ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

A. CZERNY · F. KRAUS · L. LANGSTEIN · O. MINKOWSKI
FR. MÜLLER · H. SAHLI · A. SCHITTENHELM

REDIGIERT VON

L. LANGSTEIN
BERLIN

A. SCHITTENHELM
KIEL

VIERUNDDREISSIGSTER BAND

MIT 123 ABBILDUNGEN

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1928

ISBN-13: 978-3-642-88779-6 e-ISBN-13: 978-3-642-90634-3
DOI: 10.1007/978-3-642-90634-3

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1928 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1928

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Lauda, Privatdozent Dr. E., Das Problem der Milzhämolyse. Kritische Betrachtungen vom Standpunkt der Physiologie, der experimentellen Pathologie und der Klinik. Mit einer Abbildung 1

II. Levine, Dr. Ph., Menschliche Blutgruppen und individuelle Blutdifferenzen. Mit 5 Abbildungen 111

III. Mandelstamm, Privatdozent Dr. M. und Privatdozent Dr. S. Reinberg, Die Dextrokardie. Klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen über ihre verschiedenen Typen. Mit 27 Abbildungen 154

IV. Bruns, Professor Dr. O., Herzgröße und Muskelarbeit 201

V. Burghard, Dr. E., Die Darminvagination im Kindesalter . . . 220

VI. Eskuchen, Professor Dr. K., Die Zisternenpunktion. Mit 23 Abbildungen 243

VII. Kühl, Dr. G., Schicksal und Wirkung transfundierten Blutes . . 302

VIII. Kaneko, Professor Dr. R. und Dr. Y. Aoki, Über die Encephalitis epidemica in Japan. Mit 12 Abbildungen 342

IX. Duken, Professor Dr. J. und Dr. R. von den Steinen, Das Krankheitsbild der Bronchiektasie im Kindesalter. Mit 42 Abbildungen 457

X. Habs, Dr. H., Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland. Mit 7 Abbildungen 567

XI. Bürger, Professor Dr. M., Der Cholesterinhaushalt beim Menschen. Mit 6 Abbildungen 583

Namenverzeichnis 702

Sachverzeichnis 718

Inhalt der Bände 26—34 737

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

I. Das Problem der Milzhämolyse.

Kritische Betrachtungen vom Standpunkt der Physiologie, der experimentellen Pathologie und der Klinik[1].

Von

E. Lauda - Wien.

Mit einer Abbildung.

Inhalt.

Seite

Literatur 2
Einleitung 16
1. Die Frage der Verminderung der Erythrocytenzahl in der Milzvene . 18
2. Die Änderung der Erythrocytenzahl des peripheren Blutes nach Splenektomie 21
Anhang. a) Die Wechselwirkungen zwischen Milz und Knochenmarkstätigkeit mit besonderer Berücksichtigung der Milzhämolyse 24
b) Das Blutbild splenoktomierter Versuchstiere unter Berücksichtigung der Beziehungen der Milz zu Infektionen 36
3. Die Beziehungen der Milz zur Resistenz der Erythrocyten 37
A. Die Resistenzerhöhung nach Splenektomie 38
B. Die Resistenz der Milzvenenerythrocyten 44
Anhang. a) Die Resistenz der Milzvenenerythrocyten bei der Vergiftung mit Toluylendiamin und mit Immunhämolysin. 46
b) Die Änderung der Hämoglobinresistenz nach Splenektomie 47
c) Die Reversion der Hämolyse im Milzvenenblut 47
d) Das Vorkommen von gelöstem Hämoglobin in der Milzvene . . . 49
4. Die Frage der Milzhämolysine 49
5. Milz und Gallenfarbstoffbildung 52
A. Der Einfluß der Milz auf die intrahepatische Bilirubinbildung 54
B. Die Bilirubinentstehung in der Milz 57
6. Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel vom Standpunkte der Milzhämolyse 66
7. Die Erythrophagocytose in der Milz 76
8. Der Einfluß der Milz auf die Fragmentation der Erythrocyten . . . 81
9. Die Rolle der Milz im Rahmen der Gesamthämolyse 84
10. Spezielle Pathologie: Die Rolle der Milz als hämolytisches Organ beim Morbus Biermer und beim hämolytischen Ikterus 89
Schluß 107

[1] Aus der II. Mediz. Universitätsklinik in Wien. (Vorstand: Professor Dr. N. Ortner.)

Literatur.

Abeolous, Moog, Soula: Cpt. rend. de la méd. de l'acad. des sciences. Tome 178, p. 2006. 1924.
Achard, Foix et Salin: Sur le pouvoir hémolitique de l'extrait de la rate. Cpt. rend. de la soc. de biol. Tome 72, p. 394. 1912.
Afanassiew: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Niere und in der Leber bei einigen mit Hämoglobinurie verbundenen Vergiftungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 98, S. 460.
Albrecht: Entstehung der myeloiden Metaplasie bei experimentellen Blutanämien. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 12, S. 239. 1913.
Anschütz zit. bei Kohan.
Arnold: Über Siderosis und siderofere Zellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 161, S. 284.
Aschoff: Tagung der Dtsch. Gesellsch. 1914.
— Über die anatomischen Befunde bei Fleckfieber. Med. Klinik. Bd. 11, S. 798. 1915.
— Über den Ort der Gallenfarbstoffbildung. Klin. Wochenschr. 1922. S. 961.
— Das retikuloendotheliale System. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 26, S. 1. 1924.
— Thesen und Antithesen in der Lehre von der Gallenfarbstoffbildung. Klin. Wochenschrift. 1926. S. 1260.
— Morphologie des retikuloendothelialen Systems in „Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe". Herausgeg. von Schittenhelm. Berlin 1925.
— Über den Ort der Gallenfarbstoffbildung. Klin. Wochenschr. 1924. S. 961.
Aschoff und Kiyono: Ein Beitrag zur Lehre von den Makrophagen. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1913. S. 107.
Asher: Die Funktion der Milz. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. S. 1252.
— und Dubois: Über das Zusammenwirken von Milz, Schilddrüse und Knochenmark. Biochem. Zeitschr. Bd. 82, S. 141. 1917.
— und Grossenbacher: Untersuchungen über die Funktion der Milz. Biochem. Zeitschrift. Bd. 17, S. 78. 1909.
— und Musserli: Der Verhalten des weißen Blutbildes beim normalen schilddrüsenlosen und milzlosen Tier unter Sauerstoffatmung. Biochem. Zeitschr. Bd. 97, S. 40. 1919.
— und Nakajama: Untersuchungen über die Milz als ein Organ des Eisenstoffwechsels. Biochem. Zeitschr. Bd. 151, S. 119. 1924.
— und Sollberger: Beiträge zur Lehre der Milzfunktion als Organ des Eiweißstoffwechsels. Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 13. 1913.
— und Takahashi: Erneute Untersuchungen über den Grundumsatz normaler und milzloser Ratten. Biochem. Zeitschr. Bd. 145, S. 130. 1924.
— und Tominaga: Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel in seiner Abhängigkeit von Milz und Ovarien. Biochem. Zeitschr. Bd. 156, S. 418. 1925.
— und Vogel: Fortgesetzte Beiträge zur Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. Biochem. Zeitschr. Bd. 43, S. 386. 1912.
— und Zimmermann: Beiträge zur Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. Biochem. Zeitschr. Bd. 17, S. 297. 1909.
Askanazy: Knochenmark. In Henke-Lubarsch: Handb. d. spez. pathol. Anat. u. Hist. Bd. 1/2. Berlin 1927.
Asvadourowa: Recherches sur la formation de quelques cellules pigmentaires. Arch. d'anat. microsc. Tome 15, p. 153. 1913.
Aszodi: Tierische Calorimetrie. Biochem. Zeitschr. Bd. 162, S. 152. 1925.
Aubertin: Die Diagnose der Milzanämie. Presse méd. Tome 49. 1925.
— Maladies de la rate. Cours et conférences de la faculté de médecine et des hôpitaux de Paris. 1927.
— Kongreß-Zentralbl. 1927. S. 637.
Aubertin und Chabanier: De la résistance comparées des globules du sang et de la pulpe splénique aux solutions salines diluées. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 78, p. 144. 1915.
Austin and Pearce: The relation of the spleen to blood destruction and regeneration and to hemolytic jaundice. XI. Journ. of exp. med. Vol. 20, p. 122. 1914.

Azzurini e Massart: La morfologia del sangue negli animali smilzati. Sperimentale Vol. 57, p. 802. 1903 e Vol. 58, p. 629. 1903.
Backman et Hultgren: Influence de l'intervention chirurgical en particulier de l'exstirpation de la rate sur la teneur du sang en thrombocytes. Cpt. rend. de la med. de biol. Tome 94, p. 942. 1926.
Banti: Splénomégalie hémolytique anhémopoétique; le rôle de la rate dans l'hémolyse. La sem. méd. Tome 27, p. 313. 1913.
— La splénomegalie hémolytique. Semana méd. Tome 32, p. 265. 1912.
— La splenomegalia emolitica anemopoetica. Sperimentale 1913. p. 323.
Barcroft: Some recent work on the functions of the spleen. Lancet. Vol. 210, Nr. 11, p. 544. 1926.
— Die Stellung der Milz im Kreislaufsystem. Ergebn. d. Physiol. Bd. 25, S. 818. 1926.
Bauer und Aschner: Studien über die Resistenzbreite der Erythrocyten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 130, S. 172. 1919.
Bayer: Untersuchung über den Eisenstoffwechsel nach Splenektomie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 21, S. 338. 1919.
— Untersuchung über den Eisenstoffwechsel bei myeloischer Leukämie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 22, S. 111, 532. 1910.
— Weitere Untersuchungen über die Funktion der Milz, vornehmlich ihrer Rolle im Eisenstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung des Morbus Banti. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27, S. 311. 1913.
Béclard: Arch. gén. de méd. Tome 4, Ser. 16. 1848.
Beresoff: Veränderungen des Blutbildes nach der Splenektomie usw. Chirurg. Stornik. 2. August 1925.
Beresow: Die Natur der Lymphocytose nach der Splenektomie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 38, H. 2, S. 245. 1924.
Bergh, v. d. und Snapper: Untersuchungen über den Ikterus. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. S. 1109.
Bieling Über die Wirkung von Bakteriengiften auf unterernährte Tiere. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 104, H. 3, S. 518.
— Die Bedeutung der Milz für die Antigene im Körper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 38, S. 193. 1923/24.
— und Isaac: Intravitale Hämolyse und Ikterus. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1453.
— — Experimentelle Untersuchungen über intravitale Milzhämolyse. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 25, S. 1. 1921; Bd. 26, S. 251. 1922.
— — Untersuchung über die Bedeutung von Milz und Leber für die Entstehung des hämolytischen Ikterus. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Bd. 34, S. 50. 1922.
Binet: La rate, organe moteur. Progr. méd. Tome 55, Nr. 29, p. 1103. 1927. Ref.: Kongreß-Zentralbl. Bd. 47, S. 783. 1927.
— La rate, organe regulateur de la teneur du sang circulant en globules rouges. Presse méd. Tome 34, Nr. 91, p. 1425. 1926.
— et Fournier: La réaction splénique de la saignée. Cpt. rend. de la soc. de biol. Tome 95, p. 1141. 1926.
Bingold: Hämolyse, Blutfarbstoffabbau, Hämatinämie und Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 97, S. 257. 1923.
— Weitere Untersuchungen über das Vorkommen von Hämatin im Blutserum bei Menschen und Tieren. Klin. Wochenschr. Jg. 5, S. 1550. 1926.
Biondi: Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen infolge Hämatolyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 18, S. 174. 1895.
Bisciegle: Sull' azione che gli estratti splenici esplicano sugli elementi corpusculati del sangue. Biochem. e terap. sperim. Vol. 12, p. 201. 1920. Ref.: Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 41, S. 45. 1926.
Bittner: Hämatologische Untersuchungen am Kaninchen. Folia haematol. Bd. 15, S. 237. 1913.
Bizzozero et Salvioli: Ricerche sperimentali sulla ematopoesi splenica. Arch. per le scienze med. Vol. 4. 1881.
Bodansky, Hartmann and Gleckler: The effect of splenectomy in experimental anemia. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 169, p. 203. 1925.

Bolt und Heeres: Der Einfluß der Milz auf die roten Blutkörperchen. Klin. Wochenschrift. 1922. S. 1795.
Botazzi: La rate considerée comme organe hemocatatonique. Arch. ital. de biol. Vol. 24. 1895.
— Sur quelques altérations des globules rouges du sang à la suite de la thyreoidectomie. Arch. ital. de biol. Vol. 23. 1895.
Brandt: Zitiert bei Rautmann.
Braun und Bischoff: Experimenteller Beitrag zur Hämoglobinresistenz. I. Mitt. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd 49, S. 50. 1927.
Braus: Anatomie des Menschen. Bd. 2. Eingeweide. Berlin 1924.
Brieger und Forschbach: Zur Pathologie der Erythrämie. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 17.
Brinkmann und van Dam: Eenvondige Methode voor hen aautoonen van beginnende bloedlich aampjes beschadiging. Nederlandsch tijdschr. v. genees. 2. Hälfte. 1924. p. 2208.
Brissaud und Bauer: Zitiert nach Pal.
Brugsch: Über die Eisenausscheidung durch die Galle nach Toluylendiaminvergiftung. III. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, H. 5/6. S. 710.
— und Irger: Über die Eisenausscheidung durch die Galle nach Toluylendiaminvergiftung. II. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 50, H. 5/6, S. 615. 1926.
— und Pappenheim: Handbuch der speziellen Therapie und Pathologie innerer Krankheiten. Kraus-Brugsch. Bd. 8. 1920.
Camp, de la: Über Reizung, Lähmung und Ausschaltung der Milzfunktion. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 126, S. 151 u. 443. 1923.
Carbone: Zit. bei Kaznelson.
Cavazza: Gli itteri emolitici. Soc. edit. libr. Milano 1911.
Ceelen: Histologische Befunde bei Fleckfieber. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 53, S. 530. 1916.
Charlier et Charlet: Resistance globulaire chez l'animal normal et splenectomisé. Journ. de physiol. et de pathol. génér. Tome 13, p. 728. 1911.
Charrin et Moussou: Physiologie de la rate. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 1, p. 1118. 1905.
Chevallier: La rate, organe de l'assimilation du fer. Thèse de Paris 1913.
Conradi: Über die Beziehung der Autolyse zur Blutgerinnung. Hofmeisters Beitr. Bd. 1, S. 144. 1902.
Danilewsky: Über die blutbildende Eigenschaft der Milz und des Knochenmarks nach Versuchen von M. Selensky. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 61, S. 264. 1895.
Danoff: Der Einfluß der Milz auf den respiratorischen Stoffwechsel. Biochem. Zeitschr. Bd. 93, S. 44. 1914.
Decastello: Über den Einfluß der Milzexstirpation auf die perniziöse Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. S. 639.
Denys: Note préliminaire sur la structure de la rate. Bull. de l'acad. de méd. de belg. 22. März 1888.
Doan und Eddy: Weitere Beobachtungen über die Wirkungen subcutaner Injektionen von Milzextrakten. Americ. journ. of physiol. Vol. 62, Nr. 2. S. 42.
— and Sabin: Normal and pathological fragmentation of red blood cells. Journ. of exp. med. Vol. 43, p. 839. 1926.
Domagk: Über das Auftreten von Endothelien im Blute nach Splenektomie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 249, S. 83. 1924.
Domenici: Sulle modificazioni dell' isotonia del sangue in seguito alla estirpazione della milza. Gaz. d' ospid. 1895. p. 643.
Donath und Landsteiner: Zur Frage der Makrocytase. Wien. klin. Rundsch. Bd. 16, S. 773. 1902.
Dreisbach: Inaug.-Diss. Freiburg 1923.
Dudlay: The role of the spleen in bloodformation. Journ. of exp. med. Vol. 20, p. 379. 1914.
Dürr: Bantimilz und hepato-lienale Fibrose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, S. 418. 1924.
Ebner: Bd. 3. von Köllikers Handb. d. Gewebelehre. 1902.
Ecker: Zeitschr. f. rationelle Med. Bd. 6. 1847.

Eddy: Die innere Sekretion der Milz. Endocrinologie. Vol. 5, p. 461. 1921.
Ehrlich und Lazarus: Die Anämien. Nothnagels Handb. Bd. 8. 1901.
— — Die Anämien. Die Dtsch. Klinik. Bd. 3, S. 81. 1903.
Emelianow et Morris: Arch. des scienc. de biol. St. Petersburg. Vol. 2, p. 135. 1893.
Eppinger: Zur Pathologie der Milzfunktion. I. u. II. Mitt. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. S. 1509, 1572, 2409.
— Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920.
— und Elek: Galleabsonderung und Galleableitung. Bethe: Handb. d. normal. u. pathol. Physiol. Bd. 2/3, S. 1274. Berlin 1927.
Ernst: Untersuchungen über extrahepathogene Gallenfarbstoffbildung an überlebenden Organen. Biochem. Zeitschr. Bd. 157, S. 30. 1925.
— und Förster: Untersuchungen über die extrahepatogene Gallenfarbstoffbildung an überlebenden Organen. Biochem. Zeitschr. Bd. 157, S. 39 u. 492, 1925.
Ernst und Szappanyos: Bilirubinbildung in der überlebenden Milz. Klin. Wochenschr. 1922. S. 614.
— — Untersuchungen über extrahepathogene Gallenfarbstoffbildung an überlebenden Organen. Biochem. Zeitschr. Bd. 157, S. 16. 1925.
— — Orvosi Hetilap. 1921. Nr. 30.
Eylenburg: Anzeigen und Ergebnisse der Milzexstirpation. Fol. haematol. Bd. 26, S. 176. 1921.
Faltin: Milzähnliche Bildungen im Peritoneum nach Splenektomie. Finska läkaresällklinkvet handlingar. Bd. 53. 1911 und Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 110.
Flörcken: Beiträge zur Therapie der perniziösen Anämie. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 23.
Foà: Dell' azione di alcuni sieri citotossici sugli organi ematopoetici. Arch. per le science med. Vol. 30, p. 1. 1906.
— Contributo alla connoscenca degli elementi costitutivi della polpa splenica. Ibidem p. 559.
Fowell: Iron in the blood. Quart. journ. of med. Vol. 6, p. 179. 1913.
Frank: Die hämorrhagischen Diathesen. Handb. d. Krankh. d. Blutes u. d. blutbildenden Organe. Herausgeg. von Schittelhelm. Bd. 2, S. 289. 1925.
— Die essentielle Thrombopenie. Berlin. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 18 und 19.
Freiberg: Zitiert nach Vulpius.
— Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Blutkörperchen im Rückenmark. Inaug.-Diss. Dorpat. 1892.
Frenckell: Žurnal eksperimental'noj biologii mediciny. 1926. Nr. 9, p. 31. Ref.: Zentralbl. f. inn Med. Bd. 46, S. 557. 1927.
Frey: Über die blutkörperchenzerstörende Tätigkeit der Milz. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 223. 1920.
Freyer: Inaug.-Diss. Königsberg. 1872.
Freytag: Beziehungen der Milz zur Reinigung und Regeneration des Blutes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 120, S. 517. 1907.
— Ein experimentell histologischer Beitrag zum Ersatz der Milzfunktion durch die Lymphdrüsen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 122, S. 501. 1908.
Funke: Inaug.-Diss. Lipsae. Zit. bei Gurwitsch.
Furno: Ricerche sperimentali, ematologiche ed anatomo-pathologiche intorno all' emolisi da siero negli animali normali e splenectomizziati. Sperimentale. Vol. 67, p. 639. 1913.
Gabbi: Die Blutveränderungen nach Exstirpation der Milz in Beziehung zur hämolytischen Funktion der Milz. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 19, S. 647. 1896.
— Über die normale Hämatolyse mit besonderer Berücksichtigung der Hämatolyse der Milz. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 14, S. 451. 1893.
Gänsslen: Über hämolytischen Ikterus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, H. 3, S. 210. 1922.
— Zipperlen und Schuz: Die hämolytische Konstitution. Arch. f. klin. Med. Bd. 146, S. 1.
Gauckler: Les modalités histologiques de l'hématolyse et le rôle de la rate dans l'évolution du pigment sanguin. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang. Tome 401. 1908.

Gauckler: Les reactions macrophagiques de la rate humaine. Journ. de physiol. et de pathol.-gén. Tome 6, p. 31. 1904.
Gaultier: Le syndrome hématologique etc. Lavori e rivista di chimica e microscopia clinica. 1910. p. 1, 4.
— Ref. Fol. haematol. Vol. 9, p. 237. 1910.
Geelmuyden: Zitiert bei Eppinger.
Gerlach: Zur Frage der Gallenfarbstoffbildung. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. Bd. 16, S. 27. 1925.
Gibson: Experiments on the aetiology of chronic. inf. of the spleen. Quart. journ. of med. 1924.
Gilbert et Chabrol: L'hémolyse splénique dans l'intoxication par la toluylendiamine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 70, p. 416. 1911.
— Chabrol Bénard: A propos de la recherche des hémolysines spléniques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 72, p. 161. 1912.
— — — L'extrait splénique a-t-il au pouvoir haemolysant. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 73, p. 599. 1912.
Glass: Die Milz als blutbildendes Organ. Inaug.-Diss. Dorpat. 1889.
Goldschmidt and Pearce: Studies of the metabolism in the day before and after removal of the spleen. Journ. of exp. med. Vol. 22, p. 319. 1915.
Goodall, Gulland et Paton: Digestion leucocytosis in normal and in spleenless dogs. journ. of physiol. Vol. 30, p. 1. 1904.
Goto: The relation of the spleen to blood obstruction and regeneration and to hemolytic jaundice. Journ. of exp. med. Vol. 26, p. 795. 1917.
Greene Conner: A comparative study of tests for hepatic function in certain diseases of the hematopoetic system. Arch. of internat. med. Vol. 38, p. 167. 1926.
Grigorescu: Quelques expériences sur le rôle hematopoétique de la rate. Arch. de physiol. norm. et pathol. III. 1891.
— Modifications du sang par le séjour prolongé experitalement dans la rate Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1887. p. 548.
Gulecke: Zit. bei Kohan.
Gurwitsch: Inaug.-Diss. Jurjew. 1893.
Haam, Lauda und Sorge: Beiträge zur perniciösen Anämie der Ratte. Klin. Wochenschrift. Jg. 6, Nr. 47, S. 2240. 1927.
Haggard: Diskussion. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 87, Nr. 20, p. 1609. 1926.
Hamburger: Die Bestimmung der Resistenz der roten Blutkörperchen. Abderhalden, Handb. d. biol. Arbeitsmeth. Abt. 4, Teil 3, S. 263.
Hammarsten: Zit. nach Gabbi.
Handfild, Jones: Zit. bei Virchow.
Hannema: Resistentie der roode bloedlichaampjes. Nederlands tijdschr. v. geenesk. 1920. p. 452.
— De milt. bij pernicieuse anaemie. Ibidem p. 2742.
Hartmann et Vaquez: Modifications du sang après splenectomie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1897. p. 126.
Haurahan and Edward: Splenic anemia. Arch. of surg. Vol. 10, p. 639. 1925.
Heeres und Ruschen: Über Formveränderungen der Erythrocyten in der Milzvene. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 51. S. 2327.
Heinz Die Lehre von der Funktion der Milz. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 168, S. 485. 1902.
— Über Blutdegeneration und -regeneration. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 29. 1901.
— Über Phagocytose der Lebergefäßendothelien. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 58, S. 576.
Helly: Die Milz als Stoffwechselorgan. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 18, S. 6. 1921.
Henn: Effects of splenectomy upon growth in the young. Americ. journ. of physiol. 1926. p. 562.
Henning: Experimentelle Untersuchungen über die Milzsperre. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 54, S. 317. 1927.
Herxheimer: Über das Verhalten der kleinen Gefäße der Milz. Berlin. klin. Wochenschr. 1917. S. 77.

Hill: The resistence of the rel blood cells to hypotonie salt solution in the various anaemia etc. Arch. of internal med. Vol. 16, p. 808. 1915.
— Arch. of int. med. Vol. 16, p. 808. 1915.
Hirschfeld Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 37/38, S. 1099. 1915.
— Mitteilung über die Behandlung von Blutkrankheiten. Therapie d. Gegenwart. 1913. S. 57.
— Zur Frage der Blutveränderung nach Milzexstirpation. Berlin. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 27.
— Die Rolle der Milz in der Pathogenese der perniziösen Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87, S. 165. 1919.
— Die Splenomegalien im Handbuch d. spez. Pathol. u. Therapie v. Kraus-Brugsch. Bd. 8.
— und Weinert: Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Milz auf die erythropoetische Tätigkeit des Knochenmarks. Berlin. klin. Wochenschrift. 1914. Nr. 22, S. 1026.
Hitzrot: The effect of splenectomy on the normal individual and in certain pathological conditions. Ann. of surg. Vol. 67, p. 540. 1918.
Hiyeda: Experimentelle Studie über die Pathogene des Ikterus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 78, S. 389. 1927.
Hoff: Beobachtungen bei perniciöser Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 155, S. 233. 1927.
Holler: System der Anämien. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 103, S. 1. 1926.
Holloway-Blackford: Comparison of the blood-platelet count in splenic arterial and venous blood. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 168, p. 723. 1924.
Holm: Splenektomie bei pern. Anaemie. Ugeskrift f. laeger. Vol. 51, p. 1781. 1922.
Huber: Über den Einfluß der Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. S. 2179.
Hueck: Die pathologische Pigmentierung. Krehl-Marchand: Handb. d. allg. Pathol. Bd. 3/2, S. 298. Leipzig 1921.
— Die Milz als Blutbehälter. Krankheitsforsch. Bd. 3, S. 468. 1926.
Hunter: Physiology and pathology of blood destruction. I. II. III. Lancet. 1892. p. 1209, 1259, 1316.
Huyghebaert: Sur le rôle de la rate dans l'intoxication, l'anémie et la regeneration globulaire. Cpt. rend. de la soc. de biol. Tome 89, p. 1179. 1923.
— Sur le rôle de la rate dans l'intoxication l'anémie et la regeneration globulaire. Arch. internat. de pharmacodynamie. Tome 29, p. 435. 1924.
Inlow: The spleen and digestion. Americ. journ. of med. sciences. Vol. 167, p. 10. 1924.
Irger: Zur Frage des Eisenstoffwechsels im tierischen Organismus nach der Milzexstirpation. Biochem. Zeitschr. Bd. 169, S. 417. 1926.
Iscovesco et Zacchiri: Sur le pouvoir autohémolitique de la rate. Cpt. rend. de la soc. de biol. Tome 71, p. 702.
Istomanowa, Mjassnikow und Swjatskaja: Experimentelle Untersuchungen über Erythropoese. III. Über den Einfluß der Milz auf den Verlauf experimenteller Anämien. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 52, S. 160, 1926.
— und Tschilipenko: Experimentelle Untersuchungen über Erythropoese. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 52, S. 140 u. 160. 1926.
Itami und Pratt: Über Veränderungen der Resistenz und der Stromata roter Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. Biochem. Zeitschr. Bd. 18, S. 302. 1909.
Jacobi und Naegeli: Über erfolgreiche Milzexstirpation bei Icterus haemolyticus. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 39, S. 270. 1926.
Jagic, N. v.: Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Wien. klin. Wochenschr. 1914. S. 1537.
— Welches sind die Indikationen zur Milzexstirpation und wie sind ihre Erfolge. Wien. klin. Wochenschr. 1927. Nr. 49, S. 1564.
Joanovics: Experimentelle Untersuchungen über Ikterus. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 30. S. 25. 1904.
— M. cour par l'acad. roy. de méd. belge. 1913.
— und Pick: Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 7, S. 185. 1910.
Jona: Ittero hemolytico della tuberculosi etc. Riv. ven. di science med. Vol. 1 u. 2. 1909.

Jona: Ittero hemolytico della tuberculosi etc. Policlinico, sez. med. Vol. 13. 1913.
Karcher, Veillon und Sutes: Arch. f. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 39.
Karsner and Pearce: The relation of the spleen to blood-destruction and regeneration and to hemolytic jaundice. IV. A study... of increased resistance of the red blood corpuscels after splenectomy. Journ. of exp. med. Vol. 16, p. 769. 1912.
Kaznelson: Beitrag zur Entstehung des hämolytischen Ikterus. Wien. Arch. f. klin. Med. Bd. 1, S. 563. 1920.
— Thrombolytische Purpura. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87, S. 133. 1919.
— Erfahrungen über die Indikation der Splenektomie usw. Wien. Arch. f. klin. Med. Bd. 7, S. 87.
King: Studies in the pathology of the spleen. Arch. of internal med. Vol. 14, p. 145. 1914.
Klebs und Rollet: Zit. bei Schultze.
Klemperer und Hirschfeld: Milzexstirpation zur Behandlung der perniziösen Anämie. Therapie d. Gegenw. 1913. S. 385.
Klieneberger und Karl: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1912.
Kliemann: Zit. bei Lubarsch.
Kölliker: Mitt. d. Zürich. Naturforsch.-Ges. 1847. S. 120; Zeitschr. f. wiss. Zoologie. Bd. 1. 1849.
Kohan: Über die Milzexstirpation bei perniciöser Anämie. Fol. haematol. Vol. 19, p. 63. 1914.
Kokas: Über die hämolytische und hämopoetische Wirkung von Milz- und Knochenmarkextrakten. Zentralbl. f. inn. Med. u. Grenzgeb. Bd. 45, S. 297. 1927.
Korschun und Morgenroth: Über die hämolytischen Eigenschaften von Organextrakten. Berlin. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 37, S. 870.
Kostjurin: Veränderungen des Organismus nach Milzexstirpation. Russki Wratsch. 1889.
Kreuter: Zur Frage der funktionellen Milzdiagnostik nach Erfahrungen an entmilzten Menschen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 2, S. 411. 1914.
— Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Milzexstirpation auf das periphere Blutbild. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 106, S. 191. 1915.
Krumbhaar: The hemolytopoietic system in the prim. anemias with a further note on the value of splenectomie. Transact. of the assoc. of. Americ. physiol. Vol. 38, p. 152. 1923.
— Functions of the spleen (Mysterii plenum org anow). Galen. Physiol. Reviews. Vol. 6, p. 160. 1926.
— and Musser: The relation of the spleen to blood destruction and regeneration and to hemologie jaundice X. Concerning the supposed regulatory function of the spleen in the formation and destruction of erythrocytes. Journ. of exp. med. Vol. 20, p. 108. 1914.
— — The effect of splenectomy on the hemopoetic system of macasus rhesus. Arch. of internal med. 1923. Mai. Ref.: Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 47, S. 680. 1923.
— — and Pearce: The relation of the spleen to blood destruction and regeneration. VIII. Regeneration of the blood of splenectomized dogs after the administration of hemolytic agents. Journ. of exp. med. Vol. 18, p. 665. 1913.
Kuczynski: Beobachtungen über die Beziehung von Milz und Leber bei gesteigertem Blutzerfall unter kombinierten, toxisch-infektiösen Einwirkungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 65, S. 315. 1919.
Kurlbaum: Einige Beobachtungen über das Auftreten von Jollykörpern bei Hunden und Kaninchen nach Milzexstirpation. Fol. haematol. Bd. 20, H. 3. 1916.
Kurloff: Zit. bei Ehrlich in Nothnagels Handb. Bd. 8, S. 56. 1898.
Kusnezoff: Über blutkörperchenhaltige Zellen der Milz. Sitz.-Ber. d. Akad. d. Wiss. Wien. Bd. 67, S. 58.
Kusama: Zit. bei Aschoff.
Kuttner: Zwei Fälle von Polycythämie. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. S. 150 Nr. 4.
Landis: Zit. bei Virchow.
Lang: Über die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen bei Magenkrebs. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47, S. 153. 1902.
Langhans: Zit. bei Roque.
Laspeyres: Über die Umwandlung des subcutan injizierten Hämoglobins bei Vögeln. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 43, S. 311. 1900.

Larrabee: Splenectomy, its end-results and clinical indications. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 168. 1924.
Latschenberger: Die Bildung des Gallenfarbstoffes aus dem Blutfarbstoff. Monatsh. f. Chemie. Bd. 9, S. 52.
— Das physiologische Schicksal der Blutkörperchen des Hämoglobinblutes. Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wiss. in Wien. Bd. 104. Abt. 3.
Lauda: Ein Beitrag zur Frage der Milzhämolyse. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 55, S. 505. 1927.
— Über die bei Ratten nach Entmilzung auftretenden schweren anämischen Zustände. „Periniciöse Anämie der Ratten." (Zugleich ein Beitrag zum normalen und pathologischen Blutbild der Ratte.) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 258, S. 529. 1925.
— Über Einschlüsse der Erythrocyten bei der experimentellen Anämie der Ratte (eine neue Parasitengruppe) usw. Klin. Wochenschr. Jg. 5, Nr. 30. 1926.
— Die Bartonelleninfektionen. Wien. med. Wochenschr. 1927. Nr. 23.
— Über schwere anämische Zustände bei splenektomierten Ratten usw. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 33. 1925.
— Weitere Beiträge zur infektiösen Anämie der Ratte. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh, Abt. II. Bd. 98, S. 522. 1926.
— und Haam: Zur Frage des Einflusses der Milz auf den Eisenstoffwechsel. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 11, S. 293. 1925.
— — Zur Frage des Einflusses der Milz auf den Eisenstoffwechsel. III. Mitteilung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 58, S. 322. 1927.
— und Marcus: Die infektiöse Anämie der Ratten mit besonderer Berücksichtigung der Bartonellenfrage. Zentralbl. f. Bakteriol. im Druck.
— und Starlinger: Über den Einfluß der Toluylendiaminvergiftung auf die Reversion der Hämolyse. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 51, H. 1/2. 1926.
Laudenbach: La fonction hematopoetique de la rate. Arch. d. physiol. Vol. 28, p. 739.
Leake, Chancey and Guy: The effect of the administration of desicated red bone marrow and spleen on the resistance of erythrocytes to hypotonic saline solution in dogs. Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Vol. 25, H. 5, p. 357. 1925. Ref.: Zentralbl. f. inn. Med. u. Grenzgeb. Bd. 41, S. 694. 1926.
— and Evans: Bone marrow and spleen in the treatment of anemia. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 168, p. 819. 1924.
Lehmann: Phys. Chemie. Bd. 2. 1853.
Lepehne: Über den heutigen Stand der Physiologie und Pathologie der Milzfunktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 48, S. 1606.
— Milz und Leber. Ein Beitrag zur Frage des hämatogenen Ikterus, zum Hämoglobin- und Eisenstoffwechsel. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 64. 1918.
— Untersuchungen über den Gallenfarbstoff im Blutserum des Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132, S. 96. 1920.
— Pathogenese des Ikterus. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 20, S. 221. 1921.
— Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 64, S. 55. 1918.
— Zerfall der roten Blutkörperchen beim Icterus infectiosus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 65, S. 163. 1919.
Lethaus: Diskussionsbemerkung. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 24, S. 1331.
Liles: Blood patelets in rabbits following splenectomy and transplantation of the spleen. Ber. d. ges. Physiol. Bd. 36, S. 645. 1926.
Livini: Lo splenectomia nell' ittero cronico emolitico splenomegalico. Clinic. med. ital. Vol. 57, p. 220. 1926.
Loesch, Witts and Zimmermann: Exstirpation and exclusions of the spleen. Journ. of metabolic research. Vol. 6, p. 297. 1924.
Lubarsch: Milz. In Henke-Lubarsch: Handbuch d. spez. pathol. Anat. u. Histol. Bd. 1/2. Berlin 1927.
Mac Nee: Gibt es einen echten hämatogenen Ikterus? Med. Klinik. 1913, S. 1125.
Maggorani: Zit. bei Freytag.
Makino: Beiträge zur Frage der anhepatocellulären Gallenfarbstoffbildung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, S. 808. 1924.

Malassez and Picard: Sur le fonction de la rate. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 79, p. 1511. 1876.
— — Gaz. méd. de Paris. 1878. p. 317. Zit. nach Freytag.
Malinin: Die Milz in histologischer, physiologischer und pathologischer Beziehung, in letzterer vorzugsweise bei intermittierenden Fiebern und Typhus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 115, S. 303. 1889.
Mann: 12. internat. Kongr. d. Physiol. Stockholm. 2.—6. 8. 1926. Bd. 76, Nr. 2, 3.
— The formation of bile pigment from the hemoglobin. Americ. journ. of physiol. Vol. 78, Nr. 2.
— Studies of the physiology of the liver. Americ. journ. of physiol. Vol. 69, Nr. 2.
— An experimental study of obstructive jaundice. Americ. journ. of physiol. Vol. 80, Nr. 2.
— The formation of bile pigment from hemoglobin. Americ. journ. of physiol. Vol. 76.
— Spectrophotometrie determination of bilirubin. Americ. journ. of physiol. Vol. 76.
— und Magath: Die Wirkungen der totalen Leberexstirpation. Ergebn. d. Physiol. Bd. 23, S. 212. 1924.
— Sheard, Bollmann and Baldes: The site of the formation of bilirubin. Americ. journ. of physiol. Vol. 74, Nr. 3, p. 497. 1925.
— — — — The formation of bilepigment from hemoglobin. Americ. journ. of physiol. Vol. 76, p. 306. 1926.
— — und Bollmann: 12. internat. Physiol.-Kongreß. Stockholm 1926.
Marchand: in Krehl-Marchand: Handb. d. allg. Pathol. Bd. 1, S. 51. Leipzig 1908.
Maschke: Zit. bei Port.
Matsuno: Über Wandveränderungen der kleinen Milzarterien. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 240, S. 69. 1922.
Maximow: Die Gewebe 1. im Handbuch d. mikrosk. Anat. d. Menschen II/1.
Mayer, E.: Über die Resorption und Ausscheidung des Eisens. Ergebn. d. Physiol. 1906. S. 698.
Mayer, M., Borchandt und Kikuth: Die durch Milzexstirpation auslösbare infektiöse Rattenanämie (Ätiologie, Pathologie und Chemotherapie). Beih. zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 31. Nr. 4. 1927.
Mayo: Certain blood dyscrasias dependent on pathologic conditions of the spleen. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, p. 815. 1924.
— The interrelation of lesions of bone marrow, liver and spleen. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 87, Nr. 20, p. 1609. 1926.
Medak und Pribram: Klinisch-pathologische Bewertung von Gallenuntersuchungen am Krankenbett. Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 27, S. 706 u. 740. 1915.
Meinertz: Beiträge zur Kenntnis der Beziehungen von Leber und Milz zur Hämolyse. Zeitschr. f. d. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 2, S. 602. 1908.
Metschnikoff: Etudes sur la résorption des cellules. Ann. de l'inst. Pasteur. 1899. S. 737.
Micheli: Unmittelbare Effekte der Splenektomie bei einem Fall von erworbenen hämolytischen splenomegalischen Ikterus usw. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 36, S. 1269.
Middendorf: Inaug.-Diss. Dorpat 1888.
Morawitz: Über Indikationen der Milzexstirpation. Klin. Wochenschr. Nr. 16, S. 769. 1922.
— und Denecke: Blut und Blutkrankheiten. Bergmann-Staehelin: Handb. d. inn. Med. Bd. 4/1. Berlin 1926.
Morris: The occurence of nuclear part. in the erythr. following splenectomy. Arch. of internal med. April 1915.
Mosler: Folgen der Milzexstirpation. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 22. 1884.
— Über die Funktion der Milz. Zentralbl. f. d. med. Wiss. Berlin 1871.
Mosse: Zur Lehre von den Krankheiten mit gesteigerter Hämolyse; a) Pigmentcirrhose, b) Milzexstirpation bei perniziöser hämolytischer Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 52, S. 1598.
— Pathologie und Therapie des hämolytischen Ikterus. Halle 1921.
— Die Milz in Experiment und Krankheitslehre. Ergebn. d. ges. Med. Bd. 10, S. 29. 1927.
Mühsam: Erfahrungen über Milzchirurgie. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 127, S. 415. 1923.
Müller: Zit. bei Biondi.

Muir and Mc Nee: The anemia produced by a hemolytic serum. Americ. journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 16, p. 410. 1911/12.
Musser and Krumbhaar: The relation of the spleen to blood destruction and regeneration and to hemolytic jaundice. Journ. of exp. med. Vol. 18, p. 487. 1913.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin-Leipzig 1919.
— Allgemeine Embryologie, Morphologie und Biologie der Blutzellen und der blutbildenden Organe in Schittenhelm: Die Krankheiten des Blutes u. der blutbildenden Organe. Berlin 1925.
— Über Frühstadien der perniziösen Anämie und über die Pathogenese der Krankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 124, S. 221. 1918.
Nagano: Über das Auftreten von Erythroblasten bei splenektomierten Kaninchen nach intravenöser Injektion von Kollargollösung und Tusche. Transact. of the Japan. pathol. soc. Vol. 11, p. 74. 1921. Ref.: Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 34, S. 232. 1924.
Nasse: Über den Eisengehalt der Milz. Sitz.-Ber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturw. Marburg 1893.
Naswitis: Über eine neue Milzfunktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 1441.
Neisser: Demonstration eines Falles von perniziöser Anämie mit Milzexstirpation. Berlin. klin. Wochenschr. 1915. S. 139.
Netousek: Über die Milzfunktion. Sbornik lékarsky. Vol. 19, Nr. 5/6. 1919. Ref.: Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 46, S. 875. 1919.
Neumann: Blut und Pigmente. Jena: Fischer 1917.
— Nochmals die Pigmentfrage. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 177, S. 401. 1904.
— Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Pigmente. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 111. 1888.
Nicolas and Dumoulin: Influence de la splénectomie sur la richesse globulaire du sang. Cpt. rend. de la soc. de biol. Tome 57, p. 105. 1904.
Noguchi: Über die Exstirpation der normalen Milz beim Menschen. Berlin. klin. Wochenschrift. 1912. Nr. 39. S. 1839.
Nolf: Le pouvoir autohémolytique de la rato. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 72. p. 121. 1912.
Noorden, v.: Zit. bei Morawitz und Donnecko.
Ohara: Über die Veränderungen des Blutes nach Injektion von Milzextrakt und über den Einfluß der Milz auf die Blutgerinnung. Japan. med. world. Vol. 1, Nr. 5. Ref.: Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 43, S. 424. 1923.
Ohno: Zur Frage der Ikteruspathogenese. Med. Klinik. 1927. Nr. 43, S. 1677.
Orahovats: Spleen and resistance of red cells. Journ. of physiol. Vol. 61, p. 3. 1926.
Pal: Zur Klinik und Therapie der perniziösen und schweren sekundären Anämien. Wien. klin. Wochenschr. 1927. S. 1343.
Paltauf, Freund, Sternberg: Die Pathologie des Blutes. Krehl-Marchand: Handbuch d. allg. Pathol. Bd. 2/1, S. 79. 1908.
Pappenheim: Weitere Beiträge über die Rolle der Milz beim experimentellen hämolytischen Toluylendiaminikterus der Hunde. Fol. haematol. Bd. 18, S. 572.
Paton and Goodall: The spleen and haemolysis. Journ. of physiol. Vol. 29, p. 411. 1903.
— Gulland and Fowler: The relationship of the spleen to the formation of the blood corpuscles. Journ. of physiol. Vol. 28, p. 83. 1902.
Paulescu: Le splénectomie ne modifie pas la sécretion biliaire. Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1906. Nr. 22.
Pearce and Austin: The relation of the spleen to blood destruction and regeneration and to hemolytic jaundice. V. Journ. of exp. med. Vol. 16, p. 780. 1912.
— — and Krumbhaar: The relation of the spleen to blood destruction and regeneration and to hemolytic jaundice. IV. Journ. of exp. med. Vol. 16, p. 363. 1912.
— and Peet: The relation of the spleen to blood destruction. Journ. of exp. med. Vol. 18, p. 494. 1913.
— and Pepper: The relation of the spleen to blood destruction and regeneration and to hemolytic jaundice. IX. Journ. of exp. med. Vol. 20, p. 19. 1914.
Pel: Über die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen bei entmilzten Hunden. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, S. 592. 1912.

Pepper and Austin: Metapolism studies before and after splenectomy in a case of pernicious anemia. Arch. of internal med. Vol. 18, p. 131. 1916.
Pianese: Di alcuris effetti immediati e lontani della splenectomia nelle cavia. Sperimentale 1902.
Pick, L.: Über die lipoidzellige Splenohepatomegalie. Med. Klinik. 1927. Nr. 39.
— Der Morbus Gaucher. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 29, S. 519. 1926.
Pitts and Ballance: Read papers on splenectomy for rupture, with three successful cases. Lancet. Vol. 1, p. 484. 1896.
Pollitzer: Splenomegalia haemolytica. Wien. klin. Wochenschr. 1913. S. 952.
Pouchet: Gaz. méd. de Paris. 1878. S. 319. Zit. nach Freytag.
Ponfick: Über die plötzlichen Todesfälle nach schweren Verbrennungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 46, S. 672.
Ponticaccia: Milza e midolloosseo nei loro rapporti fisio-patologici. Giorn. di clin. med. Fasc. I—II. Vol. 6, p. 2. 1925.
Port: Die Bedeutung der Milz als hämopoetisches Organ. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 251. 1913.
— Beitrag zur Behandlung der perniziösen Anämie durch Milzexstirpation. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 12, S. 547.
Preisich und Heizer: Zit. bei Kaznelson.
Prenant: Figures hemoglobiniques de laquage dans le sang de la rate de cheval. Cpt. rend. de l'assoc. d'anatom. Tome 16, Nr. 13, p. 39. 1921, 1922.
Preyer: Über amöboide Blutkörperchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 30, S. 417. 1864.
Pugliese: Die Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 25, S. 1011. 1911.
— Neuer Beitrag zur Physiologie der Milz. Biochem. Zeitschr. Bd. 52, S. 423. 1913.
— und Luzatti: Contribuzione alla fisiologica della milza. Arch. ital. di biol. Tome 33, p. 249. 1900.
— — Contribution à la physiologie de la rate. Arch. per le scienze. med. Vol. 24, p. 1. 1900.
Quinke: Zur Pathologie des Blutes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 20, S. 1. 1877; Bd. 25, 1880; Bd. 27. 1881.
Ranzi: Verhandl. d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. 1926. S. 289.
Rautenberg: Beobachtungen von Blutveränderungen nach Milzexstirpation. Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 685.
— Experimentelle Untersuchungen über die Funktion der Milz. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 45, S. 1504.
Rautmann: Physiologie und Pathologie der Milz. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 23. S. 964.
Rautmann: Wirkungen des sportlichen Laufens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 98, S. 50. 1924.
Regling und Klunka: Mil.-ärztl. Zeitschr. H. 3. 1911. Zit. bei Dubois.
Rich: Über die Bilirubinbildungstätigkeit der Milz. Klin. Wochenschr. Bd. 1, Nr. 42. S. 2079. 1922.
— Experimental studies concerning the site of origin of bilirubin. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 34, p. 321. 1923.
Riegner: Über einen Fall der traumatisch zerrissenen Milz. Berlin. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 8, S. 177.
Robertson, O. H.: Urobilin in the stool — an index to blood destruction. Arch. of internat. med. Vol. 15, p. 1072. 1915.
— Urobilin in the stool in pernicious anemia as influenced by splenectomy, transfusion and salvarsan. Arch. of internat. med. Vol. 16, p. 429. 1915.
— A study of the hemolytic activity of the spleen in pernicious anemia. Arch. of internat. med. Vol. 16, p. 652. 1915.
Roblee: Splenectomy in primary pernicious anemia. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 64, p. 796.
Roemer: 3 Fälle von Milzexstirpation. Ärztl. Verein zu Hamburg 17. II. 1914. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. S. 669.
Roese: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 102, S. 158 u. 438. 1926.

Roque, Chalier, Nové Josseraud: Hemolyse siderogene. I. u. II. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 351, p. 636. 1913.
Rosenow: Über den Einfluß der Milz auf die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges f. inn. Med. 1921. S. 487.
Rosenthal: Untersuchungen über die Topik der Gallenfarbstoffbildung. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. Bd. 24, S. 77. 1922.
— Untersuchungen zur Chemie des Blutes beim hämolytischen Ikterus usw. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132, S. 129. 1920.
— Die Galle. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. (Bethe, Bergmann, Endler, Ellinger) Bd. 3, S. 876. 1927.
— Die Bildungsstätten des Gallenfarbstoffes. Internat. ärztl. Fortbildungskurs (Balneologie und Balneotherapie). 1926. Karlsbader ärztl. Vortrag. Bd. 8.
— Untersuchungen über die Topik der Gallenfarbstoffbildung. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Bd. 34, S. 77. 1922.
— Clinical and haematologie studies on Bantis disease. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 84, p. 25, 1887. 1925.
— Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. (Bethe, Bergmann, Endler, Ellinger.) Bd. 3, S. 876. 1927.
— Licht und Melchior: Die Bildungsstätten des Gallenfarbstoffes. Klin. Wochenschr. Jg. 6, Nr. 44. S. 2076. 1927.
— und Melchior: Untersuchung über die Topik des Gallenfarbstoffbildes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 94, S. 28.
— Moses und Petzal: Weitere Untersuchungen zur Frage der Blockade des retikuloendothelialen Apparates. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 12, S. 481. 1924.
Roth: Über merkwürdige Erythrocyteneinschlüsse bei einem Fall von Milzexstirpation. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 76. 1912.
Roughton, Leey, d'Este: Zitiert bei Hirschfeld: Therapie d. Gegenwart. 1913.
Rous: Destruction of the red blood corpuscles in health and disease. Physiol. rev. Vol. 3, p. 75. 1923.
— and Robertson: The normal fate of erythrocytes. Journ. of exp. med. Vol. 25, p. 651, 665. 1917.
Russ und Kisselner: Experimentelle Studien über die Funktion der Milz bei der Agglutininproduktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 32, S. 113. 1921.
Sandaya: Inaug.-Diss. Göttingen 1912.
Sanderson: Zit. bei Virchow.
Sattler: Über experimentell erzeugte, allgemeine Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen. Fol. haematol. Vol. 9, p. 216. 1910.
Schaffer: Lehrbuch d. Histologie u. Histogenese. Leipzig 1922.
Schaumann und Saltzmann: Die perniziöse Anämie. A. Schittenhelm: Handb. d. Krankheit. d. Blutes u. d. blutbild. Organe. Bd. 2. Berlin 1925.
Scheinfinkel und Asher: Fortgesetzte Untersuchungen über die Funktion der Milz als eines Organes des Eisenstoffwechsels. Biochem. Zeitschr. Bd. 176, S. 341. 1926.
Schilling: Über die Diagnose einer Milzatrophie durch den Befund von Kernkugeln als Teilerscheinung pluriglandulärer Insuffizienz. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 43, S. 1960. 1924.
— Zur Morphologie, Physiologie und Pathologie der Kupfferschen Sternzellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 196, S. 1. 1909.
— Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena 1926.
Schittenhelm: Handbuch d. Krankheiten d. Blutes u. d. blutbildenden Organe. Berlin 1925.
Schmidt, M. B.: Der Eisenstoffwechsel nach Milzausschaltung. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912.
— Die Organe des Eisenstoffwechsels bei Eisenmangel. 17. Tag. d. dtsch. pathol. Ges. 1914.
— Über die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 115, S. 397. 1889.
Schmidtlechner: Die Resistenzfähigkeit der roten Blutkörperchen in den Fällen von Scheiden- und Gebärmutterkrebs. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 3, S. 247. 1917. Ref.: Fol. haematol. 1907. p. 672.

Schmorl: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 18. Tag. Jena 1921.
Schneider: The splenic pathology of pernicious anemia and allied conditions. Arch. of internat. med. Vol. 17, p. 32. 1916.
Schridde: Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. 1908.
Schulze: Über die Beziehungen der Blutgefäße zu ihrer Umgebung in den roten und weißen Lymphknoten und in der Milz. Zentralbl. f. inn. Med. u. Grenzgeb. Bd. 43, S. 478. 1926.
Schurig: Über die Schicksale des Hämoglobins im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41, S. 19. 1898.
Seemann: Die blutbildenden Organe. Ergebn. d. Physiol. (Asher-Spiro.) Bd. 3/1, S. 1. 1904.
Seyderhelm und Tammann: Die Bedeutung der Galle für die Blutmauserung. Klin. Wochenschr. Bd. 6, S. 1177. 1927.
Sheard, Baldes, Mann and Bollmann: Spectophotometrie determinations of Bilirubin. Americ. journ. of physiol. Vol. 76, p. 577. 1926.
Shimura: Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung, Ausscheidung und Rückresorption des Hämoglobins im Organismus und dessen Beziehungen zur Eisenablagerung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 251, S. 465. 1924.
Siegel: Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Therap. Monatsh. 1918. S. 448.
Siegmund: Das Retikuloendothelsystem im Lichte der Vitalfärbung. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1927. Januarheft S. 15.
Silvestrini: Patologia e chirurgia della milza. Bologna 1924.
Simnici und Popesco: Wien. klin. Wochenschr. 1926. S. 718.
Skramlik, v.: Die Milz. Ergebn. d. Biol. Bd. 2, S. 505. 1927.
Snapper: Vergleichende Untersuchungen über junge und alte Blutkörperchen. Biochem. Zeitschr. Bd. 43. 1912.
Sorge: Note critiche e sperimentali sugli effetti della estirpazioni della milza. Riv. d. pat. speriment. Vol. 1, Nr. 6. 1926.
Spengler: Über Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Wien. klin. Wochenschr. 1920. S. 86.
Ssacharoff und Suboff: Über einige Funktionen der Milz und über ihre Beziehungen zu anderen innersekretorischen Organen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 51, S. 346. 1926.
Stadelmann: Toluylendiamin-Ikterus. Arch. f. exp. Pathol. Bd. 14, S. 231. 1881.
— Ikterus. Stuttgart. 1891.
Starlinger: Fortgeführte Untersuchungen über die sog. Reversion der Hämolyse. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 54, S. 464. 1927.
— und Strasser: Über die sog. Reversion der Hämolyse. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 47, S. 434. 1925.
Sternberg: Blutkrankheiten in Henke-Lubarsch. Bd. 1. Berlin.
Stradomski: Über den Einfluß der Milz auf die erythroskopische Funktion des Knochenmarkes. Russ. Arch. f. klin. Med. Nr. 4—6. 1922.
Strisower: Leberdiät bei Magencarcinom. Sitzungsber. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien. November 1917.
— und Goldschmidt: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Milzfunktion. Zentralbl. f. Chirurg. 1914. Nr. 32.
Syllaba: Das Blutserum bei der Chlorose. Ref. Fol. haem. 1904, S. 589.
Tallquist: Die perniziöse Anämie. Internat. ärztl. Fortbildungskurs. 1922. Karlsbad. ärztl. Vortrag. Bd. 4.
Tauber: Zur Frage der physiologischen Beziehungen der Schilddrüse zur Milz. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 96, S. 29. 1884.
Tedeschi: Das Eisen in den Organen normaler und entmilzter Meerschweinchen und Kaninchen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 24, S. 544. 1898.
— Variations du fer dans les organes des animaux dératés. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 3. 1899.
Tizzioni und Filetti: Studi patologici e chimici sulla funzione emopoetica. Atti della Accad. dei Lincei, rendiconto. Vol. 3, Serie-Vol. 10. Zit. nach Freytag.
Tizzoni: Experiences et recherches sur la function hématopoetique et sur la reproduction totale de la rate. Arch. ital. d. biol. Vol. 1, p. 22 u. 129.

