reaktionen des RES, bei welchen neben lymphocytenähnlichen, retikulären Zellen, den Lymphoidocyten, auch solche Formen ins Blut gelangen, die in wechselnder Stärke monocytienähnlich sein können. Die retikulär entstandenen Monocyten werden in der unitaristischen Lehre nicht von den normalen Blutmonocyten unterschieden, wie auch die Frage der Blutbildung durch das RES nicht weiter behandelt wird. Die morphologischen Unterschiede normaler und histioider Monocyten werden, gemäß der Einstellung der Unitarier, nicht weiter diskutiert.

Naegeli's strenger Dualismus erkennt nur die Zellen des myeloischen und lymphatischen Systems als echte Blutzellen an, er betrachtet alle dem RES entstammenden Formen als Fremdkörper im Blut. Es wird also dem RES keine, auch nicht fakultive Blutzellbildung zugestanden. Alle Monocyten werden als Abkömmlinge der Myeloblasten angesehen. Mit Recht wurde gegen diese Auffassung sowohl von Seiten der Trialisten, als auch von den modernen Dualisten auf die bei verschiedenen Zustandsbildern beobachtete Blutzellbildung des RES und auf das regelmäßige Vorkommen retikulärer Zellen im Blut bei bestimmten Krankheiten hingewiesen. Es dürfte außer Zweifel stehen, daß z. B. bei den Speicherungsversuchen Zellen aus dem Mesenchym ausgeschwemmt werden, die nicht als Fremdkörperzellen anzusehen sind. Ebenso sind die Formen bei septischen Erkrankungen, besonders bei Endocarditis, durch ihre endotheloide oder retikuläre Struktur als Abkömmlinge des RES zu erkennen. Der Übergang zu lymphatischen Zellen einerseits, zu Monocyten andererseits zeigt, daß hier das RES blutzellbildend wird. Die histologischen Befunde (*Hess*), die bei Endocarditis erhoben wurden, sprechen ebenfalls dafür. Ebenso findet sich bei akuten Leukämien und besonders bei Monocytenleukämien fast regelmäßig eine Anzahl reticuloendothelialer Zellen im Blut, die histologisch nachgewiesene Blutbildung im RES bei Monocytenleukämie sei hier nochmals erwähnt (*Bock-Wiede, Hittmair, Swirtschewskaja, Reversi-Salaris* usw.). Auch die histologischen Befunde bei infektiöser Mononucleose und bei Infektion mit *Bacterium monocytogenes* im Tierversuch (Hyperplasie des RES; *Downey-Stassney, Signon, Heilmeyer*) sprechen für eine Blutbildung aus dem RES. Eine solche muß also auf Grund der Beobachtungen zugegeben werden, ob sie, wie die Trialisten meinen, ständig vorhanden ist und normale Blutzellen (Monocyten) gebildet werden, das RES also ein blutbildendes Parenchym darstellt, oder ob sie, nach Ansicht der modernen Dualisten, nur fakultativ ist, soll später behandelt werden.

Die myeloische Abkunft der normalen Blutmonocyten, die auch vom überbrückten Dualismus anerkannt wird, steht weiter zur Debatte.

Der Trialismus nimmt neben dem myeloischen und dem lymphatischen Sy-

stem noch das RES als Bildungsstätte der normalen Blutzellen an. Er trennt die Monocyten vom myeloischen System und läßt sie, auch unter normalen Bedingungen aus dem RES entstehen. Der Begriff Monocyt wird bei den Trialisten morphologisch etwas weiter gefaßt und alle die Zellen, die nur irgendwie an Monocyten erinnern, im übrigen aber als vorstehendste Merkmale endotheloide oder retikuläre Eigenschaften zeigen, werden unter dieser Bezeichnung zusammengekommen. Das Erscheinen solcher Formen wird mit als Beweis der Ableitung auch der morphologisch normalen Monocyten aus dem RES gewertet, sie stellen also Übergangsformen dar, die allerdings nur unter pathologischen Bedingungen auftreten. Normalerweise leiten sich die Monocyten ohne Zwischenform direkt von den fixen Mesenchymzellen ab. Als Hauptstütze für die Trennung der Monocyten vom myeloischen System werden, nochmals kurz zusammengefaßt, angeführt:

1. Die biologische Selbständigkeit der Monocyten (*Schilling's* monozytäre Abwehrphase). Diese Selbständigkeit besagt, daß das RES unabhängig von den anderen Blutsystemen reagiert und als Zeichen seiner erhöhten Funktion eine größere Anzahl von Zellen — Monocyten — produziert. Hier sind die Befunde bei Endocarditis, Variola, auch bei Granulocytopenie, besonders zu erwähnen.

2. Das gleiche Verhalten der im Blut erscheinenden Monocyten und der anderen Zellen des RES bei Speicherungsversuchen. Das funktionelle Parallelgehen ist ein Zeichen der genetischen Zusammengehörigkeit.