Tizzoni: Sur la reproduction de la rate. Arch. ital. de biol. 1882.
Türk: Über die Bedeutung der Milz bei anämischen Zuständen in bezug auf Pathogenese und Therapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 37.
— Vorlesungen über klinische Hämatologie. 1912. H. 2.
— Die Bedeutung der Milz bei anämischen Zuständen in bezug auf Pathogenese und Therapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. S. 371.
Vaquez et Aubertin: Sur l'anatomie pathologique de l'ictère hémolytique. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang. 1908.
— -Girous: Sur l'anat.-pathol. de l'ictère hémolytique. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang. 1908. Nr. 11.
Vast: Action de la toluylendiamin sur les globules rouges. Thèse de Paris. 1899.
Viale: Die Milz als regulierendes Organ der Zahl der zirkulierenden Erythrocyten. Kongreß-Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 47, S. 783. 1923.
Virchow: Die pathologischen Pigmente. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 1. 1847.
Vogel (Asher): Beiträge zur Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. Biochem. Zeitschr. Bd. 43, S. 386. 1912.
Vulpius: Beiträge zur Chirurgie und Physiologie der Milz. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 11.
Waltz: Über den Einfluß der Milz auf das rote Blutbild und auf die Knochenmarksfunktion. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 31, S. 325. 1923.
Weicksel (1): Über den Eiweiß- und Kreatininstoffwechsel bei milzexstirpierten Hunden. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 50, H. 3/4. 1926.
— Über Reizversuche an milzexstirpierten Hunden. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, S. 608.
— und Gebhardt: Milzverlust und Regeneration beim Hund. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 659. 1924.
Weidenreich: Das Gefäßsystem der Milz. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 58, S. 247. 1901.
Weinert: Blutveränderung nach Entmilzung und ihre Bedeutung für die Chirurgie. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 48, S. 474. 1921.
— Erfolge und Mißerfolge der Splenektomie. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 130, H. 3, S. 582.
Weiss und Sümegi: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 10, S. 547.
Whipple and Hooper: Haematogenous and obstructive icterus. Exp. studies by means of Eckfistula. Journ. of exp. med. Vol. 17, p. 593. 1913.
— — Bile pigment metapolism. Americ. journ. of physiol. Vol. 42, p. 544. 1917.
Whitcher: Microcytosis in hemolytic icterus. Americ. journ. of med. sciences. Vol. 170, p. 678. 1925.
Wicklein: Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physio logischen und pathologischen Zuständen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 124, S. 1. 1891.
Widal, Abrami und Brulé: A propos du rôle hémolytique de la rate. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 72, p. 694. 1912.
— — — Le rôle de la rate dans l'ictère par toluylendiamine. Ibidem p. 732.
Winogradow: Über Veränderungen des Blutes, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes nach der Milzexstirpation. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1882. Nr. 55. S. 900.
Zadek: Zit. bei Morawitz und Dennecke.
Zesas: Beitrag zur Kenntnis der Blutveränderungen bei entmilzten Menschen und Tieren. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 28, S. 815.
Zimmermann: Biochem. Zeitschr. Bd. 17.

Einleitung.

Während die erythrocytenbildende Funktion der Milz nur unter pathologischen Bedingungen eine Rolle spielt und die allgemeine Meinung vorherrscht, daß eine Persistenz der Bildung der roten Zellen durch die Milz nach der Geburt abzulehnen sei, kommt der Milz nach der herrschenden Ansicht eine bedeutungsvolle Rolle als Blutkörperchen zerstörendes Organ zu. Es ist ja auch kein Zweifel, daß sowohl die Milzphysiologie als auch die Milzpathologie eine Reihe von Tatsachen kennt, welche eine Blutkörperchen vernichtende Fähigkeit des Organs mit größerer oder geringerer Sicherheit zu beweisen scheint; der Reichtum der Milz an Eisen, welches anscheinend als Stoffwechselendprodukt der Blutmauserung aufzufassen ist, der in vielen Fällen zu erbringende Nachweis von Erythrophagen im Milzgewebe scheinen, um nur die wichtigsten zu nennen, recht eindeutige Beweise für diese Anschauung; daß aber auch sie nicht eindeutige Argumente darstellen, wird später diskutiert werden. Die Steigerung der Resistenz der Erythrocyten nach der Entmilzung, die von vielen Autoren behauptete Vermehrung der Erythrocytenzahl nach der Entfernung des erythrocytenzerstörenden Organes, die Beziehung der Milz zu bestimmten, zur Hämolyse führenden Blutgiften, ebenso wie zu den verschiedenen hämolytischen Ikterusformen usw. könnten hier in gleicher Weise angeführt werden. Wir müssen vorläufig allerdings davon absehen, daß insbesondere die zuletzt angeführten Argumente, und zwar die Tatsachen als solche, nicht allseitig anerkannt sind und daß sich gegen die Stichhaltigkeit einiger der angeführten Beweisgründe triftige Einwände erheben lassen. Es wird dies Gegenstand der späteren Ausführungen sein.

Wenn wir eine hämolytische Funktion der Milz als erwiesen annehmen, so könnte sich diese Milzhämolyse in verschiedener Weise abspielen und wir werden im folgenden die verschiedenen Modalitäten der Erythrocytenauflösung jeweils ins Auge fassen müssen. Der Milz könnte die Fähigkeit zukommen, auf dem Blutwege in das Organ hinein gelangte, intakte Erythrocyten auf intra- oder extracellulärem Wege aus der Zirkulation zu ziehen und zu vernichten; es könnten intakte rote Blutkörper Beute der Makrophagen werden, um hier dem Abbau zu unterliegen, oder direkt im Milzgewebe einer hämolytischen Kraft des Gewebes zum Opfer fallen. Da a priori anzunehmen wäre, daß normale Erythrocyten eine annähernd gleichlange Lebensdauer haben und daß daher immer die ältesten Zellen zugrunde gehen, so erscheint es wahrscheinlich, daß bei dieser Art der Blutzerstörung zwar intakte, aber doch gealterte, wenn auch morphologisch als solche nicht erkennbare Zellen aus der Zirkulation verschwinden, woraus geschlossen werden könnte, daß das Altern des Erythrocyten die Voraussetzung für den hämolytischen Vorgang in der Milz sei. Da wir sichere Anhaltspunkte zur Differenzierung vollentwickelter älterer und jüngerer Erythrocyten nicht besitzen, so wird die Entscheidung vielleicht schwierig oder unmöglich sein, ob der primär den Blutuntergang einleitende Vorgang in das allerdings nicht näher faßbare, von der Milz unabhängige Altern oder in den erythrocytenzerstörenden Milzvorgang zu verlegen ist. Auf die prinzipielle Bedeutung der Frage kommen wir unten zurück.

Das Wesen des hämolytischen Vorganges in der Milz könnte aber auch darin bestehen, daß intakte Erythrocyten bei dem Durchgang durch das Organ

so verändert werden, daß sie später entweder in der Milz oder in anderen Organen zugrunde gehen. Wir können diese Veränderung der Erythrocyten in der Milz mit Eppinger als Andauung bezeichnen und müßten in ihr den Ausdruck einer primären hämolytischen Funktion der Milz erblicken.

In beiden Fällen — extra- oder intracelluläre Zerstörung der intakten Erythrocyten in der Milz einerseits und Andauung andererseits — wäre die Vorstellung erlaubt, daß der Blutuntergang durch eine aktive erythrocytendestruierende Zelltätigkeit der Milz statthat oder wenigstens eingeleitet wird, daß somit unter bestimmten pathologischen Zuständen eine derartige gesteigerte Milzfunktion Anlaß zu einer pathologischen, beschleunigten Blutmauserung ist. Nehmen wir aber an, daß das früher diskutierte Altern tatsächlich die Voraussetzung des Zugrundegehens der Blutkörper im Milzparenchym darstellt, so tritt die Bedeutung der Milz als hämolytisches Organ naturgemäß wesentlich zurück. Daß es hämolytische Zustände gibt, in welchen der primäre Vorgang in die Peripherie verlegt werden muß und der Milz nur eine sekundäre Rolle zufällt, lehrt die allgemeine und insbesondere experimentelle Pathologie; die Erythrocyten können in der Peripherie durch irgendeine Noxe schwer geschädigt werden, vielleicht bereits in ihre Bestandteile, z. B. in Hämoglobin und Stroma, vielleicht auch in Eisenpigment abgebaut werden und diese Abbauprodukte werden nun in der Milz abgefangen und verarbeitet. Auch unter physiologischen Verhältnissen werden, wie später ausgeführt werden soll, Erythrocyten in der Peripherie zertrümmert, und die Schlacken von bestimmten Zellsystemen, zum Teil von der Milz aufgenommen. Wenn wir zwar auch für diesen Filtrationsprozeß, soferne dieser Ausdruck erlaubt ist, eine aktive Zelltätigkeit in der Milz annehmen müssen, so könnten wir in diesem Vorgang hinsichtlich des Ablaufes des hämolytischen Prozesses doch nur eine sekundäre, vom Standpunkte der Milz nur passive Erscheinung erblicken, welche etwa einer Carminspeicherung in der Milz in Parallele zu setzen wäre; wir müssen von einer sekundären „passiven" Hämolyse sprechen, die zwangsläufig aus der peripheren Blutdestruktion bzw. -schädigung folgt und welche von der oben besprochenen aktiven erythrocytendestruierenden Tätigkeit der Milz toto coelo verschieden ist, vielleicht den Namen einer Hämolyse gar nicht mehr verdient. Die Rolle der Milz wäre die der „Lymphdrüse des Blutes", welche Schlacken der Blutmauserung wie Fremdkörper aus der Zirkulation eliminiert. Diese Funktion der Milz mag für die normale und auch pathologische Blutmauserung von größter Bedeutung sein, die Retention der aus diesem hämolytischen Vorgang zurückbleibenden Abbaustoffe ist sogar wahrscheinlich für die Neubildung roter Blutkörperchen unbedingt notwendig; von diesem Gesichtspunkt aus müssen wir aber der Milz eher eine bedeutungsvolle Rolle für den Wiederaufbau als für die Zerstörung der Erythrocyten zusprechen.

Den Physiologen und Pathologen kann am Problem der Milzhämolyse nicht so sehr die Frage interessieren, ob eine größere oder kleinere Anzahl von Blutkörperchen ihren Lebens- und Kreislauf in der Milz beendet, als vielmehr, ob dieses physiologische Zugrundegehen der Erythrocyten beim normalen Individuum einer aktiven Tätigkeit der Milz entspricht und ob daher ein Exzeß in dieser Richtung zu einem durch aktive Milztätigkeit bedingten, pathologisch gesteigerten Blutuntergang und damit zu einer echten aktiven splenogenen

Hämolyse führen kann oder ob nicht die Milz ausnahmslos, auch in den Fällen von hämolytischen Anämien, bzw. hämolytischem Ikterus nur eine passive Rolle spielt, mit anderen Worten, ob es neben einer passiven eine aktive Milzhämolyse gibt. Die ältere Lehre vom spodogenen Milztumor hatte lediglich den passiven Vorgang im Auge, die moderne Anschauung vindiziert die Milz die Aktivität und spricht von einem „aktiven Milztumor", eine Bezeichnung, die von Eppinger geprägt wurde. Die Frage nach dem aktiven oder passiven, bzw. spodogenen Milztumor (Blumenthal) scheint uns insbesondere für den Pathologen den Kernpunkt des ganzen Problems der Milzhämolyse zu treffen. Denn nur bei der Annahme einer in der Funktion der Milzzellen, insbesondere der Makrophagen, bzw. des Milzgewebes überhaupt biologisch verankerten und begründeten Fähigkeit, Erythrocyten der Zirkulation in der Milz selbst zu zerstören oder während der Milzpassage bzw. auch durch Fernwirkung in der allgemeinen Zirkulation derart zu schädigen, daß sie in kürzerer Zeit zugrunde gehen müssen, darf die Milz bei einer Reihe von mit Hämolyse einhergehenden und oft zu Ikterus führenden Erkrankungen in pathogenetischer Hinsicht in den Mittelpunkt des krankhaften Geschehens gestellt werden.

In den folgenden Ausführungen, in welchen die einzelnen Beweismomente für die hämolytische Funktion der Milz und das Ausmaß einer eventuellen Milzhämolyse kritisch diskutiert werden sollen, wird daher die Frage nach der aktiven, bzw. passiven Hämolyse entsprechende Berücksichtigung finden müssen.

1. Die Frage der Verminderung der Erythrocytenzahl in der Milzvene.

Wenn die Milz tatsächlich Erythrocyten aus der Zirkulation abfängt, so muß das abführende Milzblut eine geringere Erythrocytenzahl aufweisen als das zuführende. Dieser Gedankengang war der Ausgangspunkt von Untersuchungen, deren große Zahl rückblickend allein schon vermuten läßt, daß eine Entscheidung des Problems auf diesem Wege nicht geglückt ist. In einer eigenen, vor kurzem erschienenen Arbeit wurde die einschlägige Literatur eingehend besprochen und es sei auf dieselbe verwiesen. Hier sei nur nochmals betont, daß den älteren Untersuchungen in dieser Richtung deshalb eine Bedeutung nicht zukommen kann, weil sie mit einer Technik durchgeführt sind, welche derartige subtile Ausschläge, wie wir sie hier erwarten, nicht zu registrieren vermögen. Es gilt dies nicht nur für die älteren Versuche von Béclard, Grigorescu, Lehmann, Funke, Gurwitsch, Glaß und Freyer, als auch für die etwas späteren von Bizzozero und Salvioli, Emeliánow und Moris, Malassez un Picard und Middendorf. Die genannten Autoren erhielten Resultate bald in dem einen, bald in dem anderen Sinn, beobachteten bald eine geringere, bald eine größere Erythrocytenzahl, bzw. einen größeren oder geringeren Hämoglobinwert in der Milzvene oder auch keine Unterschiede in beiden Gefäßgebieten. Dementsprechend waren auch die Schlußfolgerungen der einzelnen Autoren recht divergierend, auf Grund eines höheren Hämoglobinwertes in der Milzvene zum Teil sogar dahingehend, daß in der Milz eine Hämoglobinproduktion statthabe (Middendorf). Aus neuerer Zeit stammen die Untersuchungen von Paton, Gulland und Fowler, welche in sechs Versuchen

an Hunden nur geringe und nicht gleichsinnige Schwankungen der Erythrocytenzahlen in Milzvene und -arterie beobachten konnten, und Versuche von Rautmann und seinen Mitarbeitern Frey und Brandt, welche übereinstimmend regelmäßig eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörper in der Milzvene feststellen konnten. Frey sah in einigen Versuchen Differenzen bis zu 1100000 pro cmm, ein Befund, der um so auffallender ist, als die gleichzeitig gemessenen Hämoglobinwerte in Arterie und Vene gleich hoch waren, was Frey zur Annahme zwang, daß sich im Serum des Milzvenenblutes freies Hämoglobin befinde. Ich habe bereits seinerzeit auf die Unhaltbarkeit einer derartigen Annahme hingewiesen; bestünde sie zurecht, so wäre bei einer Differenz der Erythrocytenzahlen von 1,1 Millionen ungefähr $^1/_6$ des Gesamthämoglobins des Blutes in Lösung und das Blut der Milzvene müßte sich als hämolytisch erweisen. Dies ist aber zumeist in diesem Ausmaße — darüber sind sich alle Untersucher einig — unter physiologischen Verhältnissen niemals der Fall, wir kommen darauf noch zurück. Es folgt daraus, daß entweder die Hämoglobinbestimmung, bzw. — und dies erscheint viel wahrscheinlicher — die Bestimmung der Erythrocytenzahlen eine fehlerhafte war oder daß die Zahl der Erythrocyten zur Zeit der Entnahme des Blutes für die Erythrocytenzählung und die Hämoglobinbestimmung verschieden groß war, eine Möglichkeit, die wir seit den letzten Untersuchungen Barcrofts und seiner Schule im Auge halten müssen. Holloway und Blackford fanden bei vergleichenden Zählungen an Hunden höhere Werte bald in der Milzvene, bald in der Milzarterie. Ganz allgemein muß gesagt werden, daß die Erklärung für den verschiedenen Ausfall der Experimente kaum in der Verwendung verschiedenen Tiermaterials (Hunde, Katzen, Kaninchen) gefunden werden kann. Weder die Anatomie und Histologie, noch der Eisengehalt, noch auch die verschiedene relative Größe der Milz bei den verschiedenen Tierarten läßt eine derartige Vermutung berechtigt erscheinen; dagegen spricht auch, daß von verschiedenen Untersuchern bei der gleichen Tierart verschiedene Resultate erhalten wurden. Auf Grund von Untersuchungen an 16 Hunden kam ich zur Überzeugung, daß eine exakte Bestimmung des Erythrocyten- bzw. Hämoglobinwertes in der Milzvene technisch auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt. Wiederholte, knapp hintereinander durchgeführte Kontrollzählungen am gleichen Aste der Vena lienalis ergaben oft Differenzen von 500000 und darüber, woraus zu schließen war, daß durch verschiedene Momente, vor allem das oft unvermeidbare Stauen und Nachlassen der Stauung der Vene eine in ihrer Auswirkung nicht abschätzbare Fehlerquelle gegeben ist, die bald zu einer scheinbaren Vermehrung oder Verminderung der Erythrocytenzahl führt (s. auch Krumbhaar). Daß eine Stauung zu erhöhten Werten Anlaß gibt, haben Paton, Gulland und Fowler experimentell in einer Reihe von Fällen bewiesen. Dudley hat vor nicht langer Zeit beim Vergleich von Milzvenen- und -arterienblut tatsächlich in der Vene höhere Werte gefunden und daraus den Schluß gezogen, die Milz sei ein erythrocytenbildendes Organ.

Wenn ich auch heute an der obigen Erklärung für die Unstimmigkeit in den Befunden der verschiedenen Autoren weiter festhalte und daher entgegen Aschoff, der insbesondere die Untersuchungen von Frey und Rautmann als beweisend ansieht, glaube, daß derartige Erythrocytenzählungen die schwebende Frage wegen technischer Schwierigkeiten zu entscheiden, nicht imstande

sind, so möchte ich jetzt noch eine zweite, seinerzeit nicht berücksichtigte Erklärungsmöglichkeit in Betracht ziehen. Nach den neueren Untersuchungen von Barcroft und seiner Schule ist eine Differenz der Erythrocytenzahlen in den besprochenen Versuchen ohne weiteres möglich, vielleicht sogar zu erwarten. Diese Autoren sind nämlich in langjährigen Untersuchungen zur Anschauung gekommen, daß die Milz, dank ihres eigentümlichen Baues, ein Blutreservoir darstelle, welches sich auf Reize verschiedener Art durch die Milzvene in die allgemeine Zirkulation entleert, wobei das von der Milz abgegebene Blut konzentrierter, d. h. erythrocytenreicher sein kann als unter normalen Verhältnissen. Wenn es richtig ist, daß die Milz gegen verschiedene Reize außerordentlich empfindlich ist, auf allgemeine nervöse Erregung, Furcht usw., nach Muskeltätigkeit, bei Anstieg des Kohlenoxydgehaltes der Luft usw. Volumschwankungen zeigt und bei der Kontraktion konzentrierteres Blut abpreßt, so müssen sich Schwankungen im Erythrocytengehalt im Sinne der Zu- oder Abnahme ergeben. Es erscheint uns kein Zweifel, daß unter der Voraussetzung der Richtigkeit der Barcroftschen Befunde sämtliche Versuche, die hämolytische Funktion der Milz durch vergleichende Erythrocytenzählungen zu beweisen, zum Scheitern verurteilt sind und daß meine seinerzeitige Behauptung berechtigt erscheint, es ließen sich aus vergleichenden Bestimmungen der Erythrocytenzahlen hämolytische Eigenschaften der Milz nicht deduzieren. Ich möchte schließlich nur noch hervorheben, daß die beobachtete Differenz in den Werten von Arterie und Vene nicht regelmäßig ihre Erklärung durch die Barcroftschen Befunde finden müssen; man kann Fälle beobachten, in welchen sich bei tiefer Narkose des Versuchstieres das Milzvolumen während der Operation nachweislich nicht verändert, und doch hintereinander bald höhere, bald niedere Werte gefunden werden, so daß ich geneigt bin, anzunehmen, daß ebenso sehr die physiologische Veränderung der Blutkonzentration durch reflektorische Milzkontraktion als auch die seinerzeit beschuldigte Stauung bzw. Abstauung und endlich alle Fehlerquellen einer Erythrocytenzählung überhaupt mit Ursache für die beobachteten Divergenzen sind.

Wie dem auch sei, eine Milzhämolyse kann mit der Technik der vergleichenden Erythrocytenzählung in Milzvene und -arterie nicht erwiesen werden; die in dieser Richtung vorliegenden Befunde sind in keiner Weise beweiskräftig. Hinsichtlich der Entscheidung einer passiven oder aktiven Hämolyse vermögen diese Versuche naturgemäß nichts auszusagen.

Des folgenden Umstandes muß noch gedacht werden. Ausgehend von den Beobachtungen von Bloch, daß mit der längeren Dauer der Äthernarkose auch eine langdauernde Zunahme der Erythrocyten des peripheren Blutes ausgelöst werden kann, hat Frey den Erythrocytengehalt der Milzarterie und -vene bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Äthernarkose verglichen, und hierbei ein gleichsinniges Ansteigen der Erythrocytenwerte in beiden Gefäßgebieten beobachtet. Die Milzvene enthält wie in allen Versuchen Freys eine geringere Anzahl von Erythrocyten, die Zahl steigt mit der längeren Dauer der Äthernarkose mit der nur etwas höheren Zahl in der Ohrvene; nur nach einer Narkose von 22 Minuten war die Erythrocytenzahl in der Milzvene um ein geringes größer als in der Ohrvene. Bei sehr langdauernder Narkose werden die Differenzen aber nach Frey immer größer, und zwar zu Ungunsten der Vene, was Frey

damit zu erklären versucht, daß infolge der durch die Narkosewirkung bedingten Resistenzschädigung der Erythrocyten (siehe unten) die Erythrocyten für die Milz leichter angreifbar werden. Nach Rautmann und Frey soll als Gegenprobe die Tatsache gelten, daß nach Vorbehandlung der Kaninchen mit Phenylhydrazin und dadurch bedingter Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegen die blutkörperchenzerstörende Funktion der Milz Milzvene und -arterie gleiche Blutkörperchenzahlen aufweisen. Eine Erklärung für dieses auffällige Verhalten steht aus, ebenso eine Bestätigung des Befundes. Treffen die Angaben der gemachten Autoren aber zu, so müßte man erwarten, daß mehrmalig durchgeführte, langdauernde Äthernarkosen zu einer Blutarmut der Versuchstiere führen, was bisnun nicht beschrieben ist. Jedenfalls scheinen uns auch diese Versuche eine hämolytische Funktion der Milz nicht beweisen zu können.

2. Die Änderung der Erythrocytenzahl des peripheren Blutes nach Splenektomie.

Nach der Entfernung der Milz ist — ihre hämolytische Funktion vorausgesetzt — ein Ansteigen der Erythrocytenzahl in der Peripherie zu erwarten, da durch die Entfernung des erythrocytenzerstörenden Organs das Gleichgewicht zwischen Neubildung und Vernichtung der roten Blutkörperchen zu Ungunsten der letzteren gestört ist. Das Studium der Physiologie irgendeines Organes mit der Technik seiner Ausschaltung, das Studium der Ausfallserscheinungen, hat wohl noch bei allen Organen, bei welchen die Ausschaltung überhaupt möglich war, Triumphe gefeiert. Die Lehre der Drüsen mit innerer Sekretion verdankt dieser Methodik seine wichtigsten Ergebnisse, die erst in den letzten Jahren geglückte Leberexstirpation hat für die Lehre der Leberphysiologie bedeutende Fortschritte gebracht. Bei der Milz aber hat diese Technik versagt. Die Zahl der Arbeiten, die das Problem der Milzhämolyse von der eingangs erörterten Überlegung aus klarstellen wollten, ist außerordentlich groß; ein kurzer Überblick über dieselben aber läßt erkennen, daß auch diese Versuchsanordnung keine verläßliche Basis für die entscheidende Lösung der Frage abgibt und daß eine Fülle von Arbeit, wie wir glauben möchten, fast nutzlos aufgewendet wurde. Es fällt schwer, die verwirrende Menge von widersprechenden Resultaten zu übersehen und nach kritischen Gesichtspunkten zu ordnen. Wenn wir auf die einschlägige Literatur im Detail vorläufig nicht eingehen und nur zusammenfassend berichten, daß auch hier in den verschiedenen Laboratorien gegensätzliche, miteinander nicht in Einklang zu bringende Resultate erhalten wurden, und uns fragen, welche Ursache hierfür maßgebend gewesen sein könnte, so führt uns der Versuch der Beantwortung dieser Frage auf eine Reihe von Problemen, welche mit der Frage der Milzhämolyse mittelbar verknüpft sind, wie die Frage der Beziehung der Milz zum Eisenstoffwechsel, der Korrelation von Milz und Knochenmarktätigkeit, der Beziehung der Milz zu Infektionen, — Fragen, die nicht als endgültig entschieden betrachtet werden können und eine sichere Beurteilung der Milzhämolyse als solcher außerordentlich erschweren. Hierzu kommt noch, daß mit der Möglichkeit einer vikariierenden Übernahme der Milzfunktion durch andere Zellsysteme nach der Splenektomie gerechnet werden muß.

Daß die Diskrepanz in den Resultaten verschiedener Forscher, die Erythrocytenzahl nach Splenektomie betreffend, zum Teil durch die verschiedene Untersuchungstechnik erklärt werden kann, sei nur nebenbei angeführt. Die älteren Arbeiten von Bizzozzero und Salvioli, Cesas, Gibson, Glarus, Grigorescu, Maggorani, Malassez und Picard, Mosler, Pouchet, Tauber, Tizzoni und Filetti, Vulpius, Winogradow dürfen mit den modernen Arbeiten nicht verglichen werden, da die angewandte Technik der Bestimmung der Erythrocyten- und Hämoglobinzahlen mangelhaft war. Doch die schon bei diesen Autoren gefundenen, voneinander abweichenden Befunde — bald leichter Anämie, bald leichter Polycythämie nach der Entmilzung — finden wir auch in den Arbeiten jüngeren Datums bei Azzurini und Massart, Gabbi, Hartmann und Vaquez, Vaquez, Laudenbach, Paton und Goodall, Paton, Gulland und Fowler, ferner auch bei Freytag, Musser und Krumbhaar, Asher und Sollberger, Asher und Vogel, Pearce und Peet, Eppinger, Nicolas und Dumoulin, Pianese, Port, Asher und Dubois, Ponticaccia, Kreuter, Aszodi, Inlow und Sorge u. a. — Arbeiten, welchen auch die eigenen Untersuchungen über die Erythrocytenzahlen an entmilzten Ratten angeschlossen werden müssen. Es soll auch nur ganz kurz auf die Tatsache hingewiesen werden, daß den verschiedenen Untersuchern verschiedene Tiere als Versuchsobjekte dienten, welchem Umstand vielleicht einige der Differenzen zuzuschreiben sind. Immerhin gibt auch die Berücksichtigung dieses Faktors keine befriedigende Erklärung. Denn unter den Autoren, welche z. B. am Hund arbeiteten, fanden Musser, Laudenbach, Musser und Krumbhaar, Nicolas und Dumoulin eine Verminderung der Erythrocytenzahl nach der Entmilzung, und zwar die einen eine bleibende, die anderen eine vorübergehende oder eine erst nach Ablauf von mehreren Monaten auftretende, während Paton und Goodall, Paton, Gulland und Fowler, Huyghebaert und Eppinger keine oder so gut wie keine Veränderung, Asher und Vogel dagegen (bei normaler Kost) eine deutliche Vermehrung des Erythrocytengehaltes des peripheren Kreislaufes feststellten. Bei entmilzten Kaninchen fanden Gabbi, Paton und seine Mitarbeiter Port, Backmann und Hullgren keine Veränderung der Erythrocytenmenge, Freytag eine Abnahme, Asher und Sollberger, Dubois und Ponticaccia eine vorübergehende Erhöhung. Daß einige der genannten Untersucher diese Resultate unter bestimmten Versuchsbedingungen bei Berücksichtigung des Eisengehaltes der Nahrung der Versuchstiere erhielten, darauf kommen wir später zurück. In einer Publikation der letzten Zeit ist Roese neuerdings für eine nach der Entmilzung auftretende, beim Kaninchen mäßige, beim Hunde jedoch ganz beträchtliche Steigerung der blutbildenden Tätigkeit des Knochenmarks eingetreten, die sich in einer Erhöhung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins und in der Ausschwemmung jugendlicher Blutelemente dokumentieren soll. Beim Kaninchen stützt sich diese Angabe allerdings nur auf einen, wenige Stunden nach der Operation beobachteten leichten Anstieg der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte, die nach wenigen Tagen in eine beträchtlich zunehmende Anämie mit gesteigerter Regeneration umschlägt und auf das Auftreten von Jugendformen im Blut (stärkere Sauerstoffzehrung, Zunahme der vitalfärbbaren Elemente). Es ist, wie Roese ausdrücklich hervorhebt, zu berücksichtigen, daß den Versuchstieren, deren Körpergewicht in der Arbeit

nicht angegeben ist, zur Blutuntersuchung je 5 ccm Blut entnommen wurden. Roese ist der Meinung, daß eine Blutentziehung von 5 ccm für den Hund nur von minimaler Bedeutung sein könne, eine Annahme, welcher wir nicht ganz beipflichten können um so mehr, als in einigen Versuchen täglich derartige Blutentziehungen durchgeführt wurden. Es fehlen in erster Linie eine genügende Anzahl von Kontrollhunden, welche den geringen Einfluß dieser Aderlässe beweisen würden. Demgegenüber fanden Weicksel und Gebhardt ein bis zwei Tage nach der Splenektomie am Hund eine Verminderung um 3—600000, der keine Polycythämie folgte. Die Tierarten (Katzen, Meerschweinchen, Affe, Maus), welche nur von einzelnen Autoren zur Untersuchung herangezogen wurden, sollen nicht näher erörtert werden, auch auf eine Diskussion der eigentümlichen Verhältnisse bei der Ratte, bei welcher Aszodi, Haam, Lauda und Sorge und Sorge divergierende Resultate erzielten, kann hier vorläufig verzichtet werden, weil sie mit der Frage der hämolytischen Funktion der Milz nicht unmittelbar zusammenhängen und durch Feststellungen anderer Art, auf die noch zurückzukommen sein wird, ihre Erklärung gefunden haben. Erwähnenswert ist jedoch noch der Umstand, daß der gleiche Untersucher am gleichen Tier nicht immer gleichsinnige Resultate erhielt, daß z. B. Musser und Krumbhaar an Kaninchen zwar regelmäßig eine Anämie nach der Entmilzung beobachteten, daß diese aber bald schwerer, bald außerordentlich leicht war, daß diese das eine Mal sofort, das andere Mal erst allmählich einsetzte und der reparatorische, zur Norm zurückführende Vorgang sich bald rasch, bald sehr langsam einstellte, bei manchen Tieren eine Normalzahl auch nach langer Zeit nicht mehr erreicht wurde. Die Beurteilung aller dieser Versuche wird noch dadurch wesentlich erschwert, daß es unserer Meinung nach wenigstens für bestimmte Tiergattungen festzustehen scheint, daß nicht nur bei zwei verschiedenen, sondern sogar beim gleichen Tier der gleichen Gattung die Erythrocytenzahlen innerhalb kurzer Intervalle großen Schwankungen unterworfen sein können. Nach Bittner, Karcher, Weillon und Sutes scheint dies für das Kaninchen festzustehen, auch Port legte kleineren Schwankungen der Erythrocytenzahlen in den obigen Versuchen aus diesem Grunde keinerlei Bedeutung bei. Aus eigenen umfangreichen Untersuchungen an milzhaltigen und entmilzten Ratten kann das gleiche auch für dieses Tier bestätigt werden. Man beobachtet hier, wie seinerzeit von mir gezeigt, manchmal sogar beträchtliche Schwankungen innerhalb weniger Tage. Ob diese in der Technik der Blutgewinnung bei der Ratte (Coupieren des Schwanzes) oder in physiologischen Schwankungen im Sinne von Barcroft zu erklären sind, ist nicht entschieden, doch es scheint vieles auch für letzteres zu sprechen. An anderer Stelle wurde auch schon darauf hingewiesen, daß der Blutentzug durch die oftmals hintereinander durchgeführte Blutuntersuchung eine Anämie auslösen könnte, die zwar kleinen, aber insbesondere für die kleinen Versuchstiere verhältnismäßig doch bedeutenden Blutverluste scheinen nicht unwesentlich zu sein. Bei einer nach der Entmilzung beobachteten Vermehrung der Erythrocytenzahl muß schließlich, worauf wir ebenfalls seinerzeit hingewiesen haben, auch daran gedacht werden, daß ein abnormer Wasserverlust, wie er nach der Entmilzung beschrieben ist, starke Diurese, Schweiße (Danoff) oder eine abnorme Eindickung des Blutes wegen zu geringer Flüssigkeitszufuhr beim operierten Tier ausschlaggebend sind. Es sind dies Momente, welche in der Literatur im allgemeinen nicht

berücksichtigt erscheinen. Beim Menschen wurden nach der Entmilzung zum Teil keine Veränderungen (Hirschfeld), zum Teil Verminderungen der Erythrocytenzahl (Hitzrot, Noguchi) gefunden; die Splenektomie ist nur ausnahmsweise von Polycythämie gefolgt (Hirschfeld und Weinert).

Wir können vorläufig feststellen, daß von verschiedenen, mit moderner Technik arbeitenden Untersuchern bei verschiedenen, aber auch bei gleichen Tierarten widersprechende Resultate hinsichtlich der Erythrocytenzahlen nach Entmilzung erhalten wurden, daß diese Versuche daher nicht danach angetan sind, das in Rede stehende Problem der Milzhämolyse nach irgendeiner Richtung hin zu fördern. Jedenfalls gewinnt man nicht den Eindruck, daß die Änderung des Blutbildes nach Splenektomie im Sinne des Fortfalles des wichtigsten hämolytischen Organes ausgelegt werden könnte. Für jedes der von den verschiedenen Forschern erhaltenen Resultat wurde jeweils eine andere, passende Erklärung gesucht und gefunden. Die nach dem Eingriff gesehene Polycythämie wurde von den einen als Folge des Wegfalls des blutkörperchenzerstörenden Organs aufgefaßt; Autoren, die keine Veränderung der Erythrocytenzahl feststellen, leugneten die hämolytische Funktion der Milz, andere schließlich, welche auch erhöhte Werte und insbesondere jugendliche Elemente in der Peripherie sahen, rekurrierten auf andersartige Erklärungen, so insbesondere auf eine durch den Milzausfall bedingte Reizung des Knochenmarks.

Dies führt uns auf die Besprechung der Beziehungen der Milz zum Knochenmark, eines jener vielen, unsere Fragestellung komplizierenden Probleme, welches wir deshalb eingehender darlegen müssen, weil wir uns bei der Erörterung pathologischer hämolytischer Zustände, insbesondere der günstigen therapeutischen Erfolge der Splenektomie mehrfach auf das hier Gesagte werden beziehen müssen.

Anhang.

a) Die Wechselwirkung zwischen Milz und Knochenmarkstätigkeit mit besonderer Berücksichtigung der Milzhämolyse.

Wenn man von der Vorstellung ausgeht, daß sich die im Körper abspielende Blutregeneration und -degeneration im Gleichgewicht befinden muß, um den Normalstand der Erythrocytenzahl im kreisenden Blut zu gewährleisten und man im Knochenmark einen produzierenden, in der Milz einen verbrauchenden Faktor dieses Umsatzes annimmt, so scheint sich zwischen Milz und Knochenmark ein direkter Antagonismus zu ergeben. Ebenso wie nun im Wechselspiel von Wärmeproduktion und Wärmeverbrauch eine durch den letzteren bedingte, kleinste Temperaturabnahme einen Reiz für das Wärmezentrum zur Wärmeproduktion abgibt, ebenso wie die Steigerung des Kohlensäuregehaltes des zirkulierenden Blutes einen Reiz für die das Gasgleichgewicht erhaltende Atmung abgibt, ebenso könnte von allgemein physiologischen Gesichtspunkten aus geschlossen werden, daß eine Tendenz zum Absinken der normalen Blutzahlen, bedingt durch die erythrocytenzerstörende Funktion der Milz, einen Knochenmarkreiz darstelle, der zum Ausgleich des gestörten Gleichgewichtes führt. Die Aktivität der Milz, im besonderen ihre hämolytische Tätigkeit würde demnach den die Erythropoese anregenden Knochenmarksreiz darstellen. Derartige

Überlegungen haben einerseits durch eine Reihe von Beobachtungen und Experimenten eine Bestätigung erfahren, wurden aber andererseits zurückgewiesen und durch konträre Anschauungen ersetzt.

Die Milzexstirpation und die Beobachtung ihrer Folgen war auch bei dem Versuch der Entscheidung dieses Fragenkomplexes sowohl in der Physiologie als auch in der Pathologie das grundlegende Experiment. Sollten der Milz entgegen der obigen Erwägung knochenmarkshemmende Eigenschaften zukommen, so müßte sich nach der Entmilzung eine besonders rege Knochenmarkstätigkeit einstellen; würde die normale Milz dagegen tätsächlich einen physiologischen Knochenmarksreiz ausüben, so müßte die Entmilzung von Ausfallserscheinungen von seiten des antagonistisch wirkenden Knochenmarkes gefolgt sein. Die auf diesem Wege scheinbar leicht zu lösende Frage ist aber trotz vielfacher Bemühung ebenfalls noch nicht geklärt; eine Reihe von Momenten, welche die Frage komplizieren, insbesondere die Tatsache, daß es sich hier nicht nur um eine Wechselwirkung zwischen Milz und Knochenmark, sondern auch um eine Frage des Eisenstoffwechsels, der früher diskutierten hämolytischen Milzfunktion als solcher, vielleicht auch um eine Frage der Beziehung des Knochenmarks bzw. der Milz zur Schilddrüse (Asher und Dubois) handelt, die Tatsache ferner, daß die Milz einen Teil eines übergeordneten, das Knochenmark wahrscheinlich in gleicher Weise wie die Milz beeinflussenden Zellkomplexes darstellt, waren einer endgültigen Beantwortung der Frage hinderlich. Die Versuchsresultate waren allerdings mehr minder gleichförmig, ihre Auslegung aber aus den genannten Gründen verschieden. Bei der Wichtigkeit, die dieses Problem für uns hat, wollen wir es im Detail besprechen und kritisch analysieren.

Die Milzexstirpation führt bei den Versuchstieren und auch beim Menschen zu Veränderungen im peripheren Blutbild, welche als Folgen einer Knochenmarksreizung angesprochen werden können. Das Auftreten von Jollykörperchen, seltener auch von kernhaltigen Erythrocyten darf wohl so gedeutet werden. Es war Hirschfeld und Weinert, welche die wichtige Beobachtung machten, daß man nach der Entfernung der gesunden wie der kranken Milz im Blut regelmäßig jollykörperchenhaltige Erythrocyten findet, gelegentlich sogar viele Jahre nach dem Eingriff. Nach den genannten Autoren ist damit der Beweis erbracht, daß das Knochenmark nach der Entfernung der Milz sich in einem dauernden Reizzustand befindet. In eigenen Untersuchungen an Mäusen, die von mir gemeinsam mit Haam in anderem Zusammenhange durchgeführt wurden, konnten regelmäßig nach Splenektomie Jollykörperchen in größerer Anzahl gefunden werden. Zwar zeigen auch normale Mäuse im zirkulierenden Blut fast regelmäßig Jollykörperchen, aber in viel geringerer Anzahl. Auffallend ist die Angabe von Ponticaccia, der in Versuchen an Kaninchen die Angaben Hirschfeld und seines Mitarbeiters im wesentlichen bestätigte, aber zur Zeit der anämischen Periode, welche in seinen Versuchen der kurzdauernden Polycythämie nach der Entmilzung folgte, zwar häufig Normoblasten, dagegen nur selten Jollykörperchen gesehen hat. Was die Ratte anlangt, über die wir ausgedehnte Erfahrungen besitzen, so dürfen hier naturgemäß nur jene Tiere herangezogen werden, welche nach der Splenektomie nicht an jener infektiösen Anämie erkranken, die wir beschrieben und als infektiöse (perniziöse) Anämie der Ratten benannt haben; bei nach der Entmilzung gesund

gebliebenen ist der Befund von Jollykörperchen ein häufiger. Es ist auffällig, daß die durch die Bartonelleninfektion bei der entmilzten Ratte bedingte Blutarmut gerade durch das seltene Vorkommen von Jollykörpern trotz deutlichster Zeichen schwerer Knochenmarksreize (Megalocyten, Polychromasie, kernhaltige Rote usw.) charakterisiert ist. Loesch, Witts und Zimmermann haben im Anschluß an die Entmilzung beim Hund eine Anämie mit deutlichen Zeichen starker Regeneration mit erythrocytären, leukocytären und thrombocytären Krisen beobachtet. Ähnlich lauten die Angaben von Weicksel, Stradowski, Kurlbaum, ferner von Gebhardt, welche beim Hund nach der Splenektomie regelmäßig Normoblasten, Jollykörperchen und polychromatische Erythrocyten feststellten, Veränderungen, die zum Teil nach 4—6 Wochen verschwanden. Nagano fand zwar beim splenektomierten Kaninchen keine Jollykörper und keine Vermehrung der kernhaltigen Erythrocyten, nach intravenöser Tusche- und Kollargolinjektion aber eine starke Normoblastose, die beim nicht entmilzten Tier fehlte oder gering war. Roese hat beim Kaninchen und Hund die Angabe Hirschfelds hinsichtlich des Auftretens von Jollykörperchen nach Entmilzung bestätigt, beim Hund außerdem das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen beschrieben, welche allerdings bereits drei Tage nach der Operation verschwinden. Auch Huber beobachtete das reichliche Auftreten von Jollykörpern bei entmilzten Kaninchen und Ratten. Es kann unserer Meinung nach als feststehend betrachtet werden, daß die Milzexstirpation in sehr vielen Fällen zur Ausschwemmung von jollykörperchen- oder kernhaltigen Erythrocyten führt, wie dies auch Morris, Karlbaum u. a. bestätigen. Wenn man auch über die Genese der Jollykörperchen verschiedener Meinung sein kann, so scheint uns vom allgemein hämatologischen Standpunkt aus ihr Auftreten einen Reizzustand des Knochenmarkes nach der Entmilzung anzuzeigen oder zumindesten sehr wahrscheinlich zu machen. Schilling glaubte sogar aus dem Befunde zahlreicher Jollykörper im peripheren Blut bei einem Falle pluriglandulärer Insuffizienz eine Milzatrophie diagnostizieren zu können; die Milz erwies sich autoptisch tatsächlich sklerosiert.

Wir möchten nur nebenbei erwähnen, daß Einzelbeobachtungen, wie die von Maschke beim Kaninchen für unsere Frage nicht weiter verwertbar erscheint. Maschke fand in einer größeren Versuchsreihe unmittelbar nach der Splenektomie am Kaninchen eine sehr große Anzahl von Normoblasten im zirkulierenden Blut (16000 im cmm), welche nach zwei Tagen wieder fast völlig verschwunden waren. Die Erythrocytenzahlen hatten sich nach der Operation nicht geändert, es handelte sich also lediglich um eine Einschwemmung kernhaltiger roter Blutkörperchen. Derartige Befunde, die aus dem Rahmen des zumeist Beobachteten herausfallen, sind, wie gesagt, unverwertbar und wahrscheinlich ebenso wie die infektiöse Anämie der Ratten auf ganz andere Weise zu erklären. Ports Beobachtung des Auftretens einer größeren Zahl von Normoblasten im Blute des splenektomierten Kaninchens gehört vielleicht auch hierher.

Alle die früher angeführten Versuche, in welchen nach der Milzentfernung ein Anstieg der Erythrocytenzahlen beobachtet und in welchen derselbe als Effekt des Ausfalles des hämolysierenden Organes gedeutet wurde, könnten in gleicher Weise hier als Beweis für die Reizwirkung der Splenektomie auf das Knochenmark genannt werden. Wir müssen allerdings neuerlich betonen, daß

die Resultate der verschiedenen Untersucher in dieser Hinsicht ungleichmäßig ausgefallen sind und daß eine Vermehrung der Erythrozytenzahl nach Splenektomie auch auf andere Weise ihre Erklärung finden kann.

Von viel größerer Bedeutung erscheinen uns hier jene Versuche, in welchen die Leistungsfähigkeit des Knochenmarkes des entmilzten und des gesunden Kontrolltieres nach künstlicher Anämisierung durch Blutentzug oder durch Blutgifte verglichen würde und eine größere Regenerationsfähigkeit am entmilzten Tier festgestellt werden konnte. Die alten Versuche von Pouchet, in welchen die Regeneration der Blutkörperchen nach starken Aderlässen an entmilzten Tieren geradeso verlief wie beim milzhaltigen, seien kurz erwähnt. Prinzipiell gleiches sah Heinz. Aus der älteren Literatur sei noch Laudenbach zitiert, der nach einem 107 Tage nach der Entmilzung vorgenommenen Aderlaß eine nur sehr langsame Regeneration des Blutes beobachtete. Auf Grund der schon von Asher und Vogel gemachten Feststellung, daß milzlose Hunde nach einem kleinen Blutentzug eine kurzdauernde Steigerung der Hämoglobinmenge und der Blutkörperchenzahlen aufweisen, haben Asher und Sollberger diesen Befund am Kaninchen nachgeprüft und bestätigt. Bei zwei splenektomierten Tieren kam es nach einem kleinen Blutentzug zu einer nicht unwesentlichen, allerdings vorübergehenden Vermehrung der Erythrocyten gegenüber dem gesunden Kontrolltier. Es findet scheinbar eine Überkompensation der gesetzten Störung statt, „die so prompt erfolgt, daß nicht allein die normalen Verhältnisse des Blutes erhalten bleiben, sondern sogar eine Steigerung über die Norm erfolgt, die im scharfen Kontrast zum Sinken beim Normaltier steht". Die Autoren hielten es für unwahrscheinlich, daß der bloße Fortfall der hämolytischen Milzfunktion diese Erscheinung genügend erklären könnte, da ja andere Organe kompensatorisch die hämolytische Milzfunktion wahrscheinlich übernehmen. Auf Grund der Überlegung, daß die Verminderung der Hämolyse nach Milzentfernung allein nicht imstande sei, den Organismus so viel Eisen zu erhalten als nach der Splenektomie durch die Faeces täglich verloren geht (siehe unten), wurde angenommen, daß sich beim milzlosen Tier der hämopoetische Apparat in einem Zustand gesteigerter Leistungsfähigkeit befinde. Bei größerem Blutentzug lassen sich analoge Verhältnisse zwar nicht dartun, immerhin wiesen auch hier die Verhältnisse der Hämoglobinwerte auf eine größere Leistungsfähigkeit des Knochenmarks beim entmilzten Tier. Diese Versuche wurden noch dahin ergänzt, als gezeigt werden konnte, daß die Cyanvergiftung beim entmilzten Kaninchen zu einer geringeren Verminderung des Hämoglobins und der Erythrocytenzahl führe als beim milzhaltigen, ein weiterer Beweis für die bessere Funktion und daher für einen Reizzustand des erythropoetischen Organs. Leider können auch diese interessanten Versuche bei einer objektiven Kritik nicht als entscheidend betrachtet werden, eine Bestätigung der Befunde von anderer Seite steht aus, im Gegenteil, Paton, Gulland und Fowler haben in Versuchen an Hunden, allerdings bei einem größeren Blutentzug, Unterschiede zwischen milzhaltigem und milzlosem Tier nicht nachweisen können. Wir müssen schließlich auch betonen, daß die Zahl der Versuche (für den kleinen Blutentzug zwei, für den großen einer) in der Arbeit von Asher und Sollberger zu gering ist, um alle Bedenken, die sich bei der Gegenüberstellung von Erythrocytenzahlen bei Versuchstieren immer wieder ergeben, vollständig zu zerstreuen. Zweifel an der Richtigkeit der Schlußfolgerung der genannten Autoren sind

vielleicht auch um so mehr berechtigt, als in jüngster Zeit Istomanowa, Mjaisnikow und Swjatskaja in einer Wiederholung der Versuche, und zwar ebenfalls am Kaninchen, zu einem gegenteiligen Resultat kamen: Diese Autoren fanden, daß die Splenektomie am Kaninchen eine Anämie hervorruft, daß die nach Blutverlusten auftretenden Anämien beim splenektomierten Tier protrahierter verlaufen und daß sich nach dem Blutentzug nur beim milzhaltigen Tier eine „granuläre Krise" (Auftreten von zahlreichen vitalfärbbaren Elementen) einstellt, während sie beim entmilzten ausbleibt. Es haben ferner Bodansky, Hartmann und Gleckler Hunde entmilzt und nach kürzerer oder längerer Zeit mit verschiedenen Blutgiften anämisiert; die Splenektomie schien die Geschwindigkeit der Erythrocytenzerstörung nach der Giftapplikation nicht zu beeinflussen. Die einzelnen entmilzten und nichtentmilzten Tiere zeigten beträchtliche individuelle Schwankungen in ihrer Widerherstellung von der Anämie und im Grade der Erythropoese während der anämischen Phase. Schließlich hat Ponticaccia beobachtet, daß bei durch Aderlaß anämisch gemachten Tieren die Wiederherstellung der Roten bei nichtoperierten Tieren viel schneller vor sich gehe als bei splenektomierten Tieren. Bei Verwendung von Blutgiften ist übrigens auch zu berücksichtigen, daß die Splenektomie gegen bestimmte Gifte sogar empfindlicher machen kann und deshalb nach dem Eingriff schwerere Anämien zustande kommen. So hat Huyghebaert beobachtet, daß Methylenblau den vor kurzem entmilzten Hund stark anämisiere. 3 Wochen nach der Splenektomie verhält sich der Hund gegen das Gift ebenso wie das Normaltier. Der Milz kommt nach Ansicht dieses Autors eine Desintoxikationswirkung zu, ein Faktor, der mit einer eventuellen Leistungssteigerung des Knochenmarkes in Konkurrenz tritt und die Beurteilung der letzteren außerordentlich erschwert. Zusammenfassend müssen wir sagen, daß eine Leistungssteigerung des Knochenmarkes beim entmilzten Tier im Experiment mit Sicherheit nicht nachweisbar ist.

Daß die bekannte, nach der Splenektomie auftretende Resistenzsteigerung der Erythrocyten, auf die wir unten ausführlicher zu sprechen kommen, auch hier zu nennen wäre, wenn wir diesem Phänomen die Anschauung zugrunde legen, daß die resistenteren Erythrocyten jüngere Blutelemente darstellen (Snapper u. a.) und ihre Vermehrung einen Knochenmarksreiz anzeigt, sei hier nur nebenbei erwähnt. Daß eine derartige Schlußfolgerung nicht zwingend ist, soll in dem späteren Abschnitt gezeigt werden.

Unsere Ausführungen beziehen sich auf die Frage des Einflusses der Milz auf die Erythropoese im Knochenmark; die Einwirkung auf das myeloische System ist für uns an sich von geringem Interesse. Immerhin könnte eine sicher erwiesene Reizung desselben nach der Splenektomie als Beweis für eine hemmende Wirkung der Milz auf das Knochenmark überhaupt gelten und diese Tatsache mit Wahrscheinlichkeit auch für die Annahme einer hemmenden Wirkung der Milz auf die erythrocytenbildende Funktion des Knochenmarks verwertet werden. Wir wollen uns deshalb auch mit dieser Frage kurz beschäftigen.

Wenn wir von den älteren Angaben (Mosler, Robin, Winogradow, Cesas u. a.), welche ohne Berücksichtigung des differentiellen Blutbildes eine längere Zeit nach der Splenektomie zu beobachtende Leukocytose behaupteten, absehen, so hätten wir hier vor allem die Arbeit von Kurloff zu erwähnen.

Er fand am Meerschweinchen nach der Entmilzung eine Hypertrophie und Hyperplasie der Lymphdrüsen, im Blut eine entsprechende Lymphocytose; letztere hält sich im Verlaufe des ersten Jahres nach der Operation konstant und soll für das Fehlen der Milz charakteristisch sein. Kurloff nimmt an, daß der Ausfall der Milzfunktion vom Lymphdrüsensystem gedeckt wird und daß es hierbei zu einer überschießenden Mehrproduktion von Lymphocyten kommt. Diese Lymphocytose geht meist nach einem Jahr zurück; die Lymphocytenzahl kann dann sogar unter die Norm sinken. Die Knochenmarkszellen dagegen zeigen — dies hebt Kurloff ausdrücklich hervor — nicht die mindesten Schwankungen. Den Befund Kurloffs konnte übrigens Uskoff nur in 8 von 15 Fällen bestätigen. Die Mehrzahl der einschlägigen Untersuchungen wurden an Kaninchen ausgeführt, einheitliche Resultate wurden hier aber nicht erhalten: Während einige Autoren (Asher und Messerli, Regling und Klunka) eine Leukocytose feststellten, die später einer dauernden Lymphocytose Platz macht, fand Ponticaccia nur eine vorübergehende Steigerung der Neutrophilen, Port sogar keinerlei Veränderungen des weißen Blutbildes, Dubois unveränderte Gesamtzahlen, aber eine vorübergehende Abnahme der lymphocytären Zellen mit einer entsprechenden Zunahme der Knochenmarkselemente, die später allerdings in eine Lymphocytose übergeht. Freytag erklärt die von den letztgenannten Autoren gesehenen Schwankungen als Verschiebungsleukocytosen, da dieselben von äußeren Faktoren (Tageszeit usw.) abhängig zu sein scheinen. In jüngerer Zeit hat Ninaki unmittelbar, und zwar die ersten Stunden nach der Splenektomie einen Anstieg der Leukocytenzahl gefunden, die nur 2—5 Stunden anhält. Nach Backman und Hullgren bleiben die Gesamtzahlen beim splenektomierten Kaninchen unverändert, das qualitative Blutbild ändert sich nur unwesentlich. Von einigen Autoren wurde eine Steigerung der eosinophilen Zellen beobachtet (Paton, Golland und Fowler, Nicolas und Dumoulin). Endlich stellten Goodall, Gulland und Paton fest, daß am splenektomierten Hund irgendeine Veränderung der Verdauungsleukocytose nicht nachweisbar ist.

Einheitlicher gestalten sich die Befunde am Menschen, wobei naturgemäß nur Splenektomien nach Milztraumen berücksichtigt werden können. Mit wenigen Ausnahmen wurde übereinstimmend eine Lymphocytose festgestellt, und zwar in verschieden langen Intervallen nach der Splenektomie, von einigen Autoren auch nach einer vorübergehenden neutrophilen Leukocytose (Bayer, Beresow, Faltin, Hirschfeld, Kostjurin, Kreuter, Noguchi, Rautenberg u. a.). Nur Lethaus erwähnt in einer Diskussionsbemerkung, in einem Falle eine vorübergehende polynukleäre Hyperleukocytose von 50000 Zellen gesehen zu haben, ein Befund, der in der Literatur eine Analogie nicht hat und der, obwohl vom Autor selbst diesbezügliche Anhaltspunkte nicht gegeben werden, kaum anders als durch eine septische Komponente seine Erklärung finden kann. Audibert und Valette u. a. beobachteten nach Splenektomie das Auftreten einer Eosinophilie; die genannten Autoren sahen am 5. Tage sogar eine Zahl von 23%, die nach 6 Monaten auf 1% abfiel; es handelte sich allerdings um eine Malariamilz.

Nur wenige Literaturangaben über das weiße Blutbild nach Entmilzung können im Sinne einer durch diese bedingten Knochenmarksreizung gedeutet werden. So konnte Rosenow eine viel stärkere Leukocytose am Splenektomierten als am milzhaltigen Tier nach Injektion von Nucleinsäure beobachten. Nach

Asher und Messerli ist das milzlose Tier gegenüber Sauerstoffmangel viel empfindlicher und antwortet mit einer dauernden Vermehrung der Knochenmarkselemente im Blut. In beiden Fällen könnte ein Reizzustand des Knochenmarkes angenommen werden, welcher unter pathologischen Einflüssen (Nucleinsäure bzw. Sauerstoffmangel) zu einer starken Leukocytose führt. Zusammenfassend können wir aber doch sagen, daß aus den bisnun diskutierten Veränderungen des weißen Blutbildes eine Reizwirkung der Splenektomie auf das Knochenmark, wenigstens als konstante Erscheinung, nicht erschlossen werden darf.