3. Das seltene Vorkommen von Monocyten im Knochenmark ist ein Beweis, daß diese Zellen nicht von den Myeloblasten abstammen können, sondern von dem überall verteiltem RES gebildet werden.

4. Das Auftreten von Monozytenleukämien wird als Beweis für die Selbständigkeit eines monozytären Systems genommen, der histologische Befund einer Hyperplasie des RES spricht eindeutig für die Abstammung der Monocyten aus dem RES.

Alle diese Argumente des Trialismus treffen nur bedingt zu, in den einzelnen Kapiteln wurde bereits darauf hingewiesen. Hier muß noch einmal kurz zusammengefaßt werden:

Ad 1. Die biologische Selbständigkeit der Monocyten (siehe unter Monocytose und Monocytopenie) ist in den meisten Fällen anzutreffen. Es findet sich zwar oft das von *Naegeli* so betonte Parallelgehen der Monocyten und der Granulocyten, ebenso oft wird es aber vermißt; dieses Argument des extremen Dualismus ist also nicht stichhältig. Trotzdem spricht unserer Ansicht nach, eine gewisse, ja weitgehende biologische Selbständigkeit der Monocyten weder für eine myeloische noch für eine reticuloendotheliale Genese der Monocyten. Diese Selbständigkeit ist durch die den Monocyten eigene Funktion bedingt; genau dieselben Verhältnisse liegen ja auch bei den Eosinophilen vor, auch sie sind z. B. bei Infekten nicht zur Zeit der Neutrophilie vermehrt, sie können zu dieser Zeit sogar gänzlich fehlen. Trotzdem fällt es — die Meinung von *Undritz* dürfte wohl vereinzelt dastehen — niemand ein, die Eosinophilen von den Granulocyten zu trennen. Ihre morphologischen Merkmale bei den Jugendformen, die viel deutlicher zu erkennen sind, als die der Monocyten, lassen sie klar in die Gruppe der Granulocyten einteilen. Eine solche biologische Selbständigkeit darf nicht als Beweis für die Aufstellung eines eigenen Monocytenstranges genommen werden.

Es treten bei den verschiedensten Krankheiten (Endocarditis usw.) Zellen auf, die wir, mit vielen anderen, nach ihren Eigenschaften als Abkömmlinge des RES werten; sie sind monocytähnlich, aber keine normalen Blutmonocyten, sondern der Ausdruck einer mesenchymalen Reaktion. Ihr Vorkommen darf nicht mit einer reinen Monocytose gleichgesetzt werden. Auch *Wollenberg*, selbst Trialist, findet z. B. die von *Schilling* bei Variola gefundenen Monocyten als stark atypische Zellen; wir trennen solche Formen scharf von den normalen Blutmonocyten.

Auch die Befunde bei Granulocytopenie sprechen nicht für die trialistische Anschauung. Die dort auftretende Monocytose, bei der nur normale Monocyten beobachtet werden, ist nicht als Übernahme der Abwehrfunktion durch das RES aufzufassen (*Schilling-Bock*), das für das geschädigte Granulocytensystem einspringt. Wie erklärt *Schilling* denn in Fällen von Agranulocytose, wo also das RES bereits die Funktion des geschädigten Granulocytensystems übernommen hat, die oft, auch von uns, beobachtete heftige Reaktion des Granulocytensystems auf irgendeinen Infekt; nach seiner Theorie dürfte hier ja gar keine vermehrte Anzahl von Granulocyten gebildet werden, da die Granulopoese nicht einmal mehr in der Lage ist, die normale Anzahl von Zellen zu erzeugen, geschweige denn eine vermehrte. Es dürften in solchen Fällen doch nur Monocyten (nach trialistischer Ansicht die einzige dem RES entstammende Zellart) und zwar in stark vermehrter Zahl (bis zu 20000, soviel Granulocyten sahen wir in einem solchen Fall) auftreten. Diese Frage wird von den Trialisten gar nicht angeschnitten, weil ihre Theorie offenbar dafür keine Erklärung abgeben kann.

Auch der von *Rohr* bewiesene Zusammenhang zwischen peripherer Monocytose und einem unreifen, promyelocytärmyeloblastischen Markbild spricht gegen die Annahme der Trialisten. Die öfter beobachtete Hyperplasie des RES hängt nicht mit der Monocytose zusammen (auch *Uehlinger*), sie kommt auch ohne Monocytose vor. Wenn die Monocytbildung eine normale Funktion des RES sein soll und wenn eine Hyperplasie eines Blutsystems eine erhöhte Funktion anzeigt, so sind diese Beobachtungen direkt als Beweis gegen den Trialismus zu werten und nicht für ihn. Alle diese Unklarheiten bei diesem Krankheitsbild finden ihre Erklärung wenn man die Monocyten 1. morphologisch trennt in normale und in solche, die reticuloendotheliale Eigenschaften zeigen und 2. diese beiden Sorten nicht genetisch gleichsetzt, sondern in dem von uns vertretenen Sinn normale myelische Monocyten und reticuloendotheliale monocytähnliche Zellen annimmt. Dann lösen sich alle diese Unstimmigkeiten zwanglos.

Ad 2. Die Ergebnisse sämtlicher Speicherungsversuche haben nur gezeigt, daß die Zellen des RES eine funktionelle Einheit bilden. Auch dieser Befund verliert durch den Beweis der Speicherung in anerkannt nicht mit dem RES zusammenhängenden Zellen (Speicherung in Neutrophilen; siehe Kapitel Speicherung) noch stark an Beweiskraft. Im ganzen konnte nur gefunden werden, daß ein Teil der Monocyten speichert, ein Teil nicht. Durch den Nachweis der Reizung des RES und der dadurch erfolgten Ausschwemmung retikulärer Zellen muß ein Teil der Zellen, und zwar der, der gespeichert hat, als histiozytär anerkannt werden. Die bei solchen Versuchen auftretende Vermehrung auch nicht speichernder Monocyten wird durch die gleichfalls festgestellte Knochenmarksreizung (*Momigliano-Levi* und *Penati* usw.) zwanglos im dualistischen Sinne erklärt. Diese Versuche beweisen nur, daß unter dem Einfluß der Speicherung das RES

gespeicherte retikuläre Monocyten ins Blut abgibt, sonst wird die dualistische Lehre durch diese Befunde nicht weiter bestätigt. Auch bei den Speicherungsversuchen empfiehlt es sich, wie schon seinerzeit *Kyjono* annahm, mehrere Arten von Monocyten zu unterscheiden, dann wird das Erscheinen gespeicherter und ungespeicherter Monocyten im kreisenden Blut verständlich. Alle die Erklärungen, die die dualistische Lehre dafür gibt, sind nicht befriedigend. Am leichtesten speichern die Zellen des RES; die im Blut erscheinenden gespeicherten Monocyten sind als Histiocyten, also als reticuloendotheliale Zellen aufzufassen. Die ungespeicherten Monocyten aber entstammen, wie die Knochenmarksreizung zeigt, dem myeloischen System.

Ad 3. Das seltene Vorkommen der Monocyten im Mark. Schon *Naegeli* wies darauf hin, daß im Mark Monocyten gefunden werden, *Rohr* sieht ihre Zahl der im peripheren Blut vorkommenden prozentuell entsprechend. Die Monocyten stellen eine reife, ausschwemmungsfähige Zelle dar, man darf also nicht erwarten, daß sie im Mark zurückgehalten werden. Ihre im Mark vorkommende Zahl ist, auch nach eigenen Untersuchungen, im Verhältnis gleich hoch, wie die der anderen myelogenen Zellen. Der kurze Entwicklungsgang vom Myeloblasten bis zur reifen Zelle macht es verständlich, daß die Zwischenform, der Promonocyt, der dem Promyelocyt entspricht, so selten gefunden wird, zumal diese beiden Zellformen morphologisch schwer auseinanderzuhalten sind. Auch die Promyelocyt sind ja eine verhältnismäßig seltene Zellform (4% bei 70% Neutrophilen im Blut), trotzdem sie die Vorform der die Monocyten zahlenmäßig weit übertreffenden Granulocyt sind. Nach *Hittmair's* Schema leiten sich Granulocyt und Monocyten vom Myeloblasten ab. Die erste Zwischenform sind Promyelocyt und Promonocyt, sie sind Schwesterzellen. Entsprechend der zahlenmäßig geringeren Stärke des Monocytzweiges findet sich auch eine viel geringere Zahl von Promonocyt. Myeloblasten, Promyelocyt und Promonocyt bilden insoweit eine biologische Einheit, als sie an der Vermehrung der reifen Zellen der beiden myeloischen Zweige verhältnismäßig wenig beteiligt sind. Darum findet man auch — entgegen der Meinung *Thaddea's* — so wenig solche Zellen im Mark, darum werden auch so selten Mitosen solcher Zellen gefunden. Diese drei Zellarten sind im myeloischen System als Reserve aufzufassen, auf die in seltenen Fällen zurückgegriffen wird. Die normale Vermehrung der Granulocyt und der Monocyten erfolgt durch die nächststreifere Form, die Myelocyt und die jungen Monocyten. Der junge Monocyt ist aber im Gegensatz zum Myelocyt als bereits ausdifferenzierte Zelle anzusehen, während sich der Myelocyt weiterentwickelt.