Es lag nahe, die eventuelle Knochenmarksreizung nach Splenektomie durch histologische Befunde sicherzustellen. Derartige Befunde liegen auch tatsächlich vor, sie scheinen aber einen wesentlichen Beitrag zur Entscheidung der Frage nicht zu erbringen. Die Untersuchungen von Laudenbach, Tizzoni, Freiberg ebenso wie die von Pearce und Pepper scheinen allerdings zugunsten einer gesteigerten hämopoetischen Funktion des myeloischen Gewebes nach Entmilzung zu sprechen; nach Angabe dieser Autoren wandelt sich beim Hund das Fettmark nach 6—20 Monaten fast vollständig in Zellmark um. Nach Krumbhaar und Neusser kann man am splenektomierten Affen (Maracus-rhesus) zuerst keine oder eine nur geringe Knochenmarkshyperplasie feststellen, vom 5. Monat an wird sie aber immer deutlicher. Doch abgesehen davon, daß schon diese Autoren selbst von allerdings seltenen Ausnahmen von der Regel berichten, sahen Istomanowa und Mjainikow und Swjatskaja nach der Entmilzung eine sehr träge Knochenmarksneubildung und Eppinger fand das Knochenmark bei entmilzten Hunden in einzelnen Fällen blaß, nicht rot, wie es einer gesteigerten Tätigkeit entsprechen würde. In gleicher Weise äußert sich Port hinsichtlich des Kaninchens, Waltz hinsichtlich der Ratte. Schließlich scheint mir auch der folgende Umstand bei allen diesen Versuchen nicht genügend berücksichtigt. In Untersuchungen an Kaninchen und Ratten machte ich häufig die Feststellung, daß annähernd gleich alte Tiere ein verschieden zellreiches Mark aufweisen, daß also die Umwandlung von Zell- in Fettmark scheinbar in wechselnder Zeit erfolgt, eine Erscheinung, die bei den obigen Untersuchungen der genannten Autoren an einem verhältnismäßig doch geringen Tiermaterial leicht Fehlerquellen gebildet haben kann. Jedenfalls erscheinen diese Befunde nicht sehr überzeugend. Bei einem Knaben fand Riegner einmal 4 Wochen nach der Entmilzung eine Wucherung des Markes im Bereiche der Spongiosa.

Auch die bis jetzt vorliegenden Befunde über die Wirkung der Splenektomie auf die Plättchenzahl der Peripherie müssen hier kurz Erwähnung finden. Im Hinblick auf entsprechende Literaturangaben und auf eigene Erfahrungen, daß sich bei der thrombopenischen Purpura in der Milzvene bedeutend weniger Plättchen finden als in der Arterie, haben Holloway und Blackford vergleichende Plättchenzählungen am Blut von Milzvene, Milzarterie und Vene der allgemeinen Zirkulation vorgenommen und hierbei folgendes festgestellt: Die Plättchenzahl in der Milzvene steht normalerweise nicht unter der in der Milzarterie und in der allgemeinen Zirkulation zeigt die Vene im allgemeinen etwas höhere Werte als die Arterie. In eigenen Untersuchungen an Hunden, in welchen Milzvenen- und Milzarterienblut hinsichtlich ihres Plättchengehaltes untersucht wurden, konnten deutliche Differenzen nicht festgestellt werden. Von Bedeutung

erscheinen die Angaben von Liles, der die Plättchenzahl an splenektomierten und an solchen Hunden verglich, welchen eine Milz in die Bauchdecken transplantiert worden war. Die Transplantate wurden innerhalb kurzer Zeit nekrotisch. In beiden Gruppen der Tiere stieg die Plättchenzahl im peripheren Blut in den ersten Tagen nach dem Eingriff stark an, um aber bei den Hunden mit den Transplantaten sehr bald zur Norm abzufallen, bei den splenektomierten hingegen noch lange Zeit (längste Beobachtung 35 Tage) hochzubleiben. Während die anfängliche Steigerung auf den operativen Eingriff zurückgeführt wird, ist die anhaltende Erhöhung bei den splenektomierten Tieren nach Auffassung der Autoren Resultat des Milzausfalles. Port und Akyama, ebenso wie Weicksel und Gebhardt beobachteten eine Vermehrung der Blutplättchen nach der Splenektomie. Diese Angaben finden durch Backman und Hullgren ihre Bestätigung. Denn wenn sie auch erhoben, daß jeglicher operative Eingriff zur Erhöhung der Plättchenzahl führe, so konnten sie doch speziell nach der Milzexstirpation viel höhere Plättchenzahlen feststellen und sich daraus den Schluß erlauben, daß die Milz normalerweise eine schwache Hemmung auf das Knochenmark hinsichtlich seiner plättchenbildenden Funktion ausübe. In einem ihrer Versuche stieg die Plättchenzahl von 700000 auf 1100000. Hinsichtlich der Resultate der früher genannten Autoren ergibt sich nur insofern ein Unterschied, als nach den letztgenannten nach zwei Wochen wieder Normalzahlen vermerkt sind. Aus diesen Versuchen kann eine hemmende Wirkung auf die plättchenbildende Funktion des Knochenmarkes erschlossen werden, wir haben allerdings zu bedenken, daß die Milz nach den Untersuchungen von Aschoff, Foà und Carbone, Preisich und Heizer, Pappenheim, Schridde u. a. als Grabstätte der Plättchen zu bezeichnen ist, daß ihre Entfernung daher ohne irgendeine Wechselwirkung zum Knochenmark zu einer Erhöhung der Plättchenzahl führen könnte und daß daher Plättchenvermehrung nach Entmilzung eine Reizwirkung der Splenektomie auf das Knochenmark mit Sicherheit nicht ohne weiteres beweist. Die Frage dieser Wechselwirkung zwischen Knochenmark und Splenektomie war in den letzten Jahren vielfach Gegenstand der Diskussion, da bei der essentiellen Thrombopenie (Frank) durch die therapeutische Entmilzung ein rascher Plättchenanstieg in der allgemeinen Zirkulation beobachtet werden kann. Kaznelson verteidigt den Standpunkt, daß wenigstens in bestimmten Fällen („thrombolytische Purpura") die gesteigerte Zerstörung der Plättchen in der Milz Ursache des Plättchenschwundes in der Peripherie sei und daß das Sistieren derselben nach der Entfernung der Milz zum Plättchenanstieg führe. Frank dagegen vertritt den Standpunkt, daß der Thrombocytenanstieg nur ein Teilphänomen einer ganz allgemeinen Knochenmarksreaktion sei, der der Milzentfernung als ein spezifischer Effekt folge. Wir wollen auf die von beiden Seiten angeführten Argumente nicht näher eingehen und verweisen auf die einschlägigen Arbeiten, insbesondere auf Franks recht überzeugende Darstellung.

Eine knochenmarkshemmende Funktion der Milz bzw. eine Reizwirkung durch die Splenektomie könnte schließlich aus der Tatsache gefolgert werden, daß sich nach dem Eingriff gelegentlich sehr hohe Erythrocytenzahlen einstellen, Polycythämien, wie man sie beim Tier (Asher und Dubois) und auch beim Menschen (Kuttner, Lethaus, Roughdon, Leeg und d'Este, Weinert, Brieger) beobachtet hat. Dies war ja auch der Grund, warum Lepehne

im krankhaften Fortfall der hemmenden Milzfunktion die Ursache der genuinen Polycythämie des Menschen erblickte. Wir wollen hierzu nur bemerken, daß derartige Polycythämien nach Entmilzung doch zu den größten Seltenheiten gehören und kaum eindeutige Schlußfolgerungen zulassen.

Es soll schließlich auf die experimentell und klinisch bekannte Tatsache hingewiesen werden, daß es nach der Splenektomie zu einer Klopfempfindlichkeit der Knochen kommen kann (Pearce und Pepper, Noguchi, Kreuter u. a.), was als Zeichen einer Markreizung gedeutet werden könnte.

Fassen wir die einzelnen, bisnun diskutierten Punkte, die zugunsten einer hemmenden Wirkung der Milz, einer Reizwirkung der Splenektomie, auf das Knochenmark angeführt werden könnten, zusammen, so ergibt sich: Nach der Milzexstirpation kommt es in vielen Fällen zum Auftreten von pathologischen Knochenmarkselementen im Blut, insbesondere zum Auftreten, bzw. zu einer Vermehrung jollykörperchenhaltiger Erythrocyten seltener von Normoblasten, die eine abnorme Einstellung des Knochenmarkes wohl im Sinne der Reizung wahrscheinlich machen oder vielleicht sogar auch sicherstellen. Die von vielen Autoren gesehene Vermehrung der Erythrocyten spricht vielleicht ebenfalls für eine Beeinflussung des Knochenmarkes im hemmenden Sinne. Der Befund ist aber für unsere Frage nicht beweisend, da er auch anders ausgelegt werden kann und zu inkonstant ist. Der Versuch, bei experimenteller Reizung des Knochenmarkes die erhöhte Leistungsfähigkeit desselben am splenektomierten Tier zu demonstrieren, muß vorläufig wohl als mißlungen angesehen werden. Ebenso können aus den Veränderungen des weißen Blutbildes, den histologischen Befunden am Knochenmark des splenektomierten Tieres eindeutige Schlußfolgerungen nicht gezogen werden. Einen anscheinend verwertbaren positiven Anhaltspunkt im Sinne des Knochenmarksreizes durch Splenektomie stellt also einerseits das Auftreten von Jollykörpern und andererseits die von allen Untersuchern gefundene Vermehrung der Plättchen dar. Doch auch diese beiden Tatsachen scheinen die hemmende Funktion der Milz mit Sicherheit nicht zu beweisen: wir haben in einem anderen Kapitel bereits ausgeführt, daß die Vermehrung der Erythrocyten in der allgemeinen Zirkulation nach Entmilzung auf verschiedene Weise erklärt werden kann, wir wollen das gleiche auch für das Auftreten der Knochenmarkselemente, insbesondere der Jollykörperchen und Normoblasten behaupten, wenigstens in dem Sinne, als auch dieser Befund nicht mit Sicherheit eine unmittelbare Wechselwirkung zwischen Milz und Knochenmark anzeigt. Daß der aus diesen Blutveränderungen erschlossene Reizzustand des Knochenmarkes nicht auf die Operationswirkung, den damit bedingten Blutverlust usw. zu beziehen ist, muß unter Hinblick auf die von allen Untersuchern vorgenommenen Kontrollen (Netz-, Nierenresektionen) anerkannt werden. Wenn es aber nach den neueren Untersuchungen von Barcroft richtig ist, daß die Milz ein großes Hämoglobindepot darstellt, welches sich bei der Kontraktion der Milz entleert, dann steht es fest, daß sich die Splenektomie mit einer derartigen Kontrolloperation nicht vergleichen läßt, da mit ihr ein großes Erythrocytenreservoir eliminiert wird, nach dessen Verlust der Organismus vielleicht eines besonders funktionstüchtigen, auf geringe Reize schnell ansprechbaren Knochenmarkes bedarf. Diese Auffassung würde aber eine direkte Wechselwirkung zwischen Milz und Knochenmark für die Zeit vor der Entmilzung, so lange die Milz als Regulator

der Erythrocytenzahl vorhanden ist, ausschließen; erst die Verarmung des Organismus an Hämoglobin durch die Milzentfernung führt ähnlich wie eine Verblutungsanämie zum Reizzustand. Es ist dies ein Moment, welches bis jetzt noch nicht genügend Berücksichtigung gefunden hat und vielleicht auch erklärt, warum sich die Splenektomie bei verschiedenen Tieren und unter verschiedenen pathologischen Bedingungen hinsichtlich der Knochenmarkswirkung verschieden auswirkt. Erst nach Sicherstellung der Barcroftschen Befunde, nach genauerer Kenntnis des Verhältnisses des Hämoglobingehaltes der Milz zu dem des übrigen Organismus [1] werden diesbezüglich verwertbare Kontrollversuche angestellt werden können. Trotz dieses Einwandes bleibt aber doch der Umstand zu erklären, warum auch ohne sonstige Zeichen einer Anämie und ohne sonstige Zeichen einer Knochenmarksreizung bei manchen Versuchstieren konstant Jollykörperchen nach Splenektomie im Blut auftreten. Mit der inkonstanten anämisierenden Wirkung der Splenektomie, die im peripheren Blutbild ablesbar ist, ist dieser Umstand wohl nicht zu erklären. Es soll hervorgehoben werden, daß sich auch die eben gegebene Deutung mit der Tatsache nicht gut verträgt, daß Jollykörperchen manchmal noch jahrelang nach dem Eingriff im peripheren Blut gefunden werden können, zu einer Zeit, zu welcher die anämisierende Wirkung der Milz gewiß schon paralysiert ist. Es liegt daher doch nahe, das von Hirschfeld zuerst beschriebene Phänomen im Sinne einer Wechselbeziehung zwischen Milz und Knochenmark auszulegen, bei objektiver Betrachtung allerdings weder im Sinne der Reizung noch dem der Hemmung des erythropoetischen Apparates. Wir glauben Hirschfeld durchaus beipflichten zu müssen, wenn er die hier zutage tretende Wirkung der Splenektomie neuerdings lediglich als Beeinflussung, als Störung des normalen Entkernungsmechanismus der roten Blutkörperchen im Knochenmark bezeichnet und so unpräjudizierlich die klinische und experimentelle Tatsache umschreibt.

Ähnlich äußert sich auch Waltz; er faßt das Auftreten von Jugendformen bei entmilzten Ratten nicht als Zeichen einer Regeneration, sondern nur als Zeichen einer verzögerten Reifung der Erythrocyten oder einer Störung im Loslösungsmechanismus aus dem Knochenmark auf, da die Untersuchung des letzteren nicht den geringsten Anhaltspunkt für eine vermehrte Tätigkeit ergibt. Demzufolge wäre es aber möglich, daß der Entkernungsvorgang zwar von der Milz geregelt wird, die Blutmauserung als solche von der Entmilzung in keiner Weise beeinflußt wird. Wir werden uns mit der Möglichkeit einer Reizwirkung der Splenektomie bei Besprechung pathologischer Zustände noch weiter beschäftigen.

Eine hemmende Wirkung der Milz auf das Knochenmark bzw. eine Reizwirkung der Splenektomie können wir um so weniger ohne weiteres annehmen, als die Physiologie und experimentelle Pathologie über eine Reihe von Beobachtungen berichten, welche gerade gegenteilige Schlußfolgerungen verlangen.

Die alten Arbeiten von Danilewsky und seines Mitarbeiters Selensky über die die Erythropoese anregende Wirkung von Milzinfusen in Versuchen an Hunden, in welchen sie glaubten, irgendeine unspezifische stimulierende Nebenwirkung der Infuse auf die Hämatopoese ausschließen zu können, dürfen

[1] Über einschlägige, gemeinsam mit Haam durchgeführte Versuche soll demnächst berichtet werden.

wohl trotz der günstigen Erfahrungen, die Pitts und Balance nach Milzruptur am Menschen mit diesem Verfahren erzielt haben, übergangen werden. Entgegen den früher angeführten Beobachtungen verschiedener Autoren über raschere Blutregeneration nach Aderlaß haben Pearce und Krumbhaar ebenso wie Eppinger den Eindruck gewonnen, daß sich bei Entmilzten nach Blutverlusten schwerere und langdauerndere Anämien einstellen. Krumbhaar, Musser und Pearce haben trotz höherer Resistenz der Erythrocyten nach Entmilzung durch Injektion von hämolytischen Immunserum, von Ölsäure usw. Anämien hervorrufen können, die schwerer verliefen als bei normalen Kindern.

In jüngster Zeit berichten neuerdings Istomanowa, Mjainikow und Swjatskaja in Versuchen an splenektomierten Kaninchen und an Kontrolltieren über protrahiertere Anämien nach Blutverlust und Pyrodinvergiftung beim operierten Tier. Auf das Ausbleiben der „granulären Krise" als Zeichen der Regeneration wurde bereits früher hingewiesen, auch die von diesen Autoren histologisch nachgewiesene träge Knochenmarksreaktion nach Splenektomie wurde erwähnt. Besonderes Interesse verdient in diesem Zusammenhang die allerdings von anderer Seite noch nicht bestätigte Mitteilung von Istomanowa und Tschilipenko über den Einfluß des Milzvenenserums auf die Erythropoese. Nach intraperitonealer Injektion von Milzvenenblutserum bei einem anderen Kaninchen kommt es zu einem starken Anstieg der vitalfärbbaren Zellen, der bei Verwendung von Ohrvenenblut nicht zu beachten ist. Im weiteren Verfolge ihrer Versuche kamen die genannten Untersucher allerdings zu Resultaten, die die Beweiskraft dieser ersterwähnten Versuche wesentlich einschränken. Sie stellten nämlich fest, daß sich auch im Milzveneneigenblut dieser das eigene Knochenmark reizende Stoff nach intraperitonealer Injektion nachweisen lasse, sie vermögen aber das Fehlen der hohen Zahl vitalfärbbarer Zellen beim Normaltier, zu welchem es ja beim dauernden Kreisen des Stoffes wahrscheinlich ebenfalls kommen müßte, durch eine supponierte Zerstörung desselben in der Leber nicht zu erklären, da ja bekanntlich Hunde mit einer Eckfistel nicht nur keine Vermehrung der vitalfärbbaren Zellen, keine Reizung des Knochenmarkes, sondern im Gegenteil eine Anämie aufweisen. Die Unhaltbarkeit der obigen Annahme geht auch aus den Befunden von Pearce u. a. hervor und auch eigene Befunde an Hunden, die durch eine umgekehrte Eckfistel mit sekundärer Unterbindung der Portalvene nach der Methode von Mann und Magath zur Leberexstirpation vorbereitet waren, sprechen im gleichen Sinne. Auch bei dieser letztgenannten Versuchsanordnung würde der supponierte knochenmarksreizende Stoff der Milzvene mit Umgehung der Leber in den allgemeinen Kreislauf gelangen und zur Ausschwemmung jugendlicher Elemente führen müssen. Die genannten russischen Autoren wollen in richtiger Bewertung dieser gegensätzlichen Befunde ihren Versuchen eine entscheidende Bedeutung nicht beimessen; immerhin halten sie an dem Vorkommen dieser stimulierenden Substanz, welche wahrscheinlich aus den Zerfallsprodukten der Erythrocyten stammt, im Milzvenenblut fest und glauben, diese Ansicht damit stützen zu können, daß nach Pyrodinvergiftung auch dem Ohrvenenblut die gleiche Eigenschaft zukommt. Es würde dies zeigen, daß bei der Blutkörperchenzerstörung Stoffe frei werden, welche als Knochenmarksreizsubstanzen in Betracht kommen. Über einen sehr auffälligen, die Frage aber gewiß nicht klärenden Befund berichtet Naswitis. Nach Injektion von durch Gefrieren vorbehandelten

Eigenblutes beim Hunde kommt es zu einer Vermehrung der Erythrocyten, die beim entmilzten Hund ausbleibt. Der Befund soll seine Erklärung darin finden, daß die im vorbehandelten Blut auftretenden Stoffe nicht direkt auf die blutbildenden Gewebe, sondern auf die Milz einwirken, die ihrerseits die Erythrocytenbildung anregende Stoffe abgibt.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die eigenen seinerzeit mitgeteilten Versuche erinnert, in welchen die infektiöse Anämie der Ratte auch auf milzhaltige Tiere übertragen wurde. Unter entsprechenden Versuchskautelen, unter welchen allem Anscheine nach die Wiederstandsfähigkeit des Tieres gegen die Infektion herabgesetzt wird, gelingt die krankmachende Überimpfung. In allerdings nur drei derartigen gelungenen Passagen machte ich nun seinerzeit die Beobachtung, daß die Erythrocytenzahlen langsamer abfielen als bei splenektomierten Tieren. Unter dem Gesichtswinkel der Beziehung von Milz und Knochenmark könnten diese Befunde im Sinne einer fördernden Funktion der Milz auf das Knochenmark gedeutet werden. Ich habe aber seinerzeit schon hervorgehoben, daß die Zahl der Versuche gering war, daß ferner ähnliche, langsam abfallende Erythrocytenkurven, wenn auch selten, bei entmilzten Ratten gesehen wurden, so daß sichere Schlußfolgerungen nicht erlaubt erscheinen. Es ist übrigens damit zu rechnen, daß das Vorhandensein der Milz primär den infektiös-toxischen Prozeß abschwächt, nicht aber die Neubildung der roten Blutkörperchen unmittelbar beeinflußt.

Überblicken wir zum Schluß alle Argumente, die für eine Reiz-, bzw. Hemmungswirkung der Milz auf das Knochenmark beigebracht werden können, so gewinnt man den Eindruck, daß von einer konstanten Beziehung in dem einen oder anderen Sinn nicht gesprochen werden kann. Unter der großen Zahl der oben angeführten Argumente der verschiedensten Autoren findet sich wohl nicht eines, welches das Problem nach einer Seite hin entscheiden könnte. Wir möchten, wie früher bereits hervorgehoben und wie noch nachdrücklichst betont werden soll, auch dem Auftreten von Jollykörperchen und der Plättchenvermehrung in der Peripherie nach Splenektomie nicht die Dignität eines beweisenden Faktors für eine Knochenmarksreizung nach Milzentfernung zubilligen, möchten aber immerhin diese Tatsachen als einzige konstante Erscheinungen besonders unterstreichen und glauben, in ihnen doch eher eine Reiz- denn eine Lähmungserscheinung zu erblicken. Ob es sich beim Ausschwemmen jollykörperchenhaltigen Blutkörperchen um eine unmittelbare (hormonale)? Beeinflussung des Entkernungsvorganges im Knochenmark oder aber um eine mittelbare, uns nicht näher bekannte Beziehung handelt, ist durchaus unklar. Jedenfalls aber beweist diese Tatsache, daß es schon unter physiologischen Verhältnissen nach Splenektomie zu einer abnormen Zelltätigkeit im Knochenmark kommt, daß die normale Milz das Knochenmark also bis zu einem gewissen Grade regulierend beeinflußt und daß in diesem allgemeineren Sinn an einer Wechselwirkung zwischen Milz und Knochenmark nicht zu zweifeln ist. Bei der geringen Einsicht in die Korrelationen zwischen Milz und Knochenmark, die uns unsere jetzigen Kenntnisse gestatten, ist es begreiflich, daß alle Veränderungen des Blutbildes nach Splenektomie nur mit größter Vorsicht mit dem Wegfall einer hämolytischen Milzkomponente in ursächlichem Zusammenhang gebracht werden können, daß aus diesen Veränderungen eine hämolytische Tätigkeit der Milz nicht ohne weiteres erschlossen werden darf.

Aber nicht nur die Beziehung von Milz und Knochenmark auch die Beziehung der Milz zu Infektionen kann unter Umständen die Beurteilung der Blutveränderungen nach Splenektomie außerordentlich erschweren, ein Punkt, auf den wir im folgenden kurz hinweisen wollen.

b) Das Blutbild der Versuchstiere nach Splenektomie unter Berücksichtigung der Beziehungen der Milz zu Infektionen.

Ebenso wie vor ihm schon andere Untersucher beobachtete Domagk bei Ratten nach der Splenektomie eine schwere Anämie, histologisch eine hochgradige Wucherung der Retikuloendothelien, im besonderen der Kupfferschen Sternzellen mit lebhafter Phagocytose von Erythrocyten. Fußend auf der Lehre, daß die Milz ein hämolytisches Organ sei, versuchte der Autor den auffälligen Befund damit zu erklären, daß die Wucherung der Kupfferzellen im Bestreben, die Milzfunktion zu ersetzen, über das Maß hinaus schösse und lebhaft Erythrocyten zerstöre. Da die Anämie zumeist erst nach längerem Intervall nach der Splenektomie auftrat, war er der Meinung, daß eine bestimmte Latenzzeit verstreichen müsse, ehe die Kupfferzellen ihre Funktionsreife erlangen und daß dann plötzlich die schon längst zum Untergang bestimmten Erythrocyten phagocytiert würden. Ich konnte später zeigen, daß diese Rattenanämie mit einem Ersatz der hämolytischen Milzfunktion nichts zu tun habe, sondern auf andere Weise zu erklären ist. Die meisten unserer Rattenbestände sind mit einem Erreger durchseucht — Mayer, Borchardt und Kikuth identifizierten ihn später mit der Bartonella muris ratti (Mayer) —, welcher erst nach der Splenektomie haftet und sich dann krankmachend äußert. Die Milz schützt vor der Erkrankung. Meine seinerzeitigen Übertragungsversuche auf entmilzte, nicht erkrankte, d. h. nichtinfizierte Tiere, ebenso wie die späteren Arbeiten von Mayer und seinen Mitarbeitern, von Kikuth, Haam, Lauda und Sorge haben diesen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Entmilzung und Anämie einwandfrei bestätigt. Das Virus führt zu einer hämolytischen Anämie, diese sekundär zu den Veränderungen am retikuloendothelialen Systems. Es soll auf diese Verhältnisse nur kurz hingewiesen werden, um zu zeigen, daß Blutveränderungen nach Entmilzung nicht ohne weiteres auf die Ausschaltung einer die Blutzusammensetzung regulierenden Funktion der Milz zu beziehen sind. Ähnliche Verhältnisse mögen bei der von Sorge beschriebenen Anämie splenektomierter weißer Mäuse vorliegen. Der Beweis für die infektiöse Natur dieser Anämie ist hier allerdings nicht erbracht, da Übertragungsversuche negativ verliefen, weshalb Sorge für diese „asplenische Anämie" zwei Erklärungsmöglichkeiten offen lassen möchte: Mangelhafte Bildung von roten Zellen wegen Wegfalls des das Knochenmark zur Erythrocytenproduktion anregenden Reizes oder überschießende Erythrocytenzertrümmerung nach Unterdrückung der hämolytischen Milzfunktion. Da der Befund auch bei Mäusen kein konstanter ist und analoge Beobachtungen bei anderen Tieren nicht vorliegen, möchten wir beiden Erklärungsmöglichkeiten skeptisch gegenüber stehen, um so mehr als nach unseren früheren Ausführungen entsprechende physiologische Tatsachen weder die eine noch die andere Erklärung entsprechend zu stützen vermögen. Daß die Splenektomie unter Umständen mittelbar zu Konsequenzen führt, welche keineswegs der unmittelbare Ausdruck des Ausfalles einer physiologischen Milzfunktion bedeutet, beweist die besprochene infektiöse Anämie

der Ratte ebenso wie die von mir und von Haam[1] gemachte Beobachtung, daß gelegentlich Mäuse nach Splenektomie unter einem schweren, encephalitisähnlichen Symptomenkomplex erkranken, der allem Anschein nach ebenfalls infektiöser Natur ist. Hierüber soll an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden.

Wir können diesen Abschnitt mit der Feststellung beenden, daß das Blutbild nach der Entmilzung von verschiedenen Faktoren abhängig ist, daß hier unter anderem die Beziehungen der Milz zum Knochenmark, zu Infektionen und, worauf wir später noch zurückkommen, zum Eisenstoffwechsel ausschlaggebend sein können. Eine hämolytische Funktion der Milz aus dem Blutbild splenektomierter Tiere zu erschließen, stößt auf unüberwindliche Schwierigkeiten; soweit die angeführten komplizierende Momente, wenigstens allem Anscheine nach, nicht in Frage kommen, liegen bisnun hinsichtlich des peripheren Blutbildes nach Entmilzung derart divergente Resultate der verschiedenen Untersucher vor, daß behauptet werden darf, daß durch diese Untersuchungen beweisende Argumente für eine hämolytische Funktion der Milz nicht beigebracht wurden.

3. Die Beziehung der Milz zur Resistenz der Erythrocyten.

Als eines der wichtigsten Argumente für die blutkörperchenzerstörende Funktion der Milz finden wir sowohl in der älteren wie in der neueren Literatur die Angabe verzeichnet, daß die Milz die Erythrocytenresistenz herabsetzt. Wir wollen uns im folgenden mit dieser Frage etwas eingehender beschäftigen, vorweg aber feststellen, daß die Milzphysiologie und -pathologie sich die Lehre von der Resistenz herabsetzenden Kraft der Milz auf Grund von Argumenten zueigen gemacht hat, denen eine gewisse Überzeugungskraft gewiß nicht fehlt, die aber unserer Meinung nach bei einer kritischen Betrachtung nicht eindeutig und nicht unbedingt beweisend sind. Die Tatsache der verminderten Resistenz der Erythrocyten beim hämolytischen Ikterus des Menschen und bei Anämien bzw. Gelbsuchtsformen, die im Experiment mit Blutgiften bei Tieren hervorgerufen werden können, waren wohl das treibende Moment für die zu besprechenden Untersuchungen; diese schienen den Zusammenhang zwischen niederer Resistenz der Erythrocyten und hämolysierender Tätigkeit der offenbaren kranken Milz so eindeutig zu beweisen, daß sie bald der Angelpunkt des Problems der Milzhämolyse und des splenischen Ikterus wurden. Die unter pathologischen Bedingungen gemachte Feststellung suchte man durch analoge Befunde unter physiologischen Verhältnissen sicherzustellen. Identifiziert man verminderte Resistenz mit Schädigung des Blutkörperchens, Herabsetzung seiner Vitalität, Neigung zur Auflösung in seine Bestandteile, mit „Andauung" — und wir können aus der Pathologie des hämolytischen Ikterus triftige Gründe

[1] Die diesbezügliche Mitteilung befindet sich in der Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. im Druck. (Frühjahr 1928.)

für eine derartige Auffassung beibringen —, so wird der Nachweis einer Resistenz vermindernden Funktion der Milz auch gleichzeitig den Nachweis einer erythrocytenandauenden, hämolytischen Funktion der Milz beinhalten.

A. Die Resistenzerhöhung der Erythrocyten nach Entmilzung.

Potazzi war der erste, welcher an splenektomierten Tieren die Beobachtung machte, daß die Erythrocytenresistenz nach dem Eingriff steigt, nach ihm haben eine Reihe von Autoren (Banti, Bolt und Heeres, Chalier und Charlet, Dominici, Eppinger, Hill, Huyghebaert, Karsner und Pearce, Pearce, Austin und Krumbhaar, Pel, Ponticaccia, Port und Sandayer, Loesch, Witts und Zimmermann u. a.) diese Angabe bestätigt; nur wenige andere Untersucher (Biagi, Brissaud und Bauer, in einigen Versuchen auch Port, Pugliese und Luzzatti) hatten gegenteilige Resultate. Auch am Menschen wurde im Prinzip die gleiche Beobachtung gemacht, wenn auch hier gelegentlich Ausnahmen von der Regel konstatiert wurden. In eigenen Versuchen an Ratten wurde die Resistenzerhöhung zwar nicht mit Sicherheit festgestellt — bei splenektomierten Ratten lag die durchschnittliche Lyse bei 0,41, die komplette bei 0,19, bei normalen Kontrolltieren die beginnende bei 0,42, die komplette bei 0,23 —, doch konnte diesen Versuchen, wie anderenorts ausgeführt, eine entscheidende Bedeutung nicht beigelegt werden. Wir wollen vermerken, daß der Befund der Resistenzsteigerung nach Splenektomie also vielleicht kein absolut regelmäßiger ist, wollen aber trotzdem unter Hinblick auf die große Zahl der Autoren, die für die Richtigkeit der Beobachtung eingetreten sind, das Phänomen als Tatsache annehmen und unserer Besprechung zugrunde legen. Die Erklärung für diese Erscheinung wird darin erblickt, daß die Milz eine hämolytische Funktion auf die Erythrocyten ausübe, die sich primär in einer Resistenzabnahme derselben äußert; durch die Entfernung der Milz entfällt dieser hämolysierende bzw. den Untergang der roten Blutkörperchen vorbereitende Einfluß und die Resistenz steigt. Eine derartige Überlegung hat zwar ihre Berechtigung, sie scheint uns aber eine befriedigende Lösung des Problems doch nicht zu gewährleisten.

Beweist die Resistenzsteigerung nach Splenektomie eine hämolytische Funktion der Milz? Ehe wir auf dieses Problem näher eingehen, sei festgestellt, daß unter „hämolytischer Fähigkeit" der Milz entweder die Destruktion, die Auflösung der Erythrocyten in der Milz verstanden werden kann — dies kommt für unsere Frage, die sich lediglich auf die Resistenzsteigerung bezieht, vorläufig nicht in Betracht — oder daß die Erythrocyten entweder vor oder nach ihrer Ausschwemmung aus dem Knochenmark derart verändert werden, daß sie leichter zerstört werden können, leichter hämolysieren, sei es, daß diese Schädigung durch einen direkten Einfluß der Milz auf die Erythrocyten während ihrer Passage durch das Organ, sei es, daß sie durch nicht näher bekannte (hormonale?), chemisch-physikalische Einflüsse auf indirektem Wege erfolgt. Wenn wir in der Steigerung der Resistenz nach der Splenektomie den Ausdruck einer hämolytischen Funktion der Milz erblicken, diese durch jene beweisen wollen, so setzt dies voraus, daß wir unter Resistenzverminderung „hämolytisch wirken" verstehen und uns vorstellen, daß diese Resistenzherabsetzung durch die Milz eine unerläßliche Voraussetzung des sich in normalen Bahnen bewegenden Unterganges des roten Blutkörperchens sei. Wäre dies nicht

der Fall, würden Erythrocyten mit niederer Resistenz auch ohne Zutun der Milz in der Zirkulation erscheinen können, so hätte ja die Resistenz mit der Milzhämolyse, bzw. mit der durch die supponierte Milztätigkeit bedingten Hämolysierbarkeit der Erythrocyten offenbar nichts zu tun. Wir müssen uns also in den folgenden Ausführungen, in welcher wir die Möglichkeit diskutieren wollen, ob die Resistenzverminderung Ausdruck der Milzhämolyse, bzw. die Resistenzsteigerung Ausdruck des Fortfalles derselben ist, an die Vorstellung halten, daß die roten Blutkörperchen in ihrer Resistenz in einem bestimmten Maße geschädigt, herabgesetzt sein müssen, auf daß die normale Blutmauserung gewährleistet sei.

Wenn wir nun die weitere Frage aufwerfen, auf welche Weise es infolge der Splenektomie zu einer Steigerung der Resistenz der Erythrocyten kommen kann, so liegen die folgenden Möglichkeiten vor.

1. Die Resistenzminderung spielt sich in der Milz selbst ab, die Milz gibt dauernd weniger resistente Erythrocyten an das zirkulierende Blut ab. Nach der Splenektomie fehlen die durch diese Milzhämolyse weniger resistent gemachten Erythrocyten und die allgemeine Resistenz im peripheren Blute steigt. Dies ist die zumeist vertretene Vorstellung, für welche noch ein anderes, von uns allerdings nicht anerkanntes Argument, die Resistenzverminderung der Milzvenenerythrocyten angeführt werden kann, auf welches wir im nächsten Absatz zu sprechen kommen.

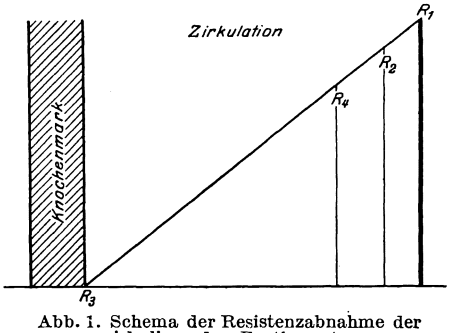


Abb. 1. Schema der Resistenzabnahme der zirkulierenden Erythrocyten.

2. Die Resistenzverminderung spielt sich außerhalb der Milz durch von der Milz ausgehende, von ihr vielleicht regulierte, chemisch-physikalische, vielleicht hormonale, allerdings vorläufig nicht näher bekannte Einflüsse auf die in der Zirkulation befindlichen Erythrocyten ab. Bei Wegfall dieser „hämolysierenden" für die Blutmauserung unerläßlichen Einflüsse durch die Entmilzung steigt die Resistenz.

3. Die Resistenzverminderung, d. h. also die zur Hämolyse führende Einwirkung der Milz auf die Erythrocyten, spielt sich bereits im Knochenmark ab. So lange die Milz anwesend ist, werden weniger resistente Erythrocyten gebildet, nach ihrem Wegfall gelangen widerstandsfähigere Elemente in die Blutbahn, die Resistenz steigt.

Wir werden diese drei Möglichkeiten kritisch besprechen, wollen aber vorher an der Hand der Abb. 1 auf folgendes verweisen.

Die Linie $R_3 - R_1$ soll die allmählich abnehmende Resistenz des Blutkörperchens von seiner Entstehung bis zu seinem Untergang darstellen. Mit hoher Resistenz gebildet, verläßt es mit der Resistenz R_3 das Knochenmark, verliert in der allgemeinen Zirkulation an Resistenz bis zur Resistenz R_1, ist nun reif zur Hämolyse und geht zugrunde. Nach unserer obigen Ausführung, nach welcher die Resistenz vermindernde Wirkung der Milz Voraussetzung der normalen Hämolyse ist, müssen wir folgerichtig annehmen, daß die Resistenzverminderung auf die Resistenz R_1 ursächlich auf die hämolytische Milzfunktion zu beziehen

ist, daß ohne Anwesenheit der Milz die Blutkörperchen durch andere resistenzvermindernde Faktoren (Alter, mechanische Einflüsse usw.) in ihrer Resistenz nur bis auf etwa R_2 herabgesetzt werden; der Erythrocyt kann nur dann im Organismus hämolysiert werden, wenn er diese niedere Resistenz R_1 erreicht hat. Werden Erythrocyten, deren Resistenz zwischen R_2 und R_3 liegen, ebenso aufgelöst, so hätte die Resistenz mit der Milzhämolyse nichts zu schaffen, aus der Verminderung der Resistenz von R_2 auf R_1 dürften irgendwelche Schlußfolgerungen auf eine hämolytische Milzfunktion nicht gezogen werden.

Gehen wir nun die obigen drei Punkte durch, so ergibt sich:

Wir nehmen an, daß das die Milz passierende Blut „angedaut", hämolysierbar, d. h. weniger resistent gemacht wird. Es ist für unsere Frage hierbei einerlei, ob nur die Erythrocyten, welche bereits durch andere resistenzvermindernde Einflüsse die Resistenz R_2 erreicht haben, in der Milz auf R_1 herabgedrückt werden oder ob die Milz imstande ist, jeden Erythrocyten in seiner Widerstandsfähigkeit um ein bestimmtes Maß zu schädigen, so daß sich diese Wirkung zur Altersschädigung, die sich außerhalb der Milz abspielt, nur hinzuaddiert. Jedenfalls ist die Milzpassage notwendig, damit Erythrocyten von der Resistenz R_1 entstehen. Ist dies richtig, so müssen wir nach unserem obigen Schema folgerichtig verlangen, daß nach der Splenektomie eine Erhöhung der Resistenz auf R_2 eintritt, daß aber nunmehr eine Hämolyse nicht mehr möglich ist. Kommt es trotzdem zur Hämolyse, und wir wissen, daß auch nach der Splenektomie Blutkörperchen zugrunde gehen, Galle gebildet wird usw., so kann dies nur durch die unwahrscheinliche Annahme erklärt werden, daß nun andere Organe, und zwar die resistierenden Teile des retikuloendothelialen Systems die Fähigkeit akquirieren, resistentere Erythrocyten zu vernichten, eine Erscheinung, die allein die weiterbestehende Blutmauserung erklären könnte, aber auch gleichzeitig unsere Vorstellung, nach welcher die Hämolyse Funktion der Resistenz ist, ad absurdum führt. Aus einer derartigen Überlegung würde die Überzeugung resultieren, daß die Resistenzverminderung mit der Hämolyse nichts zu tun hat. Wir müssen allerdings zugeben, daß es denkbar wäre, daß das gesamte retikuloendotheliale System vielleicht imstande ist, Erythrocyten von der Resistenz R_4—R_1 abzubauen, daß also auch nach Wegfall der Milz die weiter gebildeten Erythrocyten von der Resistenz R_4—R_2 vom Endothelsystem zerstört werden können. Wir müßten aber fordern, daß 1. nach der Splenektomie das Ausmaß der Gesamthämolyse einen geringeren Umfang erreicht und 2. daß die Splenektomie ceteris paribus zu einer Erythrämie führt. Daß das letztere von seltenen Ausnahmen abgesehen nicht der Fall ist, haben wir im vorigen Kapitel gezeigt. Ein Nichtauftreten derselben könnte höchstens durch die allerdings durch nichts bewiesene Annahme erklärt werden, daß der Wegfall der Milz regulierend, und zwar hemmend auf die Erythrocytenproduktion einwirkt. Zur Frage der verminderten Gallesekretion nach Splenektomie wollen wir später Stellung nehmen, aber hier schon vermerken, daß von einer direkten Abhängigkeit zwischen Erythrocytenresistenz und Gallenmenge gewiß nicht gesprochen werden kann, daß insbesondere beim Menschen nach der Splenektomie bei normaler und selbst gesteigerter Blutmauserung erhöhte Resistenzwerte der Erythrocyten gefunden werden können.

Bei Berücksichtigung der zweiten oben diskutierten Möglichkeit ergeben sich die gleichen Schwierigkeiten; ob es nun die Milzpassage der Erythrocyten

oder irgendeine Beeinflussung der zirkulierenden Erythrocyten durch die Milz ist, immer wird es unerklärlich bleiben, wieso nach der Splenektomie Erythrocyten noch zerstört werden können, wenn die Resistenzsteigerung des milzlosen, bzw. die niedere Resistenz beim milzhaltigen Individuum als Beweis für die hämolytische Funktion der Milz herangezogen werden soll.

Die dritte Möglichkeit endlich bedarf wieder eingehenderer Erörterung. Zu ihren Gunsten könnten wir anführen, daß wir nach der Splenektomie tatsächlich Anhaltspunkte für eine geänderte Knochenmarkstätigkeit besitzen, so daß wir vielleicht anzunehmen berechtigt sind, daß sich das Knochenmark, ganz allgemein gesagt, in einer Art Reizzustand befindet, welcher vielleicht zur Ausschwemmung jüngerer und deshalb widerstandsfähigerer Erythrocyten führt. Die früher besprochene Ausschwemmung von jollykörperchenhaltigen Erythrocyten erlaubt vielleicht mit einer gewissen Reserve eine derartige Schlußfolgerung. Die Annahme, daß die jüngeren Zellen die widerstandsfähigeren sind, daß in der Resistenzreihe die Minimumresistenz der geringeren Resistenz der alten, die Maximumresistenz der größeren Resistenz der jungen Zellen entspricht, findet durch eine Reihe von Beobachtungen, auf die hier nur kurz eingegangen werden soll, ihre Berechtigung. Ich habe seinerzeit auf die auch von anderen Autoren (Bauer und Aschner u. a.) hervorgehobene Tatsache hingewiesen, daß kernhaltige Erythrocyten resistenter sind, daß sich im Bodensatz der in der Hamburgerschen Resistenzreihe nahe der Maximumresistenz gelegenen Röhrchen mehr kernhaltige Erythrocyten finden als in den Röhrchen mit niedrigerer Kochsalzkonzentration und ich glaubte dies auch für die vitalfärbbaren Zellen wahrscheinlich zu machen; Bauer und Aschner meinten, auf biologischem Wege eine Differenzierung der jüngeren, resistenten und der älteren, weniger resistenten roten Blutkörperchen durchführen zu können, und auch Snapper u. a. haben diese Annahme geteilt. Hamburger meinte, man könne aus einer Resistenzkurve schließen, wieviel Prozent ältere (also der vitalen Hämolyse nahe) Körperchen und wieviel Prozent jüngere (also noch nicht hämolysierbare) Körperchen anwesend sind. Auf Grund des früher diskutierten zuerst von Hirschfeld erhobenen Befundes der Ausschwemmung jollykörperchenhaltiger Erythrocyten nach Splenektomie ist nun vielleicht die Vorstellung berechtigt, daß nach der Splenektomie neben jollykörperchentragenden, junge, wenn auch als solche morphologisch nicht charakterisierte, aber in ihrem Bau, speziell in ihrer Widerstandsfähigkeit gegen hämolytische Einflüsse stärkere Erythrocyten das Knochenmark verlassen. Die Steigerung nach Splenektomie fände damit eine Erklärung. Wenn das Knochenmark aber infolge der Splenektomie jüngere, also nach unserer obigen Vorstellung höher resistente Erythrocyten produziert, so steigt die Gesamtresistenz, im besonderen die Minimumresistenz wieder nur dann, wenn der restierende, erythrocytenzerstörende Apparat die Fähigkeit akquiriert, widerstandsfähigere Elemente aus der Zirkulation zu ziehen, wie dies auch tatsächlich der Fall ist. Wir kämen auch hier wieder zur paradoxen Schlußfolgerung, daß der Entfall der hämolytischen Funktion der Milz eine stärkere hämolytische Funktion dieses Restgewebes auslöst, soferne man die hämolytische Funktion eines Organes mit der Erythrocytenresistenz mißt, die das Organ eben noch zu überwinden imstande ist.

Aus diesen Überlegungen scheint uns hervorzugehen, daß man aus dem Befund der Resistenzsteigerung der Erythrocyten beim

normalen Menschen und normalen Tier nach Splenektomie eine hämolytische Funktion der Milz nicht ableiten kann.

Mit der allgemein gemachten, aber hypothetischen Annahme, daß die Milz dadurch hämolytisch wirke, daß sie die Erythrocytenresistenz herabsetzt, wäre allerdings die Tatsache, daß die Resistenz nach Splenektomie steigt, leicht verständlich gemacht.

Die Ablehnung der obigen Hypothese fordert dazu auf, die Resistenzsteigerung auf anderem Wege zu erklären. An diesbezüglichen Versuchen hat es nicht gefehlt. Pel, Pearce, Austin und Krumbhaar haben angenommen, daß die der Splenektomie folgende Anämie Ursache der Resistenzsteigerung sei. Daß die Erzeugung einer Anämie beim normalen Individuum zur Steigerung führen kann, auch meist dazu führt, ist experimentell vielfach erwiesen. Unter anderem haben Handovsky, Snapper, Itami und Pratt und Sattler nach Blutentnahmen am Kaninchen nach einer vorübergehenden Verminderung eine Zunahme der Resistenz gesehen, Viola und Jona haben gleiches beim Hund, Bauer und Aschner nach Aderlässen beim Menschen beobachtet. Die letztgenannten Autoren haben die Erklärung für die Resistenzsteigerung darin gesucht, daß der Aderlaß eine wesentliche Änderung der chemischen Blutzusammensetzung mit sich bringt, welche offenbar für die Änderung der Erythrocytenresistenz maßgebend sei. Es kommt nach ihrem Dafürhalten zu einem Einströmen einer eiweißarmen und salzreichen Gewebsflüssigkeit in das Blut und durch diese Verschiebung werden die schwächsten Erythrocyten dem Untergang preisgegeben, worauf die Ausschwemmung höher resistenter erfolgt. Diese Resistenzsteigerung nach künstlichen Anämien, bzw. nach Aderlaß ist aber nach unseren früheren Ausführungen mit jener nach Splenektomie gewiß nicht auf die gleiche Stufe zu stellen, da hier von einer regelmäßigen, der Splenektomie folgenden Anämie mit konsekutiver Ausschwemmung junger Elemente nicht gesprochen werden kann. Wir können die Anämie auch deshalb als ursächlichen Faktor nicht heranziehen, weil keiner der Autoren eine Beziehung der Resistenzänderung zum Grade der eventuellen durch die Entmilzung bedingten Anämie festgestellt hat, die Resistenzsteigerung die eventuelle Anämie lange überdauern kann und weil auch bei schweren Anämien Resistenzverminderungen angetroffen werden können. Diese drei Gegenargumente hat insbesondere Banti ins Treffen geführt. Port glaubte, daß die Ursache der Resistenzzunahme in der Verarmung der Erythrocyten an Eisen gelegen sei, gab aber zu, daß er seine Hypothese durch eine positive Grundlage nicht stützen könne. Wir müssen mit Pel sagen, daß uns der Grund der Resistenzsteigerung unbekannt ist, können nur hinzufügen, daß die Änderung der Erythrocyten nicht nur der Splenektomie zukommt, sondern daß auch experimentell eine gleichartige Änderung durch verschiedene Eingriffe erzielt werden kann. Hill demonstrierte die Resistenzsteigerung nach Arsenmedikation, Itami und Pratt konnten bei Kaninchen durch Injektion von salzsaurem Phenylhydrazin gelegentlich eine derart hohe Resistenz auslösen, daß sogar mit destilliertem Wasser die Auflösung nicht mehr erfolgte, ein Umstand, der als Beweis gegen die Ansicht gilt, daß Steigerung der Resistenz nicht darauf zurückzuführen ist, daß die weniger resistenten Blutkörper zerstört werden und nur die resistenteren zurückbleiben. Die Aderlaßanämie bedingt nach diesen Autoren übrigens beim Tier nur eine geringfügige Steigerung, es kommt zu einer außerordentlich hohen, wenn man gleichzeitig

lackfarbenes Blut intraperitoneal injiziert. Bei dieser Versuchsanordnung können sich die Stromabestandteile bis zum Zehnfachen vermehren; es kommt zu einer Pachydermie, welche das Wesen der gesteigerten Resistenz ausmachen soll. Nach diesen Autoren bestünde auch in allen Versuchen ein Parallelismus zwischen Vermehrung der Stromata und Steigerung der Resistenz. Bauer und Aschner schließlich zeigten, daß Tuberkulininjektionen zur Resistenzsteigerung führen. Auch Sattler fand nach Injektion körpereigenen Blutes eine Erhöhung, welche er auf eine Zunahme des Erythrocytengerüstes bezogen wissen will. Auf die Steigerung beim Icterus simplex sei kurz hingewiesen. Karsner und Pearce zeigten, daß milzhaltige Tiere, die eine einzige Injektion von hämolytischem Immunserum bekommen und vorübergehend eine Hämoglobinurie gezeigt hatten, eine erhöhte Resistenz aufweisen. Aus der menschlichen Pathologie kennen wir Resistenzsteigerungen beim Magencarcinom (Lang, Schmidtlechner). Leake, Chauncey und Guy behaupteten schließlich nach Verfütterung von getrocknetem rotem Mark und von Milz bereits innerhalb 24 bis 48 Stunden (!) eine Steigerung der Erythrocytenresistenz gesehen zu haben; die Erhöhung soll entweder vor oder gleichzeitig mit einem Anstieg der Erythrocytenzahl einhergehen. Bisciegle dagegen sah — dies sei nebenbei erwähnt — bei Hunden und Kaninchen eine Resistenzverminderung nach Injektion von Milzextrakten.

Es können also unter den verschiedensten Bedingungen Resistenzsteigerungen auftreten, ohne daß wir den genauen Weg kennen würden, auf welchem dieselben zustande kommen. Unter gewissen Bedingungen ist man auf Grund der Experimente vielleicht berechtigt anzunehmen, daß die Ausschwemmung der jüngeren Blutelemente das maßgebende Moment darstellt; es spricht aber auch vieles dafür, daß die in der Zirkulation befindlichen Erythrocyten wahrscheinlich durch Änderung der chemisch-physikalischen Blutzusammensetzung in ihrem Stromaufbau modifiziert werden, eine protoplasmatische Änderung erfahren. Kings Befund eines höheren Cholesteringehaltes der Erythrocyten splenektomierter Tiere könnte als diesbezüglicher Anhaltspunkt angeführt werden. Es muß schließlich besonders betont werden, daß keiner der Autoren, welche auf irgendeine Weise eine Resistenzsteigerung erhielten, von einer verminderten Hämolyse berichten.

Die Ursache für die Resistenzsteigerung nach Splenektomie ist somit mit Sicherheit nicht erklärt. Wir möchten uns aber, vor eine Entscheidung gestellt, am ehesten der Erklärung der Veränderung der Stromata der Erythrocyten infolge Änderung der chemisch-physikalischen Blutzusammensetzung anschließen, wobei wir nicht verkennen wollen, daß diese Erklärung sehr vielen Deutungen zugänglich ist, sich kaum auf konkrete wissenschaftliche Beweisgründe stützt und daher gewiß nicht exakt ist, so daß sie fast einem Ignoramus gleichkommt. Wir ziehen sie aber trotzdem der ausführlich diskutierten Möglichkeit, Resistenzsteigerung durch Wegfall der hämolytischen Milzfunktion vor, da wir glaubten, diese Erklärung widerlegen zu können. Es ist für unsere Frage übrigens auch nicht von wesentlicher Bedeutung, auf welchem Wege die Resistenzsteigerung zustande kommt; wenn auch der Nachweis geführt würde, daß die Milz die Resistenz herabsetzt, so bedeutet dies unserer Meinung nach — und das soll besonders unterstrichen werden — noch keinen Beweis für eine

hämolytische Tätigkeit der Milz, da es ja erst die Frage ist, ob die intravitale Hämolyse von der osmotischen Resistenz der Erythrocyten abhängt. Das Beispiel des hämolytischen Ikterus, bei welchem man in der Resistenzverminderung die Ursache der Hämolyse erblicken könnte, ist — wie wir später zeigen werden — nicht beweisend, da auch zu Zeiten der Besserung oder des Rückganges sämtlicher Symptome, selbst nach Splenektomie die Resistenz dauernd vermindert bleiben kann.

B. Die Resistenz der Milzvenenerythrocyten.

Wenn nach unseren obigen Ausführungen Hämolysieren oder Andauen der Erythrocyten gleichzusetzen ist mit Resistenzverminderung, wenn wenigstens die Hämolyse immer durch eine Resistenzverminderung eingeleitet wird oder dieser wenigstens parallel geht, so muß das Milzvenenblut eine geringere Resistenz aufweisen als das Blut der Milzarterie, bzw. einer peripheren Vene, falls die intravitale Hämolyse sich ausschließlich oder vornehmlich in der Milz abspielt. Die Feststellung einer verringerten Resistenz der Erythrocyten der Milzvene hätte für unsere Frage zweifellos eine weit größere Bedeutung als die der Resistenzsteigerung nach Splenektomie schon deshalb, weil hier der unmittelbare Zusammenhang zwischen Resistenzänderung und Milzpassage gegeben wäre. Wenn auch eine hämolytische Funktion der Milz mit dieser Tatsache noch keineswegs eindeutig bewiesen erschiene — daß der Erythrocyt mit geringerer Resistenz im Organismus leichter hämolysiert, müßte ja erst gezeigt werden —, so müßte diese Tatsache unter Hinblick auf die Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen bei hämolytischen Erkrankungen wohl mit größter Wahrscheinlichkeit im Sinne der Milzhämolyse gedeutet werden.

Da ich vor kurzem an anderer Stelle die einschlägige Literatur eingehend referiert habe, so sei hier nur folgendes resümiert. Die Mehrzahl der Untersucher, die Milzvenenblut mit peripherem Blut hinsichtlich der osmotischen Resistenz verglichen haben, fand eine Resistenzverminderung der Milzvenenerythrocyten (Banti, Barcroft, Bolt und Heeres, Dreisbach, Eppinger, Orahovats, Pugliese und Luzzatti, Rautmann, Strisower und Goldschmidt). Aubertin und Chabanier fanden, daß das Blut der Milzpulpa weniger resistent ist als das der peripheren Gefäße. Andere Autoren (Hammarsten, Gabbi, Charlier und Charlet) behaupteten eine Resistenzsteigerung der Milzvenenerythrocyten, andere schließlich (Frey und Rautmann, Krumbhaar und Musser) Resistenzgleichheit. Die Frage schien uns trotz der Majorität derer, die sich für eine Resistenzverminderung ausgesprochen hatten, zum Teil wegen zu wenig umfangreicher Versuchsreihen, zum Teil wegen verschiedener Untersuchungstechnik nicht entschieden, so daß wir sie seinerzeit in einer größeren Versuchsreihe nachprüften. Hinsichtlich der Details dieser Untersuchungen sei auf die einschlägige Arbeit verwiesen. Es konnte ein Resistenzunterschied zwischen den Erythrocyten der Milzvene und anderer Gefäßgebiete nicht festgestellt werden. Es sei hervorgehoben, daß hierbei nicht nur Maximum- und Minimumresistenz Berücksichtigung fand, sondern daß sämtliche Röhrchen der Resistenzreihen untereinander verglichen wurden. Dies ist aus folgender Überlegung von Bedeutung:

Es ist denkbar, daß die Milz imstande ist, das passierende Blut zum Teil auf eine Resistenz herabzudrücken, die sonst im Organismus überhaupt nicht gefunden

wird. Es würde sich dies im Versuch dadurch ausdrücken, daß das Milzvenenblut die niedrigste Minimumresistenz aufweist, daß sich beim Vergleich zwischen Minimumresistenz der Milzvene und der Peripherie Unterschiede ergeben (Eppinger, Bolt und Heeres u. a.). Ein derartiger Befund wäre deshalb von größtem Interesse, weil er den Beweis beinhalten würde, daß diese wenig resistenten Erythrocyten des Milzvenenblutes tatsächlich sofort zugrunde gehen, da sie ja während der Passage durch die Leber und den kleinen Kreislauf verschwinden, im großen Kreislauf nicht mehr angetroffen werden. Die Beziehung zur Hämolyse wäre recht eindeutig. Aber auch bei Gleichheit von Maximum- und Minimumresistenz wäre ein Resistenzunterschied zwischen Milzvenen- und -Arterien-, bzw. Körpervenenblut insoferne nicht ausgeschlossen, als die Milz zwar nicht die Fähigkeit hätte, eine niedrigere Minimumresistenz zu erzeugen, als in der allgemeinen Zirkulation durch das Altern der Erythrocyten an sich entsteht, daß sie aber durch ihren hämolytischen, resistenzvermindernden Einfluß eine große Anzahl der Erythrocyten nahe der Minimumresistenz brächte, ein Faktum, welches sich nicht in einer Änderung der Minimumresistenz, aber in einer Änderung der Resistenzkurve ausdrücken würde. Wie oben betont, in eigenen Versuchen wurden weder Unterschiede in der Maximum- und Minimumresistenz, noch im kurvenmäßigen Ablauf der Hämolyse in der Resistenzreihe beobachtet.

Die Differenz in den Versuchsresultaten der verschiedenen Autoren ist, sofern nicht Verschiedenheiten der Versuchstechnik vorliegen, nicht geklärt. Es gilt dies unter Hinblick auf die eigenen Experimente insbesondere von den Versuchen von Dreisbach, die unter den gleichen Kautelen an einem großen Versuchsmaterial gearbeitet hat, insbesondere auch die Narkosedauer berücksichtigt und die Vergleichsproben zwischen Milzvene- und Kontrollblut immer nach gleichlanger Narkoseeinwirkung entnommen hat. Es seien die Dreisbachschen Versuche hier nochmals besonders hervorgehoben und auch wieder zugegeben, daß beim Vorliegen derartiger mit der gleichen Versuchstechnik und am gleichen Versuchstier gewonnenen widersprechenden Resultate von einer definitiven Lösung der Frage für die Allgemeinheit wohl nicht gesprochen werden kann. Eine kritische Betrachtung wird aber immer subjektiven Charakter tragen und wenn ich heute die Gesamtheit dieser vergleichenden Resistenzuntersuchungen für oder gegen eine Milzhämolyse werten soll, so scheint es begreiflich, daß ich mich vornehmlich auf die eigenen Befunde stütze und daher auch diesen Resistenzversuchen eine entscheidende Bedeutung nicht beimessen, ihnen nicht einmal einen Wahrscheinlichkeitswert im positiven Sinne der gestellten Frage zuerkennen kann. Durch eine vor kurzem erschienene Arbeit von Frenckell scheint meine Auffassung übrigens eine Bestätigung erfahren zu haben. In Untersuchungen an Katzen und Katern konnte dieser Autor in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle einen Unterschied in der Resistenz der Erythrocyten im Blute der Vena lienalis und der peripheren Venen nicht feststellen. Die in 35—40% der Fälle beobachteten geringen Abweichungen sind nach seiner Meinung als Artefactum anzusehen, das infolge der Operationsbedingungen an der Milz schwer zu vermeiden sei.

Weder der Nachweis der Resistenzsteigerung der Erythrocyten nach Splenektomie, noch die Untersuchungen über die Resistenz der Milzvenenerythrocyten

können unsere Meinung nach als gelungene Beweise einer hämolytischen Milzfunktion betrachtet werden. Wenn v. Skramlik in einer zusammenfassenden Darstellung über die Physiologie der Milz zwar mit Recht zugibt, daß Untersuchungen, welche die Resistenz der Erythrocyten mit der Milztätigkeit in Zusammenhang bringen wollen, mit großer Vorsicht aufzunehmen seien, „da ja die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen bekanntlich von einer ganzen Anzahl von Faktoren abhängt, die man nicht immer völlig in der Gewalt hat", sich unter Berücksichtigung der bisnun vorliegenden Versuche über vergleichende Bestimmungen des Milzvenen- und -arterienblutes, besonders derer von Dreisbach und Bolt und Heeres, aber doch für die Milzhämolyse ausspricht, so geschieht letzteres meiner Meinung nach zu Unrecht. Wenn eine Resistenzverminderung im Milzvenenblut mit Sicherheit festgestellt wäre, so wäre dies allerdings ein Argument für die Hypothese, daß die Milz die Erythrocyten verändere, „andaue", ohne daß aber auch mit Sicherheit damit etwas über den hämolytischen Vorgang gesagt wäre. Daß die Resistenzverminderung die Einleitung der Hämolyse darstellt, müßte, wie schon betont, erst bewiesen werden. Wir sind mit Hueck einer Meinung, daß wir über die „Resistenzkräfte" eine klare Erkenntnis nicht besitzen, „so daß es von vornherein mißlich ist, solche Unbekannte in Rechnung zu stellen".

Anhangsweise muß zu sämtlichen Resistenzversuchen noch auf folgendes hingewiesen werden, worauf seinerzeit Bolt und Heeres aufmerksam gemacht haben. Wenn man innerhalb der Maximum- und Minimumresistenz Bestimmungen der relativen Menge von Blutkörperchen verschiedener Resistenzgrade zu machen wünscht, so ist die von allen Untersuchern angewandte Technik mit abfallenden Kochsalzkonzentrationen nicht ganz korrekt, da Brinkmann und van Dam gezeigt haben, daß Kochsalz an sich einen lyotropen Effekt auf die roten Blutkörperchen hat und weil bei dieser Hämolyse Calciumionen frei werden, welche die Resistenz der noch nicht aufgelösten Blutkörperchen wieder vergrößert. Um also von der Calciumwirkung unabhängige Reihen zu bekommen, muß mit einer physiologischen äquilibrierten Salzlösung mit suffizientem Puffersystem gearbeitet werden, in welchem die Calciumionenkonzentration unabhängig von der totalen Calciummenge konstant ist. Bolt und Heeres haben mit dieser Methode vergleichende Untersuchungen an Milzvene und peripherer Vene gemacht und auch Unterschiede im Sinne der Resistenzverminderung der Erythrocyten im ersteren gefunden. Da diese Befunde aber an totem Material vorgenommen wurden, so möchte ich mit Dreisbach ihre Verwertbarkeit anzweifeln. Die Versuche wären unter entsprechenden Kautelen zu wiederholen und könnten vielleicht tatsächlich eine Resistenzverminderung der Milzvenenerythrocyten aufdecken, die mit der gewöhnlichen Kochsalzmethode verborgen bleibt.

Anhang.

a) Die Resistenz der Milzvenenerythrocyten bei der Vergiftung mit Toluylendiamin und hämolytischen Immunserum.

Gewisse Blutgifte wie das Toluylendiamin wirken beim splenektomierten Tier schwächer als beim milzhaltigen. Das Toluylendiamin vermindert die Resistenz der Erythrocyten. Es ist denkbar, daß zwischen diesen beiden Tatsachen insofern ein Zusammenhang besteht, als das Toluylendiamin unter

der Mithilfe der Milz die Resistenzherabsetzung bewirkt und dadurch zum blutauflösenden Gift wird. Es könnten also auch diese Tatsachen die Ansicht stützen, daß die Milz zumal unter dem Einflusse dieses Blutgiftes die Resistenz der Erythrocyten stark herabsetzt und dadurch zur Hämolyse mit ihren Folgen (Ikterus usw.) führt. Wir wollen aus diesem Fragenkomplex in diesem Kapitel nur auf die Frage eingehen, ob die obigen Überlegungen durch Untersuchungen der Resistenz des Milzvenenblutes beim vergifteten Tier eine gesicherte Basis gefunden haben. In eigenen Untersuchungen wurde seinerzeit gezeigt, daß auch dieser Weg, eine hämolytische Milzfunktion zu beweisen, nicht gangbar ist. Auch bei akut mit Toluylendiamin vergifteten Hunden, bei welchen bereits eine schwere Hämolyse besteht, läßt sich eine Resistenzverminderung der Milzvenenerythrocyten nicht feststellen. Ebenso wenig konnte die Behauptung Bantis, daß bei Hunden, welchen hämolytisches Immunserum injiziert worden war, die Milzvenenerythrocyten bedeutend weniger resistent seien als die der Peripherie, bei einer Nachprüfung, allerdings nur in einem Versuch, bestätigt werden; es wurden gleiche Werte erhalten. Auch unter der Einwirkung von hämolytischen Giften, von welchen angenommen werden kann, daß sie durch die Vermittlung der Milz wirksam sind, kann also die supponierte hämolytische Funktion der Milz durch den Nachweis einer niedrigeren Resistenz der Milzvenenerythrocyten nicht begründet werden.

b) Die Änderung der Hämoglobinresistenz nach der Splenektomie.

Es sollen ferner auch noch die Untersuchungen von Braun und Bischoff über die Hämoglobinresistenz splenektomierter Tiere kurz erwähnt werden. Die genannten Autoren fanden bei 15 entmilzten Ratten regelmäßig eine Erhöhung der Hämoglobinresistenz; sie scheint anzusteigen, je länger die Entmilzung zurückliegt, um nach einer gewissen Zeit wieder zur Norm zurückzukehren. Die Beziehung zwischen Milz und Hämoglobinresistenz versuchten die genannten Untersucher auch noch damit zu bekräftigen, daß sie bei drei kastrierten Tieren ebenfalls eine erhöhte Hämoglobinresistenz feststellten, welche durch die der Kastration folgenden, starken Milzverkleinerung ihre Erklärung finden sollte. Die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Milz und Genitale, Verkleinerung, Atrophie der Genitaldrüsen nach Entmilzung steht hier nicht zur Diskussion. Wir möchten nur glauben, daß kein zwingender Grund vorliegt, die Resistenzsteigerung des Hämoglobins als eine Eigenschaft der Erythrocyten aufzufassen, welche irgend etwas mit der Blutmauserung zu tun hat; diese Hämoglobinresistenzsteigerung kann (analog unserer früheren Auffassung hinsichtlich der Steigerung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten) eine Veränderung des Hämoglobins in chemisch-physikalischer Hinsicht bedeuten, die mit der Hämolysierbarkeit der Erythrocyten in keinem Zusammenhang steht. Ob die Steigerung der Hämoglobinresistenz und die Steigerung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten parallel gehen, ist aus der oben zitierten Arbeit nicht ersichtlich.

c) Die Reversion der Hämolyse im Milzvenenblut.

Mit wenigen Worten soll im folgenden auf die Möglichkeit einer Beziehung der Milz zur Reversion der Hämolyse, d. h. zum Phänomen der Rückkehr eines

Teiles des nach der Wasserhämolyse frei in Lösung gegangenen Hämoglobins an die Blutkörperchenstromen verwiesen werden, da es nicht ausgeschlossen erscheint, daß mit diesem Phänomen gewisse Erscheinungen der Blutmauserung ihre Erklärung finden könnten. Hinsichtlich des Wesens der Reversion der Hämolyse sei auf die eingehenden Arbeiten von Starlinger verwiesen. Da im Eprouvettenversuch gezeigt werden kann, daß die durch ein hypotonisches Medium bedingte Trennung von Stroma und Hämoglobin wenigstens zum Teil reversibel ist, könnte daran gedacht werden, daß die Bindung zwischen Stroma und Hämoglobin eine relativ lockere ist und daß die Erythrocyten daher auch intravasal oder selbst im Gewebe, z. B. der Milz Hämoglobin abzugeben vermögen, ohne hierbei zugrunde zu gehen. Der Reversionswert, welcher das wieder zu dem Stroma zurückgebrachte, in Lösung gewesene Hämoglobin in Perzent des gelösten Hämoglobins angibt, ist bei bestimmten pathologischen Zuständen herabgesetzt, speziell bei der perniziösen Anämie (Starlinger und Strasser), eine Tatsache, die vielleicht darauf hinweist, daß niedrige Reversionswerte eine höhere Labilität, ein geringeres Fixierungsvermögen des Hämoglobins an die Stromen und daher vielleicht ein die Hämolyse förderndes Moment anzeigt. Es ist daran zu denken, daß sich die Andauung der Erythrocyten nach der Milzpassage in einem niedrigen Reversionswert manifestieren könnte. Dies war der Grund, warum seinerzeit in gemeinsamen Untersuchungen mit Starlinger die reversible Hämolyse in verschiedenen Gefäßgebieten, im besonderen auch der Milz untersucht wurde. Das Studium der Frage war dadurch erschwert, daß sich alsbald herausstellte, daß Operation und Äthernarkose als solche die Reversion in dem Sinne beeinflußt, daß es zu Beginn des Eingriffes erst zu einem typischen Abfall mit nachherigem Wiederanstieg der Reversion kommt. Der Abfall kann mehr als $^2/_3$ des Ausgangswertes betragen, der Anstieg scheint diesen nicht wieder zu erreichen und überschreitet ihn nach Aussetzen der Narkose nicht wesentlich. Das Reversionsminimum scheint zwischen 40 und 80 Minuten nach Beginn der Narkose zur Ausbildung zu kommen, der Ausgangswert wird nach etwa 100 Minuten wieder erreicht. Wegen dieses regelmäßig zu beobachtenden kurvenmäßigen Verlaufes der Reversionswerte war es notwendig, das Blut der Milz und anderer Gefäßgebiete während der Dauer der Narkose fortlaufend zu untersuchen und die Kurven der verschiedenen Blutarten zu verfolgen. Es ergab sich hierbei, daß die Reversionskurve des Milzblutes sowohl beträchtlich höher als auch beträchtlich tiefer verlaufen kann als die anderer Gefäßgebiete, daß Gesetzmäßigkeiten in Betreff des Verhaltens der Reversionswerte der verschiedenen Gefäßgebiete, speziell der Milz mit Sicherheit nicht festgestellt werden. Beim Toluylendiamin vergifteten Hund, bei welchem im Milzvenenblut entsprechend der supponierten hämolytischen Milzfunktion besonders deutliche Ausschläge zu erwarten gewesen wären, wurden gleichartige Resistenzkurven erhalten. Es läßt sich daher zusammenfassend sagen, daß auch das Studium der Reversion der Hämolyse keinen Anhaltspunkt dafür gibt, daß die Bindung zwischen Stromen und Hämoglobin im Milzvenenblut lockerer sei als in anderen Gefäßbezirken. Es soll hier nochmals ausdrücklich festgestellt werden, daß die Zahl der seinerzeitigen Versuche eine relativ geringe war, da die Untersuchungen aus äußeren Gründen abgebrochen werden mußten, und daß erst eine Nachprüfung ein definitives Urteil über diese Verhältnisse gestatten wird. Es

soll aber jetzt schon hervorgehoben werden, daß auch bei positivem Ausfall der Versuche im Sinne einer Verminderung des Reversionswertes der Milzvenenerythrocyten der Beweis einer unmittelbaren Beziehung zwischen Reversionswert und Hämolysierbarkeit des Erythrocyten im Sinne eines leichteren Zugrundegehens derselben erbracht werden müßte.

d) Das Vorkommen von gelöstem Hämoglobin in der Milzvene.

Diese Frage können wir mit wenigen Worten erledigen, da sie heute nach allgemeiner Meinung (Furno u. a.) entgegen vereinzelten gegenteiligen Behauptungen als im negativen Sinne beantwortet zu betrachten ist. Hijmans v. d. Bergh nimmt in der Milzvene, ebenso wie in allen anderen Gefäßgebieten, gleiche Spuren von freiem Hämoglobin an; das Milzvenenblut ist seiner Meinung nach gegen die leichtesten mechanischen Beleidigungen nur viel empfindlicher als anderes Blut. Bei vorsichtiger Blutentnahme wurde in eigenen Untersuchungen in der Milzvene freies Hämoglobin nicht gefunden.

4. Die Frage der Milzhämolysine.

Ein weiteres Argument, eine hämolytische Fähigkeit der Milz zu erweisen, wäre im Nachweis eines erythrolytischen Stoffes in der Milz oder im Milzvenenblut gegeben. Das Fehlen eines derartigen Stoffes an sich würde die hämolytische Funktion der Milz nicht ablehnen lassen, da ja auch uns unbekannte, nicht demonstrierbare protoplasmatische Kräfte die Erythrocytenauflösung bewerkstelligen könnten. Wird ein Hämolysin in Betracht gezogen, so könnte es sich entweder um ein komplexes Hämolysin von Amboceptorcharakter oder aber um ein chemisches fermentartiges Agens irgendwelcher Art handeln. Im ersten Fall müßten wir uns unter dem Hämolysin des Normalindividuums einen Körper nach Art der Normalamboceptoren vorstellen, der von irgendwelchen Zellen, vermutlich dem retikuloendothelialen Apparat an die Zirkulation abgegeben wird (Shibayama). Daß derartige, durch Erhitzen auf 56° inaktivierbare, nach Komplementzusatz wieder aktivierte Hämolysine in der Milz nicht entstehen, wird fast allgemein angenommen. Hämolysine der zweiten Art dagegen wurden von vielen Autoren behauptet; sie spielen in der ausländischen, insbesondere französischen Literatur eine große Rolle.

Metschnikoff vermutete in Extrakten von Organen, in welchen Erythrophagocytosen gefunden werden, eine gegen die Erythrocyten gerichtete digestive Kraft und konnte auch tatsächlich nachweisen, daß Extrakte aus Lymphdrüsen und in geringerem Maße aus der Milz von Meerschweinchen Gansbluterythrocyten aufzulösen imstande seien. Sein Schüler Tarassewitsch verfolgte das Problem weiter und kam zur Überzeugung, daß die hämolytische Komponente dieser Organextrakte mit den echten Hämolysinen verwandt sei. Diese Annahme wurde von Korschun und Morgenroth in einwandfreier Weise durch den Nachweis widerlegt, daß diese Extrakte koktostabil, in Alkohol löslich, nicht komplex und unfähig sind, Antikörperbildung auszulösen. Die Immunhämolysine sind von diesen hämolytisch wirkenden Substanzen, die sie den autolytischen Substanzen verschiedener Organe Conradis gleichsetzen, von Grund aus verschieden. Donath und Landsteiner haben sich

dieser Auffassung durchaus angeschlossen. Die beiden Untersucher zogen auch die Milz in den Kreis ihrer Untersuchungen; von Milzhämolysinen im obigen Sinne wurde aber nicht gesprochen, da man experimentell zeigen konnte, daß in den verschiedenen Organen, wie Lymphdrüse, Niere, Lunge usw., derartige autolytische Substanzen entstünden. Nach Ebnöther vermag der an sich hämolytisch nicht wirksame Milzextrakt die von diesem Autor festgestellte hämolytische Fähigkeit des Leberextraktes zu steigern.

Während die deutsche Literatur die Frage im ablehnenden Sinne entschieden hatte, entspann sich in der ausländischen, speziell französischen Literatur ein heftiger Streit für und gegen die Existenz der Milzhämolysine, welcher wenigstens nach der jüngsten zusammenfassenden Darstellung über die Milzphysiologie durch den Pariser Physiologen Binet noch nicht als entschieden betrachtet werden kann. Nolf hatte am französischen Internisten-Kongreß 1911 mitgeteilt, daß in Milzextrakten ein nicht komplexes Hämolysin mit Regelmäßigkeit nachgewiesen werden könne, ein Befund, der von Gilbert, Chabrol und Bénard im wesentlichen bestätigt wurde, wenn diese Autoren auch nicht regelmäßig positive Resultate erhielten. Iscovesco und Zacchiri fanden in Versuchen mit Pferdemilzen nur sehr geringe Ausschläge. Auf die Einzelheiten des Streites, insbesondere gegenüber Achard, Foix und Salin, ob es sich hier wenigstens vorzugsweise um Hetero- oder Autohämolysine handle, soll nicht eingegangen, nur hervorgehoben werden, daß französischerseits Achard und seine Mitarbeiter den Befund damit wesentlich eingeschränkt haben — sie hatten ihn ursprünglich vollständig abgelehnt —, daß bakterielle Wirkungen der Extrakte sicherlich eine große Rolle spielen, und daß insbesondere Widal, Abrami und Brulé die Anschauung von Nolf und seinen Anhängern in dezidierter Form ablehnten, indem sie folgendes zeigten: Ganz frische Extrakte geben keine Hämolyse, bei Verwendung alter sieht man gelegentlich eine solche; diese ist bald proportional, bald aber umgekehrt proportional der Extraktkonzentration, der Extrakt kann auf 80° erhitzt werden, ohne seine Wirkung zu verlieren. Auf Grund dieser Tatsachen vertreten die Autoren die Anschauung, daß die gelegentlich beobachtete hämolytische Wirkung der Milzauszüge, die erst mit dem Altern derselben auftritt, nicht auf ein Milzhämolysin bezogen werden könne, daß es sich bei diesen wirksamen Substanzen der Extrakte scheinbar um Produkte der Autolyse handle und es daher unmöglich erlaubt sei, aus derartigen experimentellen Befunden auf eine vitale hämolytische Funktion der Milz zu schließen. Der Lungenextrakt enthält übrigens nach Nolf fast ebenso wirksame Hämolysine wie der Milzextrakt. Banti und Furno haben zwar nicht regelmäßig, aber doch zumeist schwache hämolytische Eigenschaften von Milzextrakten gesehen, welche beim Stehenlassen auf Eis nach 24—48 Stunden wesentlich zunahmen; sie hielten das hämolytische Agens für ein Cytohämolysin, welches normalerweise in der Milz vorkommt und unter der Einwirkung hämolytischer Agentien an Menge wesentlich zunimmt. Krumbhaar und Musser haben bei Verwendung frischer Extrakte negative Resultate erhalten; geringgradige von ihnen beobachtete hämolytische Eigenschaften mancher Milzextrakte fallen nicht in die Wagschale, da diese auch mit Extrakten von Leber und Niere erzielt wurden. In jüngster Zeit haben Ssacharoff und Suboff versucht, in der Spülflüssigkeit der überlebenden Milz eine erythrolytische Substanz zu finden, doch ohne Erfolg.

Es sollen hier auch kurz Versuche erwähnt werden, in welchen im Tierexperiment die Beeinflussung des Blutbildes durch Injektion von Milzextrakten studiert wurde. Wir sind nicht berechtigt, aus hier beobachteten Erythrocytenverminderungen auf Hämolysine im obigen Sinne zu schließen, die Versuche erscheinen aber in diesem Zusammenhang interessant. Eddy berichtet über einschlägige Experimente. Nach Injektion verschiedener Milzpräparate sah dieser eine Verminderung der Erythrocytenzahl, die bei Verwendung von Extrakten aus anderen Organen ausblieb. Er erschloß aus seinen Experimenten die Anwesenheit eines spezifischen Agens in der Milz, welches die Erythrocytenzahl herabdrückt, und meinte, daß dasselbe entweder die hämopoetische Knochenmarkstätigkeit hemmt oder zu einem vorübergehenden Entzug roter Blutkörperchen aus der Zirkulation führt. Der ersten dieser beiden Möglichkeiten, ebenso wie der Ansicht Eddys, daß seine Versuche ein Argument für eine innere Sekretion der Milz seien, stehen wir um so skeptischer gegenüber, als die Erythrocytenzahl in seinen Versuchen bereits nach einer Stunde abfällt und sich bei weiteren Injektionen über die Norm erhebt. Erythrocytenverschiebungen im Sinne von Barcroft sind uns viel wahrscheinlicher. Eddy berichtet später gemeinsam mit Down über Versuche, in welchen nach der Milzextraktinjektion eine Resistenzsteigerung der Erythrocyten beobachtet wurde. Daß diese unserer Meinung nach unspezifischer Natur ist, geht aus unseren früheren Ausführungen über Ursachen der Resistenzsteigerung wohl eindeutig hervor. Ohara konnte übrigens nach Injektion von Milzextrakten eine Veränderung der Erythrocytenzahlen nicht feststellen. Die Behauptung von Kokas, daß sowohl Milz- als auch Knochenmarksextrakte zu gleicher Zeit eine hämolytische und hämopoetische Wirkung hätten, daß es bei gleichzeitiger Injektion von beiden Extrakten zu einer Hemmung der hämolytischen Wirkung, ja sogar zu einer Hämopoese komme, vermag die Klarstellung unseres Problems in keiner Weise zu fördern. Endlich hat Bisceglie vor kurzem Milzextrakte nach der Methode von Dodd und Dickens, welche diese Autoren zur Gewinnung des Insulins angegeben hatten, gewonnen, mit welchem er in Versuchen an Kaninchen und Hunden nach subcutaner Injektion eine Verminderung der Erythrocytenzahl, des Hämoglobins und der osmotischen Resistenz erzielen konnte. Zytologisch wurde eine leichte Anisocytose und Poikilocytose nachgewiesen. Die Extrakte sind nicht artspezifisch, sind thermostabil und wirken auch in vitro. Ohara sah nach Injektion von Milzextrakten dagegen nur einen Anstieg der Leukocytenzahlen, die Zahl der Erythrocyten blieb unverändert.

Die obige kurze Literaturübersicht soll zeigen, wie umstritten das Vorkommen der Hämolysine der Normalmilz ist. Die vereinzelt mitgeteilten Befunde über Hämolysine bei der perniziösen Anämie scheinen nicht beweisend zu sein (Robertson). Eppinger hält die Existenz einer größeren Menge von Substanz, welche ähnlich wie ein Hämolysin in vitro wirken sollte, für unwahrscheinlich. Unserer Meinung nach sind die Einwände gegen die Milzlysine derart schwerwiegender Natur, daß sie vorläufig ernstlich nicht in Rechnung gezogen werden können und daß zumindest die Behauptung erlaubt ist, daß beweisendes Material in dieser Richtung nicht vorliegt.

Damit soll die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems, im besonderen der Milz für die Bildung hämolytischer Amboceptoren nicht geleugnet werden.

Durch fortgesetzte Injektionen artfremder Erythrocyten werden neben anderen Immunkörpern Hämolysine gebildet, deren Entstehungsort das Retikuloendothelsystem sein dürfte (Russ und Kirschner u. a.). Die Hämolyse, die sich nach Reinjektion im sensibilisierten Tier, durch Amboceptorwirkung abspielt, unterscheidet sich aber prinzipiell von den hämolytischen Vorgängen im Normalorganismus, was sich nach Siegmund schon darin dokumentiert, daß die fremden Blutkörperchen nach der ersten Injektion fast ausnahmslos intracellulär (Leber-, Milz-, Knochenmark-, Retikuloendothelzellen) zugrunde gehen, während sich die Immunhämolyse im sensibilisierten Tier vornehmlich extracellulär vollzieht. Bieling und Isaak haben gezeigt, daß neben der Vollfunktion des Retikuloendothelsystems das Vorhandensein der Milz dann notwendig ist, wenn der Körper ein hämolytisches Gift „vom Typus der Hämolysine produzieren" muß. Da die genannten Autoren ihre Schlußfolgerungen aus hämolytischen Immunversuchen ziehen, so müssen hier offenbar Immunhämolysine gemeint sein und es ist daher auch berechtigt, wenn die genannten Autoren in diesem Zusammenhang die paroxysmale Hämoglobinurie anführen. Ihre Überlegungen sind unserer Meinung nach aber auf den hämolytischen Ikterus nicht übertragbar.

5. Milz und Gallenfarbstoffbildung.

Die Frage der hämolytischen Funktion der Milz ist mit dem Problem der Gallenfarbstoffbildung eng verknüpft, da ja die hämolysierenden Organe das Material der Galleproduktion liefern und sich eine Milzhämolyse daher in der Gallebildung auswirken müßte. Wir müssen der Frage um so mehr nähertreten, als in den letzten Jahren die hämolytische Tätigkeit der Milz bei mit Pleiochromie und Ikterus einhergehenden Zustandsbildern in den Mittelpunkt des krankhaften Geschehens gestellt, eine primäre hämolytische, die physiologischen Grenzen übersteigende Mehrleistung der Milz als pathogenetischer Ausgangspunkt des Leidens angesehen wurde. Wir begegnen damit neuerlich dem Problem der aktiven und passiven Hämolyse, denn es ergibt sich neuerlich die Frage: Ist, soferne die Milz an der Galleproduktion überhaupt teilhat, ihre Rolle nur eine mittelbare, greift sie nur irgendwie sekundär in den Umwandlungsprozeß von intakten Erythrocyten zum Bilirubin ein oder steht sie der Galleproduktion in dem Sinne vor, daß durch die Aktivität ihrer Zellen jener hämolytische Prozeß eingeleitet oder vielleicht auch weiter durchgeführt wird, der schließlich zur Bilirubinentstehung führt?

Ob die Milz für die Gallenfarbstoffbildung überhaupt in Betracht kommt, ist ein Detailproblem der Frage nach der Entstehung des Gallenfarbstoffes und nach den Stätten seiner Produktion, ein Detailproblem der extrahepatischen Bilirubinbildung. Wir wollen auf diesen Gegenstand als nicht ganz zum Thema gehörig nur kursorisch, soweit es das Problem der Milzhämolyse zu klären vermag, eingehen, ohne Anspruch auf erschöpfende Darstellung zu erheben. Wir übergehen vorläufig die älteren Literaturangaben, die bereits eindeutig eine Gallefarbstoffbildung in Hämatomen (Virchow) usw. beweisen, und wollen feststellen, daß sämtliche Untersucher, die sich in neuester Zeit in Experimenten am leberlosen Hunde mit diesem Problem beschäftigt haben, zur einmütigen Überzeugung gekommen sind, daß Gallenfarbstoff auch ohne Mitbeteiligung

der Leber gebildet werden kann (Mann und seine Mitarbeiter Magath, Sheard, Bollmann und Baldes, Bickel, Makino, Rosenthal, Melchior und Licht). Unter diesen Autoren finden sich gegensätzliche Anschauungen nur insoferne, als die extrahepatische Gallenfarbstoffbildung von der einen Gruppe derselben als akzessorisch betrachtet wird, während die andere sie als den wichtigsten Faktor der Gesamtproduktion erachtet. Was das quantitative Verhältnis zwischen der Menge des extra- und intrahepatisch gebildeten Gallenfarbstoffs anlangt, so scheinen die Versuche von Rosenthal, Melchior und Licht die überzeugendsten und beweiskräftigsten zu sein. Nachdem diese Autoren vorher gezeigt hatten, daß die einfache Leberexstirpation nur zu einem sehr langsamen Anstieg des Bilirubinspiegels im Blut auf ein auch nach vielstündigen Versuchen nur sehr geringes Maximum führt, konnten sie in Experimenten mit Toluylendiaminvergiftung am leberlosen Hund einerseits augenfällig demonstrieren, daß sich der Bilirubinspiegel beim entleberten Hund trotz der Vergiftung im Gegensatz zum Kontrolltier nicht hob, und andererseits zeigen, daß der Bilirubingehalt des Blutes bei einem Hunde, welcher nach Toluylendiaminvergiftung einen hohen Bilirubinspiegel im Blut aufwies, zugleich mit der Leberexstirpation rapid abfiel. Bei Verwendung von Phenylhydrazin fielen die Versuche gleichsinnig aus. Auf die Einwände von Eppinger und Aschoff gegen diese Versuchsanordnung und auf ihre unserer Meinung nach gelungene Widerlegung durch die genannten Autoren wollen wir nicht eingehen. In jüngster Zeit berichten schließlich Rosenthal und seine Mitarbeiter über Versuche, in welchen entleberten Hunden Lackblut injiziert wurde und in welchen die hierbei gefundenen Bilirubinwerte mit den Werten verglichen wurden, die nicht entleberte Hunde unter gleichen Bedingungen aufwiesen. Mann hatte zwar den Grundversuch bereits durchgeführt und gezeigt, daß der Gallenfarbstoffgehalt des entleberten Hundes, bei dem der Ductus choledochus unterbunden war, 19 Stunden nach Lackblutinjektion auf drei Einheiten ansteigen kann, doch es fehlt in seinen Versuchen das Kontrolltier. Melchior und seine Mitarbeiter fanden nun bei den leberhaltigen ebenso vorbehandelten Hunden in allen Stadien des Experimentes ein Mehrfaches des Bilirubinwertes als beim entleberten Hund, woraus sie den Schluß zogen, daß auch bei Entstehung dieses Hämoglobinikterus die Leber als bilirubinbildendes Organ in hervorragender Weise beteiligt ist. Freilich ist hiermit die Frage, ob die Leber- oder die Kupfferzelle das maßgebende Element darstellt, nicht entschieden.

Für uns erscheint vorläufig nur die eine Feststellung von größter Bedeutung, daß sich sämtliche Autoren hinsichtlich der Existenz einer extra- und intrahepatischen Bilirubinbildung einig sind, daß die Meinungen nur hinsichtlich des quantitativen Verhältnisses der beiden Farbstoffquellen auseinander gehen. Wollen wir nur die Beziehungen der Milz zur Gallenfarbstoffbildung erörtern, so müssen wir einerseits ihren Einfluß auf die intrahepatische und andererseits auf die extrahepatische Bildung in Betracht ziehen. Was die letztere betrifft, so wird sie von fast allen Autoren in das retikuloendotheliale System verlegt; da die Milz als einer der wichtigsten Repräsentanten desselben betrachtet werden muß, so erscheint die Möglichkeit einer engen und ausschlaggebenden Beziehung der Milz zur extrahepatischen Galleproduktion gegeben.

A. Der Einfluß der Milz auf die intrahepatische Gallenfarbstoffproduktion.

Den unmittelbaren Einfluß der Milz auf die hepatische Gallebildung glaubte Pugliese und vor ihm schon Lieutaud an Gallefistelhunden bewiesen zu haben. Er studierte die an der Gallenfistel abfließende Gallenfarbstoffmenge vor und nach der Entmilzung und fand eine wesentliche Abnahme, fast auf die Hälfte nach dem Eingriff. Charrin und Moussou wiederholten die Versuche, stellten fest, daß eine Kontrolloperation (Netzresektion) an der Gallenmenge nichts ändere, daß die Galle an Wasser, Trockensubstanz, Mineralstoffen und organischen Substanzen gemessen, in der Tagesmenge wesentlich abnehme. Sie führten die Versuche sowohl an Hunden als auch an Schweinen und Kaninchen durch, konnte bei den letzteren zwar nicht so deutliche, aber immerhin gleichsinnige, Ausschläge feststellen. Die Autoren glaubten, daß die hämolytische Funktion der Milz durch ihre Versuche erwiesen sei, daß sie ein Organ darstelle, welches Hämoglobin, Eiweißkörper, Salze und Eisen der Leber in aufgeschlossener Form zuführe. Es ist allerdings einzuwenden, daß Charrin und Moussou sich mit der Bestimmung der organischen Substanzen begnügten, Gallenfarbstoffbestimmungen nicht durchführten und daß sich nach ihren Protokollen schon beim Normalhund vor der Splenektomie recht große Schwankungen in den einzelnen Elementen der Gallefistelgalle bemerkbar machen. Gauckler erhielt beim Meerschweinchen analoge Resultate. Medak und Pribram hingegen, die beim Menschen auf Grund von spektrophotometrischen Gallefarbstoffbestimmungen im Duodenalsaft feststellten, daß die Splenektomie bei Zuständen mit gesteigertem Zerfall der Erythrocyten die erhöhte Farbstoffausscheidung zur Norm herabdrücke, betonen ohne ausführlichere Protokolle bekannt zu geben, daß dieser Einfluß der Milz auf die Gallefarbstoffausscheidung sich bei Gallefisteltieren nicht nachweisen lasse. Ebenso leugneten Paulescu, ferner auch Pearce, schließlich Whipple und Hooper einen Einfluß der Splenektomie auf die Gallesekretion.

Aus diesen älteren Literaturangaben gewinnt man jedenfalls den Eindruck, daß Puglieses ursprüngliche Entdeckung zwar von einer Reihe von Autoren bestätigt, von anderen aber abgelehnt wurde. Loesch, Witts und Zimmermann haben in letzter Zeit bei splenektomierten Hunden kurz nach dem Eingriff gleichzeitig mit der von ihnen behaupteten Anämie sogar Symptome gesteigerter Galleausscheidung geglaubt nachweisen zu können. Dagegen haben Simnici und Popesco beim Menschen nach Milzruptur im Duodenalsaft ungefähr $^1/_6$ des normalen Bilirubinwertes gefunden, der nach 3 Monaten wieder zur Norm anstieg. Allerdings haften Duodenalsaftuntersuchungen der Galle große Fehlerquellen an. Die verläßlichsten Angaben verdanken wir zweifellos den modernen Arbeiten von Eppinger und Goto, doch es scheint, daß auch durch ihre Befunde die Frage nicht endgültig entschieden werden kann.

Goto hat zwar konstante Befunde in dem Sinne erhalten, daß die Gallenfarbstoffmenge, die bei vier normalen Hunden zwischen 0,0618 und 0,0678 mg Tagesmenge schwankte, nach der Splenektomie regelmäßig niedrigere Werte zeigte, daß auch bei künstlich gesteigerter Hämolyse bei milzhaltigen und entmilzten Tieren prinzipiell gleiche Resultate erzielt wurden, doch war — abgesehen von der Frage, die Goto selbst aufwirft und unbeantwortet läßt, ob in seinen Versuchen nicht auch die Anämie der Versuchstiere mit in Rechnung

gesetzt werden müßte — die ganze Anlage seiner Versuche eine derartige, daß sie unserer Meinung nach sichere Schlüsse nicht zulassen. Goto bestimmte nämlich, nach Anlegung der Gallefistel, die Farbstoffmengen in einer Vorversuchsperiode A, vergiftete dann die Hunde mit Toluylendiamin, untersuchte nun während einer Versuchsperiode B, splenektomierte nun und untersuchte nach Abklingen des Ikterus während einer Versuchsperiode C und endlich nach einer neuerlichen Toluylendiaminvergiftung in einer Versuchsperiode D. Er verglich die Farbstoffmengen aus der Periode A und C, aus der Periode B und D. Daß sich hier differente Werte, und zwar zu Ungunsten von C und D ergeben, kann nicht verwundern, da wir ja wissen, daß das Toluylendiamin ein Gift ist, welches nach einmaliger Verabreichung nur in immer höheren Dosen den gleichen Effekt erzielt, so daß z. B. in der Periode D kleinere Gallenmengen erwartet werden müssen als während der Periode B. Auch die Periode A und C ist unserer Meinung nach nicht vergleichbar, da die Möglichkeit besteht, daß die einmalige Verabfolgung von Toluylendiamin zu einer Leberschädigung und mangelhaften Galleproduktion geführt hat; der Beweis einer verminderten Gallesekretion nach Splenektomie ist um so weniger erbracht, als Goto nach Abklingen des Ikterus während der Periode B unmittelbar vor der Splenektomie durch Bestimmung der Farbstoffmenge nicht sicherstellte, daß nun die Gallesekretion wieder normal sei. Eppinger, der über eine einwandfreie spektrophotometrische Technik verfügte und dessen Versuche allein uns maßgebend erscheinen, erhielt inkonstante Ausschläge. In einzelnen Versuchen wurde Puglieses Befund bestätigt, in anderen waren minimale Unterschiede, in anderen endlich wurden vor und nach der Splenektomie gleiche Werte erhalten. Eppinger meint, diese Tatsache durch eine verschiedene Beschaffenheit der Milz bei den einzelnen Versuchstieren verständlich machen zu können. Entsprechend seiner Hypothese, daß der Milz „nur dann hämolytische Fähigkeiten zukommen dürften, wenn rote Blutkörperchen durch die Billrothschen Stränge fließen müssen, während bei der Passage des Blutes durch die Milzcapillaren sich kaum Gelegenheit für eine makrophage Tätigkeit bieten", glaubte er nur dann einen Ausschlag in positivem Sinne erhalten zu können, wenn die Milz vor der Splenektomie hämolytisch tätig war, d. h. wenn der Blutstrom in der Milz wenigstens zum großen Teil über die Pulpa ging. Der Blutgehalt der Pulpa in den exstirpierten Milzen schien mit dieser Annahme tatsächlich übereinzustimmen. Wer sich mit der Frage der Milzhistologie befaßt hat, wird aber die Schwierigkeit zugeben müssen, die sich einem Urteil über die Größe des Blutreichtums in der Milz entgegenstellen; eine derartige Schätzung erscheint doch recht subjektiv. Es ist auch nicht leicht, der Ansicht zu folgen, daß es bei normalen Versuchstieren das eine Mal Milzen gibt, welchen eine beträchtliche hämolytische Funktion zukommt, das andere Mal solche, denen diese Funktion abgehen soll. Daß andererseits in dem einen Falle unmittelbar nach der Splenektomie eine maximale Kompensation des Ausfalles der Milzfunktion statthätte, in dem anderen Falle eine solche ausbleibt, erscheint ebenfalls schwer verständlich.

Inlow glaubte, die gegensätzlichen Angaben der verschiedenen Untersucher durch folgende Feststellungen überbrücken zu können. Bei nichtfastenden Versuchshunden steigt bei Zunahme der Erythrocyten- und Hämoglobinzahlen die Gallenfarbstoffmenge nach der Splenektomie gleichsinnig an, später kommt es unter einem gleichzeitigen Absinken der Erythrocyten- und Hämoglobinzahlen

unter die Norm zu einer Verminderung der Gallensekretion, die erst nach einigen Monaten zur Norm zurückkehrt. Die Gallesekretion wäre also von den Erythrocytenzahlen, diese von äußeren Faktoren, z. B. Nahrung abhängig. Vielleicht liefert auch eine eigene Beobachtung einen Beitrag zur Klärung dieser Verhältnisse. In einem Versuche, in welchem der Gallenfarbstoffgehalt eines Gallefistelhundes durch lange Zeit nach der Splenektomie verfolgt wurde, konnte gefunden werden, daß, abgesehen von recht beträchtlichen Schwankungen an aufeinanderfolgenden Tagen, die Bilirubinmengen nach Anlegung der Gallefistel, ohne daß Anhaltspunkte für eine komplizierende Cholangitis vorgelegen wären, langsam abnahmen; da die oben genannten Autoren nichts darüber aussagen, ob der Gallenfarbstoffgehalt nach Anlegung der Fistel durch längere Zeit konstant geblieben war, ob das Intervall zwischen der Untersuchungsperiode vor und nach Splenektomie nur kurz war oder nicht, erscheint mir die Möglichkeit gegeben, daß die verminderte Gallenmenge nach der Entmilzung auf das langsame Zurückgehen der Gallesekretion nach Anlegung der Fistel zu erklären ist. Es soll dies allerdings nicht behauptet werden, die Zahl der eigenen Versuche in dieser Richtung ist zu gering, es soll nur gezeigt werden, daß unserer Meinung nach vorläufig eindeutige Schlußfolgerungen aus diesen Versuchen nicht gezogen werden können, daß sie als gesicherte Stütze für den Nachweis einer hämolytischen Fähigkeit der Milz nicht herangezogen werden können, da die aus der obigen Beobachtung zu fordernden Kontrollen fehlen. Daß die Gallefistel an sich zu einer Verminderung der Gallenmenge führt, ist nach den jüngsten Mitteilungen von Seyderhelm und Tammann verständlich, deren Versuch in folgendem bestand: Durch ein neuartiges, von den Autoren ausgearbeitetes Operationsverfahren wird durch eine in die Bauchdecken versenkte Schlauchverbindung zwischen Gallen- und Harnblase eine dauernde Gallefistel hergestellt, die sich einerseits nicht infizieren kann, andererseits das Tier am Gallelecken hindert. Die Galle wird dem Organismus vollständig entzogen. Der Ductus choledochus ist unterbunden und reseziert. Im Verlaufe von 2—3 Wochen entwickelt sich bei diesen Tieren eine Anämie, die dadurch gekennzeichnet ist, daß der Färbeindex annähernd normal bleibt, junge Erythrocytenformen nicht auftreten. Die Gallefistelanämie macht bei etwa $^2/_3$ der Ausgangswerte von Hämoglobin- und Erythrocytenzahlen halt. Der auffallendste Befund ist zweifellos der einer regelmäßigen Hämosiderose der Milz, der Leber, der Bauchlymphdrüsen, der Nebenniere und der Lunge. Die Autoren deuten den Befund dahin, „daß es sich bei der Eisenspeicherung um Hämoglobineisen handle, welches aus dem physiologischen Kreislauf als unbrauchbar ausgeschieden wird, weil die Rückresorption wichtiger, zunächst noch unbekannter Bestandteile der Galle infolge der Gallefistel fortgefallen ist. Dieses durch den Hämoglobinzerfall frei werdende Eisen wird in bestimmten Depots der retikuloendothelialen Systems gespeichert". Auf die weiteren interessanten Versuche soll in diesem Zusammenhang nicht eingegangen, nur hervorgehoben werden, daß die Tatsache dieser auffallenden Hämosiderose in gemeinsam mit Kazda durchgeführten, nicht abgeschlossenen Untersuchungen bestätigt werden konnte. Allerdings verfügen wir erst über zwei verwertbare Tiere, da die übrigen wenige Tage nach Anlegung der Gallefistel an septischer Peritonitis zugrunde gingen. Wenn sich herausstellen sollte, daß diese bei Gallefisteltieren auftretende Anämie konstant ist — wir haben keinen Grund

daran zu zweifeln —, so erscheint die oben beschriebene Abnahme der Gallenfarbstoffmenge nach Anlegung der Gallefistel verständlich.

Wenn wir diesen Versuchsfehler in den Versuchen von Pugliese u. a. nicht in Rechnung setzen und zugeben wollten, daß die Splenektomie als solche die Gallenfarbstoffausscheidung in der Leber herabsetzt, so könnte diese Verminderung durch die beiden folgenden Möglichkeiten erklärt werden, wenn wir davon absehen, daß eine unmittelbare, nicht faßbare Fernwirkung auf die Leber einer wissenschaftlichen Begründung vorläufig entbehrt: Es wäre entweder denkbar, daß die Milz die Erythrocyten dermaßen verändert, daß sie in der Leber leichter zu Gallenfarbstoff umgewandelt werden oder aber, daß die Milz selbst Bilirubin produziert und der Wegfall dieser Farbstoffquelle zu einem Defizit in der Ausscheidung durch die Leber führt. Die erstere, insbesondere von Eppinger ins Auge gefaßt und von zahlreichen Autoren akzeptierte Möglichkeit, welche eine aktive hämolytische Funktion der Milz beweisen könnte, glauben wir auf Grund unserer früheren Ausführungen mit Wahrscheinlichkeit ablehnen zu können, da ja zumindestens irgendwelche chemisch-physikalische oder morphologische Veränderungen an den Erythrocyten der Milzvene nicht zu beweisen sind. Wir lehnen eine Beeinflussung der Resistenz der Milzvenenerythrocyten, die allerdings nur einen indirekten Anhaltspunkt für eine derartige Annahme abgeben könnten, ab; wir glauben nicht an das Vorkommen gelösten Hämoglobins in der Milzvene, morphologische Veränderungen der Milzvenenerythrocyten, wie sie Heeres und Ruschen beschrieben haben, konnten wir nicht bestätigen usw. Irgendwelche Eigenschaften der Milzvenenerythrocyten, die als Zeichen einer Andauung gelten könnten, lassen sich nicht aufzeigen, die Ansicht Eppingers, daß die Andauung durch die unmittelbare Untersuchung der Milzvenenerythrocyten nicht nachweisbar sein müsse, aber nichtsdestoweniger bestehen könnte, ist allerdings nicht zu widerlegen, aber durchaus hypothetisch. Was die zweite Möglichkeit betrifft, daß die Milz fertiges Bilirubin produziert und der Ausfall dieses Bilirubinzuflusses die Verminderung der Gallenmenge beim Gallenfisteltier bedinge, bedarf eingehender Erörterung, da speziell in den letzten Jahren diesbezügliche Hinweise und auch konkrete Tatsachen mitgeteilt wurden.

B. Die Bilirubinentstehung in der Milz.

Die erste einschlägige Angabe stammt von Hijmans v. d. Bergh, der in einem Falle von perniziöser Anämie in der Milzvene einen höheren Bilirubinwert fand als in der Milzarterie. Wir werden bei Besprechung der Frage der Milzhämolyse vom klinischen Standpunkt aus auf diesen Befund und auf andere, zum Teil widersprechende Angaben zurückkommen. Hier möchten wir vorerst nur feststellen, daß wir beim normalen Hund mit der Diazoreaktion nach Hijmans v. d. Bergh im Milzvenenblut niemals positive Resultate erhielten, wie dies mit den Angaben anderer Untersucher im Einklang steht. Aber auch dann, wenn wir versuchten, die Milzhämolyse durch Vergiftung der Hunde mit Toluylendiamin zu steigern, erhielten wir niemals eine stärkere Bilirubinreaktion in der Milzvene als in anderen Gefäßgebieten, was uns unserer Meinung nach zum Schluß berechtigte, daß „vergleichende Bilirubinstimmungen im Serum des Milzvenenblutes und des Blutes anderer Gefäßgebiete normaler und toluylendiaminvergifteter Hunde eine hämolytische Funktion der Milz nicht zu beweisen“

vermögen. Identisch verliefen die Versuche von Rich, der das Hundemilzvenenserum immer frei von Bilirubin fand und auch nach künstlicher Erzeugung einer Hämolyse mit Aqua destillata in der Milzvene höhere Bilirubinwerte nicht feststellen konnte, woraus er den Schluß zog, daß die Milz als spezifisch bilirubinbildendes Organ nicht herangezogen werden könnte. Im übrigen hatte schon Hijmans v. d. Bergh und Snapper in acht Fällen nur einmal nach Toluylendiaminvergiftung in der Milzvene höhere Bilirubinmengen finden können. Auf die einschlägigen Untersuchungen beim hämolytischen Ikterus und bei der perniziösen Anämie kommen wir später zurück, hier soll nur der Befund Naegelis Erwähnung finden, der in einem Fall von hämorrhagischer Diathese in der Milzvene mehr Bilirubin fand als in der Milzarterie. In diesem Zusammenhange kann auch darauf verwiesen werden, daß Rich an milzhaltigen und entmilzten Gallefistelhunden nach künstlicher Hämolyse durch Injektion von Aqua destillata ein gleichsinniges Ansteigen der Bilirubinwerte in der Fistelgalle nachweisen konnte, Versuche, die eine nennenswerte Bilirubinproduktion in der Milz durchaus unwahrscheinlich machen.

In der letzten Zeit sind nun allerdings Stimmen laut geworden, welche eine derartige, durchaus ablehenende Anschauung nicht mehr berechtigt erscheinen lassen. Es sind hier vor allem die sehr interessanten Befunde von Ernst und Sappanyos und von Mann und seinem Mitarbeiter zu nennen. Die beiden ungarischen Autoren konnten in Durchspülungsversuchen an der überlebenden Milz die autochthone Bildung von Bilirubin demonstrieren, ein Befund, der unsere Frage vorerst in eindeutiger Weise zu entscheiden scheint, um so mehr als die in diesen Versuchen erhaltenen Bilirubinwerte relativ hoch waren; in einem Versuch errechneten die Autoren 2,8 mg Bilirubin in 100 ccm Blut bei einer Durchspülungszeit von $4^1/_2$ Stunden und 150 ccm Durchspülungsflüssigkeit. Dieser allerdings von anderer Seite noch nicht überprüfte und bestätigte Befund scheint an der Möglichkeit einer Bilirubinproduktion durch die Milz Zweifel nicht mehr zuzulassen. Es fragt sich aber, ob diese Versuche unmittelbar Schlußfolgerungen auf die Milzphysiologie erlauben, insbesondere ob es berechtigt ist, aus diesen Versuchen für die Milz eine obligate Bilirubinbildung zu deduzieren. Hier ist äußerste Vorsicht am Platze, denn in diesen Versuchen wurde unter Bedingungen gearbeitet, welche physiologisch niemals, unter pathologischen Bedingungen, wenn überhaupt, nur selten gegeben sind. Zur Durchströmung der Milz wurde nicht frisches, sondern defibriniertes und hämolysiertes Blut verwendet. Das Defibrinieren könnte, darüber wissen wir nichts Sicheres, die Dissoziation von Stroma und Hämoglobin in irgendeiner Weise erleichtern, das Hämolysieren des Blutes stellt den Vorgang außerhalb jeder Parallele zu physiologischen Verhältnissen. Der erste Teil der Verwandlung roter Blutkörperchen in Bilirubin und gerade jener, von welchen im allgemeinen angenommen wird, daß er der Milz zukommt, die Trennung von Hämoglobin im Stroma, ist in diesen Versuchen schon geschehen. Ähnliche Verhältnisse liegen wahrscheinlich bei Injektion von hämolytischem Serum vor, wo es intravasal zur Hämolyse kommt; die Attacke der paroxysmalen Hämoglobinurie kann, was den Hämoglobinabbau betrifft, diesem Experiment bis zu einem gewissen Grade gleichgestellt werden, und wir dürften uns unter Berücksichtigung der Versuche von Ernst und Sappanyos vorstellen, daß die Milz in diesen pathologischen Ausnahmefällen tatsächlich Bilirubin produzieren könnte. Es

ergeben sich zwei Fragen: Vorerst die mehr akademische, ob es erlaubt ist, die Umwandlung des bereits gelösten Hämoglobins in Bilirubin als „hämolytischen Prozeß in der Milz" zu bezeichnen und weiters die, ob aus diesen Versuchen Rückschlüsse auf eine physiologische Bilirubinbildung in der Milz gezogen werden können und ob die in der Milz etwa gebildete Bilirubinmenge im Verhältnis zur Gesamtproduktion irgendwie ins Gewicht fällt.

Mußte die Möglichkeit einer Bilirubinproduktion in der Milz unter physiologischen Verhältnissen bis vor kurzem verneint werden, so haben nun Mann, Sheard, Bollmann und Baldes in vergleichenden Bestimmungen in Milzarterie und -vene mit Hilfe eines besonders empfindlichen Spektrophotometers (Apparatur nach Keuffel und Esser) auch bei Normaltieren in der Vene höhere Werte erhalten. Gleiches konnten sie für das Knochenmark nachweisen, ein Befund, den sie mit Recht im Sinne einer Bilirubinproduktion in diesen beiden Organen verwerten. Über die absolute Menge dieses Bilirubins gewinnt man ein approximatives Urteil, wenn man berücksichtigt, daß diese Quantitäten mit der Hijman v. d. Bergh-Diazoreaktion nicht aufgedeckt werden können und daß das benutzte Spektrophotometer 50 mal empfindlichere Resultate gibt als diese Probe. Die unter physiologischen Verhältnissen in der Milz gebildeten Bilirubinmengen müssen daher verschwindend klein sein und können im Verhältnis zur Gesamtproduktion kaum einen Ausschlag geben. Die Frage nach dem Verhältnis von extra- und intrahepatischer Gallenfarbstoffbildung soll hier nicht ausführlicher besprochen werden, Rosenthal, Melchior und Licht haben vor kurzem das Thema mit gerechter und objektiver Kritik besprochen, nur einige Bemerkungen über den Anteil der Milz an der extrahepatischen Bilirubinbildung seien noch gestattet.