Ad 4. Beim Kapitel Monocytenleukämie haben wir festgestellt, daß die Zahl der Fälle, die lediglich eine Hyperplasie des RES aufweisen im Verhältnis zu denen, deren histologischer Befund eine ausgedehnte Hyperplasie des myeloischen Systems zeigt, verschwindend klein ist. Die Monocytenleukämien stellen also keinen überzeugenden Beweis der dualistischen Lehre dar, im Gegenteil, die Eigenschaften der Monocytenleukämien (siehe Kapitel Monocytenleukämie) sprechen in den meisten Fällen für die dualistische Ansicht. Ein Teil der Fälle allerdings sind als leukämische Reticuloendotheliosen aufzufassen; diese zeigen histologisch auch die entsprechenden Befunde. Bei leukämischen Reticuloendotheliosen sind die vorherrschende Zellform im Blut aber nicht normale Mono-

cyten, sondern retikuläre; manchmal zeigen solche Krankheitsfälle im peripheren Blut keine pathologischen Zellen, sind auch oft nicht leukämisch.

Alles in allem bleibt uns der Trialismus in vielen Fällen eine Erklärung schuldig. So werden nur Monocyten als Abkömmlinge des RES angenommen; es wird also bei den verschiedenen Fällen von infektiöser Mononucleose nur für die eine Erklärung gegeben, die im Blut vorwiegend monozytäre Zellen zeigen. Die Krankheitsfälle, die hauptsächlich lymphocytenähnliche Elemente aufweisen werden weniger diskutiert. Es wird hier, trotz der nachgewiesenen Hyperplasie verschiedener Anteile des RES (siehe Kapitel infektiöse Mononucleose), von Übergangsformen zwischen Lymphocyten und Monocyten und von einem lymphotropen Erreger gesprochen, trotzdem solche Übergangsformen zwischen Lymphocyten und Monocyten im trialistischen Sinne unerklärlich sind. Der Begriff Lymphoidocyt, der diese Erscheinung erklärt, ist in der Lehre des Trialismus nicht enthalten. Der moderne Dualismus macht mit seiner Annahme einer fakultativen Blutzellbildung des RES auch nach der lymphatischen Reihe — Lymphoidocyt — auch die Verhältnisse bei infektiöser Mononucleose verständlich.

Das unumstrittene Verdienst des Trialismus ist es, die Fähigkeit des RES zur Blutzellbildung aufgezeigt zu haben, die bis dorthin nicht anerkannt war. Die Schlußfolgerungen aber, die gezogen werden, sind nicht in ihrer Gänze zu unterschreiben, besonders die nicht, die sich auf die Entstehung der normalen Monozyten beziehen. Die Annahme, daß sich alle Monozyten, auch unter normalen Verhältnissen, vom RES herleiten, steht im Widerspruch zu den Befunden z. B. bei Granulozytopenie, Monozytenleukämie usw.

Demgegenüber sucht der moderne oder überbrückte Dualismus allen diesen Problemen, die vom einfachen Dualismus oder vom Trialismus offengelassen werden müssen, gerecht zu werden. Er ist im Schema bereits im ersten Kapitel dargestellt.

Die normalen Blutmonocyten stammen über eine Zwischenform, den Promonocyten, vom Myeloblasten ab. Es ist streng zu trennen zwischen normalen myeloischen Monocyten und reticuloendothelialen oder endotheloiden Monocyten, die direkt, oder über eine Zwischenform (reticuloendothelialer Monoblast) aus dem blutbildungsbereiten Mesenchym stammen. Das RES ist also in der Lage, ohne den normalen Weg über die myeloisch oder lymphatisch orientierten Stammzellen, die Myeloblasten oder Lymphoblasten, einzuschlagen, direkt Zellen zu bilden, die den normalen Endprodukten (Monocyten und Lymphocyten) weitgehend ähnlich sind (reticuläre oder endotheloide Monocyten und Lymphoidocyten). Solche Zellen zeigen aber meist noch irgendwelche mesenchymale Eigenschaften, durch die sie von den am normalen Weg entstandenen zu unterscheiden sind. Die Tatsache, daß einerseits unter normalen Bedingungen keine solchen Zellformen gefunden werden, andererseits in verschiedenen Krankheitsfällen ein gehäuftes Auftreten beobachtet wird, läßt den Schluß zu, daß das RES nur unter pathologischen Bedingungen blutzellbildend wird, mit anderen Worten, daß ihm nur fakultative Blutzellbildung zukommt. Eine Unterscheidung dieser mesenchymalen Formen gegenüber normalen Blutzellen ist nur durch morphologische Eigenschaften möglich; irgendwelche spezifische Methoden (Färbungen), die im einzelnen Fall fragliche Zellen irgendeiner Gruppe zuzählen lassen, existieren leider noch nicht.