Rich konnte schon seinerzeit in wohl nicht einwandfreien Versuchen an Hunden mit Leberausschaltung einen Einfluß der Splenektomie auf den Gallenfarbstoffgehalt des Blutes nicht feststellen. Und nachdem Mann und seine Mitarbeiter in früheren Versuchen gezeigt hatten, daß der Gallenfarbstoff im Blut nach Unterbindung der großen Gallenwege und Galleblasenexstirpation nach gleichlanger Zeit auftritt wie beim leberlosen Hund, woraus geschlossen werden konnte, daß die Leber nach diesem Eingriff nicht mehr imstande sei, extrahepatisch gebildeten Gallefarbstoff aus dem Blute zu sezernieren (Rosenthal, Licht, Melchior), stellten sie fest, daß auch die Exstirpation der Leber und ebenso der Milz an der langsam auftretenden Bilirubinkurve nichts ändert, ein Beweis, daß weder Leber noch Milz für die Gallenfarbstoffbildung wesentlich in Betracht komme. Daß hiermit eine vielleicht auch vorwiegende intrahepatische Gallenfarbstoffbildung nicht widerlegt ist, haben Rosenthal und seine Mitarbeiter dargetan; es geht aus ihren Befunden unzweideutig hervor — und das ist es, was uns hier besonders interessiert —, daß der Milzanteil des extrahepatisch gebildeten Gallenfarbstoffes unter physiologischen Verhältnissen nicht in die Wageschale fällt, in der obigen Versuchsanordnung überhaupt nicht demonstrierbar ist, woraus ja auch die amerikanischen Autoren den Schluß zogen, daß der Hauptanteil im Knochenmark entstünde. Sie kommen zur letzteren Deutung insbesondere auch deshalb, weil die Entfernung auch der übrigen Bauchorgane die auftretende Bilirubinämie in keiner Weise verändert. Rosenthal und seine Mitarbeiter glaubten auch in diesen letzteren Versuchen keinen sicheren Beweis für die überwiegende Bedeutung des Knochenmarks

erblicken zu müssen, nach ihrer Meinung zeigen diese Versuche nur, „daß die von extrahepatischen Zellsystemen geleistete Bilirubinproduktion nach Entfernung der Milz und der übrigen Baucheingeweide von anderen, außerhalb der Bauchhöhle gelegenen Gewebskomplexen, insbesondere vom Knochenmark voll übernommen werden kann".

Wir wollen auf diesen Fragenkomplex, der hier nur gestreift werden konnte, nicht näher eingehen und zusammenfassend sagen, daß eine Bilirubinentstehung in der Milz als bewiesen zu betrachten ist, daß das Ausmaß der Produktion in derselben unter physiologischen Verhältnissen aber minimal, unter Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen, vielleicht auch unter bestimmten pathologischen Zuständen immerhin beachtenswert sein könnte. Die geringe Bilirubinmenge unter physiologischen Verhältnissen vermag eine Verminderung der Gallefistelgalle wohl nicht zu erklären.

Beweisen diese Feststellungen nun eine hämolytische und insbesondere eine aktive hämolytische Funktion der Milz? Aus den oben zitierten Untersuchungen geht eine Mitwirkung der Milz an der Blutmauserung zweifellos hervor, sie beweisen das Eingreifen in den intermediären Umsatz von Hämoglobin zu Bilirubin, eine passive Hämolyse im eingangs angedeuteten Sinne ist durch sie festgelegt. Das Ausmaß derselben scheint unter physiologischen Verhältnissen entsprechend der geringen Bilirubinmenge, die allem Anscheine nach durch die Milz produziert wird, nicht groß zu sein, aber die Möglichkeit auch einer exzessiven Steigerung unter pathologischen Bedingungen ist damit gegeben. Dies geht ja aus den Versuchen von Ernst und Szapanyos auch mit Sicherheit hervor. Die obigen Ausführungen legen auch die Annahme einer aktiven Hämolyse nahe, da schon die Tatsache, daß in der Milzvene das Produkt der Erythrocytenzerstörung und -Umwandlung gefunden wird, zugunsten dieser Ansicht spricht; einen Beweis für die aktive Hämolyse liefern sie aber nicht. Für die Entscheidung dieser Frage können die Versuche der ebengenannten Autoren nicht herangezogen werden, da hier die Hämolyse durch Verwendung lackfarbenen Blutes schon eingeleitet bzw. durchgeführt ist, die Milz nur das Produkt der Hämolyse, das Hämoglobin weiter verarbeitet. Doch auch Manns Feststellung des höheren Bilirubinwertes in der Milzvene unter physiologischen Bedingungen darf nicht ohne weiteres im Sinne der primären Milzwirkung gedeutet werden. Wollten wir diese Schlußfolgerung ziehen, so müßten wir annehmen, daß während der Milzpassage intakte Erythrocyten der Zirkulation entnommen, im Milzparenchym und in den Endothelzellen entweder in Stroma und Hämoglobin oder in Erythrocytenfragmente zerlegt und dann zu Bilirubin umgewandelt werden, wofür aber der Beweis erst erbracht werden müßte. Wie wir später im Kapitel über Erythrophagocytose und Fragmentation sehen werden, steht dieser aber aus. Da wir nämlich den Untergang intakter Erythrocyten in der Milz nicht verfolgen können, haben wir allen Grund zur Annahme, daß nur jene Erythrocyten in der Milz zurückgehalten und zu Bilirubin umgewandelt werden, welche die erste Phase des Abbaues bereits durchlaufen haben. Der Milz kommt nur die sekundäre Aufgabe zu, Blutschlacken zu eliminieren. Wir kommen auf diesen Gegenstand später zurück und wollen diesen Ausführungen hier nicht vorgreifen. Die Feststellungen erscheinen uns vorläufig wichtig, weil daraus folgt, daß bei Zuständen von pleiochromen Ikterus vorläufig nichts berechtigt, die Ursache des gesteigerten Blutumsatzes in

der primären Steigerung einer physiologischen aktiven Milzhämolyse zu suchen.

Wir können das Kapitel der Beziehungen zwischen Milz und Gallenfarbstoffbildung nicht schließen, ohne mit einigen Worten über den Einfluß der Milz auf die Vergiftung mit bestimmten, zu Anämie und Ikterus führenden Blutgiften zu sprechen. Wir wollen uns in dieses Thema aber nur insoweit einlassen, als es danach angetan ist, die Frage der hämolytischen Milzfunktion zu beleuchten.

Banti hatte die Beobachtung gemacht, daß entmilzte Hunde Toluylendiamin besser vertragen, daß größere Dosen notwendig sind, um bei ihnen Ikterus zu erzeugen, eine Beobachtung, die von den meisten Nachuntersuchern bestätigt werden konnte (Biondi, Eppinger, Hunter, Joannovics und Pick, Vast u. a.). Auch in eigenen ziemlich umfangreichen Untersuchungen, die allerdings anderen Zwecken dienten und daher für die Beurteilung dieser speziellen Frage vielfach entsprechender Kontrollen entbehren, wurde der gleiche Eindruck gewonnen, wobei es allerdings den Anschein hatte, daß von irgendeiner regelmäßigen quantitativen Beeinflussung der zur Ikteruserzeugung notwendigen Toluylendiamindosis durch die Splenektomie nicht gesprochen werden könne. Doch es sind ja gewisse Unterschiede, die sich bei verschiedenen Hunden ergeben, auch durch Alter, Rasse (Stadelmann, Joannovics) und endlich durch die Benützung verschiedener Toluylendiaminpräparate, auf deren verschiedene Wirksamkeit an anderer Stelle bereits hingewiesen wurde, erklärlich. Der Einfluß der Splenektomie auf die Verträglichkeit des Toluylendiamins hat allerdings nicht einmütige Anerkennung gefunden (de Lucca, Gatta, Pugliese und Luzzatti, Vidal, Abrami und Brulé, Paton und Goodall). Ähnlich differente Meinungen finden sich in der Literatur hinsichtlich des Einflusses der Splenektomie auf die Wirksamkeit eines hämolytischen Immunserums, des Pyrodins, des Phenylhydrazins usw. Während z. B. Pearce, Austin und Krumbhaar, Pearce, Austin und Musser, Pearce und Peet, Banti und Furno beim entmilzten Hund geringe hämolytische Erscheinungen nach Injektion eines hämolytischen Immunserums beobachteten, leugneten Bieling und Isaak und Joannovics einen derartigen Einfluß der Entmilzung. Während ferner Pugliese und Luzzatti, Banti, Zimmermann, Albrecht den Milzeinfluß bei der Pyrodin- bzw. Acetylphenylhydrazinvergiftung anerkennen, leugnen ihn de Lucca, Gatta, Heinz und Meinertz. Die beste Übereinstimmung finden wir hinsichtlich des Einflusses der Milz auf den Ablauf der Toluylendiaminvergiftung und unserer persönlichen Meinung nach scheint auch an der Richtigkeit der Beobachtung Bantis kein Zweifel. Wir wollen aus der Gruppe der genannten Vergiftungen diese eine herausgreifen und die Frage zu beantworten trachten, ob die eben diskutierten Tatsachen auf eine hämolytische Milzfunktion hinweisen, sie vielleicht sogar beweisen, insbesondere deshalb, weil der Toluylendiaminikterus vielfach als Typus des „experimentellen hämolytischen Ikterus" betrachtet und dem menschlichen hämolytischen Ikterus bis zu einem gewissen Grad gleichgestellt wird.

Da das Toluylendiamin bekanntlich eine Anämie hervorruft und da der Untergang der Erythrocyten und der Erythrocytentrümmer unter Umständen in den Reticulumzellen, im besonderen auch der Milz, histologisch beobachtet werden kann (s. u.), so ist der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß unter

der Einwirkung des Giftes eine gesteigerte Hämolyse, ein gesteigerter Blutuntergang in der Milz auftritt, der zur vermehrten Galleproduktion, zur Pleiochromie und damit zum Ikterus führt, daß die Splenektomie den Zerstörungsprozeß der roten Blutkörperchen eindämmt und ein Ikterus daher nur langsamer zustande kommen kann. Es sollen hier alle übrigen Faktoren, welche beim Entstehen dieses Ikterus in Betracht kommen, übergangen werden, die fast unlösbaren Schwierigkeiten, die sich dem Pathologen hier entgegenstellen, hat Eppinger in ausführlicher Darstellung besprochen, es soll nur untersucht werden, ob die angedeutete Detailkomponente in der Pathognese dieses Ikterus nachweisbare Grundlagen besitzt. Hier muß vor allem betont werden, daß die Untersuchung des Milzvenenblutes nach Toluylendiaminvergiftung unserer Meinung nach Veränderungen in der Resistenz der Erythrocyten, dem Bilirubingehalt, der Blutmorphologie, dem Auftreten von gelöstem Hämoglobin entgegen den Angaben anderer Autoren nicht aufdeckt, worauf in den früheren Kapiteln ausführlich hingewiesen wurde. Der direkte Beweis einer durch das Toluylendiamin ausgelösten primären Mehrarbeit des Milzgewebes ist nicht erbracht; die Tatsache, daß sich im Endothelsystem eine Speicherung von Eisen, fragmentierten Erythrocyten, auch mehr minder intakten Erythrocyten findet, kann ebenso gut sekundäre Folge des Blutunterganges und der Ausdruck der Aufräumarbeit der Milz sein. Nichts berechtigt uns auch hier a priori von einer „gesteigerten Milztätigkeit" (Eppinger) zu sprechen, wenn wir damit einen primären Reizzustand des Milzgewebes verstehen. Es fehlt an entsprechenden Beweisen, allerdings auch an sicheren Gegenbeweisen.

Wenn die hämolytische Wirkung des Toluylendiamins nach der Splenektomie ausbleibt, so scheint die Annahme berechtigt, daß dieses Blutgift mit Hilfe der Milz hämolysiert; es wäre denkbar, daß eine unter normalen Verhältnissen sehr geringgradige und daher nicht nachweisbare aktive Milzhämolyse unter der Einwirkung dieses Agens angefacht wird oder daß die Milz die neue Fähigkeit bekommt, intakte Erythrocyten zu zerstören; damit wäre die hämolytische Funktion der Milz bewiesen.

Auf die älteren Angaben von Stadelmann und Afanasiew, die entweder den Toluylendiaminikterus als Resorptionsikterus, bedingt durch Zunahme des Gallenfarbstoffes und Erhöhung der Galleviscosität, aufgefaßt wissen wollten, wobei die Zunahme der Gallesekretion mit der Hämolyse in direkte Beziehung gebracht wurde, oder welche die Ursache der Behinderung des Galleabflusses neben der Galleeindickung in einer Kompression der interlobären Gallenwege durch Zellinfiltration, ödematöse Durchtränkung und Blutstauung verursacht glaubten (hämohepatischer Ikterus Afanasiews), und auf die Theorie von Pick, der erkannte, daß der Ikterus frühzeitig auftritt, ehe es noch zu einer Viscositätszunahme der Galle kommt und der daher eine fehlerhafte Ausscheidungsrichtung des Gallenfarbstoffes (Paracholie) als Wesen dieser Gelbsucht betrachtete, soll nicht näher eingegangen werden. Eppingers Theorie hingegen verdient speziell von unserem Standpunkt eine genauere Erörterung, da er die Milz für das Zustandekommen des Toluylendiaminikterus in den Vordergrund stellt, indem er sagt: „Das Primäre bei einer Toluylendiaminintoxikation scheint mir eine Steigerung der Tätigkeit jener Zellen zu sein, die schon physiologisch den Abbau des Hämoglobins zu besorgen haben; es kommt also zu einer vermehrten Tätigkeit der Milz und innerhalb der Leber der Kupfferzellen. Während

meiner Ansicht nach die Milzfunktion hauptsächlich darin besteht, die roten Blutzellen nur anzudauen, besorgt den totalen Zerfall des Hämoglobins in Eisen und Bilirubin erst die Kupfferzelle. Entsprechend dem erhöhten Angebot, der hauptsächlich aus der vermehrten Tätigkeit der Milz entspringt, kommt es auch zu einer gesteigerten Gallefarbstoffbildung". Wenn auch Eppinger in diesem Mechanismus gewiß nicht den einzigen Faktor der Gelbsuchtentstehung erblickt, auch in der Pleiochromie und der dadurch bedingten Stauung, im Einreißen der Gallencapillaren, ferner in einer paracholischen Komponente, in einer Insuffizienz der Kupfferzellen den ganzen gebildeten Farbstoff den Leberzellen zuzuführen, endlich auch in anatomisch nachweisbaren Leberzellschädigungen wichtige Momente der Pathogenese dieser Gelbsuchtsform erblickt, so scheint seiner Meinung nach doch die Steigerung der Tätigkeit der retikuloendothelialen Zellen, im besonderen der Milz, den Vorgang zu beherrschen. Für eine geringere Wirksamkeit des Toluylendiamins beim entmilzten Tier wird einerseits der Wegfall der Milzfunktion, andererseits aber auch eine „Insuffizienz der Kupfferschen Sternzellen, die eine unmittelbare Folge der Milzexstirpation sein dürften", angenommen.

Gegen eine derartige Fassung müßten wir in Konsequenz unserer in den früheren Abschnitten eingenommenen Standpunkt vorbringen, daß eine physiologische Funktion im Sinne eines aktiven Abbaues der Erythrocyten weder im retikuloendothelialen System überhaupt noch auch in der Milz bewiesen ist, eine Steigerung der Tätigkeit dieser Zellen daher nicht ohne weiteres angenommen werden darf. Von unserem Standpunkte aus müssen wir — wollen wir Eppinger Gefolgschaft leisten — in der hämolytischen Funktion der Milz unter der Einwirkung des Toluylendiamins eine neu erworbene Eigenschaft der Milz erblicken. Ist aber diese blutkörperchenauflösende Eigenschaft der Milz, die Ausdruck einer primären Funktionssteigerung der Milz ist, durch entsprechende experimentelle Tatsachen bewiesen? Untersuchungen des Milzvenenblutes haben, wie wir es oben hervorgehoben haben, diesbezüglich negative Resultate erbracht. Wegen des Fehlens entsprechender Beweismomente und der Unmöglichkeit, weder in der Milz noch im Milzvenenblut die hämolytische Wirkung des Organs direkt zu beobachten, hat ja auch Eppinger den Ausweg suchen müssen, von einer „Andauung der Erythrocyten" zu sprechen; als einzige Stütze seiner Ansicht führt er Resistenzversuche an, die bereits früher erwähnt wurden, in welchen sich die Resistenzverminderung der Milzvenenerythrocyten „bei der Toluylendiaminvergiftung enorm steigert". Wir haben diese Befunde früher diskutiert und ihre Richtigkeit nicht anerkannt, so daß wir zur Überzeugung kommen, daß die Milzvenenerythrocyten auch nach Toluylendiaminvergiftung weder chemisch-physikalisch noch morphologisch charakterisiert sind, so daß uns Eppingers Andauung dieser Zellen als durchaus unbewiesen und hypothetisch erscheint. Es sei hier noch angeführt, daß orientierende eigene Versuche, die hämolytische Milzfunktion durch Durchspülung der Milz mit toluylendiaminhaltigem Blute ad maximum zu steigern, in der Hoffnung auf diese Weise eine energische Bilirubinbildung in der Milz zu demonstrieren, an der Tatsache scheiterten, daß Toluylendiamin eine der Diazoreaktion sehr ähnliche Farbreaktion gibt. Daß die Reticulumzellen der Milz beim Toluylendiaminikterus Erythrophagocytose, Siderose usw. zeigen können, darf als Beweis einer gesteigerten primären aktiven Hämolyse nicht ins Treffen geführt werden, da dies alles sekundäre

Folgen eines anders bedingten Blutunterganges sein können. Es muß aber die Möglichkeit immerhin zugegeben werden, daß sich die Andauung der Erythrocyten weder im morphologischen noch im chemisch-physikalischen Verhalten der Milzvenenerythrocyten ausdrückt, das Fehlen derartiger Symptome daher keinen zwingenden Gegenbeweis gegen Eppingers Anschauung abgibt. Eppinger glaubte seine Theorie durch Blockierungsversuche sicherzustellen; er versuchte zu zeigen, daß mit Ferrum saccharatum oxydatum gespeicherte Hunde gegen Toluylendiamin unempfindlich sind, woraus folgen würde, daß die Ausschaltung der retikuloendothelialen Zellen, wohl in erster Linie der Milz, den Angriffspunkt des Giftes, ausschaltet. Ähnliche Unterschiede im Ausfall der Versuche ergaben sich zwischen mit Cholesterin und ohne Cholesterin gefütterten Kaninchen. Die letztgenannten Versuche scheinen Eppinger weniger beweisend, da Cholesterin imstande ist, in vitro Hämolytica zu binden. Doch auch seine Eisenspeicherungsversuche fanden keine Anerkennung, sie wurden wenigstens von Rosenthal und Fischer nicht bestätigt. Die Erklärung für den gegenteiligen Ausfall der Experimente wäre nach diesen Autoren in der nicht sehr glaubhaften Annahme zu suchen, daß Eppinger unwirksames Toluylendiamin in der Hand gehabt hätte. Es muß betont werden, daß es sehr fraglich erscheint, ob eine Blockierung des retikuloendothelialen Systems überhaupt möglich ist (Lubarsch, Weiß und Sümegi u. a.). Jedenfalls vermochte der Befund von Rosenthal und Fischer, Eppingers Anschauung wesentlich zu erschüttern. Neue Gesichtspunkte für die Erklärung des Toluylendiaminikterus brachten die Mitteilungen von Hiyeda und Ohno; nach ersterem spielt die Hämolyse als solche für das Auftreten des Ikterus kaum eine Rolle. Als neues anatomisches histologisches Substrat des Ikterus findet er eigentümliche Veränderungen der Leberzellen, die er Klarifikation heißt und auf folgende Weise beschreibt. Die Leberzellenkerne sind nicht stark regressiv verändert, nur deformiert und angeschwollen. Das Protoplasma der Leberzellen ist auffallend hell, färbt sich fast nicht und enthält mehr oder weniger grobe, kugelige Körnchen in wechselnder Anzahl. Die Veränderungen kommen stets an der Peripherie und in der Intermediärzone der Acini vor. Hiyeda legte besonderes Gewicht auf den Umstand, daß die Bilirubinreaktion im Serum und die Klarifikation der Leberzellen annähernd gleichzeitig etwa zehn Stunden nach der Vergiftung nachweisbar werden. Gallencapillarveränderungen sind zu dieser Zeit überhaupt nicht nachweisbar. Hiyeda und Ohno schlossen aus diesem Befund, daß die Galle beim Toluylendiaminikterus durch die Gallekanälchen per diapedesim durchsickert und vermittels der Lymphe (die Unterbindung des Ductus thoracicus verhindert wenigstens auf längere Zeit das Auftreten der Gelbsucht) in das Blut gelangt. Die Gallenkanälchenwandungen werden infolge der toxischen Schädigung durch ikterogen wirksame Verwandlungsprodukte des Giftes ungemein durchlässig. Die Klarifikation ist die Folge der Einwirkung der Galle auf die Leberzellen, eine Annahme, die die Autoren dadurch zu beweisen glauben, daß durch Einwirkung verschieden konzentrierter Galle, teils auf frisch exstirpierte Leber in vitro, teils unmittelbar auf lebendes Lebergewebe analoge Veränderungen der Leberzellen erhalten werden. Toluylendiamin wirkt in vitro nicht hämolytisch, die Autoren vermuten daher, daß sich die Substanz in vivo, und zwar nicht im Blut, sondern hauptsächlich im Gewebe in eine ikterogen wirksame toxische Substanz umwandelt, da intravenös eingespritztes Toluylendiamin sich weniger

wirksam erweist als subcutan verabfolgtes. Zweifellos ist die Auslegung dieser Autoren keine absolut überzeugende; es ist immer schwierig, aus einem morphologischen Befund, wie es die Klarifikation ist, einen Lebensvorgang abzulesen. Der Nachweis der zeitlichen Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von Serumbilirubin und Klarifikation bleibt aber immerhin sehr auffallend. Der Angriffspunkt der ikterogenen Giftwirkung wäre, die Richtigkeit der voranstehenden Anschauung vorausgesetzt, nicht, wie Eppinger meint, das retikulo-endotheliale System, sondern die Gallencapillaren selbst, wobei allerdings noch folgendes bemerkt werden muß: Durch den Befund der genannten Autoren bleibt die Frage nach der abschwächenden Wirkung der Splenektomie ungeklärt. Ihre Annahme, daß die Leber nach der Splenektomie weniger durchströmt und daher dem Gift weniger ausgesetzt sei, ist gewiß nicht befriedigend. Die Verhältnisse werden aber vielfach durch die Annahme verständlicher, daß das Toluylendiamin als solches nicht ikterogen wirkt, sondern erst im Organismus wahrscheinlich durch den Kontakt mit dem Gewebe, in besonderem der Milz, eine Veränderung erfährt, die ihm erst die ikterogentoxischen Eigenschaften verleiht. Eine derartige Auffassung findet in den Untersuchungen von Joannovics und Pick, wenn auch nicht eine experimentelle einwandfreie Bestätigung, so doch eine Stütze. Diese Autoren zeigten nämlich, daß die noch nicht verfettete Leber eines akut mit hohen Dosen vergifteten Hundes im Gegensatz zum reinen Toluylendiamin im Eprouvettenversuch hämolytische Eigenschaften zeigt, welche wahrscheinlich unter dem Einflusse des Toluylendiamins entstehen und durch Milzexstirpation nicht beeinflußt sind, daß aber parallel mit der bei der chronischen Vergiftung auftretenden Leberverfettung in dieser erythrolytische Substanzen erscheinen, und daß diese hinsichtlich ihrer Menge von dem Vorhandensein der Milz abhängen. Die Untersucher glaubten, den experimentellen Beweis führen zu können, daß unter der Einwirkung des Toluylendiamins in der Leber Fettsäuren, vielleicht vom Typus der Ölsäuren gebildet werden, welche hämolytisch wirken. Es drängte sich den beiden Autoren die Vorstellung auf, „daß die Beeinflussung des Verlaufes der Toluylendiaminvergiftung durch die Milzexstirpation unter anderem in der Weise erfolgt, daß das Auftreten der fettigen Metamorphose der Leber sowohl zeitlich als auch der Intensität nach verhindert wird". Wenn es auch Eppinger in Anerkennung und weiterer Verfolgung dieser Befunde nicht gelungen ist, durch Injektion der mit weit höherem hämolytischem Vermögen ausgestatteten Linolensäure bei Hunden einen Ikterus zu erzeugen, und er daraus den Schluß zog, daß es bei der Toluylendiaminvergiftung doch nicht nur darauf ankommt, daß irgendwo ein blutkörperzerstörendes Agens vom Typus der ungesättigten Fettsäuren an die Blutbahn abgegeben wird, so müssen diese Befunde von Joannovics und Pick doch weiterhin Berücksichtigung finden.

Wir sind uns dessen bewußt, das Kapitel des Toluylendiaminikterus mit den obigen Ausführungen nur sehr kursorisch behandelt zu haben, es genügt uns aber zu zeigen, daß wir einerseits von einer definitiven Lösung der Pathogenese dieser Ikterusform noch weit entfernt sind, daß die experimentelle Vergiftung am Tier daher nicht als Paradigma für irgendeine menschliche Ikterusform herangezogen werden kann und daß andererseits im Experiment der Beweis geliefert ist, daß gewisse Stoffe, die an sich ungiftig sind, im Organismus giftig werden, bzw. die Bildung von Giftstoffen auslösen können und daß diese

Umwandlung vom atoxischen zum toxischen hämolytischen Agens von dem Vorhandensein der Milz in ausgiebigem Maße beeinflußt werden kann. Nehmen wir eine derartige Wechselwirkung als bewiesen an, so beeinflußt die Milz zwar unter diesen speziellen Versuchsbedingungen die Blutmauserung, aber nur mittelbar. Von einer hämolytischen Funktion der Milz schlechtweg dürfte auf Grund dieser Tatsachen noch nicht gesprochen werden. Auf keinem Fall ist ein Rückschluß auf eine physiologische hämolytische Funktion des normalen Organes gestattet.

Unsere obigen Ausführungen über die Beziehungen der Milz zur Gallefarbstoffbereitung zeigen also, daß das Organ sowohl unter physiologischen als insbesondere unter bestimmten pathologischen Bedingungen die Bilirubinproduktion beeinflußt. Die Art und Weise wie die Milz in den Prozeß der Umwandlung der Erythrocyten zu Bilirubin eingreift, ist mannigfaltig und unsere Kenntnisse sind in dieser Hinsicht noch vielfach lückenhaft. Wir dürfen aber behaupten, daß keine bis jetzt bekannte Tatsache, einen untrüglichen Beweis dafür darstellt, daß die Milz Erythrocyten primär zerlegt und daß das freigewordene Hämoglobin dann sekundär von ihr oder von anderen Organen in Bilirubin umgewandelt wird; eine aktive Hämolyse geht aus unseren obigen Überlegungen mit Sicherheit nirgends hervor. Eine Anteilnahme an der Blutmauserung aber in dem Sinne, daß die Milz bereits im Abbau begriffene, entweder in Hämoglobin und Stroma zerlegte oder fragmentierte rote Blutkörperchen in Bilirubin umwandelt, ist sichergestellt, unter pathologischen Bedingungen erreicht diese Umformung manchmal sogar hohe Grade und wir können in diesem Sinne von einer manchmal beträchtlichen, passiven Milzhämolyse sprechen. Es ist nur die Frage, ob es überhaupt erlaubt ist, die Umwandlung von freiem Hämoglobin in Bilirubin, wie z. B. in den Versuchen von Ernst und Szapanyos noch als hämolytischen Prozeß zu bezeichnen, da ja die Lyse schon vor dem Eintritt des Erythrocyten in die Milz vollzogen ist. Auch unter physiologischen Verhältnissen, bei welchen wir, wie wir noch zeigen werden, geneigt sind, die primäre Erythrocytenschädigung in Form der Fragmentation in die Peripherie zu verlegen, verdient der Umbau dieser aus der peripheren Erythrorhexis hervorgehenden Zerfallsprodukte der Blutkörperchen in Bilirubin vielleicht nicht die Bezeichnung Hämolyse. Schließlich belehrt uns dieser Absatz, daß der Einfluß der Splenektomie bei bestimmten Vergiftungen im besonderen mit Toluylendiamin im Sinne eines langsameren und schwächeren Auftretens des Ikterus nicht ohne weiteres als Ausdruck einer supponierten hämolytischen aktiven Tätigkeit der Milz gedeutet werden darf.

6. Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel vom Standpunkt der Milzhämolyse.

Die Berechtigung, das Problem des Eisenstoffwechsels in den Kreis unserer Betrachtungen über die Milzhämolyse zu ziehen, ergibt sich aus der Überlegung, daß einerseits, wie allgemein bekannt, Eisen beim Blutzerfall frei wird, beim Nachweis der Siderose eines Organes daher an einen sich hier abspielenden hämolytischen Prozeß gedacht werden kann und daß andererseits in der Milz Eisen

oft in großer Menge gefunden wird. Es ist damit zu rechnen, daß Organe, welche einen großen Eisengehalt aufweisen oder den Eisengehalt anderer Organe nachweisbar zu beeinflussen vermögen, direkte Beziehungen zum Hämoglobinabbau haben, daß ihnen vielleicht eine hämolytische Funktion zukommt.

Daß die Milz eines der eisenreichsten Organe ist, darüber kann kein Zweifel obwalten (Tedeschi u. a.). Im allgemeinen kann sowohl mit histochemischen als mit quantitativ-chemischen Methoden in der Milz ein großer Eisenreichtum nachgewiesen werden. Es ist allerdings folgendes zu berücksichtigen: Die Milz ist sehr blutreich, und der hohe Eisenwert kann wenigstens zum Teil auf das Milzblut bezogen werden; doch auch in den blutleer gespülten Milzen ist der Eisengehalt noch immer relativ sehr hoch (Lubarsch und Kliemann). Der Grad des Eisengehaltes ist, wie Tedeschi mit quantitativer Methode schon gezeigt hat, vom Alter des Individuums abhängig. Die Milz junger Kaninchen enthält wenig Eisen; die erwachsener sehr viel, gegen Ende des Lebens nimmt der Eisengehalt wieder ab. Wie betont, ist dieser Eisenreichtum auch histologisch nachweisbar, doch es zeigen, wie vor kurzem Lubarsch betont hat, normale Versuchstiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Hunde) nur sehr wenig oder kein histologisch darstellbares Milzeisen. Unter 325 Fällen von Feten, toten und Neugeborenen bis zum siebenten Tag, waren nur bei 31 Hämosiderinniederschläge zu finden, während 294 völlig frei davon waren; in manchen der positiven Fälle handelte es sich um angeborene Lues oder um Frühgeburten von kranken Müttern. Bei normal ernährten, jugendlichen, bis zu zwei Monaten alten Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen ist Eisen zumeist nicht nachweisbar.

Wir dürfen annehmen, daß der größte Teil des in der Milz gefundenen Eisens Organeisen, d. h. von der Blutmauserung und dem Eiweißstoffwechsel abstammendes Eisen, nicht Nahrungseisen ist. Lubarsch ist der Ansicht, daß das Milzeisen von der Nahrung unabhängig sei, gibt aber zu, daß mit Sicherheit nicht behauptet werden könne, daß in der Milz alles gefundene Eisen hämoglobinogen und nicht Nahrungseisen sei. Wir möchten hervorheben, daß bei Fütterung von Ratten mit Ferrum saccharatum oxydatum in fast allen Organen und auch in der Milz der Eisengehalt wesentlich erhöht ist. Nichtsdestoweniger scheint es sicher zu sein, daß das bei normaler Kost gefundene Eisen ausschließlich oder fast ausschließlich Hämoglobineisen ist, da dasselbe auch bei starken Eisenverlusten von der Milz mit großer Zähigkeit festgehalten wird; auch sehr eisenarm ernährte Tiere halten Eisen in der Milz fest — trotz des Verlustes fast sämtlichen Eisens in den übrigen Organen. Darauf hat schon Lepehne hingewiesen und auch M. B. Schmidt konnte bei eisenarm ernährten Mäusen eine Abnahme des Eisengehaltes der Milz nicht beobachten. Nach ihm ist das Milzeisen von der Nahrung unabhängig, bei sehr langdauernder Eisenentziehung findet sich dasselbe nur in wenig verminderter Menge. Dieser von den genannten Autoren betonte Gegensatz zwischen Organ- und Nahrungseisen ist unter Hinblick auf den obigen Befund der eisenreich ernährten Ratten vielleicht nicht ganz berechtigt. Auch läßt die Tatsache, daß medikamentöses Eisen wahrscheinlich doch zum Blutlaufbau verwendet wird, eine scharfe Trennung von Organeisen und Nahrungseisen nicht zu. Trotz dieser Einschränkung kann aber M. B. Schmidts Behauptung noch Gültigkeit zugesprochen werden, daß die Milz den Speicher des Blut- und Gewebseisens darstellt.

Das im Blut und im Gewebe freiwerdende Eisen erscheint in der Milz in erster Linie in Form der sog. Pulpasiderose. Der neuesten Darstellung von Lubarsch zufolge ist das Hämosiderin der Milz in den Pulpa- und Lymphknötchenreticulumzellen, in den Kapsel- und Bälkchenbindegewebszellen und den Endothelien der Sinus und der großen Gefäße und schließlich in der Adventitia der Arterien und Venen abgelagert. Die „Uferzellen", die Reticulum- und Endothelialzellen sind es, welche das innerhalb der Blutbahn freiwerdende Eisen verarbeiten, während in den Bindegewebs- und Adventitialzellen vornehmlich Eisen zu finden ist, welches aus früheren Blutungen abstammt oder welches von den Retikuloendothelialzellen wieder abgegeben und auf dem Lymphstrome dorthin gebracht wurde. Wir müssen hier noch hinzufügen, daß in den Maschenräumen des Milzgewebes auch freies Eisen gefunden werden kann; die Beurteilung, ob ein Eisenkörnchen extra- oder intracellulär liegt, fällt allerdings manchmal recht schwer. Auch Hueck tritt für das Vorhandensein extracellulären Eisens in der Milz ein.

Zusammenfassend dürfen wir sagen, daß die Milz ein eisenreiches Organ darstellt, daß das in ihr abgelagerte Eisen aus dem Organismus selbst, und zwar zum größten Teil wohl aus dem Hämoglobinabbau stammt. Es ist die Vorstellung berechtigt, daß die Milz im Hämoglobinstoffwechsel frei werdende Eisen retiniert und so ein Eisendepot für jenes Eisen darstellt, welches nicht sofort wieder zum Aufbau des Hämoglobins Verwertung findet.

Die Frage, inwieweit diese Eisendepots für den Gesamtorganismus, für das Eisengleichgewicht, für die Hämoglobinbildung von Bedeutung sind, soll nur kurz besprochen werden, da sie ja für das uns interessierende Problem der hämolytischen Milzfunktion nur von untergeordneter Bedeutung ist. Es müssen hier vor allem jene Arbeiten Erwähnung finden, aus welchen vielleicht hervorzugehen scheint, daß der Organismus nach Verlust der Milz in ein Eisendefizit gerät. Es soll betont werden, daß diesbezüglich unter den Autoren Einigkeit nicht herrscht. Asher, der in der Milz das wichtigste Organ des Eisenstoffwechsels erblickt, und seine Mitarbeiter Großenbacher, Nakajama und Zimmermann glaubten nachweisen zu können, daß die Eisenausscheidung durch den Darm nach der Splenektomie stark ansteigt. Diese vermehrte Eisenausscheidung durch die Faeces ist noch 10—12 Monate nach der Entmilzung nachweisbar. Da sie diesen Befund sowohl an fleisch-, d. h. eisenreich gefütterten, wie an hungernden Hunden erhoben, gelangten sie zur Überzeugung, daß die Milz das im Eisenstoffwechsel freiwerdende Eisen retiniere, verarbeite und so dem Organismus erhalte. Bayer hat diesen Befund am Menschen bestätigt. Mit dieser Angabe könnte auch die Beobachtung von Abelous, Moog, Soula in Übereinstimmung stehen, wonach splenektomierte Mäuse gegenüber Kontrolltieren weniger Eisen enthalten. Demgegenüber haben aber schon Austin und Pearce, ebenso wie Goldschmidt und Pearce und in jüngster Zeit Irger bei Wiederholung der Versuche an Hunden nur zum Teil analoge, zum Teil aber widersprechende Befunde erhoben, weshalb Pearce und Austin die Schlußfolgerung ziehen, daß der Milz ein konstanter und wesentlicher Einfluß auf den Eisenstoffwechsel nicht zukommt. Die Einwände Ashers und Nakajamas gegen die Irgerschen Befunde (evtl. Mängel der Technik, Verwendung von weiblichen Versuchstieren) sind nicht sehr überzeugend. Erst weitere Untersuchungen können hier Klarheit schaffen.

Die zentrale Stellung der Milz im Eisenstoffwechsel glaubte die Ashersche Schule (Asher und Tominaga, Asher und Nakajama) weiter damit beweisen zu können, daß es nach der Splenektomie zu einer Vermehrung des Lebereisens käme, ein Befund, hinsichtlich welchem wir schon in der älteren Literatur gleichlautende (Tedeschi), aber auch widersprechende (Paná, Freytag) Angaben finden. Während die eingangs erwähnten Autoren das Problem auf chemisch analytischem Wege zu lösen versuchten, kam Lepehne und auch Chevallier mit histologischer Technik zu gleichen Resultaten. Am 2. bis 3. Tage nach der Entmilzung lassen sich nach diesem Autor bei Ratten in den Kupfferschen Sternzellen der Leber neben Phagocytose von roten Blutkörperchen und Hämoglobintropfen mehr oder weniger große Eisenmengen nachweisen, woraus er den Schluß zog, daß die Kupfferschen Sternzellen nach Entfernung der Milz das Bestreben zeigen, die eisenspeichernde Milzfunktion zu ersetzen. Hirschfeld bestätigte diese Angabe. In eigenen, gemeinsam mit Haam durchgeführten Versuchen konnte gezeigt werden, daß Lepehne insoferne ein Versuchsfehler unterlaufen war, als er die nach Splenektomie bei Ratten auftretende, damals noch unbekannte hämolytische infektiöse Anämie nicht berücksichtigte. Hinsichtlich der näheren Einzelheiten dieses Krankheitsbildes sei auf das früher Gesagte verwiesen. Unserer Meinung nach spielt die Milz hier nur eine mittelbare, die Infektion auslösende Rolle, erst die infektiös bedingte Anämie führt zur Siderose. Da der Befund Tominagas, der auf chemisch-quantitativen Wegen nach Splenektomie in der Rattenleber eine Eisenanreicherung festgestellt hatte, von mir wegen der Möglichkeit der Interkurrenz der infektiösen Anämie als nicht beweisend erachtet wurde, ließ Asher die Frage durch Scheinfinkel an allerdings nur vier Meerschweinchen neuerlich überprüfen, mit dem gleichen Resultat einer Steigerung des Eisengehaltes der Leber der splenektomierten Tiere. Unterdessen haben Haam und ich in einer in Erscheinung begriffenen Arbeit gezeigt, daß nicht anämisch erkrankende Ratten vor und eine Woche nach der Splenektomie einen gleich hohen, chemisch quantitativ bestimmten Eisengehalt aufweisen. Die Diskussion über dieses Thema ist noch nicht erledigt. Unserer Meinung nach erscheint die Frage aber doch dahin entschieden, daß derart starke Eisenverschiebungen, wie sie seinerzeit von Lepehne und von Asher angenommen wurden, sicherlich nicht vorkommen, daß aber andererseits eine gewisse Beeinflussung des Lebereisens durch die Entmilzung nicht auszuschließen ist. Wenn ich auch gemeinsam mit Haam auf chemisch-quantitativem Wege die Eisenvermehrung in der Leber bei einer Woche vorher splenektomierten Ratten nicht habe feststellen können, so verfügen wir heute über ein größeres, histologisch untersuchtes Material nicht anämischer kranker splenektomierter Ratten und können uns des Eindruckes nicht erwehren, daß sich in diesen Lebern fast regelmäßig ein Eisengehalt findet, der an der oberen Grenze desjenigen steht, der in normalen Lebern milzhaltiger Tiere gefunden werden kann. Dieser Befund beweist allerdings nicht mit Sicherheit die Vermehrung des Lebereisens. Da das Eisen in der Leber zum Teil maskiert, histologisch nicht darstellbar, nur zum Teil manifest ist, könnte es sich um Verschiebungen zwischen maskiertem und manifestem Eisen handeln. Es ist aber ebenso gut möglich, daß es nach der Splenektomie in der Leber zu einer Eisenvermehrung kommt, die aber außerordentlich gering und daher chemisch-quantitativ nicht faßbar ist. Eine derartige Funktionsübernahme der Eisenspeicherung nach Splenektomie durch

andere Organe ist schließlich auch zu erwarten. Dem ganzen retikuloendothelialen System scheint die Fähigkeit der Eisenspeicherung zuzukommen, der Milz als seinem Hauptvertreter in größerem Ausmaß. Von einer spezifischen Milzfunktion kann hierbei naturgemäß nicht die Rede sein.

Die Bedeutung der Milz als Speicher für das Bluteisen kann schließlich aus den Befunden von Asher und Vogel vermutet werden, nach welchen eine Anämie nach Splenektomie nur bei eisenarmer Kost auftritt; allerdings ist auch dieser Befund von Irger nicht bestätigt und Pearce und Krumbhaar lehnen den Einfluß des Eisenmangels in der Nahrung auf das Auftreten einer eventuellen Anämie nach Splenektomie ab. An dieser Stelle soll auch kurz der Eisengehalt jenes milzähnlichen Gewebes erwähnt werden, welchen M. B. Schmidt in Lebern entmilzter Mäuse beschrieben hat.

Aus dieser kurzen Darstellung geht wohl hervor, daß wir einerseits nicht daran zweifeln können, daß die Milz ein wertvolles Eisendepot darstellt, daß wir aber andererseits über die Art und Weise, wie die Milz in den Eisenstoffwechsel eingreift, nicht genau unterrichtet sind. Irgendwelche direkte Beziehungen der Milz zum Hämoglobinabbau lassen sich aus diesen Untersuchungen mit Sicherheit nicht erkennen.

Für uns ergibt sich nun die wichtige Frage nach der Abstammung des in der Milz gefundenen Hämosiderins. Handelt es sich hier um den Ausdruck einer lokalen Hämolyse oder stellt die Pigmentanreicherung eine Speicherung des irgendwo im Organismus freigewordenen, mit dem Blutstrom der Milz zugeführten Eisen dar? Die Bejahung der ersten Frage entscheidet unser Problem im Sinne der Milzhämolyse; wenn wir an das eingangs Gesagte erinnern, müßte allerdings erst gezeigt werden, ob wir es dabei mit einer lokalen aktiven Hämolyse der Milz oder aber mit einer Zerlegung des Hämoglobins zu tun haben, welches aus bereits zugrunde gehenden und deshalb in der Milz abgefangenen Erythrocyten abstammt. Die Bejahung der letzteren Möglichkeit würde eine Hämolyse im engeren Sinne des Wortes ablehnen lassen. Es würde sich um eine außerhalb der Milz sich abspielende Hämolyse und um eine konsekutive Verwandlung des Hämoglobins in der Milz handeln. Zur Entscheidung der Frage kann folgendes angeführt werden.

Es sei vorerst festgestellt, daß wir sichere experimentelle Beweise dafür besitzen, daß eine lokale Hämolyse zur lokalen Eisenablagerung führen kann. M. B. Schmidt brachte Scheibchen von Holundermark, welche mit Blut getränkt waren, unter die Froschhaut und untersuchte dieselben nach verschieden langen Intervallen. Er beobachtete vorerst Formveränderungen der Erythrocyten, später ihre teilweise Umwandlung zu Pigment und studierte das Auftreten der Eisenreaktion. Diese erschien nicht regelmäßig und wenn, spät, frühestens nach 46 Stunden. Der Beweis ist aber geliefert, daß sich lokal aus Hämoglobin Eisen bilden kann. M. B. Schmidt hatte den Eindruck, daß das Erwachen der Eisenreaktion mit dem neuen Stoffwechsel in Zusammenhang stehe, welcher durch die Vascularisation der Plättchen auflebt. Eisen tritt nur in der Umgebung der neugebildeten Gefäße auf, woraus zu schließen wäre, daß die Einwirkung des lebenden Gewebes, welches schon Neumann als Grundbedingung für die Entwicklung des Hämosiderins aufgestellt hatte, eine umfassende Bedeutung zukommt. Mit dieser Anschauung stimmen Roque, Chalier, Nové und Josserand überein, welche unter Hinblick auf die Angabe

von Langhans, Quincke, Naegeli, Skrzeczka und Neumann und auf Grund eigener Untersuchungen an Blutextravasaten folgendes feststellten. Im Zentrum der Extravasate findet sich ein nicht eisenhaltiges Pigment, das Hämatoidin, welches enge Beziehungen zum Bilirubin hat, in der peripheren Zone des Extravasates sind Eisengranula zu beobachten. Es berechtigt dies zur Annahme, daß bilirubinähnliche Pigmente durch Autolyse entstehen, während eisenhaltiges Pigment unter dem Einfluß einer „force vitale" gebildet wird. Es hat ferner Schurig nach Injektion steriler Hämoglobinlösungen in das Unterhautzellgewebe beim Kaninchen und Hund an den Injektionsstellen das Auftreten der Eisenreaktion verfolgt und in 1—3 Tage alten Hämatomen eine schwache, in 3—4 Tage alten eine sehr deutliche Eisenreaktion gefunden. Schurig stellt sich den Umwandlungsprozeß in der Weise vor, daß sich das Bindegewebe mit Hämoglobin imbibiert, sich dann in Eisenalbuminate umwandelt und daß sich das gebildete Eisen in den Bindegewebsspalten ablagert. Hier findet sich das Eisen zum Teil frei, zum Teil in Leukocyten eingeschlossen. Ob das Hämoglobin hierbei im Unterhautzellgewebe direkt von Zellen aufgenommen und verarbeitet wird, läßt er unentschieden. Ein Großteil des Hämoglobins wird direkt in die Blutbahn resorbiert, die Eisenreaktion im Unterhautzellgewebe tritt nur bei einer genügend großen Hämoglobindosis auf.

Unter besonders günstigen Umständen schließlich kann man die direkte Umwandlung von Erythrocyten bzw. von Erythrocytentrümmern oder „Hämoglobintropfen" in Eisenpigment unmittelbar beobachten. Als Beispiel sei die infektiöse Anämie der Ratte herangezogen. Zur Zeit oder unmittelbar nach dem rapiden Erythrocytensturz beobachtet man in den retikuloendothelialen Zellen lebhafte Phagocytose. Die Kupfferzellen z. B. sind mit Erythrocyten und ihren Derivaten dicht beladen. Die Kupfferzellen zeigen vielfach schwere degenerative Erscheinungen, stoßen sich zum Teil ab und liegen frei im Lumen der Lebercapillaren. Schon in Hämalauneosinpräparaten kann man hier gelegentlich neben den Erythrocytentrümmern etwas Pigment entdecken. Bei Eisenfärbungen überzeugt man sich leicht, daß ein Großteil des phagocytierten Materiales Eisenreaktion gibt, daß eine leichte Eisenreaktion häufig noch an runden, zum Teil tropfigen Elementen zu sehen ist, welche allem Anscheine nach in Umwandlung begriffene Erythrocyten darstellen. In den Milzendothelien kann an milzhaltigen erkrankten Tieren der gleiche Vorgang verfolgt werden. Auch nach Neumann besteht kein Zweifel, daß die Umsetzung des Hämoglobins schon erfolgen kann, während das Hämoglobin an die roten Blutzellen gebunden ist, daß also gefärbte Elemente in toto zu Eisenpigment degenerieren können. Wir müssen aber hervorheben, daß Erythrophagocyten nicht immer zu Siderose führen muß. Biondi hat ferner bei Toluylendiamin vergifteten Hunden Übergangsbilder von globuliferen in eisenhaltige Zellen gesehen; auf ähnliche Befunde Wickleins kommen wir zurück.

Daß bei Blutungen in das Milzparenchym an Ort und Stelle Hämoglobineisen als Pigment abgespalten werden kann, auch das kann als sichergestellt betrachtet werden. In Milzinfarkten ist der Nachweis histologisch ohne weiteres möglich, im übrigen ist der Analogieschluß zu anderen Geweben, in welchen sich diese Umwandlung vollzieht, gegeben. Es lassen sich aber auch dafür Argumente beibringen, daß die Milz nicht nur lokal zugrunde gehende Erythrocyten zu Eisenpigment verarbeitet, sondern daß auch anderswo im Organismus

frei gewordenes Hämoglobin, welches auf dem Blutwege der Milz zugeführt wird, der Eisenumwandlung unterliegt. Wir können auch hier wieder auf die Schurigschen Experimente zurückgreifen, da diese einen derartigen Vorgang sehr wahrscheinlich machen. Nach täglichen subcutanen Injektionen größerer Hämoglobindosen bei Kaninchen wird in der Milz eine starke Steigerung des Eisengehaltes gefunden, und zwar schon am zweiten Tage des Versuches, was dafür spricht, daß die Eisenumwandlung in der Milz in sehr kurzer Zeit vor sich geht; im Unterhautzellgewebe sieht man, wie früher erwähnt, die Eisenreaktion erst nach 3—4 Tagen. Analoge Befunde erhob Laspeyres in Versuchen an Tauben und Hunden. Nach Seemann macht die Injektion von Blut in die Peritonealhöhle eine besonders starke Milzsiderose. Die große Bedeutung der Milz für die Umwandlung des Hämoglobins in Eisenpigment geht nach Rocque und seinen Mitarbeitern auch aus der Tatsache hervor, daß immer dann, wenn in sämtlichen Organen siderotische Ablagerungen zu sehen sind, diese in der Milz am ausgeprägtesten sind, daß sogar in vielen Fällen die Eisenablagerungen fast ausschließlich in der Milz nachzuweisen sind.

Aus der Summe dieser Beobachtungen läßt sich mit Sicherheit sagen, daß eine lokale Umbildung von Erythrocyten oder von gelöstem Hämoglobin zu Eisenpigment sicherlich möglich ist und daß sich dieselbe auch in der Milz abspielen kann. Es erscheint daher vielleicht berechtigt, in der Siderose der Milz den Ausdruck dieses lokalen Umwandlungsprozesses, bzw. den Ausdruck einer lokalen Hämolyse zu erblicken.

Demgegenüber muß aber betont werden, daß der Befund von Eisen in der Milz in keiner Weise unbedingt für eine an Ort und Stelle stattgehabte Erythrocytenumwandlung oder auch nur einer stattgehabten Hämoglobinumwandlung spricht, wie dies auch Mc Master, Rous und Larimore für das Lebereisen behauptet haben, denn die Möglichkeiten, auf welchen Eisendepots in der Milz angelegt werden können, sind mannigfaltig:

1. Das Eisen kann aus der direkten extra- und intracellulären Umwandlung von Erythrocyten vor sich gehen.

2. Es kann in der Zirkulation zu einer Erythrolyse, einer Spaltung des Erythrocyten in Stroma und Hämoglobin und damit zu einer Hämoglobinämie kommen; das durch den Blutstrom in die Milz transportierte Hämoglobin wird extra- oder intracellulär in Eisenpigment umgewandelt.

3. Das Eisen wird in strömendem Blut frei, in der Milz abgefangen und deponiert.

4. Der Erythrocyt zerfällt im strömenden Blut in Erythrocytentrümmer (Fragmentation siehe unten), die Fragmente werden in der Milz abgefangen und hier zu Eisenpigment verwandelt.

Die erste Möglichkeit der direkten Umwandlung von Erythrocyten in Eisenpigment in der Milz haben wir oben besprochen, sie kommt im bestimmten Falle sicherlich in Betracht und kann unter einer gewissen Voraussetzung als Zeichen einer aktiven Tätigkeit der Milz ausgelegt werden. Diese Voraussetzung ist entsprechend unseren früheren Erörterungen die Intaktheit des Erythrocyten; erleidet dieser in der Zirkulation bereits Schädigungen, welche seine Vitalität beeinträchtigt und welche den Grund für die Elimination durch die Milzphagocytose darstellen, so müssen wir in der Tätigkeit der Milz eine sekundäre Erscheinung erblicken. Ob wir also von einer aktiven Hämolyse sprechen

dürfen oder nicht, ist eine Frage, die dem Problem der Erythrophagocytose zugehört, und wir verweisen auf unsere späteren Ausführungen. Es sei hier nur vorweggenommen, daß der Erythrocyt unserer Meinung nach bereits jene Eigenschaften in sich birgt, welche ihn zum Fremdkörper, zur Schlacke machen, und auch hervorgehoben, daß Erythrophagen beim normalen Individuum überhaupt nicht oder nur in sehr geringer Zahl vorkommen, womit wenigstens für physiologische Verhältnisse auch das Ausmaß einer derart zustande gekommenen Milzsiderose genügend charakterisiert ist. Gleiches scheint für die wahrscheinlich auch in der Milzpulpa vor sich gehende extracelluläre Umwandlung von Erythrocyten zu Pigment zu gelten.

Zur zweiten Möglichkeit hätten wir hinzuzufügen, daß unter physiologischen Verhältnissen eine Hämoglobinämie nicht vorkommt, daß sie unter pathologischen Bedingungen relativ selten ist. Wo sie nachgewiesen werden kann, z. B. bei der paroxysmalen Hämoglobinurie hätten wir eine Phagocytose von Hämoglobin (wahrscheinlich wohl auch von geschädigten Erythrocyten) im gesamten Retikuloendothelsystem und vorzugsweise in der Milz mit sekundärer Umwandlung in Eisen zu erwarten. Die experimentelle Pathologie verdankt Shimura diesbezügliche einschlägige Experimente, in welchen er Hunden art- und individualgleiches, gelöstes Hämoglobin intravenös injizierte und die Organe der Tiere nach verschieden langem Intervall histologisch untersuchte. Diese Versuchsanordnung gestattet zwar keine direkte Schlußfolgerung auf den Ort der Hämolyse, da ja bereits gelöste Erythrocyten einverleibt werden; sie geben aber darüber Aufschluß, wo sich Eisen ablagert, wenn gelöstes Hämoglobin irgendwo in der Zirkulation auftritt. Shimura stellte fest, daß es in seiner Versuchsanordnung in ungefähr gleicher Weise zu Eisenablagerungen im retikuloendothelialen Apparat und in den Epithelien der verschiedensten Organe kommt, wie sie auch bei mit Blutzerfall einhergehenden Erkrankungen des Menschen beobachtet werden. Ein Großteil des Hämoglobins wird durch Niere, Leber, Gallengänge und Nebenniere aus dem Körper eliminiert, „in allen übrigen Organen findet eine mehr oder weniger starke Eisenspeicherung in den Uferzellen, besonders Milz und Knochenmark, statt". Shimura nimmt an, daß die Hämosiderinproduktion aus dem Hämoglobin erfolgt.