Das RES, welches sich in vielen Organen des Körpers aus ausgedehnten Zellkomplexen zusammensetzt, hat eine Reihe wichtiger Funktionen zu erfüllen, die nur in diesem Organ erfolgen können. Hier werden, wie *Epstein* durch Wucherung der Reticulumzellen histologisch nachwies, die Antikörper gebildet. Die spezifischen Antitoxine, Agglutinine, Bacteriolysine usw. sind ein Produkt des RES. Auch die unspezifischen Abwehrreaktionen, die sich in einer Änderung des Plasmaeiweißkörperverhältnisses ausdrücken, sind ein Teil der Funktion des RES. Neben diesen wichtigen Aufgaben bei allen Infektions- und Intoxikationsprozessen wird dem RES noch eine ausgedehnte Stoffwechselfähigkeit zugeschrieben. Die Zahl der Monocyten überschreitet normalerweise nicht 8%, eine erstaunlich geringe Zahl, wenn als Muttergewebe das gesamte RES angenommen würde. Selbst wenn die Monocytenproduktion nur als Teil der normalen Funktion des RES angesehen wird, steht hier blutbildendes Gewebe und daraus entstandene Zahl von Blutzellen in keinem Verhältnis. Dazu kommt noch, daß bis heute die normale Monocytenbildung aus Zellen des RES nicht beobachtet wurde; es besteht auch keine Klarheit darüber, welchen Teilen des RES die Bildung normaler Monocyten obliegt. Die Annahme des Trialismus wird nur aus der Beobachtung des pathologischen Geschehens geschlossen.

Es ist anzunehmen, daß unter physiologischen Bedingungen das RES nur seinen sonstigen Funktionen nachkommt, die Blutzellbildung aber dem ausschließlich dazu differenzierten Gewebe überläßt. Daß im Mesenchym die Fähigkeit zur Blutzellbildung nach allen Richtungen latent vorhanden ist und fallweise ausgeübt wird, ist als sicher zu betrachten. Letzten Endes entstehen ja die Zellen aller Blutsysteme aus dem Mesenchym, und es ist erklärlich, daß im Bedarfsfalle, also bei so erhöhtem Verbrauch von Zellen eines Systems, daß dieses der Anforderung nicht mehr nachkommen kann, auf diese Reservemöglichkeit zurückgegriffen wird; im normalen Ausgleich zwischen Verbrauch und Erzeugung aber wird die Blutzellbildung ausschließlich durch die bereits differenzierten Stamm- und Jugendformen der einzelnen Reihen getätigt, und das RES tritt nicht in Erscheinung.

Für diese Annahme lassen sich auch Beweise bringen. So haben eigene Untersuchungen ergeben, daß z. B. bei sämtlichen schweren Anämien oder sonstigen Zuständen, bei denen eine weit über die Regenerationsfähigkeit der Erythropoese gehende Beanspruchung im Sinne einer Neubildung vorliegt, ein Reiz auf das RES besteht. Wir sehen dann eine Vermehrung der Retikulumzellen im Markaustrieh, die auch morphologisch den jüngsten Formen der Erythropoese zu gleichen beginnen. Man kann also annehmen, daß sich hier die Retikulumzellen auf den Reiz der Anämie hin zu normalen roten Vorformen entwickeln, also ihre schlummernde Fähigkeit der Blutbildung in Richtung der benötigten Formen aktivieren. Es liegt nahe, auch für die anderen Systeme eine solche fallweise Blutzellbildung anzunehmen.

Die Umwandlung des normalen Markbildes bei Granulocytopenie in ein promyelozytäres Mark, bei gleichzeitigem Befund einer Hyperplasie des RES, kann mit Einschränkung ebenso gedeutet werden. Es wäre dann die Granulopoese weitgehend geschädigt und es würde eine Regeneration dieses Systems aus dem Mesenchym über die normalen Stammzellen erfolgen. Die Beobachtung *Heilmeyers*, der bei Agranulocytose aus Reticulumzellen direkt eine Bildung oxydase-

positiver, doch retikulärer Zellen sah, ist nicht hierher zu zählen, da der normale Entwicklungsgang über die Stammzellen nicht eingehalten wurde. Diese Reaktion ist bereits zur pathologischen mesenchymalen Blutzellbildung zu rechnen. Soviel über die normale Blutzellbildung aus dem Mesenchym beim Erwachsenen, die aber, da sie den normalen Entwicklungsgang einhält, als letzte Reservemöglichkeit der normalen Blutzellbildung anzusprechen ist.

Unter einer Reihe von Einflüssen kann, wie schon angedeutet wurde, eine pathologische mesenchymale Blutzellbildung erfolgen. Streng zu trennen sind alle jene Zustandsbilder, bei denen eine Hyperplasie des RES nur eine erhöhte bzw. gestörte Funktion anzeigt, bei denen aber keine, oder nur wenige Zellen ins Blut ausgeschwemmt werden. So zeigt z. B. der bei Pneumonien im Markpunktat öfter erhobene Befund vermehrter retikulärer Plasmazellen lediglich erhöhte immunisatorische Abwehrvorgänge an und ist nicht als Blutzellbildung des RES zu werten. Die Systemhyperplasie, die bei Speicherkrankheiten (*Gaucher*, *Niemann-Pick* und *Hand-Schüller-Christian*) gefunden wird, ist der Ausdruck einer gestörten Funktion und hat mit Blutzellbildung ebenfalls nichts zu tun.