Die dritte, im allgemeinen nicht berücksichtigte Möglichkeit, Freiwerden von Eisen im strömenden Blut, ist unserer Meinung nach nicht von der Hand zu weisen, insbesondere wenn wir berücksichtigen, daß nach den Untersuchungen von Fowel das Bluteisen, d. h. das nicht an Erythrocyten gebundene Eisen, bei Zuständen mit gesteigertem Blutumsatz wesentlich erhöht ist; während nach diesem Autor das Verhältnis des Eisengehaltes im Blut zu dem des Hämoglobins des Normalindividuums 4,2: 1 beträgt, ist es bei einfachen Anämien 3,7: 1 und bei der perniziösen Anämie sogar 2: 1. Es legt dies die Möglichkeit eines intravasalen Freiwerdens von Eisen nahe, wenn auch zugegeben werden muß, daß das Eisen in bestimmten Organen von den Erythrocyten abgespalten und dem Blutstrom zur Weiterbeförderung an hämoglobinaufbauende Organe abgegeben werden könnte. Daß die Milz das Eisen aus der Zirkulation abfängt, hat schon Latschenberger behauptet, welcher die älteren Angaben von Nasse und Virchow über den Nachweis von Pigmentkörnern und Schollen im strömenden Blut glaubte bestätigen zu können. Letzterer wollte in der Milz nur einen Filter erblicken, der die Trümmer des zugrunde gehenden Blutes

aufnimmt, die Milz würde nach ihm mit der Zerstörung der roten Blutkörperchen nichts zu tun haben, die Erythrocyten gingen vielmehr ohne Zwischenkunft fremder Zellen aus sich selbst zugrunde (siehe unten Fragmentation). In diesem Zusammenhange verdienen auch die Arbeiten Biondis ein besonderes Interesse: Er stellte bei toluylendiaminvergifteten Hunden fest, daß sich die Siderocyten ausschließlich um die Malpighischen Körperchen, die globuliferen Zellen dagegen in der ganzen Milzpulpa zerstreut finden. Er konnte sich auf Grund dieses Befundes zur Annahme eines Überganges der einen in die andere Zellform nicht entschließen, meinte vielmehr, daß es sich bei den Siderocyten nicht um lokalgebildete, sondern um Pigment handelt, welches durch den Blutstrom dorthin geführt worden war, wofür noch das folgende Experiment spricht. Bei einem mit Toluylendiamin schwer vergifteten Hunde (Erythrocytenzahl 3 000 000) wurde am dritten und vierten Tage aus der Milz eine Probeexcision entnommen. Die hier gefundene Hämosiderinmenge erreichte nicht den dritten oder vierten Teil derjenigen, welche am 22. Tag in der Milz des getöteten Hundes nachweisbar war. Biondi bezweifelt, daß in diesen 22 Tagen eine 3—4mal stärkere Hämolyse eingetreten sein sollte als in der ersten Periode, in welcher die Erythrocytenzahl stark absank. Man dürfte auch nicht behaupten, daß das später gefundene Hämosiderin eine Umwandlung der globuliferen Zellen sei, welche zur Zeit der Operation die Pigmentumwandlung noch nicht durchgemacht haben, da die bei der Sektion gefundene Eisenmenge viel größer war, als einer derartigen Umwandlung entsprochen hätte. Die Annahme des Transportes des Eisens zur Milz stützt Biondi noch damit, daß die Siderose nicht aus einer Erythrophagocytose stammen könne. Er verweist auf alte Untersuchungen von Foà und Wicklein, welche durch experimentelle Stauung in der Milzvene eine Vermehrung der globuliferen Zellen hervorriefen, wobei aber Wicklein ausdrücklich betont, daß der Eisengehalt durch die Stase nicht erhöht würde. Biondi will die Tatsache nicht absolut leugnen, daß eine lokale Umbildung globuliferer Zellen zu Siderocyten als seltene Ausnahme möglich ist und verweist diesbezüglich auf die Angaben von Müller, der in der Milz alter Tiere (Fische, Amphibien, Schildkröten, Vögel und Säugetiere) globulifere Zellen mit einem körnigen Pigment gefunden hat, ist aber überzeugt, daß das Hämosiderin der Milz wenigstens zum großen Teil nicht das Produkt einer in der Milz sich vollziehenden Hämolyse, sondern eine Folge der Ablagerung sideroferer Zellen in der Milz sei und glaubt die Entstehung des Siderins in die Leber verlegen zu müssen.

Wir möchten gleich Biondi der Umwandlung von Erythrophagen zu Siderocyten beim Zustandekommen der Eisenablagerungen in der Milz nicht das Wort reden, ihr im Gegenteil entsprechend unseren früheren Ausführungen eine sehr bescheidene Rolle beimessen und halten es auch für möglich, daß es bei starker Blutmauserung erst zu hochgradiger Eisenanreicherung im retikuloendothelialen System kommt und daß das Eisen dann sekundär an die Milz weitergegeben wird. Wie weit unter physiologischen Verhältnissen Eisen in der Zirkulation selbst frei wird, ist nicht entschieden. Wie wir später noch ausführen werden, scheint sich die normale Blutmauserung in erster Linie in Form der Fragmentation abzuspielen und es erscheint uns sehr wahrscheinlich, daß daher die vierte oben erwogene Möglichkeit der Entstehung der Siderose durch Fragmentation im strömenden Blut und

sekundäre Umwandlung der Fragmente in der Milz, ernstlich in Erwägung zu ziehen ist.

Wir zweifeln also nicht daran, daß die Siderose der Milz unter Umständen zum Teil das Resultat einer lokalen Umwandlung von Erythrocyten zu Eisenpigment darstellt, glauben hierbei aber, wie dies später bei Besprechung der Erythrophagie ausgeführt werden soll, daß bereits veränderte rote Blutkörperchen dieser Umwandlung der Milz anheimfallen. In bestimmten pathologischen Fällen kommt ferner sicher auch die lokale Umwandlung des Hämoglobins in Eisen vor, unter physiologischen Verhältnissen ist sie nicht in Betracht zu ziehen. Ob, wie Biondi meint, eine Siderose der Milz in der Regel dadurch entsteht, daß der Milz freies Eisen mit dem Blutstrom zugeführt wird, oder ob nicht die Erythrocyten primär in der Zirkulation fragmentiert, die Fragmente in der Milz zurückgehalten und jetzt erst zu Eisen umgewandelt werden, kann vorläufig nicht entschieden werden. Vieles spricht für den letzteren Weg.

Hier soll nur noch folgendes besonders unterstrichen werden. Man kann unserer Meinung nach mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß es im Ablaufe der normalen Blutmauserung im allgemeinen überhaupt nicht zur Phase des histologisch sichtbaren Eisens kommt, daß unter physiologischen Verhältnissen bei optimal arbeitendem Mechanismus sich Blutde- und -regeneration so die Wage halten, daß freiwerdendes Eisen beim Hämoglobinaufbau sofort wieder Verwendung findet. Nur so kann die Tatsache erklärt werden, daß z. B. bei jungen, normalen Kaninchen, also trotz normaler Blutmauserung in der Milz Eisen auf histologischem Wege nicht nachgewiesen werden kann, worauf Lubarsch ausdrücklich aufmerksam gemacht hat und was wir bestätigen können. Wir sind hierbei in keiner Weise berechtigt, den Ort des Blutabbaues bis zum Eisen, der wahrscheinlich Voraussetzung der Bilirubinbildung und anscheinend auch der Hämoglobinneubildung ist, in diesen Fällen in die Milz zu verlegen. Dieser Abbau könnte in verschiedenen Organen, vielleicht sogar in der Blutzirkulation selbst vor sich gehen, vielleicht ist der normale Eisengehalt des Blutplasmas Ausdruck dieses dauernden Kreislaufes. Die Tatsache ferner, daß bei den verschiedensten Tierarten die Pigmentmenge in der Milz im Verhältnis zu jener in anderen Organen verschieden groß ist (Hueck), läßt eine konstante Beziehung der Milz zum Erythrocytenabbau, soweit er aus der Siderose erschlossen werden kann, nicht annehmen. Es ist auf Grund der obigen Erwägungen auch damit zu rechnen, daß bei histologisch nachweisbarem Eisengehalt der Milz sich der Blutumsatz zum größten Teil ohne Auftreten von histologisch nachweisbarem Eisen abspielt und daß das histologische Milzeisen nur eine Störung im Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau des Hämoglobins anzeigt. Die Hämochromatose mit ihrer massenhaften Eisenablagerung in allen Organen bei anscheinend normalem Blutumsatz spricht unserer Meinung nach in gleichem Sinne und es ist daher möglich, daß das histologisch manifeste Milzeisen einen Überschuß, im gegebenen Zeitpunkt für den Blutaufbau nicht notwendiges Eisen darstellt. Auf diese Weise wäre es auch erklärlich, daß die Milzsiderose unter pathologischen Bedingungen mit dem Untergang der roten Blutkörperchen nicht gleichen Schritt hält (Eppinger), ebenso wie sich ja auch im Knochenmark bei der perniziösen Anämie des Menschen zwar regelmäßig Erythrophagocytose aber keine Siderose findet (Askanazy). Lebhafte Blutmauserung ohne Siderose, ebenso wie normale Blutmauserung mit hochgradiger

Siderose wird gerade dann leicht verständlich, wenn man in der Eisenablagerung ein gerade überschüssiges oder vielleicht gerade nicht verwertbares Eisen, welches im gegebenen Zeitpunkt außerhalb des Blutumsatzes steht, erblickt. Es ist gewiß sehr bemerkenswert, daß Irisawa bei jungen Hunden eine starke Erythrophagocytose und keine Eisenablagerung, bei älteren Tieren eine starke Eisenablagerung und keine Erythrophagocytose feststellte.

Die früher als möglicherweise erlaubt erachtete Annahme, aus der Siderose eines Organes auf eine sich in diesem abspielende lokale Hämolyse zu schließen, erfährt somit durch die obigen Überlegungen zum Teil eine Bestätigung, in dieser allgemeinen Form aber auch eine ganz wesentliche Einschränkung. Eine direkte Umwandlung von Erythrocyten in Eisenpigment kommt vor, ist aber außerordentlich selten, das in der Milz gefundene Eisen hat zumeist einen anderen Ursprung, entstammt wahrscheinlich der Aufarbeitung von Zerfallsprodukten zugrunde gegangener Erythrocyten. Während wir im ersteren, allerdings sehr seltenen Fall von einer Hämolyse sprechen können, ist dies im zweiten wohl kaum mehr erlaubt, denn die Milz greift hier nur mittelbar in die Blutmauserung ein; doch auch für den ersten Fall müssen wir uns vor Augen halten, daß eine aktive Hämolyse in dem Sinne, daß durch die Aktivität der Milz der Blutuntergang eingeleitet wird, nicht bewiesen ist, die Milz vielmehr auch hier wahrscheinlich nur insoferne sekundäre Arbeit leistet, als sie bereits geschädigte Erythrocyten zu Eisenpigment abbaut. Die Diskussion der Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel hat also auch keine sicheren Anhaltspunkte für eine aktive Milzhämolyse ergeben.

7. Die Erythrophagocytose in der Milz.

Mit dem Problem der Pigmentbildung, bzw. Pigmentablagerung in der Milz ist die Frage der Erythrophagocytose in der Milz enge verknüpft. Wir kommen damit zur Besprechung eines Argumentes, welches in der Frage der Milzhämolyse vielfach an erster Stelle gesetzt wird und welches bei oberflächlicher Beurteilung auch ganz danach angetan ist, die erythrocytenzerstörende Funktion der Milz eindeutig zu beweisen. Und wenn wir daran festhalten, daß Phagocytose einen aktiven Zellvorgang bedeutet, so gewinnt dieser Punkt für unsere Diskussion, insbesondere für die aufgeworfene Frage nach der aktiven Milzhämolyse ein besonderes Interesse. Wenn in den Reticulum- und Endothelzellen der Milz regelmäßig eine intracelluläre Vernichtung von roten Blutkörperchen stattfindet, und zwar in einem Ausmaß, welches der physiologischen Blutmauserung annähernd entspricht, so muß die Milzhämolyse als erwiesen betrachtet werden. Es ist zwar auch hier noch immer zu diskutieren, ob der Blutuntergang von der Milz regiert wird, daß das Primum movens die Freßlust der Phagocyten darstellt und nicht etwa das Altern der Erythrocyten, ihre Schädigungen in der Peripherie; denn es wäre vorstellbar, daß das Blut in der Zirkulation Veränderungen durchmacht, bis der Erythrocyt zur toten Zelle und damit zum Fremdkörper geworden ist, welcher den Abräumzellen der Milz zum Opfer fällt. Die Phagocytose wäre hier nur ein sekundärer Vorgang. Da wir aber nicht in der Lage sind, zu entscheiden, ob die Milz tatsächlich nur diese geschädigten, abgestorbenen Blutelemente eliminiert oder doch auch lebensfähige, so müßten wir dieses Argument anerkennen.

Daß es sich bei den zuerst von Köllicker und Eckert 1847 beschriebenen intracellulären Befunden von Erythrocyten tatsächlich um das Resultat eines phagocytären Vorganges handelt, war ursprünglich Gegenstand lebhafter Diskussion. Während Gerlach, Schaffer und O. Funke glaubten, es handle sich um eine Neubildung roter Zellen, hat insbesondere Virchow den heute allgemein vertretenen Standpunkt verteidigt, gestützt auf die Untersuchungen seines Schülers Preyer, der in Blutgerinnseln, die aus einem frischen Hämatom stammten, den Vorgang der Aufnahme von Erythrocytenbestandteilen durch weiße Zellen im Mikroskop verfolgte. Kusnezoff hat später direkt beobachtet, wie amöboide Milzpulpazellen rote Blutkörperchen verzehren.

Wenden wir uns im Speziellen den Erythrophagen der normalen Milz zu, so müssen wir aber vor allem konstatieren, daß unserer Meinung nach hier von einem konstanten Befund nicht gesprochen werden kann. Remak hat ihre Existenz seinerseits vollständig in Abrede gestellt, wohl zu Unrecht, denn Virchow hat diese Zellen einwandfrei gesehen. Aber auch dieser hat betont, daß er lange Zeit vergebens nach Milzerythrophagen gesucht hat, daß er sie beim Menschen überhaupt nicht entdecken konnte und daß er Erythrophagen selbst bei vergleichenden Untersuchungen an Säugern und Vögeln, insbesondere auch beim Frosch, wo sie nach Abgabe anderer Untersucher häufig zu sehen sein sollten, erst nach langem Bemühen gefunden habe. Virchow verweist auch darauf, daß Sanderson beim Kaninchen, Handfield Jones bei einer Reihe von Säugern zu negativen Ergebnissen kamen, während vorher Laudis in 11 von 15 Kaninchen die Zellen finden konnte. Es hat ferner Denys betont, daß Erythrophagen der Milz bei normalen Wirbeltieren selten sind oder vollständig fehlen und auch Frey und Neumann haben sich in ähnlichem Sinne geäußert. Diese zumeist negativen Befunde wurden scheinbar in der Folgezeit übersehen, das Vorkommen von Erythrophagen in der normalen Milz als feststehende und konstante Tatsache erklärt und fast widerspruchslos als Beweis für die hämolytische Funktion der Milz angenommen. So kommt es, daß Binet in einer vor kurzem erschienenen Monographie über die Physiologie der Milz 1927 — es soll hier nur die neueste Literatur zitiert werden — neben der extracellulären Hämatolyse die intracelluläre durch Phagocytose als feststehende physiologische Tatsache hinstellt. v. Skramlik hat sich in einer modernen Zusammenfassung in den Ergebnissen der Biologie 1927 in gleichem Sinne geäußert; er sagt, daß die Zerstörung der Erythrocyten in der Milz durch die Wirkungsweise von bestimmten Erythrophagen geschieht, welche die Blutkörperchen zuerst in ihrem Leib aufnehmen und dann weiter abbauen. Auch Mosse hat in den Ergebnissen der gesamten Medizin 1927 hervorgehoben, daß die roten Blutkörperchen „von der Milz und zumal von den großen protoplasmareichen Zellen der Pulpa, den Makrophagen, aufgenommen und zerstört werden".

Bei meinen seinerzeitigen Studien über die der Splenektomie bei Ratten häufig folgende schwere Anämie habe ich die exstirpierten Milzen histologisch untersucht, um etwa in hier gefundenen Differenzen einen Anhaltspunkt für das Auftreten oder Nichtauftreten der Anämie zu gewinnen. Es fiel hierbei auf, daß die erwarteten Befunde von Erythrophagocytose in der Regel nicht zu erbringen waren, daß sich nur in seltenen Fällen das eine oder andere Exemplar nachweisen ließ. Ich habe in der Folge in vergleichenden Untersuchungen an gesunden

Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden die Frage weiter verfolgt und kam zur Überzeugung, daß bei allen diesen Tieren Erythrophagen, wenn sie überhaupt nachweisbar sind, außerordentlich selten vorkommen. Lubarsch, der sich allem Anscheine nach auf ein sehr großes Material stützt, hat sich nun in dem vor kurzem erschienenen Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie in gleichem Sinne geäußert, indem er sagt: „Auch das Vorkommen roter Blutkörperchen-haltiger Zellen möchte ich trotz des häufigen Vorkommens nicht ohne weiteres als normal bezeichnen, da es augenscheinlich erst bei einer großen Höhe und Dauer des Blutzerfalls eintritt und somit teils eine Alters- teils eine krankhafte Erscheinung ist. Wenn ich in dieser Hinsicht in einem gewissen Gegensatz zu den meisten anderen Untersuchern stehe, so liegt das in der Bewertung des Begriffes „normal". Meine Ansichten gründen sich in der Hauptsache auf die Untersuchung von Milzen Neugeborener und Jugendlicher, aus robuster Gesundheit plötzlich Verstorbener"; oder an anderer Stelle: „Auch die histologischen Untersuchungen können eine Entscheidung darüber, ob die Milz normalerweise Blutkörperchen zerstört..., nicht geben. Bei gesunden Tieren und Menschen, in jugendlichem und vollentwickeltem Alter (bis 40 und 50 Jahre) findet man „Erythrophagen" nicht oder in äußerst geringer Menge." Wir müssen allerdings als auffällig vermerken, daß Irisawa gerade bei jungen Hunden eine sehr starke Phagocytose in der Milz nachweisen konnte, nicht aber bei älteren Tieren.

Eine weitere Diskussion vom Standpunkte der physiologischen Milzhämolyse erübrigt sich. Es geht aus diesen Befunden, wie ich glaube, in überzeugender Weise hervor, daß sich die normale Blutmauserung entgegen der Ansicht vieler (Netousek u. a.) ohne oder zumindestens fast ohne Erythrophagocytose, im speziellen der Milz vollzieht, ja daß der Befund von Erythrophagocytose vielleicht sogar immer als pathologisch gewertet werden muß. Unter physiologischen Verhältnissen gibt es demnach keine Milzhämolyse in dem Sinne, daß normale oder auch alternde Erythrocyten durch die Funktion bestimmter phagocytärer Milzzellen aus der Zirkulation genommen und dort zerstört werden.

Kann somit ganz selten gefundenen Phagocyten bei anscheinend gesunden Individuen irgendeine entscheidende Bedeutung für unsere Problemstellung nicht zugemessen werden, so ergibt sich die Frage, ob die Erythrophagocytose nicht unter pathologischen Verhältnissen eine solche gewinnen kann. Daß wir in der Milz unter Umständen massenhaft Erythrophagen finden, darüber besteht ja kein Zweifel. Aus meinen eigenen Versuchen sei auf folgendes hingewiesen: Wenn man die Widerstandsfähigkeit einer Ratte durch mehrtägiges Hungern herabsetzt und dem Tier dann große Dosen bartonellenhaltigen Blutes gleichzeitig intravenös, intraperitoneal und intrahepatal injiziert, so gelingt es unter diesen besonderen Versuchsbedingungen auch milzhaltige Ratten mit Bartonellen krankmachend zu infizieren. Findet man nun bei milzlosen, an infektiöser Anämie erkrankten Ratten im ganzen Endothelsystem, insbesondere in den Kupfferschen Sternzellen, in den retikuloendothelialen Elementen der Lymphdrüsen eine ausgedehnte Erythrophagocytose, so zeigen die erkrankten milzhaltigen Tiere eine exzessive Erythrophagocytose auch in der Milz; fast die ganze Milzpulpa ist von großen, geblähten Zellen eingenommen, welche mit Erythrocyten und deren Trümmern und Derivaten dicht erfüllt sind. Bei Hunden, welche nach Injektion von hämolytischem Immunserum unter den Zeichen der Hämoglobinämie, der

Hämoglobinurie und des hämolytischen Ikterus zugrunde gehen, sieht man, wie uns aus eigener Erfahrung bekannt ist, auch Erythrophagocytose; hier ist aber der große spodogene Milztumor allerdings insbesondere auf eine Anschoppung der Milzpulpa mit meist schlecht färbbaren roten Blutkörperchen zu beziehen, die Erythrophagocytose tritt wesentlich zurück, wie dies auch Furno beschreibt. Es hängt scheinbar von der Art der gesetzten Blutschädigung, in dem einen Fall infektiös-toxische Alteration, in dem anderen Falle Einwirkung des Immunhämolysins auf die Erythrocyten ab, ob vornehmlich der eine oder der andere Abfangmechanismus in der Milz in Aktion tritt. Ob wir es bei der Elimination der schlecht färbbaren Zellen in der Milzpulpa bei der Hämolysinvergiftung tatsächlich mit einer Folge der Abräumfunktion der Milz zu tun haben, darauf kommen wir später zurück. Die Angaben über die Erythrophagocytose in der Milz bei der Toluylendiaminvergiftung sind nicht übereinstimmend: Während Gabbi, später Hunter, Gauckler, auch Cavazza über das Auftreten zahlreicher Erythrophagen berichtet, legt Eppinger diesen Zellen anscheinend keine besondere Bedeutung bei, sondern betont, daß „das Gros der roten Blutkörperchen außerhalb der Endothelien, also in der sog. Pulpa innig gemischt mit Lymphocyten und lymphoiden Zellen zu liegen kommt". Lubarsch meint sogar, daß bei der Toluylenvergiftung Erythrophagen meist nicht zu finden sind, eine Angabe, der wir aus eigener Erfahrung beistimmen. Es sei schließlich vermerkt, daß nach Asvadourowa bei Amphibien (Frosch, Bombinator) in der Milz und in der Leber regelmäßig Erythrophagen mit allen Übergängen zu Eisenpigment gefunden werden, daß diese Befunde bei Tieren, welche in Gefangenschaft gehalten werden, insbesondere nach Hungern während des Winters besonders stark ausgeprägt sind. Nach Injektion von Aqua destillata, nach Vergiftung mit Blutgiften wie Toluylendiamin waren prinzipiell gleichartige Bilder zu sehen, die Erythrophagocytose war nur um geringes deutlicher. Die gleiche Autorin fand Erythrophagen regelmäßig beim Pferd, bei normalen und toluylendiaminvergifteten Mäusen hat sie dieselben scheinbar vermißt.

In der menschlichen Pathologie ist der Befund von Erythrophagen in der Milz, besonders bei Infektionskrankheiten (Kuczynski) nichts Ungewöhnliches. Bei der Malaria scheint es sich hierbei um ein Verschwinden der durch die Parasiten geschädigten Blutzellen zu handeln. Bemerkenswert ist die Erythrophagocytose beim Typhus abdominalis, der seinerzeit von Malinin u. a., in neuester Zeit wieder von Lubarsch eingehend studiert wurde, welch letzterer hervorhebt, daß die Phagocytose hier ganz außerordentlich stark ist, viel stärker als bei Recurrens, Fleckfieber (Aschoff, Ceelen) usw. Die Erythrophagocytose beim Fleckfieber verdient deshalb besonderes Interesse, als dieselbe keineswegs mit entsprechenden Veränderungen im Blutbilde einhergeht, wie denn überhaupt gesagt werden kann, daß die Menge der in der Milz nachweisbaren Erythrophagen mit einer entsprechenden Abnahme der Erythocytenzahl nicht regelmäßig Hand in Hand geht. Es hat ja auch Frey betont, daß umgekehrt gerade bei Krankheiten mit enorm gesteigertem Blutzerfall verhältnismäßig wenig Erythrophagen gefunden werden. Noch so lebhafte Erythrophagocytose in der Milz kann krisenartige Veränderungen im peripheren Blutbild nicht hervorrufen. Auf die Biermersche Krankheit und den hämolytischen Ikterus kommen wir später zurück.

Wir können zusammenfassend sagen, daß die normale Blutmauserung sich ohne oder fast ohne Mitbeteiligung von Erythrophagen abspielt und daß unter pathologischen Verhältnissen die Erythrophagocytose in der Milz nicht mit entsprechenden Blutveränderungen parallel geht.

Es dürfte kein Zweifel darüber bestehen, daß die Erythrophagocytose dadurch zustande kommt, daß entweder die „Uferzellen" die Erythrocyten direkt aus dem zirkulierenden Blut aufnehmen oder aber daß die durch die offene oder geschlossene Blutbahn in die Milzpulpa hineingelangende Erythrocyten durch Reticulumzellen aufgenommen werden. Es ergibt sich die Frage, ob sämtliche, in der Pulpa retinierten Blutkörperchen durch Erythrophagen verschwinden, wie dies Helly annimmt, oder aber, ob diese im Milzgewebe zurückgehaltenen Erythrocyten auch frei in der Milzpulpa liegend der Zerstörung anheimfallen können. Die früher hervorgehobene Tatsache, daß z. B. nach Injektion von Immunhämolysin neben massenhaft schlecht färbbaren Erythrocyten in der Pulpa verhältnismäßig spärliche Erythrophagen gefunden werden, scheint unserer Meinung nach auch für einen spontanen Untergang der roten Blutkörperchen im Gewebe zu sprechen; die Inkongruenz zwischen Siderose und Erythrophagocytose, wie man sie oft beobachten kann, darf ebenso wie die eben zitierten Angaben von Frey dafür ins Treffen geführt werden. Während für die Erythrophagocytose ein Lebensvorgang mit Sicherheit anzunehmen ist, muß die Entscheidung, ob die in der Milzpulpa sich abspielende Zerstörung als Lebensvorgang der Pulpa aufzufassen ist, offen bleiben. Für beide Fälle ist aber die Frage zu beantworten, ob wir es hierbei mit dem Ausdruck einer primären, aktiven oder mehr sekundären, passiven Tätigkeit der Milz insoferne zu tun haben, als bereits geschädigte Erythrocyten dem Verfall in der Milz, sei es nun in der Pulpa oder in den Erythrophagen, preisgegeben sind. Wir möchten durchaus die Ansicht von Helly teilen, „daß die in der Milz untergehenden Erythrocyten einen wesentlichen Teil der zu diesem Untergang nötigen Bedingungen in sich mitbringen". In all den angeführten Beispielen der Erythrophagocytose (Hämolysinversuch, Vergiftung mit Toluylendiamin, infektiöse Anämie der Ratte, Infektionskrankheiten usw.) ist die Erythrocytenschädigung in der Peripherie als naheliegend anzunehmen, worauf wir später noch einmal zurückkommen. Ob an diesem Grundsatz auch beim hämolytischen Ikterus und der Biermerschen Krankheit festgehalten werden soll, wollen wir vorläufig nicht entscheiden, Helly hat sich für gewisse pathologische Zustände der Annahme einer gesteigerten Erythrocyten verdauenden Fähigkeit der Milz (Eppingers Hypersplenie), also der Anerkennung einer aktiven Milzhämolyse nicht geglaubt verschließen zu dürfen. Wir möchten, wie wir später zeigen werden, diese Frage aber in gegenteiligem Sinne entscheiden. Wir wollen hier vorläufig zusammenfassend feststellen, daß in den angeführten Beispielen von Erythrophagocytose unserer Meinung nach eine Schädigung der Erythrocyten im zirkulierenden Blute angenommen werden und daß daher das besprochene Phänomen der Erythrophagocytose ebenso wie des Unterganges der freien Erythrocyten in der Milzpulpa nicht im Sinne einer aktiven Hämolyse gewertet werden muß.

Aus unserer Darstellung ergibt sich, daß der Erythrophagie für die Anerkennung einer Hämolyse in der Milz, und zwar insbesondere einer aktiven nicht die Bedeutung zukommt, welche ihr von vielen Autoren (Schittenhelm

u. a.) beigemessen wird. Die Blutmauserung des normalen Individuums spielt sich ohne Erythrophagie ab, die Milzerythrophagie ist vielleicht sogar immer krankhaft. Eine ausschlaggebende Bedeutung für den Blutumsatz kommt ihr scheinbar niemals zu. Wir möchten die Ansicht vertreten, daß die Aufnahme roter Blutkörperchen durch Makrophagen immer als ein sekundärer Vorgang einer Blutschädigung aufgefaßt werden kann, daß das Phänomen der Erythrophagie demnach eine aktive Hämolyse nicht beweist. Dem Einwand gegen diese Ansicht, daß auch bei scheinbar gesunden Individuen Erythrophagie vorkommt, somit scheinbar auch intakte Erythrocyten dem strömenden Blut entnommen werden können, möchten wir einerseits die Autorität Lubarsch', der geneigt ist, den Vorgang fast ausnahmslos als pathologisch zu bezeichnen und andererseits die Überlegung entgegenstellen, daß eine stärkere Erythrophagie in der Milz nur dort gefunden wird, wo wir eine Schädigung der zirkulierenden Elemente als wahrscheinlich oder als bewiesen annehmen können und wir daher auch bei Erythrophagie bei scheinbar gesunden Individuen in den phagocytierten Elementen gealterte und somit in ihrer Widerstandsfähigkeit bereits herabgesetzte, dem Untergang nahe Zellen zu erblicken haben. Eine primäre „Hypersplenie" kann auch durch die Erythrophagie nicht bewiesen werden.

8. Der Einfluß der Milz auf die Fragmentation der Erythrocyten.

Es ist das Verdienst von Rous und Robertson, neben der Phagocytose der roten Zellen auf eine andere Art ihres Zugrundegehens nachdrücklichst aufmerksam gemacht zu haben, auf die Fragmentation, worunter ein Zerfall der Erythrocyten in immer kleinere Bruchstücke zu verstehen ist. Die genannten Autoren betonen selbst, daß dieses Phänomen schon früheren Untersuchern wohl bekannt war. Ehrlich nannte die in die allgemeine Zirkulation gelangenden Erythrocytenzerfallsformen Schistocyten, sie wurden später von Arnold, Maximow, Schilling, Weidenreich u. a. beschrieben; Naegeli sieht in der Anisomikrocytose des peripheren Blutes wenigstens zum Teil den Ausdruck von Abschnürungsprozessen an den roten Blutkörperchen in der Blutbahn. Die Einschmelzung der roten Blutkörper durch Selbstzerfall außerhalb der Zellen hat auch schon Hueck in den Vordergrund gestellt und gemeint, daß die Pigmentbildung hauptsächlich aus sekundär, nach der Selbstzersetzung der roten Blutkörperchen aufgenommenen Farbstoffschlacken erfolge. Rous und Robertson aber waren die ersten, welche erklärten, daß es sich hier um eine konstante Erscheinung beim normalen Tier und beim normalen Menschen handle. Inwieweit diese Destruktionsweise der roten Blutkörperchen eine Rolle im Rahmen des gesamten Erythrocytenumsatzes spielt, soll im nächsten Kapitel zu beleuchten, hier vorerst nur die Frage zu lösen versucht werden, ob die Milz auf die Fragmentation der Erythrocyten von Einfluß ist. Wir können uns hierbei an die Angaben von Rous und Robertson selbst halten, welche insbesondere durch eine besondere Art der Blutzentrifugierung im Locke-Citratgelatine die Schistocyten des zirkulierenden Blutes ebenso wie von Spülflüssigkeiten verschiedener Organe gewonnen und dadurch in ihrer Quantität abschätzen gelernt haben. Diese Erythrocytentrümmer sind nach ihrer Angabe im normalen Blut eine konstante Erscheinung und finden sich bei allen anämischen

Zuständen in wesentlich erhöhter Menge. Vergleicht man die Spülflüssigkeit verschiedener Organe, so macht man nach Rous und Robertson die Feststellung, daß die Erythrocytenfragmente in der Spülflüssigkeit der Milz regelmäßig, in der anderer Organe inkonstant gefunden werden, was die beiden Untersucher zur Überzeugung brachte, daß die Milz (ebenso wie das Knochenmark) die Fragmente aus der Zirkulation entferne.

Wir wollen vor allem feststellen, daß uns die Erscheinung der Fragmentation der roten Blutkörperchen aus der Pathologie und aus dem Experiment bekannt ist und durch eine Reihe von Tatsachen begreiflich erscheint. Daß der eigentümlich gebaute, fast strukturlose, bei den meisten Gattungen kernlose Erythrocyt, welcher ein Scheibchen ohne Zellmembran (wenigstens nicht in gewöhnlichem Sinne des Wortes) darstellt, leicht in Fragmente zerfällt, ist nicht erstaunlich. Wir kennen die Fragmentation ferner aus der Pathologie: Abgesehen vom Auftreten der Schistocyten bei den Anämien wissen wir, daß unter der Einwirkung höherer Temperaturen ein lebhafter Erythrocytenzerfall nachweisbar wird, wie ihn Ponfick bei experimentellen Verbrennungen an Hunden beobachtet hat; einen sichtbaren Blutzerfall in der Zirkulation haben eine Reihe von Autoren unter der Einwirkung der verschiedensten Schädigungen gesehen (Affanasiew, Banti, Joannovics, Heinz, Kusama, Marchand, Muir-Mc Nee, Paton-Goodall u. a.). Was speziell den Einfluß höherer Temperaturen auf die Fragmentation der Erythrocyten anlangt, so können wir diesen unter dem Mikroskop leicht verfolgen: Marchand hat über die diesbezügliche Literatur im Handbuch der allgemeinen Pathologie von Krehl und Marchand eine zusammenfassende Darstellung gegeben; schon Klebs und Rollet war der Erythrocytenzerfall unter der Einwirkung von Wärme bekannt, Schultze hat ihn ausführlicher beschrieben. Erhitzt man ein Blutnativpräparat auf etwa über 50°, so kommt es nach einer Deformierung der roten Blutscheiben zu Abschnürungen kleinerer, zum Teil kugeliger, zum Teil rundlich gestalteter Gebilde. Doan und Sabin haben den Vorgang vor kurzem in mit verdünntem Neutralrot hergestellten und im Brutschrank gehaltenen Nativpräparaten genauer verfolgt und gezeigt, daß der Zerfall auch bei niedrigerer ja sogar bei Zimmertemperatur vor sich geht. Auch uns ist dieses Phänomen aus seinerzeitigen Versuchen, in welchen die amöboide Bewegung und Degeneration der weißen Blutzellen studiert wurde, wohl bekannt: Gegen Eintrocknen durch Vaselin- oder Paraffinabschluß geschützte Nativpräparate von Blut zeigen im Brutschrank bei dünner Schichtdicke innerhalb sehr kurzer Zeit eine Zerbröckelung der Erythrocyten in immer kleinere Gebilde, ein Vorgang, der bei Zimmertemperatur viel langsamer vor sich geht. Wenn auch derartige Beobachtungen nicht ohne weiteres auf einen analogen, intravitalen, bzw. intravasalen Vorgang schließen lassen, so stellen sie doch zweifellos eine wertvolle Stütze für einen derartigen, sich im zirkulierenden Blut oder im Gewebe abspielenden Prozeß dar, da sie die Fragilität der Erythrocyten und die Neigung derselben zur Fragmentation ad oculos demonstrieren.

Rous und Robertson haben, wie oben erwähnt, die Rolle der Milz für die Fragmentation dahin präzisiert, daß dieses Organ den „Erythrocytenstaub", der aus der Fragmentation im strömenden Blut schließlich resultiert, aus der Zirkulation abfängt. Der Vorgang könnte allerdings auch ein anderer sein. Die Tatsache, daß sich in der Spülflüssigkeit gerade der Milz eine verhältnismäßig

große Zahl von Fragmenten finden läßt, könnte auch die Auslegung erfahren, daß die roten Blutkörperchen erst in der Milz zu Fragmenten zertrümmert werden, eine für die Frage der Milzhämolyse wesentlich anders zu bewertende Deutung. Daß diese aber wahrscheinlich nicht berechtigt ist, entnehmen wir aus der Angabe der beiden englischen Forscher, daß Erythrocytenfragmente beim Kaninchen in anderen Organen als in der Milz zwar sehr selten, in der Niere aber relativ häufig zu finden sind. Der Niere eine hämolytische Funktion analog der der Milz zuzumuten, geht unserer Meinung nach aber nicht an, es ist vielmehr die Vorstellung berechtigt, daß die Fragmente in parenchymatösen Organen mit einem dichten Gefäßnetz zurückgehalten werden. Daß die Fragmentation mit der Erythrophagocytose in keinerlei Korrelation steht, geht aus der Arbeit von Rous und Robertson mit Sicherheit hervor, die zeigten, daß sich die Fragmente sowohl bei Tierarten mit als wie ohne Erythrophagocytose (Katze) konstant finden.

Ich habe mich vergeblich bemüht, in histologischen Schnitten normaler Milzen von Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden, Mäusen und Ratten die fragmentierten Teilchen der Erythrocyten mit Sicherheit nachzuweisen. Wir müssen aber bedenken, daß beim Blutreichtum der Milz diese Tatsache kein schwerwiegendes Gegenargument gegen die Annahme von Rous und Robertson darstellt und daß auch die vollständige Verarbeitung dieser Gebilde in der Milz wahrscheinlich außerordentlich schnell von statten geht. Es ist anzunehmen, daß die endgültigen Zerfallsprodukte sehr rasch zum Wiederaufbau des Hämoglobins bzw. der Erythrocyten Verwendung finden; wir dürfen mit Paltauf die Vermutung aussprechen, daß der Auflösungsprozeß der Erythrocyten auch hier allem Anscheine nach in kürzester Zeit vor sich geht.

Beim Pferd können, wie Prenant gezeigt hat, in der Milz zertrümmerte Erythrocyten in großer Zahl gefunden werden. Man kann, wie Prenant angibt, in den Milzsinus alle Übergänge von roten Blutkörperchen zu Fragmenten (sphérules libres resultants du laquage hémolytique) beobachten. Binet will diesen Befund im Sinne einer hämolytischen Milzfunktion deuten, es wäre aber doch erst zu beweisen, daß die Hämolyse an Ort und Stelle stattfindet. — Hier soll auch die Beobachtung Sands Platz finden, hauptsächlich deshalb, weil ihr v. Skramlik — unserer Meinung nach in nicht berechtiger Weise — eine besondere Dignität als Beweis für die hämolytische Milzfunktion zuspricht. Bei einem jungen Individuum, welches wegen chronischer Osteomyelitis operiert werden sollte, kam es gleich zu Beginn der Narkose zu Herzstillstand; durch subdiaphragmale Massage konnte das Herz nach einer Stunde wieder zum Schlagen gebracht werden. Der Patient kommt 9 Tage später ad exitum. In der Milz wurde nun der folgende mikroskopische Befund erhoben: Die Pulpa ist reich an Fibroblasten und ovalären Bindegewebszellen, sie enthält zahlreiche normale mononucleäre Zellen und unzählige extracelluläre Körnchen eines gelbbraunen Pigmentes. Nach Sand handelt es sich hier um die Folgen der Unterbrechung der Blutzirkulation. Skramlik erblickt hierin den Beweis für die Milzhämolyse, die nach der Unterbrechung der Zirkulation einsetzte. Dies ist unserer Meinung nach nicht bewiesen; es erscheint viel wahrscheinlicher, daß in diesem Falle eine Pigmentablagerung vorlag, wie wir sie bei chronisch-entzündlichen Krankheiten zu sehen gewohnt sind.

Wir dürfen uns somit ebenso wie Doan und Sabin der Ansicht von Rous und seinem Mitarbeiter anschließen, daß die Fragmentation eine wichtige Form

des Unterganges der Erythrocyten darstellt. Die Milz ist bei der Verarbeitung der dabei entstehenden Schlacken wesentlich beteiligt, ein Beweis für eine Milztätigkeit im Sinne der aktiven Destruktion der Erythrocyten in der Pulpa steht nach unserem Dafürhalten aber aus, ist sogar unwahrscheinlich. Wir gewinnen also auch hier wieder nur Anhaltspunkte für einen passiven hämolytischen Vorgang in der Milz, wobei wir wieder die Frage aufwerfen müssen, ob es überhaupt erlaubt ist, die Reinigung des Blutes von den Schlacken der sich in demselben abspielenden Blutmauserung als hämolytischen Prozeß zu werten. Die Milz wäre hier im wahrsten Sinne des Wortes nur „Grabstätte" der Erythrocyten. Daß diese Abräumarbeit in der Milz keine spezifische ist, haben nicht nur Rous und Robertson, sondern auch Doan und Sabin, die auch eine diesbezügliche Rolle der Lunge, des Knochenmarks usw. bei gesteigerter Fragmentation unter pathologischen Bedingungen hervorheben, festgestellt. Da wir schließlich auch keinerlei Anhaltspunkte dafür besitzen, daß die Milz den in der allgemeinen Zirkulation sich abspielenden Fragmentationsprozeß in irgendeiner Weise beeinflußt, so können wir eine aktive Rolle der Milz bei der Fragmentation wohl mit Sicherheit ausschließen.

Die Annahme, daß die Erythrocyten während der Milzpassage so verändert werden, daß sie dann in der Zirkulation leichter fragmentieren, ist Spekulation, denn die Milzvenenerythrocyten unterscheiden sich in nichts von den roten Blutkörperchen anderer Gefäßbezirke, wie aus unseren früheren Ausführungen hervorgeht. Es wäre diesbezüglich noch folgendes nachzutragen. Heeres und Ruschen beobachteten beim Vergleich vom Venenblut der Milz und anderer Gefäßgebiete auffällige Unterschiede in der Morphologie der Erythrocyten insoferne, als sie in Nativpräparaten, die in einer 10%igen Suspension der Blutkörperchen in ihrem Citratplasma bestanden, Formveränderungen der roten Blutkörperchen (Maulbeer-, Stechapfel-, glatte Kugelformen) fanden, welche jenen analog sind, die Brinkman und van Dam bei Zusatz von geringen Mengen eines Haemolyticums zu in ihrem Eigenplasma suspendierten roten Blutkörperchen beschrieben haben. Der Befund könnte vielleicht eine Veränderung der Erythrocyten im Sinne einer leichteren Zerstörbarkeit, bedingt durch die Milzpassage, bedeuten. In eigenen, seinerzeit mitgeteilten Untersuchungen, die sich auf zahlreiche Versuche stützten, konnte diese Angabe aber wenigstens hinsichtlich des Milzvenenblutes des Hundes nicht bestätigt werden. Morphologische Unterschiede zwischen den Erythrocyten der Milzvene und denen der übrigen Zirkulation sind nicht nachweisbar, wie dies ja vor den genannten Autoren Krumbhaar, Musser u. a. festgestellt haben. Es sei hier nachgetragen, daß auch nach längerem Stehenlassen der Präparate von Milzblut und peripheren Blut bis zum Sichtbarwerden der Fragmentation Differenzen im Grade derselben nicht beobachtet werden. Auch diese Untersuchungen sprechen also gegen eine aktive Beeinflussung der Erythrocyten durch die Milz.

9. Die Rolle der Milz im Rahmen der Gesamthämolyse.

Wir haben insbesondere in den beiden letzten Kapiteln mehrfach darauf hingewiesen, daß die Milz an der Blutmauserung teilhat, und es erscheint angezeigt, mit wenigen Worten die Bedeutung dieser Milztätigkeit im Rahmen des Gesamtblutumsatzes zu beleuchten.

Wenn wir den folgenden Ausführungen die letzte zusammenfassende Darstellung über die Destruktion der roten Blutkörperchen von Rous zugrunde legen, so haben wir den Untergang der Erythrocyten durch Fragmentation, Phagocytose und Hämolyse zu berücksichtigen. Fassen wir vorerst nur die physiologische Blutmauserung ins Auge, so können wir die Hämolyse vernachlässigen. Wir kennen keine im Organismus gebildeten Hämolysine; in einem früheren Kapitel wurde die Frage der Existenz von Milzhämolysinen eingehend erörtert und negativ beantwortet. Die Menge der im Normalorganismus nachweisbaren Erythrophagocytose schwankt bei den verschiedenen Tierarten, wie wir früher gesehen haben, in weiten Grenzen. Wir erinnern an die speziell bei Vögeln im allgemeinen leicht nachweisbare Phagocytose in der Leber, deren Fehlen bei Säugetieren. Es ist bemerkenswert, daß es Tiere gibt, bei welchen Erythrophagocytose in keinem Organ gefunden wird oder höchstens in ganz vereinzelten Exemplaren, eine Tatsache, die mit Sicherheit beweist, daß die normale Blutmauserung nicht an die Erythrophagocytose gebunden ist, daß ihr, wenn überhaupt eine obligate, so nur eine sehr bescheidene Rolle im Erythrocytenhaushalt zufällt, und zur notwendigen Schlußfolgerung führt, daß ein anderer, obligater, ausschlaggebender Zerstörungsmechanismus der Erythrocyten existieren muß. Die geringe Bedeutung der Erythrophagocytose beim Normalindividuum im allgemeinen gilt naturgemäß auch im besonderen für die Milz, wie dies ja aus unseren früheren Auseinandersetzungen hervorgeht. Eine ausschlaggebende und scheinbar oft alleinige Rolle spielt die Fragmentation in der allgemeinen Zirkulation. Wir müssen hierbei an der Vorstellung festhalten, daß der Erythrocyt durch vielfache mechanische und anderweitige Schädigungen sich langsam im Sinne eines Alterns verändert, ohne daß dies vorerst morphologisch oder sonstwie nachweisbar zum Ausdruck käme und daß er in einem gegebenen Zeitpunkt in der Zirkulation zum Schistocyten zerfällt. Die Poikilocytose ist nach Ehrlich und Lazarus ein Zeichen der Fragmentation, schon durch die Tatsache, daß es durch vorsichtiges Erhitzen in jedem Blute gelingt, Poikilocytose experimentell zu erzeugen, wird man nach diesen Autoren zur Annahme gedrängt, daß die Poikilocytose ein Produkt der Fragmentation der Erythrocyten darstellt. Irgendeine spezifische Beeinflussung der Erythrocyten durch irgendein Gewebe im Sinne einer erhöhten Bereitschaft zur Fragmentation kennen wir nicht, müssen aber zugeben, daß die roten Blutkörperchen in allen Organen mit großen Bluträumen und langsamerer Zirkulation dem Alterungsprozeß vielleicht rascher unterliegen, speziell in der Milz, wo die Erythrocyten wenigstens zum Teil frei über die Pulpa fließen. Es ist aber gewiß die Frage, ob man unter physiologischen Verhältnissen von einem „Blutextravasat in der Milz" (Eppinger) sprechen kann, wodurch eine Schädigung des die geschlossene Blutbahn verlassenden Blutes leicht verständlich wäre. Diesbezügliche Beweise fehlen, eine sich in der Milzpulpa abspielende, besonders starke Fragmentation ist nicht erwiesen. Nach den Untersuchungen von Robertson und Doan und deren Mitarbeiter müssen wir annehmen, daß der Milz nur die Rolle eines das Blut von Erythrocytenschlacken reinigenden Organes zuzubilligen ist. Hinsichtlich der Rolle der Milz bei der Fragmentation werden wir also eine aktive primäre Tätigkeit, die zum Untergang der Erythrocyten führt, ablehnen können, ihr dagegen im Rahmen der Blutmauserung, soferne sie den letzten Abbau und die Verwertung der

Abspaltprodukte des Blutumsatzes besorgt, eine wichtige, aber wie wir hinzufügen müssen, auch hier nicht obligate Rolle zuschreiben müssen, wie ja die Verhältnisse am splenektomierten Tier beweisen.

Etwas anders liegen die Dinge unter pathologischen Verhältnissen. Hier kann unter Umständen auch die Hämolyse in der allgemeinen Zirkulation in Frage kommen. Wir erinnern an die paroxysmale Hämoglobinurie; vergleichbare Verhältnisse kennen wir aus der experimentellen Pathologie nach Injektion von Immunhämolysin, Aqua destillata usw. Auch die infektiöse Anämie der Ratte muß hier erwähnt werden, da es bei ihr, wie ich seinerzeit gezeigt habe, zur intravasculären Auflösung der Erythrocyten im zirkulierenden Blut, zur Hämoglobinämie mit ihren Folgen kommt. Die Rolle der Milz ist bei diesen Zuständen offenkundig immer eine sekundäre; die Hämolyse spielt sich im strömenden Blute ab, die Milz verarbeitet ebenso wie das übrige retikuloendotheliale System das durch Niere, Galle usw. nicht ausgeschiedene Hämoglobin. Eine aktive Rolle könnte der Milz nur bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, und zwar insoferne zugesprochen werden, als eine Amboceptorbildung durch das Endothelsystem, im besonderen den Endothelien der Milz in Frage käme; daß die Milz tatsächlich eine der wichtigsten Produktionsstätten der Antikörper darstellt, scheint erwiesen (Russ und Kirschner u. a.).

Weit größere Bedeutung scheint unter pathologischen Zuständen der Erythrophagocytose zuzukommen und wir verweisen hier insbesondere auf die Befunde Lepehnes bei der Weilschen Krankheit. In Untersuchungen von 21 Fällen von Morbus Weil fand dieser Autor regelmäßig innerhalb der Zellen des retikuloendothelialen Systems, besonders in der stark vergrößerten Milz, Pulpa, Sinus und Reticulumzellen, weniger ausgesprochen in denen der Leber kleinste und kleine, rundliche Trümmerscheibchen von roten Blutkörperchen. Bei den mit Weilspirochäten infizierten Meerschweinchen konnte er im Prinzip ähnliches nachweisen, es herrschte jedoch eine geradezu massenhafte Phagocytose noch nicht fragmentierter Erythrocyten vor. Auf Grund der Anschauungen Mc Nees über die ikterogene Bedeutung des retikuloendothelialen Systems schloß Lepehne auf eine retikuloendotheliale Entstehung der Gelbsucht, an welcher bei der Weilschen Krankheit wenigstens vorzugsweise gedacht werden mußte. Die Frage der Ikterusentstehung, insbesondere ob die retikuloendotheliale Komponente allein imstande wäre, dieselbe zu erklären, steht hier nicht zur Diskussion. Der Befund interessiert aber von einem anderen Gesichtspunkt aus: Lepehne spricht hier im Gegensatz zur Erythrolysis, der Auflösung der Erythrocyten im strömenden Blut und der sekundären Aufnahme von Hämoglobintröpfchen als Folge der Hämoglobinämie unter Hinweis auf das Fehlen einer Hämoglobinurie und nachweisbaren Hämoglobinämie mit Recht von einer Erythrorhexis, einem Zerfall der Erythrocyten in kleinste Trümmer und verlegt selben in die Zellen des retikuloendothelialen System, vorzugsweise der Milz. Rous hingegen möchte in dieser Beobachtung Lepehnes den Ausdruck einer in der Zirkulation sich abspielenden Fragmentation mit sekundärer Phagocytose der Erythrocytentrümmer erblicken. Abgesehen von den von Lepehne beigebrachten Argumenten, daß sich beim Morbus Weil im peripheren Blut keine Vermehrung der Mikrocyten findet, die man bei der exzessiven Phagocytose der zirkulierenden Erythrocytentrümmer erwarten müßte und daß sich die Fragmente in den Lebercapillaren nicht nachweisen lassen, möchten wir

der Anschauung Lepehnes deshalb beipflichten, da uns analoge Verhältnisse von der infektiösen Anämie der Ratte her bekannt sind und hier alle Übergänge von Phagocytose von noch anscheinend normal großen, nicht zertrümmerten Erythrocyten bis zu den feinsten Fragmenten verfolgt werden können. Wohl findet, wie die Anisocytose, Mikrocytose und Poikilocytose im Blut lehrt, hier gewiß auch in der Zirkulation eine Fragmentation statt. Der Vorgang spielt sich aber sicherlich auch intracellulär ab. Entgegen Lepehne möchten wir aber auch hier nicht von einer aktiven hämolytischen Funktion des retikuloendothelialen Systems in dem Sinne sprechen, als ob die Makrophagen intakte Erythrocyten aus der Zirkulation ziehen und sekundär vernichten. Die von Lepehne selbst aufgeworfene und offen gelassene Frage, ob nun die roten Blutkörperchen in der Zirkulation von den Weilspirochäten primär geschädigt oder ob bei der Weilschen Krankheit eine phagocytierende und hämolysierende Tätigkeit der Makrophagen primär angeregt wird, möchten wir nämlich in ersterem Sinne entscheiden. Bei der infektiösen Anämie der Ratten wenigstens ist die primäre Erythrocytenschädigung in der Zirkulation offenkundig; denn wir finden den Parasiten, welcher in die Erythrocyten eingedrungen ist, und sehen die Veränderungen des peripheren Blutes, welche ja nicht nur zur Fragmentation sondern sogar zur Hämolyse mit folgender Hämoglobinämie führen. Wir müssen weiter darauf hinweisen, daß wir analoge Verhältnisse einer anscheinend sicher primären Erythrocytenschädigung in der Zirkulation auch bei den Vergiftungen mit verschiedenen Blutgiften, wie Toluylendiamin (Joannovics) usw. finden, so daß es uns viel wahrscheinlicher erscheint, daß auch bei der Weilschen Krankheit eine Schädigung an den zirkulierenden roten Blutkörperchen durch den Blutparasiten einsetzt und daß dann die geschädigten oder destruierten Erythrocyten erst sekundär durch das Endothelsystem aus dem strömenden Blut abgefangen werden. Diese Feststellungen sind für uns insoferne von großer Bedeutung, als wir in den Befunden Lepehnes bei der Weilschen Krankheit daher keinen Beweis dafür erblicken können, daß eine primäre hämolytische Leistungssteigerung der Makrophagen vorkommt. Wir müssen unserer Meinung nach also auch hier von einer passiven Hämolyse sprechen. Was den Anteil der Milz an derselben anlangt, so geht aus den Befunden Lepehnes bei der Weilschen Krankheit und aus den unseren bei der infektiösen Anämie der Ratte, soweit es sich um milzhaltige infizierte Tiere handelt, unzweifelhaft hervor, daß vorzugsweise die Makrophagen der Milz unter Bildung eines spodogenen Milztumors an dieser Aufräumarbeit beteiligt sind. Das Ausmaß der Hämolyse steht aber in keiner Abhängigkeit vom Vorhandensein der Milz — beim Meerschweinchen wird das Auftreten des Ikterus nach Infektion mit Weilspirochäten nicht verhindert, milzlose Ratten erkranken nicht nur leichter an infektiöser Anämie, sondern zeigen sogar vielleicht stärkere Anämie, stärkere Hämoglobinämie und deren Folgen (siehe oben) —, so daß der Milz bei allen diesen Zuständen eine spezifische Rolle nicht zukommen kann, sie nur insofern in Frage kommt, als sie einen wesentlichen Teil des Makrophagensystems ausmacht. Ebensowenig wie diesem können wir der Milz eine aktive hämolytische Fähigkeit zusprechen.

Daß die Fragmentation auch unter pathologischen Zuständen mit gesteigertem Erythrocytenzerfall zumeist die wichtigste Art des in allen seinen verschiedenen Modifikationen gewiß noch nicht geklärten Unterganges der Erythrocyten

ist, geht aus den morphologischen Blutveränderungen (Schistocyten, Poikilocyten usw.) an sich wohl mit größter Wahrscheinlichkeit hervor. Aschoff hält es bei Besprechung des Hämoglobinabbaues ebenfalls für denkbar, daß die normalerweise verbrauchten roten Blutkörperchen schon im strömenden Blut einen Zerfall durchmachen und als Bruchstücke in den Retikuloendothelien abgelagert werden. Doan und Sabin konnten dies experimentell auch damit stützen, daß sie bei Kaninchen durch Tbc-Infektion eine Anämie erzeugten; töteten sie die Tiere in einem Zeitpunkt, in welchem in der Peripherie einige Endothelien mit phagocytierten Resten von roten Blutkörperchen auftraten, so fanden sie in den Makrophagen von Lunge, Milz, Knochenmark usw. eine große Anzahl phagocytierter Fragmente. Soferne die Milz bei der Phagocytose der Erythrocytentrümmer, die aus dieser in der Zirkulation vor sich gehenden Fragmentation hervorgehen, in Betracht kommt, ist ihr gemäß unseren früheren Anschauungen nur eine passive Rolle zuzubilligen; der entstehende Milztumor ist ein spodogener. Zur Frage der Stellung der Milz bei bestimmten pathologischen Zuständen, wie bei der perniziösen und dem hämolytischen Ikterus des Menschen, soll im folgenden Kapitel Stellung genommen werden.

Bei der Divergenz der Meinungen über den Blutzerfall bedarf es vielleicht noch der Begründung, warum wir in der Fragmentation mit Rous und Robertson den wichtigsten, unter normalen Verhältnissen vielleicht sogar den alleinigen Mechanismus des Unterganges der Erythrocyten erblicken. Wir möchten hier von den sehr überzeugenden Experimenten der genannten Untersucher, ebenso wie der Nachprüfer Doan und Sabin ganz absehen und unseren Standpunkt hauptsächlich damit verteidigen, daß erstens die Fragmentation der roten Blutkörperchen im Nativpräparat mikroskopisch ohne Schwierigkeit reproduzierbar ist, daß zweitens die Annahme der Fragmentation alle Phänomen der Blutmauserung leicht erklärt und drittens, daß alle anderen Theorien, die eine Erythrophagocytose oder eine Erythrolyse zu Hilfe nehmen, nicht befriedigen und in vielen Punkten widerlegt werden können.