Welche Reize können das RES zur Blutzellbildung bringen? Diese Frage ist schwer zu beantworten. Man kann nur versuchen, alle die Zustände zusammenzutragen, bei denen abnorme mesenchymale Blutzellbildung beobachtet wurde. Einheitlich läßt sich nur sagen, daß allen diesen mesenchymalen Zellen, gleichgültig welchem System sie morphologisch am ähnlichsten sind, noch meistens mesenchymale Eigenschaften anhaften und daß ihr Entwicklungsgang ein kürzerer ist, als der der normal ausgereiften Zellen.

Bei Anaemia perniciosa hat schon *Rohr* darauf hingewiesen, daß im Markpunktat Zellen vorkommen, die zwar als Reticulumzellen zu erkennen sind, aber den pathologischen roten Zellen, den Megaloblasten, besonders im Kernbau stark gleichen. Eigene Untersuchungen bestätigten diesen Befund. Wir sahen fließende Übergänge von den vermehrten Reticulumzellen bis zum basophilen Megaloblasten, so daß die Meinung zu vertreten ist, daß die abnorme Blutbildung bei Perniciosa eine mesenchymale Reaktion auf die gestörte hormonale Beeinflussung durch die Leber darstellt. Im überstürzten Ausreifungsgang, der allen solchen Reaktionen eigen ist, werden sonst übliche Entwicklungsstufen (die Verkleinerung der Zellen im Erythroblastenstadium) übersprungen. Diese Formen zeigen auch noch deutliche mesenchymale Eigenschaften die entrundete, meist ovale Zelleform ist ebenso wie die retikuläre Kernstruktur als solches persistierendes, reticuloendotheliales Merkmal aufzufassen. Megaloblasten bedeuten also eine pathologische Blutzellbildung des RES nach der roten Reihe hin.

Die Verhältnisse bei perniciosöser Anämie stellen die pathologische Zellbildung nach der Erythropoese hin dar. Die Zellbildung zu den Leukocyten ist weit häufiger zu beobachten. Bei der engen Verwandtschaft der beiden Leukocyten-systeme, der Granulo- und der Lymphopoese, kommt es durch die mehr gleichgerichteten Reize einerseits und durch die überstürzte Zelldifferenzierung über den Weg der kürzesten Entwicklung andererseits, häufig zur Bildung verschiedener reticuloendothelialer Zellen, von denen ein Teil den Lymphocyten, ein anderer den Monocytan ähnlich ist. Es ist durch den kürzeren Entwicklungsgang der Monocytan begründet, warum bei der Differenzierung zum myeloischen System hin nur monocytäre Formen gebildet werden. Daß in seltenen Fällen auch reti-

kuläre Formen entstehen, die den Neutrophilen ähnlich sein können, zeigt die Beobachtung *Hittmairs*, der besonders in Fällen mit starker Vermehrung histoider Zellen auf solchen Zellen aufmerksam macht; Kernbau und Segmentierung gleichen stark den Neutrophilen, das Plasma jedoch zeigt meist die den retikulären Zellen eigene Färbung. Der Befund monocytärer Zellen überwiegt aber weitaus. Manchmal kommen auch Formen zustande, die neben retikulären Eigenschaften, morphologische Kriterien sowohl der Monocyten als auch der Lymphocyten zeigen. Dies läßt sich durch die in den Mesenchymzellen liegende Entwicklungspotenz nach allen Richtungen hin erklären. Der verkürzte Entwicklungsgang der einzelnen Zelle ist ein gleicher pathologischer Vorgang, wie die Differenzierungstendenz nach mehreren Richtungen zusammen.

Wir kennen nun Krankheitsbilder, bei denen vorwiegend retikuläre Zellen lymphoiden Charakters ausgeschwemmt werden. Alle die Formen der infektiösen Mononucleose (siehe dort) sind als solche aufzufassen. Wenn dieser Krankheitskomplex nach der Meinung vieler als Infektionskrankheit, verursacht durch ein Virus, anzusehen ist, müssen wir eine spezifische Reaktion des RES annehmen. Daß in manchen Fällen eine Anzahl monocytärer Zellen gebildet wird, hat vielleicht in einer Verschiedenheit des jeweiligen Erregers, oder, da die verschiedenen Formen dieser Krankheit ineinander übergehen können, in einer verschiedenen Abwehrlage des RES seinen Grund. Eine kleine Zahl monocytärer Zellen ist als Produkt der mangelhaften eindeutigen Ausdifferenzierung bei allen mesenchymalen Reaktionen aufzufassen, wie wir umgekehrt in den meisten Fällen mit monocytären Zellen im Blut einige Lymphoidocyten finden. Die ähnlichen Erscheinungen bei Rubeolen und neuerdings auch bei Hepatitis epidemica sind ebenso zu deuten, nur daß hier, der Spezifität des Erregers zufolge, die erzeugten Zellen mehr Plasmazellencharakter tragen. An ihrer Herkunft aus dem RES dürfte kein Zweifel bestehen. Auch die Befunde bei Infektion mit *Bacterium monocytogenes* im Tierversuch sind in diese Gruppe zu zählen.