Gegen die Theorie von Rous und Robertson des vorzugsweisen Blutkörperchenzerfalles durch Fragmentation könnte vorgebracht werden, daß beim Normalindividuum trotz dauernden Zerfalles der Erythrocyten im strömenden Blut Erythrocytenfragmente vielleicht nicht in genügender Anzahl gesehen werden. Der Einwand ist aber, wie wir glauben, nicht stichhaltig, was sich aus der folgenden approximativen Berechnung ergibt:

Die Zahl der Erythrocyten, die in der Minute zugrunde geht, wird in der Literatur gelegentlich mit 400 000 angegeben. Legen wir diese Zahl unserer Berechnung zugrunde und nehmen wir gleichzeitig an, daß die Erythrocytenbruchstücke nach der Fragmentation innerhalb 15 Minuten aus der Zirkulation verschwinden, so befinden sich dauernd weniger als 5 000 000 (bei gleichmäßiger Abnahme sogar nur 3 000 000) fragmentierte Blutkörperchen im strömenden Blut, das ist weniger als 1 mm^3. Diese Menge verteilt sich auf 5 Liter Gesamtblut, also in einem Verhältnis von 1 : 5 000 000. Fragmentiert der Erythrocyt auf je 10 Bruchstücke, so finden sich auf 1 Fragment 500 000 intakte Blutscheiben. Sollte die Zahl von 400 000 Erythrocyten zu niedrig gegriffen sein, so ergibt sich bei Berücksichtigung der approximativen Lebensdauer der Erythrocyten nach Quinke und Eppinger folgende Sachlage: Diese Autoren nehmen an,

daß $^1/_{30}$ der Gesamtmenge der Erythrocyten pro Tag zugrunde geht, pro Minute daher $\frac{5000\ cm^3}{30 \cdot 24 \cdot 60}$ also etwa 0,1 cm^3, das sind ungefähr 500 000 000 Erythrocyten. Wir müssen unsere obige Verhältniszahl daher ungefähr mit 1000 multiplizieren und wir hätten auf ein Fragment 500 intakte Erythrocyten zu erwarten.

Es haben schließlich Paltauf, Freund und Sternberg eindringlichst darauf aufmerksam gemacht, daß die Zeichen des mikroskopischen Blutkörperchenzerfalls durchaus nicht immer mikroskopisch sichtbar sind; sie verweisen z. B. auf die Angabe von Heinz, daß man bei der Arsenwasserstoffvergiftung kaum mikroskopische Veränderungen an den Erythrocyten wahrnimmt, wenn das Serum bereits rot gefärbt ist.

10. Spezielle Pathologie.

Die Rolle der Milz als hämolytisches Organ beim Morbus Biermer und beim hämolytischen Ikterus.

Konnten wir in den bisherigen Ausführungen, in welchen vornehmlich physiologische Verhältnisse beim Menschen und beim Tier oder tierexperimentelle Daten diskutiert, die spezielle Pathologie aber nur gelegentlich gestreift wurde, sichere Belege für eine aktive Milzhämolyse nicht erbringen, wenn auch mehrfach auf ein unmittelbares, aber passives Eingreifen der Milz in den Prozeß der Blutmauserung hingewiesen werden konnte, so wenden wir uns jetzt der Frage zu, ob nicht unter speziellen pathologischen Bedingungen doch Anhaltspunkte dafür gewonnen werden können, daß die Milz gelegentlich die primäre Ursache für einen vermehrten Blutuntergang darstellt. Wir dürfen erwarten, daß sich bei diesen hämolytischen Krankheiten bei stark gesteigertem Erythrocytenzerfall eine Funktion im Sinne des spodogenen Milztumors deutlich manifestieren wird; dies kann nach allem, was wir früher ausgeführt haben, nicht überraschen. Daß aber eine Hypersplenie primär zu einem vermehrten Blutuntergang der Erythrocyten führen sollte, scheint auf Grund des bis jetzt Vorgebrachten eher unwahrscheinlich; sie könnte aber immerhin auf zweierlei Weise zustande kommen: Entweder dadurch, daß der Milz auch physiologischerweise eine derartige ursprüngliche erythrocytenabbauende Fähigkeit zukommt, daß diese nur so gering ist, daß sie nicht nachweisbar ist und erst bei einer pathologischen Leistungssteigerung zum Vorschein kommt, oder dadurch, daß die Milz diese neue Eigenschaft unter bestimmten Bedingungen erwirbt. Die Beurteilung dieser Verhältnisse wird sich auf ähnliche Argumente stützen müssen, wie wir sie früher unter physiologischen und tierexperimentellen Bedingungen diskutiert haben, wie die histologischen Veränderungen der Milz, Veränderungen des Milzvenenblutes, die Folgen der Splenektomie bei diesen Zuständen usw. Wir greifen aus der speziellen Pathologie zwei Krankheiten, den Morbus Biermer und den hämolytischen Ikterus, heraus, da gerade für diese beiden Zustände die hämolytische Aktivität der Milz von verschiedenen Seiten besonders unterstrichen wird. Trotz aller Verschiedenheit glauben wir beide Krankheiten, wenigstens teilweise gemeinsam besprechen zu können, wobei wir uns aber nicht in Details verlieren, sondern diese Zustände nur insoweit in den Rahmen unserer Besprechung einbeziehen wollen, als sie die Frage der hämolytischen Milzfunktion, insbesondere der aktiven Hämolyse in der Milz berühren.

So schwierig es ist, aus histologischen Bildern Lebensvorgänge zu erschließen, so wollen wir die mikroskopischen Befunde an Milzschnitten von Morbus Biermer und Icterus haemolyticus doch unter Berücksichtigung der Frage, ob das Studium der Histologie Anhaltspunkte für eine passive oder auch aktive Hämolyse ergibt, ins Auge fassen und hierbei vorerst speziell die Erythrophagocytose, das Zugrundegehen der Erythrocyten in der Milzpulpa und die Siderose in der Milz berücksichtigen.

Wenn wir hierbei mit der perniziösen Anämie beginnen, so stoßen wir bei der Durchsicht der Literatur hinsichtlich der Erythrophagocytose auf Widersprüche. Während Geelmuyden und Sternberg, auch Schaumann und Saltzmann über diesbezüglich positive Befunde berichten, ist Decastello ein häufiges Vorkommen der Erythrophagie nicht aufgefallen. Lubarsch erwähnt sie in seiner eingehenden Darstellung der pathologischen Anatomie der Milz bei Besprechung des Morbus Biermer überhaupt nicht. Hirschfeld hebt im allgemeinen das seltene Vorkommen von blutkörperchenhaltigen Zellen in der Milz hervor und betont, speziell beim Morbus Biermer dieselben keineswegs vermehrt gefunden zu haben, wovon er sich in ausgedehnten Untersuchungen an 15 exstirpierten Milzen und an einem großen Leichenmaterial überzeugt hat. Hoff hat sie nur in einem Falle gesehen. Eppinger sagt, Erythrophagen seien in der roten Milzpulpa bei perniziöser Anämie immer zu sehen, doch könne „von einer auffälligen Häufigkeit nicht gesprochen werden". Nach einer neueren Arbeit von Doan findet sich zwar meist eine relative Vermehrung der Clasmatocyten im Knochenmark, dagegen eine relative Verminderung derselben in der Milz. Auch Peabody und Brown heben die Erythrophagocytose speziell im Knochenmark hervor. Man ersieht jedenfalls, daß die Erythrophagocytose in der Milz das Wesentliche am krankhaften Geschehen, bzw. die Ursache für den gesteigerten Blutzerfall nicht ausmachen kann.

Die Milzpulpa wird von Eppinger, Decastello u. a. als blutreich beschrieben. Die Sinus sind im Gegensatz hierzu nach Eppinger eher leer. Sie machen den Eindruck, als wären sie von der blutreichen Pulpa zusammengedrückt. Ähnlich spricht sich Decastello aus. Auch Lubarsch, dem wir in dieser Richtung ebenfalls eingehende Studien verdanken, gibt diese Tatsache zu, hebt aber hervor, daß der Befund sowohl bei während des Lebens entfernten, wie auch nach dem Tode herausgenommenen Milzen nicht regelmäßig sei. Dieser Umstand, ebenso wie die Beobachtung, daß er einen gewissen Parallelismus zwischen Herzverfettung und Blutreichtum der Pulpa glaubte finden zu können, will er dahin deuten, daß bei schwächerer Herztätigkeit eine schwächere Entleerung der Pulparäume erfolge, „so daß es sich hier doch wohl nicht, wie Eppinger in geistvoller Weise annimmt, um ein für das Zustandekommen der perniziösen Anämie wichtigen Befund, sondern um einen Folgezustand, zum Teil sogar wohl nur um eine agonale Erscheinung handelt". Jedenfalls könne man gleiche Befunde auch bei Nichtperniciosafällen erheben. Es muß hier auch darauf hingewiesen werden, daß der Beweis dafür aussteht, daß die in die Pulpa gelangenden Erythrocyten der Vernichtung verfallen sind; Wicklein konnte als erster zeigen, daß es nach Milzstauung zu einem reichlichen Übertreten der Erythrocyten in die Milzpulpa kommt, daß diese Erythrocyten die Milz aber nach $1^1/_2$stündiger Stauung wieder intakt verlassen. Scheint somit der Befund der blutreichen Milzpulpa einen für unser Problem maßgeblichen Faktor

nicht abgeben zu können, so müssen Hirschfelds Angaben des Nachweises einer großen Menge von Erythrocytentrümmern in der Milzpulpa, die er im Nativpräparat studierte, besondere Beachtung verlangen. Hirschfeld sagt allerdings nichts darüber aus, ob dieser „Milzdetritus" in den Milzen perniziöser Anämien häufiger zu finden sei als in normalen tierischen Milzen oder in solchen, die von menschlichen Autopsien stammen, er hebt nur hervor, daß er im Milzvenenblut frisch exstirpierter Milzen von perniziöser Anämie eine recht erhebliche Menge gefunden habe.

Was schließlich die Eisenablagerungen in der Milz bei der perniziösen Anämie anlangt, so scheint sie uns entgegen aller Erwartung im allgemeinen doch gering. Eppinger hat zwar in einigen Fällen, in Milzschnitten nach Vorbehandlung mit frisch bereitetem Schwefelammon nach der Perlschen Methode einen enormen Eisenreichtum gefunden, doch Hirschfeld und insbesondere Lubarsch, welch letzterer über die Untersuchung von 102 zum Teil auch operativ entfernten Milzen berichtet, konnten den konstanten Eisenbefund nicht nur nicht bestätigen, sondern sogar erheben, daß der mikroskopisch sichtbare Eisengehalt der Milz durchschnittlich ein auffallend geringer ist, manchmal sogar nur in Spuren nachweisbar ist. Schmorl und Sternberg haben dem beigestimmt. Auch mit chemisch quantitativen Methoden konnte ein höherer Eisengehalt der Milz nicht festgestellt werden (Schaumann, Saltzmann und Appelberg).

Hinsichtlich Erythrophagocytose, Pulpaveränderung und Hämosiderose liegen die Verhältnisse beim hämolytischen Ikterus sehr ähnlich; auch hier sind die Angaben nicht übereinstimmend. Der Eisenreichtum der Pulpa wird von einigen Autoren sowohl bei der erworbenen wie bei der familiären Form[1] betont (Aubertin. Eppinger, Giroux und Aubertin, Guizetti, Vaquez); Minkowski dagegen fand die Milz eisenfrei. Sinus und Follikel sind durch den Blutreichtum der Milz im allgemeinen überdeckt. Erythrophagen wurden beim familiären hämolytischen Ikterus von Guizetti nicht, beim erworbenen von Eppinger in sehr wenigen Exemplaren gefunden; Jona, ebenso Gaultier sahen dagegen in der Milzpulpa eine hochgradige Erythrophagocytose. Besondere Beachtung verdienen wieder die Angaben von Lubarsch, der 10 Fälle der erworbenen Form untersuchte. Die Befunde waren hier durchaus wechselnd, auch was die Füllung der Sinus und der Pulpamaschen anlangt, obzwar die Milzen in toto fixiert worden waren. Auch hinsichtlich der Pigmentablagerungen finden sich verschiedene Angaben; es ist für uns von größtem Interesse, daß sich in einigen Fällen gar keine Hämosiderinablagerung oder höchstens eine solche in vereinzelten Reticulumzellen, in anderen wieder eine sehr starke Siderose nachweisen ließ.

Das Studium der Milzhistologie in Betreff der Erythrophagocytose, des Blutreichtums der Pulpa und der Eisenablagerungen bei perniziöser Anämie und beim erworbenen und familiären hämolytischen Ikterus ergibt also keine konstanten Zeichen eines lebhaften Erythrocytenuntergangs in der Milz. Dies kann mit Sicherheit behauptet werden. Der manchmal zu erbringende Nachweis einer starken Siderose könnte allerdings einem Krankheitsstadium entsprechen, in dem eine große Anzahl von Erythrocyten zugrunde geht, es ist

[1] Auf die Frage, ob eine prinzipielle Trennung der beiden Formen erlaubt ist, soll nicht eingegangen werden.

aber auch möglich, daß die Siderose von der Blutmauserung als solcher nicht unmittelbar abhängt. Wir erinnern an unsere früheren Ausführungen und möchten nochmals betonen, daß wir in dieser Siderose keine sicheren Zeichen einer lokalen, in der Milz sich abspielenden Hämatolyse und gewiß kein Zeichen einer aktiven Hämolyse erblicken können. Es ist bemerkenswert, daß eine Siderose sowohl beim hämolytischen Ikterus wie bei der perniziösen Anämie vollständig fehlen kann, beachtenswert ferner, daß der Eisengehalt der Milz bei der perniziösen Anämie im allgemeinen eher tief ist. Eine lebhafte Erythrophagocytose, die in erster Linie einen histologischen Anhaltspunkt für eine etwaige aktive Hämolyse abgeben und als primäre Funktionssteigerung der Makrophagen ausgelegt werden könnte, spielt nach den obigen Ausführungen offenbar keine Rolle, sie kann sogar bei beiden Zuständen fehlen. Daß sich in der blutreichen Milzpulpa ein Erythrocytenzerfall abspielt, sei es in Form einer Hämatolyse oder einer Fragmentation, dafür gewinnen wir aus den histologischen Befunden keine sicheren Anhaltspunkte. Hirschfelds kurze Angabe, bei einem Fall im Milzvenenblut Erythrocytenfragmente in größerer Zahl gesehen zu haben, reicht wohl für etwaige Schlußfolgerungen vorläufig nicht aus. Die Untersuchungen des Milzvenenblutes lassen übrigens, wie wir später sehen werden, eine Hämatolyse oder eine sonstige Beeinflussung der Erythrocyten während der Milzpassage nicht sehr wahrscheinlich erscheinen.

Bevor wir auf diese Verhältnisse eingehen, müssen wir noch jene Schlagaderveränderungen anführen, welche Eppinger beschrieben hat und die seiner Meinung nach ein wesentliches Argument einer primären hämolytischen Aktivität der Milz beim Morbus Biermer und beim hämolytischen Ikterus darstellen.

Diese Gefäßveränderungen bestehen nach Eppinger hauptsächlich in pathologischen Befunden an den Gefäßen der Pulpa; die intratrabekulären Gefäßabschnitte sind nur selten Sitz schwerer Veränderungen. Die Gefäße, welche von den Trabekelarterien gegen die Follikel abzweigen, sind abnorm dick, wobei speziell die Adventitia durch derbe, feste Bindegewebszüge verstärkt ist. Es finden sich schwere Veränderungen der Elastica im Sinne einer Zerklüftung und Auffaserung. Zwischen Elastica und Intima ist vielfach ein neues Gewebe eingelagert, welches manchmal aus zartem Bindegewebe, manchmal aus einer eigentümlichen hyalinähnlichen Masse besteht. Diese hyalinen Einlagerungen sind nur in etwa $^3/_4$ der Fälle zu beobachten. Das Gefäßlumen der kleinen Schlagadern ist regelmäßig konturiert, verengt und verzogen. Eppinger erblickt in den Gefäßveränderungen nicht nur ein Charakteristicum der Perniciosamilz, sondern auch einen Befund, der mit der Pathogenese der Krankheit in ursächlichem Zusammenhang zu bringen sei. Er ist der Meinung, daß der Blutreichtum der Pulpa mit diesen Gefäßveränderungen in der Weise erklärt werden könne, daß durch die Gefäßveränderung das Vorwärtsfließen des Blutes aus einer Zentralarterie gegen die Milzsinus erschwert sei, und das Blut daher den Ausweg über die Milzpulpa suche. Unter normalen Verhältnissen strömt das Blut nach Eppinger über den Weg der Zentralarterien in die Sinusräume, nur jene Zellen, welche für den Untergang bereits reif sind, schlagen den Seitenweg über die Follikelarterien ein, welche sich in der Pulpa wandungslos verlieren und die Erythrocyten daher in die offene Strombahn der Pulpa leiten. Ist der normale Weg zu den Sinusräumen durch die genannten Gefäßveränderungen zum Teil gesperrt, so benützen auch intakte Erythrocyten

„den physiologischen Notweg" über die Pulpa „als Hauptweg", so daß es „zu einer Überladung der Milzpulpa mit roten Blutzellen kommt". Der Kontakt derselben mit der Pulpa schafft günstigere Bedingungen für ihre Zerstörung als dies in normalen Milzen vorgesehen ist; Eppinger vergleicht den Blutaustritt in die Pulpa mit einer Hämatombildung im Unterhautzellgewebe, wo die extravasierten roten Blutkörperchen ebenfalls nach kurzer Zeit zugrunde gehen. Treffen Eppingers Anschauungen zu, so wäre eine wichtige, wenn auch, wie er selbst hervorhebt, nicht einzige Ursache der perniziösen Anämie gefunden. Da unter den eben diskutierten Voraussetzungen die Milz insoferne in die Blutmauserung aktiv eingreifen würde, als sie intakte Erythrocyten der blutdestruierenden Pulpa zuschiebt, müßte in dieser Tätigkeit der Ausdruck einer aktiven Hämolyse erblickt werden.

Ähnliche Gefäßveränderungen hat Eppinger auch beim hämolytischen Ikterus beschrieben. In seinen Fällen war an Querschnitten von Trabekular- und Zentralarterien vielfach kein Endothel zu sehen, der Blutstrom schien mit den elastischen Fasern direkt in Berührung zu stehen. Die Elastica war verbreitert und aufgesplittert. Eigentümlich war ferner der Blutreichtum der Gefäße innerhalb der Gefäßscheide, stellenweise zeigten sich nahe der Elastica rote Blutzellen, die zwischen die Bindegewebsfasern eingelagert waren. An gleicher Stelle können auch Eisenablagerungen gefunden werden, als Zeichen, daß diese interstitiellen Blutungen intravital eine Rolle gespielt haben. Auch die bei der perniziösen Anämie beschriebenen hyalinen Einlagerungen waren hier in großer Zahl zu finden.

Leider haben Nachuntersuchungen diese angeblich spezifischen Gefäßveränderungen, welche die Hauptstütze der geistvollen Theorie Eppingers gebildet haben, nicht bestätigt. Herxheimer konnte zeigen und auch Hammer hat dies später bestätigt, daß bei sehr vielen Individuen die feinsten Gefäße des Milzparenchyms hyaline Degeneration aufweisen, die sich bis in die Penizilargefäße verfolgen läßt, eine Tatsache, die Eppinger allerdings mit der Einschränkung zugab, daß wenigstens in quantitativer Beziehung beträchtliche Unterschiede zwischen Perniciosamilzen und Milzen anderer Provenienz bestünden. Aber Hirschfeld, Sternberg und insbesondere Lubarsch haben den Nachweis geführt, daß diese Gefäßveränderungen sich außerordentlich häufig bei allen möglichen Erkrankungen, die mit perniziöser Anämie nicht das geringste zu tun haben, finden und daß sie keineswegs selten bei der Biermerschen Krankheit vollständig fehlen. Matsuno hat insbesondere auch hervorgehoben, daß quantitative Unterschiede in ihrer Ausbildung zwischen perniziöser Anämie und anderen Zuständen nicht bestünden. Haben wir schon auf Grund dieser an einem großen Material gewonnenen Erfahrungen nicht das Recht, die Gefäßveränderungen Eppingers in der Pathogenese der Biermerschen Krankheit und des hämolytischen Ikterus in Rechnung zu setzen, so möchten wir betonen, daß auch Überlegungen anderer Art an der Richtigkeit der Eppingerschen Deduktion Zweifel aufkommen lassen. Wenn es sich nur oder vorzugsweise darum handeln würde, daß Erythrocyten in der Pulpa extravasieren, so müßte z. B. eine Infarktmilz zu ähnlichen Folgeerscheinungen führen; wir wollen nicht verkennen, daß eine Störung der Zirkulation, die zu umschriebener Nekrose und nur sekundär zu einem Extravasat Anlaß gibt, mit den oben diskutierten Verhältnissen nicht gut vergleichbar ist, meinen aber,

daß mindestens in den Randpartien und in der Umgebung der Infarkte vergleichbare Verhältnisse vorwalten und diese sich bei multiplen Infarkten in ähnlicher Weise wie bei den beiden in Rede stehenden Krankheiten auswirken müßten. Es ist ferner nicht nur nicht bewiesen, daß die Gefäßveränderung zum Blutreichtum der Pulpa führt, es ist auch durchaus fraglich, ob Blutreichtum der Pulpa irgend etwas mit erhöhter Blutmauserung zu tun hat. Wir wissen nach den neueren Untersuchungen von Barcroft, daß das Milzvolumen, der Blutgehalt der Milz dauernden Schwankungen unterworfen ist, die von körperlicher Arbeit, Aufregung usw. abhängen, und wir haben aus Untersuchungen von Hueck und Oberniedermayer und aus eigenen Untersuchungen, die nicht abgeschlossen sind, Anhaltspunkte dafür, daß sich bei der Milzkontraktion nicht nur die Sinus, sondern auch die Pulparäume entleeren. Bei körperlichen Anstrengungen würde in weiterer Konsequenz obiger Anschauung ein geringerer, bei Ruhe ein größerer Blutzerfall stattfinden müssen, eine Annahme, zu der wir uns wohl kaum entschließen können, wofür auch alle Belege fehlen. Schließlich ist es auch nicht gut zu verstehen, warum unter physiologischen Verhältnissen gerade nur die alten verbrauchten Erythrocyten den normalen Blutstrom gegen die Sinusräume verlassen und an den Abzweigungen der Pulpagefäße den Abweg zur freien Pulpa suchen. Die oben diskutierte, bis zu einem gewissen Grade mechanistische Theorie Eppingers stößt hier an ein mechanisches und biologisches Problem viel komplizierterer Natur, für welches eine nur einigermaßen befriedigende Erklärung aussteht. Daß der absterbende, inmitten des Blutstromes schwimmende Erythrocyt aus sich selbst heraus den Nebenweg einschlägt, ist ebenso schwer verständlich wie eine vom Gewebe ausgehende diesbezügliche Beeinflussung. Wir könnten uns höchstens vorstellen, daß ein abnormer Gehalt des Blutes an absterbenden Erythrocyten oder Erythrocytenzerfallstrümmern reflektorisch eine Gefäßerweiterung, vielleicht gerade der in die Pulpa abzweigenden Gefäße herbeiführt, daß aber dann nicht nur geschädigte, sondern auch intakte Erythrocyten in die Pulpa strömen und von dieser nur die Schlacken zurückgehalten werden. Ein derartiger Mechanismus wäre nicht ganz von der Hand zu weisen, da uns ähnliche reflektorische Beeinflussungen der Milzdurchströmung bekannt sind. Wir erinnern an die Milzreflexe, wie sie Henning beschrieben hat und wie sie aus einer eigenen ähnlichen Beobachtung erschlossen werden dürfen. Vergiftet man nämlich eine Ratte akut mit hohen Dosen von Phenylhydrazin, so daß das Tier unmittelbar darauf eingeht, so kann man die Beobachtung machen, daß sich sämtliche Organe anscheinend entsprechend der Bildung von Methämoglobin grauschwarz verfärben, mit Ausnahme der Milz; diese Erscheinung fände durch die Annahme eines Sperreflexes der Milz ihre Erklärung. Vergleichbare, allerdings konträre Verhältnisse mit reflektorischer Erweiterung bestimmter Gefäße könnten bei der Blutmauserung in Frage kommen. Endlich hat Türk gegen eine ursächliche Bedeutung der Gefäßveränderungen den Einwand erhoben, daß sich mit ihr der klinische Verlauf der perniziösen Anämie in Schüben und Remissionen nicht gut erklären lasse; man müsse doch annehmen, daß, wenn die Gefäße tatsächlich die Ursache der Erkrankung darstellen, der ganze Krankheitsprozeß eine annähernd gleichmäßig fortschreitende Steigerung zeigen müsse, da sich die Gefäßveränderungen ja nicht zurückbilden.

Zusammenfassend möchten wir sagen, daß die histologischen Befunde an der Milz in Fällen von Morbus Biermer und hämolytischem Ikterus eine konstante Beeinflussung des Blutunterganges durch das Milzgewebe nicht erkennen lassen und daß — soweit histologische Argumente in Frage kommen — eine primäre Beteiligung der Milz an der Pathogenese nicht nur unwahrscheinlich, sondern wohl als ausgeschlossen zu betrachten ist. Soweit Veränderungen überhaupt nachweisbar sind, sind sie entweder unspezifisch wie die Gefäßveränderungen, oder sie stellen lediglich sekundäre Folgen des gesteigerten Blutunterganges dar.

Gibt uns also der anatomische und histologische Befund der Milz bei beiden Krankheiten nicht das Recht, irgendwelche sichere Rückschlüsse auf eine durch Hypersplenie bedingte Hämolyse zu ziehen, so können wir gleiches von der Symptomatologie und dem klinischen Verlauf sagen.

Es handelt sich in beiden Fällen um hämolytische Zustände (Eppinger, Robertson, Schneider, Pepper und Austin u. a.), wenn auch insbesondere bei der perniziösen Anämie speziell in den Initialstadien (Naegeli) die hämolytische Komponente oft nicht offenbar ist; es zeigt übrigens auch der hämolytische Ikterus Remissionen. Der gesteigerte Blutumsatz findet seinen Ausdruck in den farbstoffreichen Stühlen, der farbstoffreichen Galle im Duodenalsaft, der Urobilinurie, der Bilirubinämie und dem Ikterus. Das augenblickliche Zustandsbild kann bei beiden Krankheiten durchaus gleich, die Differentialdiagnose ohne Zuhilfenahme der Anamnese unter Umständen unmöglich sein, wenn nämlich eine perniziöse Anämie mit einem höhergradigen Ikterus oder ein hämolytischer Ikterus mit einem perniziös-anämischen Blutbild einhergeht. Daß in solchen Fällen auch die Resistenzbestimmung der Erythrocyten nicht absolut beweisend ist, wird später diskutiert werden. Beide Zustände sind außer durch den gesteigerten Blutumsatz durch einen Milztumor charakterisiert. Irgendeine Beziehung des Grades der Blutmauserung zur Größe des Milztumors ist nicht erkennbar. Der hämolytische Ikterus hat im allgemeinen eine sehr große Milz; es gilt dies vor allem für die familiäre Form, während bei der sogenannten erworbenen kleinere, aber immerhin noch deutlich nachweisbare Vergrößerungen vorkommen. Hinsichtlich der Größe der Milz bei der perniziösen Anämie und den diesbezüglich divergenten Anschauungen verschiedener Autoren findet sich bei Lubarsch und bei Schaumann und Saltzmann eine ausführliche Zusammenstellung, auf die wir hiermit verweisen. Unserer Erfahrung nach ist der Milztumor beim Morbus Biermer mit seltenen Ausnahmen nachweisbar, er erreicht aber niemals beträchtliche Grade; er ist unter dem Rippenbogen im allgemeinen eben palpatorisch erreichbar oder überschreitet denselben nur um weniges. Die Zeichen der gesteigerten Blutmauserung, Ikterus usw. einerseits und den Milztumor andererseits in ursächliche Korrelation zu setzen, dafür fehlt es an eindeutigen klinischen Beobachtungen. Eppinger verweist darauf, daß der Milztumor beim hämolytischen Ikterus oft Schwankungen seiner Größe zeigt, besonders in Fällen, die mit Anämie einhergehen. Wenn man ferner bedenkt, meint Eppinger, wie oft der Milztumor wächst, speziell in der Zeit einer Verschlimmerung des Allgemeinzustandes des Patienten, sowie bei der Zunahme des Ikterus und der Anämie, so sei es naheliegend, an einen Zusammenhang zwischen Vergrößerung der Milz und Pathogenese der Krankheit zu denken. In den von uns selbst beobachteten Fällen von Icterus haemolyticus wurden weder anamnestisch noch während der Beobachtung ähnliche Erscheinungen gesehen. Es soll an

der Beobachtung Eppingers aber nicht gezweifelt, nur betont werden, daß die Kausalität zwischen Zunahme des Ikterus und des Milztumors ebenso gut in einer primären Veränderung der Blutmauserung und einer sekundären Vergrößerung der Milz, wie in einer primären Veränderung der Milz und einer sekundären Steigerung der Blutmauserung gelegen sein könnte, zwei vom Standpunkt der Milzhämolyse durchaus verschiedene Auffassungen. Wäre in dem einen Fall an eine aktive Milzhämolyse zu denken, so müßte in dem anderen ein spodogener Milztumor angenommen werden. Bei der perniziösen Anämie können klinische Anhaltspunkte für Beziehungen zwischen gesteigertem Blutzerfall und Milztumor nicht gewonnen werden, leugnen doch sogar einige Autoren die Existenz eines Milztumors bei dieser Krankheit vollends. Jedenfalls können wir Morawitz nicht folgen, der dann zur Entmilzung rät, wenn alle anderen therapeutischen Hilfsmittel erschöpft sind und man den Eindruck hat, daß die Milz eine wichtige Rolle spiele, „z. B. wenn die Milz deutlich palpabel ist". Die Größe der Milz hat nach unseren Erfahrungen mit der Größe der Blutmauserung nichts gemein; warum eine Morbus Biermer einmal eine große, einmal eine kleine Milz hat, wissen wir nicht.

Inwieweit die Veränderungen der Erythrocyten, insbesondere beim hämolytischen Ikterus zum Milztumor einerseits, zur gesteigerten Blutmauserung andererseits in Beziehung gebracht werden können, darauf wollen wir später eingehen und uns zunächst mit einem der wichtigsten Argumente für die splenogene Natur des Erythrocytenzerfalles beim Morbus Biermer und beim hämolytischen Ikterus beschäftigen, mit den therapeutischen Erfolgen der Splenektomie.

Einleitend muß hervorgehoben werden, daß wir einen genauen Überblick über die mit diesem Verfahren bisher erzielten therapeutischen Erfolge nicht besitzen; die Zahl der Fälle, die diesem Behandlungsverfahren unterworfen wurden, ist allerdings schon eine große, die der verwertbaren Statistiken aber eine sehr geringe. Die meisten Autoren begnügten sich, über den Operationserfolg zu berichten, wie er sich oft nur wenige Monate nach dem Eingriff gezeigt hatte, ohne diese erste Mitteilung durch Veröffentlichung der endgültigen Resultate zu ergänzen. Dieser Mangel in der Publizistik hat wohl ihren Grund zum Teil darin, daß äußere Momente eine weitere Beobachtung des Patienten oft verhindern und daß sich verwertbare Endresultate erst im Verlaufe von Jahren ergeben können. Immerhin läßt sich aus den bis jetzt vorliegenden Mitteilungen für unsere Fragestellung bereits Wesentliches aussagen. Da sich perniziöse Anämie und Icterus haemolyticus im therapeutischen Erfolg der Splenektomie verschieden verhalten, so verbietet sich eine gemeinsame Besprechung.

Hinsichtlich des Morbus Biermer kann festgestellt werden, daß die Splenektomie, die von Eppinger und Decastello in die Therapie dieser Krankheit eingeführt wurde, in einer ziemlich großen Anzahl von Fällen momentan gute Resultate gibt, daß sich auch in schweren Fällen nach dem Eingriff wesentliche Remissionen einstellen, daß die Erfolge aber ausnahmslos vorübergehend sind und daß die Gesamtdauer der tödlichen Erkrankung entweder nicht oder nur unwesentlich beeinflußt wird. Vom allgemein-klinischen Standpunkt aus muß hervorgehoben werden, daß sämtliche größere Statistiken Fälle aufweisen, welche im unmittelbaren Anschluß an die Operation zugrunde gingen, eine bei dem schlechten Allgemeinbefinden der Patienten zur Zeit des Eingriffes nicht

überraschende Tatsache. Uns interessiert hier in erster Linie nur der Umstand, daß sich im Anschluß an die Splenektomie zweifellos oft weitgehende Besserungen einstellten, allerdings immer nur in Form von vorübergehenden Remissionen (Anschütz, Brugsch, Charlton, Decastello, Eppinger, Flörken, Gännslen, Haggard, Hirschfeld, Holm, Huber, Jagić, Klemperer, Klemperer und Hirschfeld, Kohan, Krumbhaar, Larrabée, Mayo, Morawitz, Mühsam, Mosse, Neisser, Pitts-Balance, Port, Ranzi, Robertson, Roblee, Schaumann und Saltzmann, Siegel, Troell, Türk u. a.). Mayos Statistik ist die größte; er splenektomierte 62 Fälle, von welchen vier im Verlaufe des der Operation folgenden Spitalaufenthaltes starben; er gibt leider keine genaueren Zahlen über Lebensdauer usw., faßt die Resultate nur dahin zusammen, daß 22% der Fälle $2^1/_2$ mal so lange lebten als ähnliche intern behandelte Kranke — die lebensverlängernde Wirkung der Splenektomie hebt auch Rothe hervor —, und daß 10% den Eingriff um mehr als fünf Jahre überlebten. Es sind dies zwar außerordentlich günstige Resultate, sie lassen aber, wie wir aus dem Folgenden noch sehen werden, weitgehende Schlußfolgerungen nicht zu. Der Bericht Eylenburgs über einen Fall, der noch acht Jahre nach der Operation lebte, ist wohl der günstigte, der sich in der Literatur findet. Der gleiche Autor gibt allerdings an, daß unter 16 von ihm der Operation zugeführten Fällen fünf in den ersten vier Tagen, zwei innerhalb der ersten zwei Monate, fünf weitere im Verlauf von zwei Jahren zugrunde gingen, daß nur ein Fall noch $2^3/_4$ Jahre, ein anderer $4^1/_2$ Jahre lebte, daß also auch er viele Fehlresultate zu verzeichnen hatte. Bei einer derartigen Sachlage kann es nicht wundern, daß Autoren wie Hannema, Roemer, Guleke, Jenkel u. a. in ihren Fällen nur einen sehr geringen Nutzen der Splenektomie beobachteten. So steht auch Brugsch dem Werte der Splenektomie bei perniziöser Anämie sehr skeptisch gegenüber, indem er meint, „daß eine eventuelle Wirkung mit einer so schweren Operation zu teuer erkauft sei", auch Weinert ist der Ansicht, daß die Splenektomie bei der perniziösen Anämie enttäuscht habe und Siegel wagte sie nur „in verzweifelten Fällen". In den Fällen von Haurahan und Edward hat die Splenektomie den Zustand sogar anscheinend verschlechtert. Der Befund Spenglers verdient deshalb besonderes Interesse, weil in zwei Fällen $5^1/_2$ Jahre nach der Operation, die auf Veranlassung von Jagić vorgenommen worden war, ein quantitativ und qualitativ normales Blutbild gefunden wurde, so daß Spengler insbesondere auch auf Grund des geradezu glänzenden Wohlbefindens der Patienten von einer Heilung gesprochen hat.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse beim Icterus haemolyticus. Hier ist der Erfolg der Splenektomie zumeist ein durchschlagenderer und es sind Dauerheilungen nach dem Eingriff veröffentlicht worden. Auf die näheren Literaturangaben sei nicht eingegangen. Hinsichtlich der Priorität, die Splenektomie empfohlen zu haben (Micheli bzw. Umber bei der erworbenen Form, Kahn und Winter bzw. Roth bei der angeborenen Form) sei auf die ausführliche Darstellung Eppingers verwiesen. Der Erfolg der Splenektomie ist in vielen Fällen ein ausgezeichneter. Nach Eppinger, der acht Fälle von akquiriertem hämolytischen Ikterus zur Operation brachte, kehrt nicht nur das Blutbild nach kürzester Zeit, längstens nach einem halben Jahr, zur Norm zurück, sondern der Patient wird auch wieder vollkommen leistungsfähig. Die

Zeit, die seit der Operation verflossen ist (Eppinger berichtet über fünf Jahre alte Fälle), ist noch zu kurz, um von endgültigen Dauerresultaten zu berichten, doch ist aller Grund vorhanden, eine Dauerheilung durch die Splenektomie für möglich zu halten (Foulds, Green und Conner, Jacobi und Naegeli, Jona, Krumbhaar, Larrabée, Mayo, Morawitz, Pollitzer, Ranzi, Troell u. a.). Es mehren sich in letzter Zeit allerdings Stimmen, welche eine derartige Auffassung nicht zulassen. Kaznelson hat behauptet, daß in keinem der in der Literatur mitgeteilten Fälle von einer Heilung gesprochen werden könne — ähnlich spricht sich Livini aus —, daß der Krankheitsprozeß, wenn auch in abgeschwächter Form weitergehe, daß die Bilirubinämie in geringerem Umfange immer wieder in Erscheinung trete, ja daß es sogar wie in den Fällen von Naegeli, Lepehne, Sauer u. a. wieder zu Ikterus kommen könne. Auch beschreibt er selbst einen Fall, in welchem die Splenektomie auf den Verlauf des Leidens gar keinen Einfluß hatte. Auch Morawitz und Denecke betonen, daß nach den ersten begeisterten Veröffentlichungen der vollständigen Heilung durch die Milzexstirpation eine große Anzahl von Fällen publiziert wurde, wo sich nach dem Eingriff der alte Zustand wieder einstellte. Auch Weinert hebt Mißerfolge hervor. Walterhöfer äußert sich insoferne vorsichtig, als er meint, daß die Splenektomie beim hämolytischen Ikterus nur gefährliche Verschlimmerungen verhüte.

Liefern uns nun diese beim Morbus Biermer doch immerhin oft günstigen, beim hämolytischen Ikterus oft ausgezeichneten Resultate neue Gesichtspunkte für unsere Frage der Milzhämolyse?

Überblickt man die Literatur hinsichtlich der therapeutischen Erfolge der Splenektomie beim Morbus Biermer, so gewinnt man, wie schon betont, den Eindruck, daß wenigstens in einer größeren Anzahl von Fällen der Eingriff von einer Besserung des Zustandsbildes gefolgt ist. Wie bei allen therapeutischen Versuchen gilt es auch hier festzustellen, ob diese Besserung nicht nur ein post hoc darstellt und, wenn eine Kausalität besteht, die näheren Verhältnisse derselben zu ergründen. An ein post hoc überhaupt zu denken, ist vielleicht unter Berücksichtigung der Tatsache nicht ganz ungerechtfertigt, daß spontane Remissionen beim Morbus Biermer zum Krankheitsbild gehören und wir andererseits den Eindruck haben, daß von einer lebensverlängernden Wirkung der Splenektomie wahrscheinlich nicht gesprochen werden kann. Wenn in den verschiedenen Statistiken ein geringer Prozentsatz der Fälle die Splenektomie um fünf Jahre überlebt, so spricht dies noch nicht für einen lebensverlängernden Erfolg der Therapie; die Krankheitsdauer des Morbus Biermer beträgt im allgemeinen bis zu drei Jahren, doch eine längere Dauer ist keine Seltenheit. Wenn Spengler einen Fall mitteilt, der die Entmilzung um $8^1/_2$ Jahre überlebte, so können wir diesem aus dem Schrifttum einen nichtsplenektomierten Fall Hirschfelds mit 13jähriger Krankheitsdauer, ferner einen Fall Tallquists gegenüberstellen, der durch sechs Jahre hindurch schwere anämische Symptome, dann sieben Jahre dauerndes Wohlbefinden zeigte und sich desselben noch zur Zeit der Publikation erfreute, schließlich einen Fall von Schaumann und Saltzmann, der $8^1/_2$ Jahre nach Beginn des Auftretens der ersten Symptome zugrunde ging, aber schon 13 Jahre vor dem Tod eine Krankheit hatte, die möglicherweise als erster Anfall einer perniziösen Anämie gedeutet werden konnte. Wir möchten aber doch gleich den meisten übrigen

Autoren, die der Splenektomie zumeist unmittelbar folgende, oft überraschende Besserung nicht als spontane Remission werten, sondern der Entmilzung zugute schreiben und ein Kausalitätsprinzip, vorerst allerdings unbekannter Art, anerkennen. Wir können hierbei nicht zugeben, daß die Erfolge mit anderen therapeutischen Maßnahmen, insbesondere mit Arsenmedikation und Bluttransfusion jenen mit der Entmilzung nachstehen. Es sind zwar Fälle beschrieben, in welchen die Splenektomie nach vergeblichen Bemühungen mit anderen Methoden allein imstande war, eine Remission herbeizuführen, doch ist dies kein Argument für eine Superiorität der Entmilzung, da es bekannt ist, daß ein Perniciosafall zu bestimmten Zeiten gerade auf Arsen, zu anderen gerade auf eine Bluttransfusion gut anspricht und daher vielleicht auch die Splenektomie nur gerade im gegebenen Augenblick die rettende Therapie darstellte. Auf keinen Fall erscheint es uns aber erlaubt, aus den günstigen, mit der Splenektomie erzielten Erfolgen Kausalbeziehungen in der Art zu konstruieren, daß der Wegfall der hämolytischen Milzfunktion die Besserung erzielt hätte. Wir müssen diese Frage etwas weiter ausführen, da ja Eppinger gerade auf Grund der Erfolge der Splenektomie die vermehrte Hämolyse in der Milz in den Vordergrund gestellt hat und eine große Anzahl von Autoren sich seiner Hypothese angeschlossen hat (Hannema, Holler, v. Noorden, Zadek u. a.). Eppinger stellt sich bekanntlich die Genese der Entstehung der kryptogenetischen Anämie so vor, daß es durch irgendeinen pathologischen Faktor (Gefäßveränderungen der Milz) in der Milz zu einer Steigerung der physiologischen Hämolyse komme; „für den normal gebauten erythropoetischen Apparat mag es nun ein leichtes sein, unter Zuhilfenahme seiner Reservekräfte das nötige Plus an Erythrocyten zu bilden. Anders dagegen, wenn es sich um ein minderwertiges Knochenmark handelt. Ähnlich wie chronische, wenn auch kleinste Blutungen imstande sein können, den erythropoetischen Apparat bis zur Grenze der Leistungsfähigkeit zu erschöpfen, in gleicher Weise muß man es auch von einer gesteigerten Hämolyse voraussetzen". Eppinger sieht also ein wichtiges ätiologisches Moment in einer konstitutionellen Minderwertigkeit des Knochenmarkes, der auslösende Faktor aber ist die gesteigerte Milzhämolyse; man müßte sich daher vorstellen, daß das der Krankheit zugrunde liegende Gift (im allgemeinsten Sinn des Wortes) primär die Milz dazu anregt eine größere Anzahl von Erythrocyten zu vernichten (aktive Hämolyse). Die wichtigsten Stützen dieser Theorie waren histologischer Natur. Wir haben sie oben besprochen, mußten sie aber auf Grund entgegenstehender Nachprüfungen als nicht beweisend ablehnen. Als weiteres Argument gilt für Eppinger, daß vor der Entmilzung eine gesteigerte Hämolyse, nach derselben eine verminderte Hämolyse nachzuweisen ist, wie die Farbstoffuntersuchungen in Galle, Stuhl und Harn ergeben; auch diesem Argument möchten wir für unsere Frage eine entscheidende Bedeutung nicht beilegen. Die verminderte Farbstoffausscheidung ist eben der klinische Ausdruck der verminderten Blutmauserung, warum diese aber nun eintritt, ob sich hier tatsächlich der Ausfall eines hämolytischen Organes auswirkt oder andere Momente im Spiele sind, dies ist erst die Frage. Daß die Verhältnisse doch komplizierter liegen, daß insbesondere dem Knochenmark primär eine bedeutende Rolle zufallen muß, wie Naegeli und viele andere annehmen, scheint uns daraus hervorzugehen, daß zwar chronische, wenn auch kleinste Blutungen imstande sein können, das erythropoetische Organ zu erschöpfen, daß sie aber das Krankheitsbild der perniziösen

Anämie nicht hervorzurufen vermögen; das Wesen der perniziösen Anämie kann unserer Meinung nach daher primär nicht in einer gesteigerten Hämolyse liegen, sonst müßte sich das Krankheitsbild auch bei einer gesteigerten Hämolyse anderer Art in gleicher Weise entwickeln, wenn diese mit einem minderwertigen Knochenmark zusammentrifft. Gegen die aktive hämolytische Funktion der Milz beim Morbus Biermer lassen sich noch weitere Einwände erheben. Vor allem wissen wir, daß die angenommene blutdestruierende Funktion der Milz überall dort, wo wir sie in ähnlicher Weise im Experiment verfolgen können, von anderen Teilen des retikuloendothelialen Systems übernommen wird. Bei der infektiösen Anämie der Ratte wird die weitere Hämolyse durch die Entmilzung in keiner Weise gehemmt; der Vergleich trifft insoferne nicht ganz zu, als hier die primär hämotoxische Erkrankung erwiesen ist und die Milz nur die sekundäre Abräumarbeit leistet; eine gewisse Analogie ist aber doch nicht zu leugnen. Würde die Entmilzung beim Morbus Biermer eine kausale Therapie darstellen, so müßte man ferner erwarten, daß die Besserung eine definitive ist, da das Übel mit der Wurzel ausgerottet wird, die spätere Verschlimmerung des Zustandes müßte mit einer später erwachenden aktiven hämolytischen Funktion des übrigen retikuloendothelialen Systems erklärt werden. Daß sich das Krankheitsbild durch die Splenektomie nicht von Grund auf ändert, sondern nur vorübergehend in ein leichteres Studium übergeht (Brugsch und Pappenheim), ersieht man auch aus den übereinstimmenden Berichten sämtlicher Autoren; der Blutbefund behält trotz seiner Besserung immer noch die Charakteristica des perniziös-anämischen Blutbildes bei. Eine Ausnahme machten, wie oben betont, die beiden Fälle von Jagić und Spengler. An der Richtigkeit der Beobachtung kann hier nicht gezweifelt werden, die Fälle beweisen aber noch nicht mit Sicherheit eine Heilung, da wir doch wissen, daß die perniziöse Anämie auch ohne irgendwelche Eingriffe zu Zeiten weitgehende Remissionen aufweisen kann, in welchen das perniziös-anämische Blutbild nicht mehr ausgeprägt ist (Schaumann und Saltzmann) oder vollständig verschwindet, wobei sich auch das Mark wieder in Fettmark umwandelt (Zadek). Schließlich ist noch die Art der Änderung des Blutbildes nach der Splenektomie mit der Annahme, daß diese eine Ausschaltung des hämolytischen Prozesses darstellt, in keiner Weise vereinbar, wie dies insbesondere Hirschfeld eingehend ausgeführt hat. Ebenso wie die spontanen Remissionen mit einer sog. Blutkrise, einer Ausschwemmung von kernhaltigen Erythrocyten aller Art einhergeht, ebenso ist die Splenektomie oft schon Stunden nach dem Eingriff von einer meist besonders hochgradigen Krise gefolgt. Diese Tatsache macht die Annahme der Entfernung eines hämolytischen Organes nicht verständlich. Würde man in ihr das Wesen der Entmilzung erblicken, so müßte man erwarten, daß sich der Blutbefund nach dem Eingriff langsam bessert, die pathologischen Erythrocyten aus der Zirkulation langsam verschwinden, da an das Knochenmark abnorme Mehrforderungen nicht mehr gestellt werden. Auch bei der Annahme einer Knochenmarksschädigung, die neben der hämolytischen Komponente eine Teilursache in der Ätiologie des Morbus Biermer sein könnte, sind diese Blutkrisen nach der Entmilzung nicht verständlich. Daß sich ferner Eppingers Theorie mit unseren Anschauungen über die physiologische Blutmauserung nicht verträgt oder wenigstens schwer in Einklang zu bringen ist, darauf kommen wir später zu sprechen. Hier soll noch schließlich als besonders auffallend bezeichnet werden — Morawitz und

Deneke haben neuerdings darauf hingewiesen —, bei wie niedrigen Graden von Anämie das perniziös-anämische Blutbild gefunden werden kann. Es scheint uns dies eindeutig zu beweisen, daß das Wesentliche an der Krankheit nicht der peripher erhöhte Blutuntergang sein kann.

Wir könnten die Ausschaltung der primären hämolytischen Funktion der Milz als Ursache des therapeutischen Effekts der Splenektomie um so sicherer ablehnen, wenn wir für die sicher nachweisbare, oft auffallende Besserung eine andere Erklärung abgeben könnten. Hirschfeld hat eine derartige Erklärung versucht, und wir möchten uns seiner Meinung ebenso mit Brugsch und Pappenheim u. a. auch weitgehend anschließen. Hirschfeld hatte gemeinsam mit Weinert gezeigt, daß es nach der Entmilzung zur Ausschwemmung jollykörperchenhaltiger Erythrocyten kommt und daß diese Erscheinung im Sinne einer Knochenmarksreizung gedeutet werden könne; in einem früheren Abschnitt wurde dies eingehender dargestellt. Nach Hirschfeld kommt es nun auch beim Morbus Biermer durch die Entmilzung „zu einer Einwirkung auf das Knochenmark, die so stark ist, daß auf diese Weise Remissionen von längerer Dauer zustande kommen können". Wir haben uns früher in ähnlichem Sinne geäußert, haben allerdings bekannt, daß wir nicht ohne weiteres von einer Reizwirkung auf das Knochenmark im gewöhnlichen Sinne des Wortes, vielmehr nur von einem regulierenden Einfluß auf die Bildung der roten Zellen im Knochenmark (Holler) sprechen können. Mit dieser Auffassung können auch die Angaben von Waltz in Parallele gesetzt werden, der in vergleichenden Untersuchungen am Knochenmark entmilzter und anämisierter Ratten zur Überzeugung kam, daß das Auftreten der Jugendformen der Erythrocyten im Blutbild nach Milzexstirpation nicht oder nicht nur auf eine vermehrte Tätigkeit des Knochenmarkes zu beziehen sei, sondern auf verzögerter Reifung und vorzeitiger Ausschwemmung der Erythrocyten beruhe. Wenn wir auch die Wechselwirkung zwischen Milz und Knochenmark nicht durchaus übersehen, so ist gewiß die Vorstellung erlaubt, daß das krankhaft arbeitende Knochenmark durch den Reiz der Splenektomie vorübergehend in einen annähernd normal funktionierenden Zustand gebracht und hierdurch die Remission erzielt wird. Wir könnten diesen knochenmarkregulierenden Reiz etwa jenem vergleichen, den wir auch bei der Lebertherapie nach Whipple und Minot annehmen müssen. Nach Pal, der die Leberatrophie der perniziösen Anämie in Wien eingeführt hat, sprechen die Beobachtungen dafür, daß wir in der Leber mit einer Reizsubstanz zu rechnen haben, deren Erfolg von der Ansprechbarkeit des Knochenmarks abhängt. Es muß hier übrigens betont werden, daß die Erfolge der Lebertherapie, soweit man es heute überblicken kann, jene der Splenektomie bei weitem übertreffen, woraus ebenfalls hervorzugehen scheint, daß die Splenektomie nicht die Grundursache der Krankheit trifft, bzw. daß diese nicht in der übermäßigen Blutmauserung in der Milz zu suchen ist. Man könnte doch erwarten, daß jenes Behandlungsverfahren, welches eine ätiologische Therapie darstellt, durchschlagendere Erfolge erzielt als ein anderes, symptomatisches. Daß die Leberdiät nicht etwa hemmend auf eine hämolytische Tätigkeit der Milz einwirkt, kann unter Hinweis darauf ausgeschlossen werden, daß sie auch bisweilen bei sekundären Anämien, z. B. beim Carcinom (Strisower u. a.) gleich erfolgreich ist. In einem unserer Fälle nahm ein kachektisches Magencarcinom unter wesentlicher Besserung der Appetenz unter Leberdiät bereits innerhalb der ersten

Woche um 3 kg zu. Es mag hier als auffällig erwähnt werden, daß Leake, Chauncey, Evans und Thalhimer nach kombinierter Behandlung mit Pulvern aus getrockneter Milz und Knochenmark bei sekundären Anämien günstige, bei der perniziösen Anämie keine oder schlechte Erfolge beobachten.

Wir möchten aus dem Vorstehenden den Schluß ziehen, daß die Erfolge der Splenektomie bei der perniziösen Anämie wahrscheinlich auf Rechnung einer durch die Entmilzung bedingten, regulierenden Reizwirkung auf das Knochenmark zu setzen sind, wollen aber betonen, daß die Verhältnisse vielleicht doch viel komplizierter liegen und daß dieser Reizwirkung vielleicht nur eine akzessorische Bedeutung zukommt. Es erscheint uns in keiner Weise erlaubt, aus den Erfolgen der Entmilzung beim Morbus Biermer auf eine aktive hämolytische Tätigkeit der Milz bei dieser Erkrankung zu schließen.

Wie liegen die Verhältnisse beim hämolytischen Ikterus?

Die Erfolge der Entmilzung sind hier zweifellos besser, wird doch von vielen Autoren relativ häufig auch von Heilungen berichtet. Die hämolytische Natur der Erkrankung liegt hier auch viel offenbarer zutage, so daß es berechtigt erscheint, an einen unmittelbaren ursächlichen Zusammenhang zwischen Splenektomie und Verminderung der gesteigerten Hämolyse zu denken und den Erfolg der Splenektomie daher in der Entfernung eines hämolytischen Gewebes zu erblicken. Wenn eine aktive Milzhämolyse überhaupt existiert, so könnte der hämolytische Ikterus, wie wir glauben, mit Recht als Paradigma einer milzhämolytischen Erkrankung hingestellt werden. Daß der Sitz der Hämolyse hierbei tatsächlich die Milz ist, scheint vielleicht daraus hervorzugehen, daß dem Knochenmark hier nur eine sekundäre Rolle zufällt, entwickelt sich doch trotz gesteigerter Blutmauserung durch lange Zeit keine Anämie, das Knochenmark arbeitet scheinbar wenigstens hinsichtlich der numerischen Erythrocytenproduktion normal. Wollen wir aber mit den Heilungen oder Besserungen des hämolytischen Ikterus durch Splenektomie eine Milzhämolyse beweisen, so erscheint es doch erst notwendig, objektive Anhaltspunkte für eine gesteigerte Hämolyse bei dieser Krankheit zu finden. Es müßte dies um so leichter gelingen, als der Blutuntergang ein exzessiver ist. Diesen Beweis zu führen, ist auch nach verschiedener Richtung versucht worden.