Es gibt also Infektionen, die das RES zur Produktion lymphatisch orientierter Zellen veranlassen.

Der größte Teil aber der mit Blutzellbildung einhergehenden Reaktionen des RES ist durch das Erscheinen monocytärer Zellen gekennzeichnet. An erster Stelle stehen wieder Infektionen. Bei fast allen septischen Prozessen können einige histoide Zellen gefunden werden. Sie fallen in die Gruppe der retikulären oder endotheloiden Monocyten (siehe unter Morphologie). Ihre Zahl ist durchschnittlich gering, bei schwererem Krankheitsbild, besonders im Endstadium, kommt eine größere Zahl solcher Zellen zur Beobachtung. Eigenartig ist das Erscheinen endotheloider Zellen bei Endocarditis lenta (siehe dort). Diese endotheloiden Monocyten, die fließende Übergänge bis zu reinen Endothelzellen zeigen, sind ebenso, wie die häufiger vorkommenden retikulären Monocyten, der Ausdruck einer mesenchymalen Reaktion, nur scheint diese von verschiedenen Teilen des RES auszugehen, ihr Grund muß in der septischen Noxe gesehen werden. Bei einer Reihe weiterer Infektionskrankheiten treten ebenfalls retikuläre Monocyten auf, so bei Malaria (Pigmentophagen) und anderen Tropenkrankheiten. Bei Cholera wieder werden mehr endotheloide Formen bis reine Endothelien gefunden (*Netoušek*). Ob bei diesen, durch infektiöse Prozesse hervorgerufenen Reaktionen des RES eine Gesetzmäßigkeit bezüglich des Erscheinens retikulärer oder endo-

theloider Zellen besteht, kann zwar nicht bewiesen, aber als wahrscheinlich angenommen werden.

Es bilden eine Reihe von Infektionskrankheiten einen starken, bis zur Hämopoese gehenden Reiz auf das RES aus, wobei, je nach der Beteiligung der einzelnen Teile des RES an der Blutzellbildung, entweder retikuläre oder endotheloide Monocyten ins Blut gelangen. Mitunter ist auch der eine oder andere Lymphoidocyt zu finden.

Bei allen, besonders den akuten Leukämien ist uns schon von der histologischen Untersuchung her eine Beteiligung des RES bekannt (Hyperplasie mancher Anteile des RES). Oft wird aber auch eine wechselnd große Anzahl reticuloendothelialer Zellformen ausgeschwemmt. Je jünger die bei der einzelnen Leukämieform vorherrschende Zellform ist, desto größer ist im allgemeinen die Zahl der reticuloendothelialen Elemente, die als Ausdruck der begleitenden Mitbeteiligung des RES ins Blut gelangen. Es ist nicht zu sagen, ob eine Art mesenchymaler Zellen, retikuläre oder endotheloide Monocyten oder Lymphoidocyten bei den verschiedenen Leukämieformen bevorzugt vorkommt, man findet durchschnittlich sämtliche Formen vertreten. Von diesem, lediglich als Begleitreaktion des RES aufzufassenden Erscheinen retikulärer oder endotheloider Zellen im Blut bei Leukämien vorwiegend des myeloischen Systems führen laufende Übergänge zu den echten leukämischen Reticuloendotheliosen, bei welchen das leukämische Geschehen direkt den blutbildenden Teil des RES betrifft. Es werden hier nur, bzw. vorwiegend, da hier auch Begleitreaktionen des myeloischen Systems vorkommen können, solche histioide Zellen vermehrt erzeugt. Den vorkommenden Zellformen nach müßten Reticulosen, Endotheliosen und Lymphoidocytomatosen unterschieden werden. Erstere sind bekannt, doch werden auch hier endotheloide Formen und Lymphoidocyten beobachtet. Reine Endotheliosen sind nicht bekannt, obwohl manche leukämischen Reticuloendotheliosen einen großen Prozentsatz endotheloider Formen erkennen lassen. Auch reine Leukämien mit Lymphoidocyten sind nicht beschrieben worden, vielleicht ist der Fall *Swirtschewskaja* im Endzustand als solche anzusehen; dort wird der Übergang einer retikulären Monocytenleukämie in eine Lymphadenose geschildert. Bei der starken Ähnlichkeit der Lymphoidocyten und der Lymphocyten ist eine Verwechslung möglich; ein Übergang einer histioiden Leukämieform in eine andere histioide Leukämie ist auf alle Fälle viel wahrscheinlicher, als ein solcher in eine Lymphadenose.

Auch das leukämische Geschehen, dessen Ursache bis jetzt noch nicht geklärt ist, kann die blutbildende Fähigkeit des RES anregen, sei es nur im Sinne einer Begleitreaktion bei primärer Erkrankung eines anderen Blutsystems, oder bei leukämischer Entartung des Mesenchyms selbst.

Auch bei Versuchen kann die Loslösung solcher Formen erreicht werden, dies zeigen die Ergebnisse bei den Speicherungsversuchen (siehe dort). Daß bei Entzündung ebenfalls histiozytäre Formen gefunden werden, wurde bereits erwähnt, doch bleiben diese Zellen am Ort der Entzündung und werden nicht ins Blut ausgeschwemmt.

Ob solche mesenchymale Zellformen auf Grund eines erhöhten Bedarfes erzeugt werden, d. h. ob in solchen Fällen die Produktion normaler Monocyten nicht ausreicht und zum Ersatz noch retikuläre oder endotheloide Monocyten bereits gestellt werden, ist zweifelhaft. Es treten ja solche Formen oft schon auf,

ohne daß eine Vermehrung normaler Monocyten besteht, die ja der erste Ausdruck eines erhöhten Bedarfes wäre. Es liegt daher näher, anzunehmen, daß die weiteilungsorther Zellen nur eine Begleiterscheinung einer erhöhten Tätigkeit des RES ist, auch die Speicherungsversuche weisen darauf hin.

Aus dieser ganzen Zusammenstellung geht hervor, daß nur unter dem Einfluß irgendeines Krankheitsgeschehens, zumindest nicht unter physiologischen Bedingungen (Speicherungsversuche), das RES blutzellbildend wird. Es ist demnach die Annahme nur einer fakultativen Blutzellbildung gerechtfertigt.

Bei Betrachtung aller die Monocytenfrage betreffenden Beobachtungen ergibt sich als Schlußfolgerung, daß diese Zellart infolge ihrer eigenen Funktion eine weitgehend biologische Selbständigkeit innerhalb der gesamten Leukocyten besitzt. Trotzdem scheint es berechtigt, die normalen Monocyten des Blutes nicht als eigenen Zellzweig aufzufassen. Die meisten Beobachtungen sprechen für eine myeloische Abkunft der normalen Blutmonocyten, so die Befunde bei Granulocytopenie, Monocytenleukämie und vielen anderen. Unter pathologischen Bedingungen kann jedoch eine zum Monocyten gerichtete Zellbildung auch des sonst nicht blutzellbildend in Erscheinung tretenden Mesenchyms erfolgen. Diese Zweiteilung der Monocyten allein ist in der Lage, allen Forschungsergebnissen gerecht zu werden; sie ist nicht neu und wurde schon von *Pappenheim* geäußert, dann von *Kijoni* aufgegriffen und im Laufe der Jahre von vielen Forschern vertreten (*Hittmair*, *MacJunkin*, *Penati*, *Momigliano-Lewi*, *Salaris*, *Moscytz* und vielen anderen). Diese Einteilung ist auch morphologisch zu vertreten. Sie gibt eine Erklärung der Ergebnisse bei den Speicherungsversuchen, die nichtspeichernden, morphologisch normalen Monocyten sind myeloischer, die speichernden reticuloendothelialer Herkunft, diese Erklärung ist viel wahrscheinlicher als die verschiedenen anderen Hypothesen. Auch die monocytären Formen bei Entzündungs- und Züchtungsversuchen können so erklärt werden. Die Trennung in zwei Arten von Monocyten bringt endlich auch Klarheit in das verworrene Kapitel der Monocytose und Monocytopenie; auch die Befunde bei Granulocytopenie werden nur so verständlich. Die atypischen Formen bei Endocarditis lenta und anderen septischen Prozessen können nur dann erklärt werden, wenn sie von den normalen Monocyten geschieden werden. Für das Verständnis der Befunde bei Monocytenleukämie endlich ist diese Auffassung Voraussetzung, da alle anderen Erklärungen unhaltbar sind.

An der Monocytenfrage ist bis jetzt jede der einzelnen Theorien gescheitert; denn gegen jede sprachen eindeutig die Befunde bei irgendwelchen Krankheitsbildern. Ein Ableugnen solcher Befunde aber, nur um die eigene Theorie zu halten, führt nie zu einem befriedigendem Ziel und es wird sich nur eine Lehre durchsetzen können, die keine Unklarheiten freiläßt. Sämtliche umstrittenen Punkte sind durch die vertretene Zweiteilung der Monocyten und durch die Annahme einer fakultativen Blutzellbildung des Mesenchyms nach allen Richtungen hin zu lösen. In der Lehre des modernen oder überbrückten Dualismus wird die theoretische Fundierung der in den einzelnen Kapiteln geschilderten Beobachtungen am Kranken und bei Versuchen gegeben.