Wir müssen hier neuerdings zwischen aktiver und passiver Hämolyse unterscheiden. Eine Beweisführung im Sinne einer aktiven Hypersplenie erscheint nur gelungen, wenn nicht nur ein sekundärer Zerfall bereits zugrunde gegangener, fragmentierter oder sonstwie geschädigter Blutkörperchen, die als abgestorbene tote Elemente, als Fremdkörper betrachtet werden müssen, in der Milz stattfindet, sondern wenn der Nachweis gelingt, daß allem Anscheine nach intakte Erythrocyten durch die Überaktivität der Milz vernichtet oder wenigstens für den Untergang reif gemacht werden. Daß diese Beweisführung unserer Meinung nach auf histologischem Wege nicht gelingt, haben wir früher zu zeigen versucht. Die oft gefundene Siderose stellt keinen Beweis dar, da sie sekundäre Folgeerscheinung einer auf anderer Grundlage vor sich gehenden Blutmauserung sein kann, Anhaltspunkte für eine Phagocytose intakter Erythrocyten fehlen, zumindest in einem Ausmaß, welches einen gesteigerten Blutuntergang beweisen

könnte, Eppingers Anschauungen hinsichtlich der anatomischen Veränderungen an den Gefäßen scheinen widerlegt zu sein. Der Nachweis der Resistenzverminderung der zirkulierenden Erythrocyten beim hämolytischen Ikterus läßt irgendwie bindende Schlußfolgerungen nicht zu (s. auch Brugsch und Pappenheim). Daß die Resistenzverminderung, wenn sie schon die Ursache des gesteigerten Blutzerfalles sein sollte, nicht Folge einer gesteigerten Milzfunktion ist, beweisen ja eindeutig jene Fälle, in welchen es nach der Splenektomie nicht zu einer Rückkehr der Resistenz zur Norm kommt, wie sie in der Literatur vielfach niedergelegt wurden (Jakobi und Naegeli, Larrabée, Roth u. a.). Auch die Untersuchungen der Resistenz der Milzvenenerythrocyten haben beim hämolytischen Ikterus nicht regelmäßig eine Herabsetzung derselben gezeigt, berichtet doch z. B. Gännslen, daß er unter vier Fällen von hämolytischem Ikterus zweimal in Milzvene und -arterie gleiche, zweimal in der Milzvene eine geringere Resistenz nachgewiesen habe. Bedenken wir hierbei noch die möglichen Fehlerquellen, die zu dieser Resistenzverminderung führen (Stauung usw. siehe oben), so werden wir dieser gelegentlich beobachteten Resistenzverminderung nur um so weniger Bedeutung beimessen können. Daß der Bilirubinwert des Milzvenenblutes höher liegen kann als in der Milzarterie (Gännslen, Hijmans v. d. Bergh, Kaznelson, Naegeli, Rich) besagt nichts hinsichtlich einer aktiven Milzhämolyse; dieses Faktum beweist nur eine extrahepatale Bilirubinbildung in der Milz, die ebenso gut aus einer passiven Hämolyse resultieren kann; die Erythrocyten gehen hierbei durch andere Einflüsse zugrunde, die Milz bildet aus den Schlacken Bilirubin. Die Fälle von Krumbhaar, Rosenthal, Lepehne und Rich und Reinhoff in welchen in Milzarterie und -vene gleiche Werte gefunden wurden, beweisen übrigens eindeutig, daß diese Bilirubinproduktion in der Milz das Wesen des hämolytischen Ikterus nicht ausmachen kann. Hinsichtlich der Resistenzverminderung und der höheren Bilirubinwerte in der Milzvene können wir übrigens das gleiche auch für die perniziöse Anämie nachtragen: Robertson fand eine verminderte, Hirschfeld ebenso wie Ruber fanden dagegen keine Veränderung der Resistenz, Hirschfeld beobachtete in der Milzvene keine Bilirubindifferenz gegenüber der Arterie, Kaznelson und Makino sahen je einmal einen erhöhten Wert. Robertson mißt übrigens der verminderten Erythrocytenresistenz im Milzvenenblut für die Pathogenese keine Bedeutung bei. So sicher es also einerseits ist, daß beim hämolytischen Ikterus Erythrocyten in der Milz einen weitgehenden Abbau erfahren, so kann doch nicht von einer geglückten Beweisführung für eine aktive Hämolyse gesprochen werden; eine derartige Annahme wäre nur berechtigt, wenn man in der Milz die Vernichtung intakter Erythrocyten verfolgen oder wenigstens zeigen könnte, daß diese während der Milzpassage so verändert werden, daß sie leichter zugrunde gehen. Objektive Anhaltspunkte haben wir für keine der beiden Möglichkeiten.

Immerhin sind aber die Erfolge der Splenektomie beim hämolytischen Ikterus im allgemeinen derartige, daß an einen Zusammenhang zwischen gesteigertem Blutzerfall und Milzfunktion gedacht werden muß (Eppinger, Kaznelson u. a.). Wir haben hierbei allerdings nicht eine Wechselwirkung in dem Sinne im Auge, daß durch eine Hypersplenie Erythrocyten in größerer Zahl vernichtet werden, sondern möchten vielmehr die Möglichkeit in den Vordergrund stellen, daß auch hier eine Wechselwirkung zwischen Milz und Knochenmark

insoferne im Spiele ist, als die Entmilzung die Erythropoese in günstigem Sinne beein flußt und zur Produktion widerstandsfähigerer Blutelemente führt. Wenn man auch beim hämolytischen Ikterus die Dysfunktion des Knochenmarks durch viele Jahre hindurch weder durch pathologische Knochenmarksbefunde noch durch eine Verminderung der Erythrocytenzahl nachweisen kann, so finden sich doch immerhin Anzeichen anderer Art für eine solche. Die Resistenzverminderung der Erythrocyten, die Änderung ihrer Form, die Mikrocytose könnten in diesem Sinne gedeutet werden, wobei wir allerdings ausdrücklich hervorheben wollen, daß wir in der Resistenzverminderung nur ein Zeichen der Fehlbildung im allgemeinen Sinn des Wortes verstehen könnten und in ihr nicht die unmittelbare Ursache für den gesteigerten Blutzerfall erblicken und daß wir annehmen, daß diese beiden Kardinalsymptome der Erythrocyten beim hämolytischen Ikterus nur der Ausdruck einer uns vorläufig nicht näher bekannten pathologischen Eigenart derselben darstellen. Eines oder das andere Symptom kann sogar gelegentlich fehlen; wir möchten dies speziell auch für die verminderte osmotische Resistenz behaupten. Whitcher hat die Beobachtung gemacht, daß in drei Fällen von hämolytischem Ikterus nach Splenektomie die Erythrocyten eine Größenzunahme erfuhren. Daß eine Resistenzverminderung fehlen kann, beweist unter anderem ein von uns beobachteter Fall. Eine derartige Deutung der Verhältnisse entspricht der Auffassung Naegelis, der in dieser vererbbaren Eigenschaft der roten Blutkörperchen die pathologische Erbeigenschaft des familiären hämolytischen Ikterus erblickt. Die Splenektomie könnte diese angeborene oder erworbene Fehlbildung der Erythrocyten in günstigem Sinne beeinflussen, mit Zunahme der Widerstandsfähigkeit derselben ginge die gesteigerte Hämolyse zurück.

Bei einer derartigen Betrachtungsweise erscheint uns daher die Annahme, daß die Grundursache des hämolytischen Ikterus in der aktiven Milzhämolyse zu suchen sei, auch bei Berücksichtigung der therapeutischen Erfolge mit Splenektomie für die Erklärung der Pathogenese der Krankheit nicht unbedingt notwendig. Eine primäre abnorme Anlage der Erythrocyten oder auch eine primäre Schädigung derselben während der Zirkulation und eine günstige Beeinflussung dieses pathologischen Zustandes durch die Entmilzung könnte den Erfolg in gleicher Weise erklären.

Wir müssen zugeben, daß diese Erklärung ebenso hypothetisch ist, wie die Annahme der Ausschaltung der hämolytischen Hypersplenie durch die Entmilzung. Wir können aber der letzteren nicht das Wort reden, weil die therapeutischen Erfolge mit der Entmilzung beim hämolytischen Ikterus das einzige Zeichen sind, welches ohne weiteres mit der Annahme der Hypersplenie vereinbar wäre und dieses, wie wir glauben, nicht ausreicht, um uns entgegen allen früheren Ausführungen für dieselbe auszusprechen. Hierzu kommt noch folgende Überlegung: Wenn wir beim hämolytischen Ikterus eine pathologisch gesteigerte Hämatolyse finden und daran erinnern, daß sich unserer Meinung nach der Blutkörperzerfall beim Normalindividuum in erster Linie außerhalb der Milz abspielt, und die Fragmentation (Rous, Robertson) das ausschlaggebende Moment in der Gesamthämolyse ausmacht, und wenn wir nun bei einer bestimmten Krankheit auch degenerative Zeichen der zirkulierenden Blutkörperchen sehen, so ist es doch naheliegend, bei dieser Erkrankung in erster

Linie eine Störung des normalen peripheren Mechanismus anzunehmen. Es fehlt an entsprechenden Beobachtungen, die beweisen würden, daß die Fragmentation beim hämolytischen Ikterus in der Zirkulation vermehrt ist, wir können die gesteigerte Fragmentation in der Peripherie daher nicht behaupten, sie erscheint uns aber unter Rücksicht auf die Mikrocytose sehr wahrscheinlich. Das gleiche Argument gilt übrigens auch für die perniziöse Anämie, bei welcher die Verhältnisse insoferne durchsichtiger liegen, als die Fragmentation auf Grund des Auftretens von Poikilocyten und Schistocyten wohl mit Sicherheit als gesteigert angenommen werden kann. Wir möchten aber nicht so verstanden werden, daß der Blutzerfall bei der perniziösen Anämie ausschließlich durch Fragmentation vor sich geht. Wir haben auch mit einem Freiwerden von Hämoglobin in der Zirkulation zu rechnen, dies ist wenigstens durch die umfangreichen Untersuchungen Bingolds über den Hämatinnachweis im Blute Perniciosakranker wahrscheinlich, übrigens ein Befund, der uns in unserer Ansicht bestärkt, daß der Blutzerfall beim Morbus Biermer nicht an die Milz gebunden ist, sondern sich vorzugsweise intravasal abspielt.

Die hier vertretene Anschauung steht im Gegensatz zu den Hypothesen von Minkowski, Gilbert, Eppinger u. a., nach welchen die Milz an der Blutzerstörung aktiven Anteil hat, sie hat weitgehende Ähnlichkeit mit jener von Widal, nach welcher der Ausgangspunkt der Erythrocytenzerstörung in eine intravasale Hämolyse verlegt wird; nach ihm soll Hämatin in der Zirkulation frei und in Bilirubin umgewandelt werden. Die Ursache der Hämolyse sieht auch er in einer primären, schlechten Anlage fragiler roter Blutkörperchen durch das Knochenmark. Die Differenz zwischen seiner und unserer Anschauung besteht in erster Linie in der Annahme einer intravasalen Hämatolyse, bzw. Erythrorhexis und Fragmentation; diese Meinungsdifferenz ist für unsere Frage aber nicht von prinzipieller Bedeutung. Beide Anschauungen sprechen der Milz nur eine sekundäre Rolle zu. Daß Eppinger neben der Hypersplenie auch eine Reihe anderer Faktoren zur Erklärung der Ikteruspathogenese in Betracht zieht, wie Pleichochromie, Paracholie, sei nur nebenbei erwähnt, da dies für unsere Betrachtungen von untergeordneter Bedeutung ist.

Wir sind weit davon entfernt, mit den obigen Ausführungen eine neue Theorie über die Pathogenese des Icterus haemolyticus aufstellen zu wollen, es sollte nur gezeigt werden, daß die Heilerfolge bei dieser Krankheit durch die Entmilzung kein zwingendes Argument für eine bei dieser Krankheit bestehende aktive Milzhämolyse (Hypersplenie) darstellen, daß diese vielmehr auch auf andere Weise ihre Erklärung finden können. Die Annahme einer Hypersplenie erscheint vielleicht — dies wollen wir zugeben — auf den ersten Blick die natürlichste und ungezwungenste; wir können sie uns aber doch nicht zu eigen machen, da objektive Zeichen einer aktiven Milzhämolyse während der Krankheit nicht nachweisbar sind und weil uns die günstigen Erfolge der Splenektomie die einzig überhaupt faßbare Tatsache zu sein scheint, welche im Sinne einer aktiven Hämolyse ausgelegt werden könnte.

Wir müssen nochmals betonen, daß wir uns dessen bewußt sind, daß auch Hirschfelds Erklärung der günstigen Beeinflussung hämolytischer Zustände nach Splenektomie durch eine bestimmte, noch nicht klar durchschaute Wechselwirkung zwischen Milz und Knochenmark Hypothese ist, wir glauben aber in dem früheren Kapitel, welches diese Beziehungen behandelt, eine weitgehende

Grundlage für eine solche Annahme erblicken zu dürfen. Wir bekennen uns zu dem Standpunkt, daß die Pathogenese des hämolytischen Ikterus nicht geklärt ist, und geben ohne weiteres zu, daß die Verhältnisse auch anders liegen könnten, als oben angenommen wurde.

Es wäre z. B. denkbar, daß das supponierte, krankheitsauslösende Gift erst durch die Vermittlung der Milz zustande kommt, daß ein atoxischer Stoff mit Hilfe der Milz zum krankmachenden hämolytischen Agens umgewandelt wird, ähnlich wie dies bis zu einem gewissen Grade beim Toluylendiaminikterus gezeigt wurde.

Es gibt ferner kein zwingendes Argument gegen die Annahme, daß „in erster Linie ein krankhaftes inneres Sekret für den Fortbestand des Leidens verantwortlich (zu) machen (ist), dessen Bildungsstätte . . . speziell die Milz ist" (Holler). Für alle diese Annahmen fehlen aber unserer Meinung nach, wie oben gesagt, tatsächliche Grundlagen. Ob wir nun den pathogenetischen Ausgangspunkt des hämolytischen Ikterus in einer Hypersplenie, in einem inkretorischen Milzhämolysin, oder, wie Eppinger es tut, in abnormen Verhältnissen in den Blutwegen der Milz und einer dadurch bedingten „Andauung" der Erythrocyten suchen, immer bleibt die Annahme unbewiesene Hypothese. Gegen alle diese Theorien lassen sich allerdings Einwände erheben. Ist es erlaubt, von hämolytischen Inkreten zu sprechen, wenn man das Hämolysin nicht fassen, nachweisen kann? Gibt man schon zu, daß sich die Andauung der Milzvenenerythrocyten durch direkte Untersuchung des Milzvenenblutes nicht nachweisen läßt, wo bleibt — in weiterer Verfolgung Eppingers Theorie — der Nachweis, daß die Milzvenenerythrocyten in der Leber aus der Zirkulation verschwinden? Unter normalen Verhältnissen kann wenigstens bei höheren Säugern der Untergang der „angedauten" Milzvenenerythrocyten in der Leber durch den Nachweis von Erythrophagocytose in den Kupfferzellen usw. doch nicht nachgewiesen werden. Wir wollen auf diese Verhältnisse nicht näher eingehen, da wir uns hier auf viel zu unsicherem Gebiete bewegen. Mit Sicherheit können wir nur behaupten — und dies ist es, woran wir in der Frage der Milzhämolyse festhalten müssen — daß eine aktive Milzhämolyse, eine hämolytische Hypersplenie nicht bewiesen ist.

Zur Unterstützung der oben ausgeführten Anschauung, nach welcher die guten Erfolge der Splenektomie beim hämolytischen Ikterus die Entfernung eines hämolytischen Organes nicht beweisen, möchten wir schließlich die Tatsache anführen, daß gleich gute Erfolge bei bestimmten, mit Anämie einhergehenden Zuständen anderer Art erzielt werden können, obzwar bei diesen von einer gesteigerten Hämolyse überhaupt nicht die Rede ist — wir meinen den sog. Morbus Banti. Wir wollen auf die Anführung der großen Literatur dieses Krankheitsbildes und auf eine Diskussion der Frage der Berechtigung, in dem von Banti aufgestellten Symptomenkomplex eine nosologische Einheit zu erblicken, verzichten und nur betonen, daß unter der Bezeichnung Morbus Banti in der Literatur alle möglichen Zustände beschrieben und zusammengefaßt wurden und daß andererseits allem Anscheine nach der Morbus Banti als klinische Einheit nicht abgelehnt werden kann. Es geht dies wenigstens aus den ausführlichen Zusammenstellungen von Eppinger und Dürr hervor. Aber abgesehen von der Berechtigung oder Nichtberechtigung dieser Annahme, das eine steht fest, daß es Zustände bestimmter Symptomatologie gibt, in deren Verlauf man drei

Stadien unterscheiden kann, deren erstes durch einen Milztumor und eine Anämie charakterisiert ist, daß diese Anämie sich als hypochrome Anämie ohne hämolytische Zeichen, wenigstens in den präcirrhotischen Stadien ohne erhöhte Bilirubinurie, normal gefärbte Stühle usw. kundgibt, daß der Milztumor histologisch eine eigentümliche Fibroadynie und keinerlei Zeichen vermehrten Blutunterganges (keine Makrophagie, keine Siderose, Aubertin u. a.) aufweist und daß die Splenektomie bei Bestehen dieses Symptomenkomplexes weitgehende Besserungen zeitigt; auch über Heilungen wird berichtet. Der hierbei wirksame Mechanismus ist nicht aufgeklärt, auf keinen Fall handelt es sich um eine durch die Entmilzung gesetzte Verringerung der Hämolyse. Ob bei der Krankheit primär eine Dysfunktion der Milz vorliegt oder ob ein bestimmtes Agens mit Hilfe der Milz die Knochenmarkstätigkeit beeinflußt, ob ein Agens erst durch die Milz aktiviert wird, muß dahingestellt bleiben. Das Beispiel des Morbus Banti zeigt aber mit Sicherheit, daß günstige Erfolge der Entmilzung nicht nur bei Zuständen übermäßiger Hämatolyse vorkommen können und daß der hierbei wirksame Mechanismus vorläufig dunkel ist.

Mit wenigen Worten müssen wir noch auf die auf Griesinger zurückgehende Bezeichnung Anaemia splenica hinweisen, da es den Anschein haben könnte, daß hier Zustände gemeint sind, in welchen die Anämie durch eine Hypersplenie zustande kommt. Wir wollen das Problem nur ganz kurz streifen und unter Hinweis auf die Mitteilung von Aubertin darlegen, daß der Begriff der Anaemia splenica ins Uferlose ausgedehnt wird und die heterogensten Zustände zusammengefaßt werden, bei welchen von einer Überfunktion der Milz und einer aus dieser resultierenden Anämie nicht die Rede sein kann. Aubertin faßt z. B. unter der Bezeichnung der Milzanämie neben dem Morbus Banti und den hämolytischen Anämien die myeloische Leukämie, die Malaria, den Kala-Azar, Anämien bei tuberkulösem und syphilitischem Milztumor usw. zusammen.

Zusammenfassend können wir sagen, daß irgendwelche gesicherte Anhaltspunkte für eine aktive hämolytische Funktion der Milz bei der perniziösen Anämie nicht gegeben sind und daß die Verhältnisse beim hämolytischen Ikterus nicht anders liegen. Bei kritischer Betrachtung sind auch die Erfolge der Entmilzung bei dieser Krankheit letzten Endes keine sicheren Beweise für einen primär durch die Milz bedingten Erythrocytenuntergang. Der Einfluß der Milzexstirpation ist nach unserer Meinung hier ein indirekter, so wie dies Mino u. a. bei der thrombopenischen Purpura angenommen haben.

Schluß.

Nach Besprechung der einzelnen Detailprobleme können wir zum Schlusse wieder an die eingangs gestellte Frage nach der aktiven und passiven Milzhämolyse im allgemeinen herantreten.

Was die passive Milzhämolyse anlangt, so kann an ihrem Vorkommen unter bestimmten pathologischen Bedingungen nicht gezweifelt werden. Unter dem Einfluß von verschiedenen Noxen, von Giften wie Hämolysin, von Infektionen wie Malaria, wird eine größere Anzahl roter Blutkörperchen geschädigt, von der Milz aus der Zirkulation abgefangen und abgebaut; der hierbei in der Milz

vor sich gehende hämolytische Prozeß spielt sich entweder in Form der Phagocytose, oder in Form der Hämolyse, wahrscheinlich auch in der Form der Fragmentation ab. Daß der Milz auch unter physiologischen Verhältnissen eine derartige Funktion des spodogenen Milztumors zukommt, ist nach unseren früheren Ausführungen sehr wahrscheinlich; als wichtigster oder sogar einziger Modus des Blutzerfalls beim Gesunden findet in der allgemeinen Zirkulation die Fragmentation der Erythrocyten statt und die Milz dürfte an der Aufarbeitung der Schlacken beteiligt sein. Wie groß der Anteil ist, den die Milz hierbei am Gesamtumsatz hat, ist eine Frage, die wir offen lassen; mit Rous und Robertson, Doan und Sabin müssen wir annehmen, daß diese Funktion, die in der Zirkulation entstandenen Fragmente aufzunehmen, nicht milzspezifisch ist, daß diese auch anderen Organen zukommt, und es ist möglich, daß die letzteren sogar den Hauptanteil an dieser Abräumarbeit tragen. Wir haben mehrfach darauf hingewiesen, daß sich diese „passive Milzhämolyse" also auf die Aufarbeitung der Schlacken, die aus dem peripheren Blutzerfall resultieren, beschränkt und daß es daher vielleicht nicht einmal erlaubt ist, hier von einer Hämolyse zu sprechen. Wir möchten für den beschriebenen Vorgang an dieser Bezeichnung aber doch festhalten, weil wir zwischen dieser Tätigkeit der Milz und der Vernichtung geschädigter, aber noch nicht fragmentierter Erythrocyten (Erythrophagocytose) eine prinzipielle Differenz nicht erblicken können; in beiden Fällen ist die primäre Schädigung der Blutzellen — sei es, daß sie dabei zu Erythrocytenstaub zerfallen, sei es, daß sie morphologisch noch intakt scheinen — Voraussetzung für die sekundäre „hämolytische" Tätigkeit der Milz. Wir sind der Meinung, daß den Beziehungen der Milz zur Gallenfarbstoffbildung zum Eisenstoffwechsel, insbesondere auch zur Pleiochromie mit ihren sekundären Symptomen bei hämolytischen Zuständen lediglich diese passive Hämolyse zugrunde liegt. Die Milz wirkt hierbei gewiß nicht nur als einfacher Filter — wir stimmen diesbezüglich de la Camp bei —, es kommt ihr vielmehr bei der Auswahl der weniger widerstandsfähigen gealterten Elemente bzw. schon fragmentierten Blutelemente eine bestimmte biologische Rolle zu, die an eine vitale Tätigkeit des Organs gebunden ist. Wir möchten es aber unter allen Umständen entgegen de la Camp vermeiden, bei diesem Mechanismus von einer aktiven hämolytischen Milztätigkeit zu sprechen, da wir auf dem Standpunkt stehen, daß die primäre Erythrocytenschädigung mit der Milz nichts zu tun hat und diese nur sekundär, zwangsläufig, also „passiv" die zum Fremdkörper degenerierten roten Blutzellen vernichtet.

Die Annahme einer aktiven Milzhämolyse, bei welcher also lebensfähige rote Blutscheiben durch eine primär den Blutuntergang einleitende Tätigkeit des Organes aus der Zirkulation gezogen werden, bei welcher also die Milz das primum movens der Blutmauserung darstellt, stehen wir dagegen ablehnend gegenüber und möchten auch eine aktive Beeinflussung der zirkulierenden Erythrocyten, eine Fernwirkung der Milz auf die Erythrocyten der Peripherie im Sinne eines erhöhten Blutzerfalles nicht anerkennen. Für eine aktive Milzhämolyse liegt unserer Meinung nach ein beweisendes Material nicht vor; selbst die therapeutischen Erfolge mit Splenektomie beim hämolytischen Ikterus, welche den Gedanken an eine primäre funktionelle Hyperaktivität der Milz sehr verlockend machen (Micheli), kann uns nicht überzeugen, obwohl sich die Kardinalsymptome der Erkrankung mit dieser Annahme gut vertragen würden,

weil auch ohne die Annahme der Hypersplenie ebenso befriedigende Erklärungen für das Zustandekommen des Symptomenkomplexes gefunden werden können. Die Annahme einer Hypersplenie als pathogenetisches Urprinzip bestimmter hämolytischer Erkrankungen verträgt sich vor allem nicht mit unseren Anschauungen über die Art des Unterganges der roten Blutzellen im allgemeinen; wir glauben, daß Erythrophagocytose und Hämolyse nur ausnahmsweise eine Rolle spielen, daß zumeist nur die Fragmentation in Frage kommt, daß diese sich in der allgemeinen Zirkulation abspielt. Sichere Anhaltspunkte für eine durch die Milztätigkeit bedingte, in der Milz sich abspielende Fragmentation können nicht gefunden werden.

Die Mehrzahl der Autoren, die sich mit dem in Rede stehenden Thema beschäftigen, scheinen heute von der Auffassung durchdrungen, daß die therapeutischen Erfolge der Splenektomie bei hämolytischen Erkrankungen den unwiderleglichen Beweis für eine Hypersplenie bei diesen Zuständen darstellen; es scheint kaum Zweifel über diese Frage zu geben. Dem war aber zu Zeiten, als die ersten therapeutischen Versuche mit Splenektomien gemacht wurden, nicht so, obzwar das Krankheitsbild als solches nicht mehr und nicht weniger durchschaut und verstanden war als heute. Nach den ersten Splenektomien, die „zunächst ohne ausreichende theoretische Begründung" (Türk) durchgeführt wurden, hat Decastello die Möglichkeit offen gelassen, daß ein ganz anderer Mechanismus als die Ausschaltung einer hämolytischen Funktion der Milz das ausschlaggebende Moment sei. Die Theorie des Hypersplenismus war aber insbesondere in der genialen Fassung von Eppinger, der sie mit der größten Überzeugung vertrat, so gewinnend, daß sie fast allgemein akzeptiert wurde; es wird aber heute vielfach ganz übersehen, daß es sich hier keineswegs um feststehende, einwandfreie Tatsachen, sondern nur um eine Hypothese handelt, für die, wie wir glauben gezeigt zu haben, beweisendes Tatsachenmaterial nicht vorliegt. Eppingers Theorie hat uns in der Beurteilung hämolytischer Zustände in vieler Hinsicht weiter gebracht und wenn der Wert einer Hypothese auf medizinischem Gebiete nach Zahl und Bedeutung der mit ihrer Hilfe gefundenen Erkenntnisse in Physiologie, Pathologie, auch Therapie und Diagnostik gemessen werden darf, so gehört die Eppingers zweifellos zu einer der wertvollsten. Sie war z. B. der Ausgangspunkt für die Untersuchungen der Farbstoffumsetzungen beim hämolytischen Ikterus, bei der perniziösen Anämie, die ja auch diagnostischeine sehr große Rolle spielen, auf sie geht, wenigstens zum Großteil die Praxis der Splenektomie bei hämolytischen Zuständen zurück. Wir glauben aber, daß die Hypothese nun ihre Schuldigkeit getan hat und daß es Zeit ist, ihre Hypothesennatur wieder ganz besonders zu unterstreichen und zu erkennen, daß sie doch nicht nach jeder Richtung hin befriedigt.

Wir möchten uns durchaus Lubarsch anschließen, wenn er sagt: „Es ist .... mit den Erfahrungen der Pathologie die Meinung sehr wohl vereinbar, daß die Milz gar nicht selbsttätig die roten Blutzellen vernichtet oder die Vernichtung einleitet", und wir möchten ihm — allerdings in etwas modifizierter Form, wie aus unseren obigen Ausführungen hervorgeht — auch dahin folgen, „daß es nur die ausgeschwemmten, kernlosen und daher von vornherein dem Zerfall geweihten Zellen sind, die in der Milz, wie viele leblose und lebende Fremdkörper abgefangen und weiter verarbeitet werden."

Das schwierige Problem der Milzhämolyse wurde in den letzten Jahren in erster Linie an der Hand pathologischer Zustände insbesondere des Morbus Biermer und des hämolytischen Ikterus zu ergründen versucht. Die Mehrzahl der Autoren glaubte, auf Grund der hierbei gesammelten Erfahrungen eine aktive Milzhämolyse annehmen zu müssen. Wir sind der Meinung, daß der Beweis nicht geglückt ist, und glauben, im Studium gerade dieser pathologischen Zustände den Grund erblicken zu müssen, warum die Frage nicht einer definitiven Lösung zugeführt werden konnte. Die Erforschung der normalen Verhältnisse, wie sie Rous und Robertson angebahnt haben, scheint uns einen neuen aussichtsreichen Weg zur Bearbeitung des Problems zu eröffnen.

II. Menschliche Blutgruppen und individuelle Blutdifferenzen[1].

Von

Philip Levine-New York[2].

Mit 5 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

Literatur 111
Die Blutgruppen 122
Von typischer Isoagglutination verschiedene Reaktionen 128
Nachweis individueller Differenzen menschlichen Blutes mit Hilfe des Serums von Tieren 138
Die Natur der Agglutinogene 140
Die Anwendung der Isoagglutininreaktion für Bluttransfusionen 141
Anthropologische Untersuchungen über Blutgruppen 146
Die Heredität der Blutgruppenmerkmale 149
Forensische Anwendung der Blutgruppenuntersuchung 152

Literatur.

1. Alexander, H. L. und L. D. Thompson: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 85, p. 1707. 1925.
2. Alexander, W.: Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 2, p. 66. 1921.
3. Allen, W. M.: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 38, p. 217. 1926.
4. Alperin, M. M.: Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 64, S. 500. 1926.
5. Amzel, R. und W. Halber: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 42, S. 89. 1925.
6. — — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 91, p. 1479. 1925.
7. — — und L. Hirszfeld: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 42, S. 369. 1925.
8. — und L. Hirszfeld: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 43, S. 526. 1925.
9. Armstrong, J. S. und F. Matheson: Brit. med. journ. Vol. 2, p. 575. 1924.
10. Ascoli, M.: Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 1239.
11. Ashby, W.: Journ. of exp. med. Vol. 29, p. 267. 1919.
12. — Arch. of intern. med. Vol. 34, p. 481. 1924.
13. — Programm der Versammlung der Americ. assoc. of immunologists. Washington, D. C. May 4. 1925.
14. Astrowe, P.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 1511. 1922.
15. Augsberger, A.: Klin. Wochenschr. 1927. S. 1992.
16. Avdeieva und Grizevicz: Zitiert nach Lattes (247).
17. Baldwin, H.: Med. record. Vol. 98, p. 686. 1920.

---

[1] Als zusammenfassende Darstellung des Gegenstandes seien die folgenden angeführt: Schiff (337), Lattes (247), Hirszfeld (163), Doan (77), und Snyder (374).

[2] Rockefeller-Institut.

18. Barsky, C.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 74, S. 66. 1926.
19. Bauer, E., Fischer, E. und F. Lenz: Menschliche Erblichkeitslehre und Rassenhygiene. Bd. 1. München: J. F. Lehmann 1927.
20. Beck, A.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 30, S. 150. 1926.
21. — Münch. med. Wochenschr. 1927. S. 398.
22. Behne, K. und K. Lieber: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33, S. 291. 1921.
23. Benda, R. und R. Le Clerc: Presse méd. 1926. p. 851.
24. Bernheim, B. W.: Blood transfusion, hemorrhage and the anemias. Lippincott 1917.
25. Bernstein, F.: Klin. Wochenschr. 1924. S. 1495.
26. — Zeitschr. f. induk. Abstamm. u. Vererb. Bd. 37, S. 237. 1925.
27. Bialosuknia, W. und L. Hirszfeld: Przeglad. epidemjol. Bd. 1, S. 437. 1921.
28. — — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 89, p. 1361. 1923.
29. — und B. Kaczkowski: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 90, p. 1196. 1924.
30. — — Journ. of immunol. Vol. 9, p. 593. 1924.
31. Böhmer, K.: Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 9, S. 426. 1927.
32. Bond, C. J.: Brit. med. journ. Vol. 2, p. 751. 1917.
33. Böttner: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 50, S. 599. 1924.
34. Bovaird, D.: Med. record. Bd. 79, S. 239. 1911.
35. Bowcock, H. M.: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 32, p. 83. 1921.
36. Brahn, B. und F. Schiff: Klin. Wochenschr. 1926. S. 1455.
36a. Breitner, B.: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 41, S. 77. 1928.
36b. — Die Bluttransfusion. Berlin: Julius Springer 1926.
37. Brem, W. V.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 67, p. 190. 1916.
38. Brockman, H.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 9, S. 87. 1911.
39. Buchanan, J. A. und E. T. Highley: Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 2, p. 247. 1921.
40. Bullowa, J. G. M., Rosenbluth, M. B. und A. K. Merkin: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 24, p. 600. 1927.
41. Bunker, H. A. und S. Meyers: Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 12, p. 415. 1927.
42. Bürger, M.: Therap. Monatsh. Bd. 35, H. 13—15. 1921.
43. Burgess, H.: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 27, p. 256. 1924.
44. Bürker, K.: Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 577.
45. Butka, H. E.: Calif. a. western med. Vol. 24, p. 74. 1926.
46. Butler, W. J. und W. T. Mefford: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 52, p. 1979. 1909.
47. Camelli, A. F.: Clin. pediatr. Tome 7, p. 385. 1925.
48. Carrington, G. L. und W. E. Lee: Ann. of surg. Vol. 78, p. 1. 1923.
49. Cathala, V. und Le Rasle: Rev. franç. de gynécol. et obstétr. Tome 20, p. 77. 1925.
50. Cavalieri: Bull. d. oc. méd. chirurg. Tome 25. 1919; Arch. di patol. e clin. med. Vol. 1, p. 5. 1922.
51. Chavasse, F. B.: Brit. med. journ. Vol. 1, p.641. 1921.
52. Chen-Pien, Li.: Journ. of immunol. Vol. 11, p. 297. 1926.
53. Claveaux, E. und P. Sanchez: Rev. med. del. Uruguay. Vol. 27, p. 108. 1924.
54. Cleland, J. B.: Austral. journ. of exp. biol. a. med. science. Vol. 3, p. 33, 1926.
55. Clough, M. C. und I. M. Richter: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 29, p. 86. 1918.
56. Coca, A. F.: Journ. of immunol. Vol. 3, p. 93. 1918.
57. — und O. Deibert: Journ. of immunol. Vol. 8, p. 487. 1923.
58. und H. Klein: Journ. of immunol. Vol. 8, p. 477. 1923.
59. Cohen, H. and A. R. Jones: Lancet. Vol. 2, p. 853. 1924.
60. Collon, N. G.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 94, p. 418. 1926.
61. — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 96, p. 144. 1927.
62. — Arch. internat. méd. exp. Tome 3, p. 237. 1927.
63. Crile, G.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 47, p. 1482. 1906.
64. Culpepper, W. L. und K. Abelson: Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 6, p. 276. 1921—22.

65. Davis, J. S.: Ann. of surg. Vol. 88, p. 66. 1917.
66. Debenedetti, V.: Policlinico, sez. med. Vol. 31, p. 95. 1924.
67. Debré, R. und N. Hamburger: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 97, p. 135. 1927.
68. — Lamy, M. und C. Baudry: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Nr. 22, p. 1023. 1926.
69. Decastello, A.: Wien. klin. Wochenschr. 1924. S. 401.
70. — und A. Sturli: Münch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 1090. 1902.
71. Deucher, W. G. und A. E. W. Ochsner: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 132, S. 470. 1924.
72. Diemer, T.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 35, S. 464. 1922.
73. Dienst: Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 29, S. 353. 1905.
74. — Arch. f. Gynäkol. Bd. 86, S. 314. 1908.
75. Dimanstein: Wr. D. Nr. 6, S. 491. 1926. Zit. nach Popoff (317).
76. Doan, C. A.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 86, p. 1593. 1926.
77. — Physiol. review. Vol. 7, p. 1. 1927.
78. Dölter, W.: Med. Klinik. Nr. 36, S. 1333. 1925.
79. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 43, S. 95. 1925.
80. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 43, S. 128. 1925.
81. Drinker, C. K. und H. H. Brittingham: Arch. of internal med. Vol. 23, p. 133. 1919.
82. Dubois: Bull. de la soc. de pathol. exot. 1912. p. 686.
83. Du Bouchet, N.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 94, p. 16. 1926.
84. Dudgeon, L. S.: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 80, p. 531. 1908.
85. Dungern, v. E.: Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 293.
86. — und L. Hirszfeld: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 4, S. 531. 1910.
87. — — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 6, S. 284. 1910.
88. — — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 8, S. 526. 1910.
89. — — Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 253.
90. Dyke, S. C.: Lancet. Vol. 1, p. 579. 1922.
91. — Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 3, p. 146. 1922.
92. — und C. H. Budge: Proc. of the roy. soc. of med. (pathol.). Vol. 16, p. 35. 1923.
93. — Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 7, p. 294. 1926.
94. Eastman, N. J.: China med. journ. Vol. 41, p. 517. 1927.
95. Eden, R.: Dtsch. med. Wochenschr. Vol. 48, p. 85. 1922.
96. Ehrlich, P. und J. Morgenroth: Berlin. klin. Wochenschr. 1900. S. 453.
97. Ehrnrooth: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 24, S. 64. 1904.
98. Eisenberg, P.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 34, S. 739. 1903.
99. Epstein, A. A. und R. Ottenberg: Proc. of the New York pathol. soc. Vol. 8, p. 117. 1908.
100. Eschbaum, O.: Med. Klinik. 1927. S. 945.
101. Fåhraeus: Acta med. scandinav. Vol. 55, p. 1. 1921.
102. Falgairolle, P.: Bull. de la scient. med. Montpellier. Tome 7, p. 312. 1925—26.
103. — Bull. de la soc. scient. med. Montpellier. Tome 7, p. 332. 1925—26.
104. — Rev. franç. de gynécol. et d'obstétr. Tome 21, p. 236. 1926.
105. — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 94, p. 1119. 1926.
106. Feinblatt, H. M.: Transfusion of Blood. New York Mac Millan Co. 1926.
107. Feldmann und Elmanowitsch: Mediko-biologitscheski journ. Lf. 1/2, S. 125. 1925. Zit. nach Popoff (317).
108. Fischer, W.: Arbeit. a. d. Inst. f. exp. Therapie. Nr. 20, S. 49. 1927.
109. Forßman, J. und G. Fogelgren: Klin. Wochenschr. 1927. S. 1663.
110. Freeman, G. C. und A. J. Whitehouse: Americ. journ. of med. the sciences. Vol. 172, p. 664. 1926.
111. Friedenreich, V.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 96, p. 1079. 1927.
112. — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 97, p. 1266. 1927.
113. Fürst, Th.: Münch. med. Wochenschr. 1925. S. 474.

114. Furuhata, T. und T. Kishi: Journ. of immunol. Vol. 12, p. 83. 1926.
115. — Ichida, K. and T. Kishi: Japan med. world. Vol. 7, p. 1. 1927.
116. — Japan med. world. Vol. 7, p. 197. 1927.
117. Gamna: Zit. nach Lattes (247). S. 128.
118. Gill, W. D.: Milit. surgeon. Vol. 51, S. 285. 1922.
119. Goodall, J. H.: Canad. med. journ. Vol. 6, p. 673. 1926.
120. Görl, P.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 151, S. 311. 1926.
121. Goroncy, C.: Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 6, S. 9. 1925.
122. Grafe, E. und D. A. L. Graham: Münch. med. Wochenschr. Bd. 58, S. 2257, 2338. 1910.
123. Grove, E. F.: Journ. of immunol. Vol. 12, p. 251. 1926.
124. Gruhzit: Americ. journ. of gynecol. Vol. 5, p. 400. 1923.
124a. Guillain et Troisier: Congr. franç. de méd. Lyon 1911.
125. Gundel, M.: Klin. Wochenschr. Bd. 6, S. 1703. 1927.
126. Gunther, R.: Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 49, S. 1948. 1925.
127. Guthrie, C. G. und J. G. Huck: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 34, p. 37. 1923.
128. — — Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 34, p. 80. 1923.
129. — — Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 34, p. 128. 1923.
130. — — Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 35, p. 23. 1924.
131. — and J. F. Pessel: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 35, p. 33. 1924.
132. — — Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 35, p. 81. 1924.
133. — — Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 35, p. 126. 1924.
134. — — and J. G. Huck: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 35, p. 221. 1924.
135. Hadda, S. und F. Rosenthal: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 16, S. 524. 1912—13.
136. Halban, J.: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 13, S. 545. 1900.
137. Halber, W. und L. Hirszfeld: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 34. 1926.
138. Happ, W. M.: Journ. of exp. med. Vol. 31, p. 313. 1920.
139. — and A. H. Zeiler: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82, p. 227. 1924.
140. Hara, M. und R. Wakao: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 114, S. 313. 1926.
141. Harper, J. and W. C. Byron: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 2222. 1922.
142. Harrel, H. P.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82, p. 1812. 1924.
143. Hartmann, F. W.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 71, p. 1658. 1918.
144. Heim, K.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 74, S. 52. 1926.
145. Heinbecker, P. und R. Pauli: Journ. of immunol. Vol. 13, p. 279. 1927.
146. Hektoen, L.: Journ. of infect. dis. Vol. 3, p. 721. 1906.
147. — Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 48, p. 1739. 1907.
148. — Journ. of infect. dis. Vol. 4, p. 297. 1907.
149. Hempel, K.: Brun's Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 132, H. 1.
150. Herman E. und W. Halber: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 91, p. 959. 1924.
151. Heß: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 9, S. 241. 1921.
152. Hesser, S.: Acta med. scandinav. Supp. Nr. 9, p. 1. 1924.
153. Hirszfeld, H. und A. Hittmair: Med. Klinik. 1926. S. 1494.
154. Hirszfeld, L. and H. Hirszfeld: Lancet. Vol. 2, p. 675. 1919; L'Anthropologie. Vol. 29, p. 505. 1918/19.
155. Hirszfeld, L. und Przesmycki: Przeglad epidemjol. Vol. 1, H. 6. 1921.
156. — — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 89, p. 1360. 1923.
157. Hirszfeld, H., Hirszfeld, L. and H. Brokman: Journ. of immunol. Vol. 9, p. 571. 1924.
158. Hirszfeld, L. und H. Zborowski: Klin. Wochenschr. Bd. 4, S. 1152. 1925.
159. — — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 92, p. 1253. 1925.
160. — — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 94, p. 205. 1926.
161. — — Klin. Wochenschr. Bd. 5, S. 741. 1926.
162. — — Ginekologja polska. Vol. 4, H. 4. 1926.
163. — Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therap. Bd. 8, S. 367. 1926.

164. Hirszfeld, L. Klin. Wochenschr. Bd. 6, S. 1881. 1927.
165. — Klin. Wochenschr. Bd. 6, S. 1929. 1927.
166. Hittamir, A.: Wien. klin. Wochenschr. 1923. S. 720.
167. Hoche, O. und P. Moritsch: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg Bd. 38, S. 652. 1925.
168. — — Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 39, S. 409. 1926.
169. Holman, E.: Surg., gynecol. a. obstetr. Vol. 38, p. 100. 1924.
170. Hooker, S. B. and L. M. Anderson: Journ. of immunol. Vol. 6, p. 419. 1921.
171. Hopkins, J. G.: Arch. of internal med. Vol. 6, p. 270. 1910.
172. Hübener, G.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. Parasitenk. Bd. 45, S. 223. 1925.
173. Huck, J. C. und S. M. Peyton: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, p. 670. 1923.
174. Hunt, V. C.: Collected papers of the mayo clinic. Vol. 10, p. 532. 1918.
175. Ingebrigtsen, R.: Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 1475.
176. — Münch. med. Wochenschr. Bd. 16, S. 169. 1912.
177. Isaacs, R.: Journ. of immunol. Vol. 9, p. 95. 1924.
178. Ivy, G.: Journ. of the Missouri State med. assoc. Vol. 24, p. 285, 1927.
179. Iwai, S. and N. Meisai: Japan. med. world. Vol. 6, p. 345. 1926; Vol. 7, p. 78. 1927.
179a. Jagic, N.: Wien. klin. Wochenschr. 1927. S. 1565.
179b. Janeway, H. H.: Journ. Americ. of the med. assoc. Vol. 52, p. 408. 1909.
180. Jansky: Kliniky Sbornik, 1906. Nr. 2; Jahresber. f. Neurol. u. Psychiatr. 1907, S. 1028; Folia serol. Bd. 3, S. 316. 1908.
181. Jelanski: Nowoy chirurg. Arch. Vol. 3, p. 596. 1923. Zit. nach Lattes (247).
182. Jervell, F.: Journ. of immunol. Vol. 6, p. 445. 1921.
183. — Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33, S. 291. 1921.
183a. — Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 34, S. 650. 1922.
184. — Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 3, S. 42. 1923.
185. — Acta pathol. microbiol. Vol. 1, p. 65. 1924.
186. — Acta pathol. microbiol. Vol. 1, p. 201. 1924.
187. Johannsen, E. W.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 92, p. 112. 1924.
188. — Acta path. scand. Vol. 4, p. 175. 1927.
189. Jones, A. R. and E. E. Glynn: Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 29, p. 203. 1926.
190. Jones, B. B.: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 21, p. 586. 1921.
191. — Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 21, p. 598. 1921.
192. Kaczynsky, R.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 95, p. 933. 1926.
193. Karsner, H. T. and H. L. Koeckert: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 73, p. 1207. 1919.
194. Katz, G.: Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 35, S. 401. 1922.
195. Kernbach, M.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 95, p. 765. 1926.
196. Keynes, G.: Blood transfusion. Oxford med. publications. 1922.
197. — Lancet. Vol. 1, p. 459. 1927.
198. Kirihara, S.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 99, S. 552. 1924.
199. — und R. Haku: Tokyo-Ijishinski. 1922. p. 1963 u. 2011. Zit. nach Furuhata und Kishi.
200. Klaften, E.: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 76, S. 91. 1927.
201. Klein, A.: Wien. klin. Wochenschr. 1902. S. 413.
202. Kligler, I. J.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 78, p. 1195. 1922.
203. Kline, B. S., Ecker, E. E. and A. M. Young: Journ. of immunol. Vol. 10, p. 595. 1925.
204. Koeckert, H. L.: Journ. of immunol. Vol. 5, p. 529. 1920.
205. Kolmer, J. A. and M. Matsumoto: Journ. of immunol. Vol. 5, p. 75. 1920.
206. — Trist, M. E. and A. M. Flick: Americ. journ. of syphilis. Vol. 4, p. 111. 1920.
207. Kraft, R.: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 134, S. 834. 1925.
208. Kritchewski, I. L. und L. A. Schwartzmann: Klin. Wochenschr. 1927. S. 2081.
209. Kruse, W.: Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. Bd. 19, S. 20. 1927.
210. Kubanyi, A.: Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 51, S. 1503. 1924.
211. — Klin. Wochenschr. 1926. S. 321.
212. — Klin. Wochenschr. 1927. S. 1517.

213. Küttner: Zit. nach Breitner.
214. Lacy, G. R.: Atlantic med. journ. Vol. 26, p. 613. 1923.
215. — Journ. of immunol. Vol. 14, p. 189. 1927.
216. Laffont et Gaujoux: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 88. p. 730. 1923.
217. Landois: Die Transfusion des Blutes. Leipzig 1875.
218. Landsteiner, K.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1. Bd. 27, S. 361. 1900.
219. — Wien. klin. Wochenschr. 1901. S. 1132.
220. — Wien. klin. Rundschau. Bd. 16, S. 774. 1902.
221. — Münch. med. Wochenschr. Bd. 49. 1902. Bd. 50, S. 1812. 1903.
222. — und M. Richter: Zeitschr. f. Medizinalbeamte. Bd. 16, S. 85. 1903.
223. — und K. Leiner: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 38, S. 545. 1905.
224. — Oppenheimers Handb. d. Biochem. Bd. 2, S. 414. 1909.
225. — and S. Simms: Journ. of exp. med. Vol. 38, p. 127. 1923.
226. — and J. van der Scheer: Journ. of immunol. Vol. 9, p. 213. 1924.
227. — — Journ. of immunol. Vol. 9, p. 221. 1924.
228. — — and D. H. Witt: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 22, p. 289. 1925.
229. — — Journ. of exp. med. Vol. 42, p. 123. 1925.
230. — and C. P. Miller jr.: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 22, p. 100. 1924.
231. — — Journ. of exp. med. Vol. 38, p. 853. 1925.
232. — — Journ. of exp. med. Vol. 38, p. 863. 1925.
233. — and D. H. Witt: Journ. of immunol. Vol. 11, p. 221. 1926.
234. — and Ph. Levine: Journ. of immunol. Vol. 12, p. 415. 1926.
235. — — Journ. of immunol. Vol. 12, p. 441. 1926.
236. — — Proc. soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 24, p. 600. 1927.
237. — — Proc. soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 24, p. 941. 1927. Journ. exp. Med. Im Druck.
238. — and P. A. Levene: Journ. of immunol. Vol. 10, p. 731. 1925; Vol. 14, p. 81. 1927; Proc. of the soc. of exp. biol. a. med. Vol. 23, p. 343. 1926; Vol. 24, p. 693. 1927.
239. Landsteiner, K.: Die Lipoide in der Immunitätslehre. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, Kolle, Kraus u. Uhlenhuth. Im Druck.
240. Langer, J.: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 24, S. 111. 1903.
241. Lanner: Klin. Wochenschr. 1925. S. 1477.
242. Lattes, L.: Riv. di med. leg. Vol. 5, p. 1. 1915.
243. — Ann. de méd. legale et criminol. Nr. 5. 1923.
244. — Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 1219. 1923.
245. — Hematologica. Vol. 5, p. 242. 1924.
246. — and A. Cavazutti: Journ. of immunol. Vol. 9, p. 407. 1924.
247. — Die Individualität des Blutes. Berlin: Julius Springer 1925.
248. — Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden, Abt. 13, Teil 2, S. 719. 1927.
249. — Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 9, S. 402. 1927.
250. Lazarewicz, M. et H. Zborowski: Cpt. rend. des séances de la soc. biol. Tome 95, p. 1213. 1926.
251. Lee, H. D. K.: Med. journ. of Australia. Vol. 2, p. 401. 1926.
252. Leers, O.: Die forensische Blutuntersuchung. S. 98. Berlin: Julius Springer 1910.
253. Leveringhaus, H.: Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. Bd. 19, S. 1. 1927.
254. Levine, E. C. and H. N. Segal: Surg., gynecol. a. obstetr. Vol. 35, p. 313. 1922.
255. Levine, Ph. and J. Mabee: Journ. of immunol. Vol. 8, p. 425. 1923.
256. Levine, Ph.: Journ. of immunol. Vol. 11, p. 283. 1926.
257. Levinson, S. A.: Journ. of immunol. Vol. 8, p. 183. 1923.
258. Levy and Ginsberg: Americ. journ. of syphilis. Vol. 11, p. 447. 1927.
259. Liang, B.: Arch. f. Hyg. Bd. 94, S. 93. 1924.
260. Libman, E. and R. Ottenberg: Trans. coll. phys. Vol. 39, p. 266. 1917.
261. Lim, C. E. and K. Yao: China med. journ. Vol. 41, p. 513. 1927.
262. Lindeman, E. E.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 62, p. 993. 1924.
263. Liu, J. H. and H. S. Wang: Nation. med. journ. of China. Vol. 6, p. 118. 1920.
264. Ljachowetsky: Dtsch. med. Wochenschr. 1924. S. 558.

265. Loeb, L.: Americ. naturalist. Vol. 54, p. 55. 1920.
266. Löhr, W. und H. Löhr: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29, S. 139. 1922.
267. Mac Clure, R. D.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 67, p. 793. 1916.
268. — and G. R. Dunn: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 28, p. 99. 1917.
269. Marie, P. L.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 79, p. 149. 1916.
270. Martin, E.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 39, S. 704. 1905.
271. Martin, Leboeuf et Roubaud: La maladie du sommeil au Congo Français. Paris 1909.
272. Marx, H. und E. Ehrenrooth: Münch. med. Wochenschr. Bd. 51, S. 293, 696. 1904.
273. Masson, J. C.: Journ. of the Americ. med. assôc. Vol. 70, p. 1581. 1918.
274. Matsuda, K.: Arch. f. japan. Chirurg. Bd. 4, S. 1. 1927.
275. Mc Quarrie, I.: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 34, p. 51. 1923.
276. Meade, H.: Lancet. 1922. S. 582.
277. Meleney, H. F., Stearns, W. W., Fortuine, S. T. and R. M. Ferry: Americ. journ. of med. science. Vol. 154, p. 733. 1917.
278. Metzler, F.: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 195, S. 99. 1926.
279. Meyer, K., und H. Ziskoven: Med. Klinik. Bd. 19, S. 87. 1923.
280. Meyer, P.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 94, p. 869. 1926.
281. Michon, P.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 92, p. 37. 1925.
282. — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 94, p. 676. 1926.
283. Mino, P.: Rif. med. Vol. 39, p. 386. 1923.
284. — Rif. med. Vol. 40, p. 101. 1924.
285. — Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 50, S. 1533. 1924.
286. — Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 33, S. 1129.
287. — L'Art médical. 1924. Nr. 8.
288. Minot, G. R.. Boston med. a. surg. journ. Vol. 174, p. 667. 1916.
289. — and R. I. Lee: Boston med. a. surg. journ. Vol. 177, p. 761. 1917.
290. Miyaj: Zit. nach Hirszfeld (163).
291. Moritsch, P.: Wien. klin. Wochenschr. 1926. S. 843.
292. Moß, W. L.: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 21, p. 63. 1910; Trans. assoc. Americ. phys. Vol. 24, p. 419. 1909; Folia serologica. Vol. 5, p. 267. 1910.
293. Mutermilch, S.: Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 38, p. 1002. 1924.
294. Nather, K.: Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 9. S. 203.
294a. Neuberger, J.: Klin. Wochenschr. 1927. S. 2119.
295. Nigg, C.: Journ. of immunol. Vol. 11, p. 319. 1926.
296. Ninomiya, Y.: Japan. med. world. Vol. 5, p. 1515. 1925.
297. Ohnesorge, V.: Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 49, S. 2884. 1925.
298. Oppenheim, F. und R. Voigt: Krankheits-Forsch. Bd. 3, S. 306. 1926.
299. Ottenberg, R.: Ann. of. surg. Vol. 47, p. 486. 1908.
300. — Journ. of exp. med. Vol. 13, p. 425. 1911.
301. — and D. J. Kaliski: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 61, p. 21. 1913.
302. — — Dtsch. med. Wochenschr. 1913. S. 2243.
303. — — and S. S. Friedman: Journ. of med. research. Vol. 23, p. 141. 1913.
304. — and W. Thalheimer: Journ. of med. research. Vol. 28, p. 213. 1915—1916.
305. — and F. Krasnow: Proc. of the New York pathol. soc. Vol. 19, p. 83. 1919.
306. — Journ. of immunol. Vol. 6, p. 363. 1921.
307. — Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 78, p. 873. 1922.
308. — Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 2137. 1922.
309. — Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 81, p. 295. 1923.
310. — Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 84, p. 1393. 1925.
311. — and A. Johnson: Journ. of immunol. Vol. 12, p. 35. 1926.
312. Pascual, W.: Journ. of the Philip. Island med. assoc. Vol. 6, p. 157. 1926.
313. Pelissier: Thèse de Montpellier. 1924.
314. Pemberton, de J.: Journ. of the Iowa State med. soc. Vol. 10, p. 170. 1920.
315. Pistuddi, Alberta: Riv. ital. di ginecol. Vol. 3, p. 189. 1925.
316. Plaut, F.: Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 282.
317. Popoff, N. W.: Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 9, S. 411. 1927.

318. Preger, A.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 53, S. 192. 1927.
319. Price-Jones, C.: Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 27, p. 111. 1924.
320. Przesmycki, F.: Exp. a. soc. med., Warsaw. Vol. 1, Nr. 2—3. 1923.
321. Puppe: Zeitschr. f. Medizinalbeamte. Bd. 17, II. Beil., S. 35. 1904.
322. Ramirez, M. A.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 73, p. 984. 1919.
323. Rech, W. und E. Wöhlisch: Zeitschr. f. Biol. Bd. 84, S. 515. 1926.
323a. Reed, L. J. und S. Manuila: Arch. of pathol. a. lab. med. Vol. 2, p. 443. 1926.
324. Reichert, Ph. und M. Berke, Report of Woman's Hospital. New York. Vol. 5, p. 229. 1923—24.
325. Riviere, de la D., et N. Kossovitch: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 97, p. 373. 1927.
326. Robertson, B., Brown, A. and R. Simpson: Northwest. med. Vol. 20, p. 233. 1921.
327. Robertson, O. H.: Brit. med. journ. 1918. p. 691.
328. — and P. Rous: Journ. of exp. med. Vol. 27, p. 563. 1918.
329. Rolleston, H.: Brit. med. journ. 1926. p. 969.
330. Rous, P. and O. H. Robertson: Journ. of exp. med. Vol. 27, p. 509. 1918.
331. — and J. R. Turner: Journ. of exp. med. Vol. 23, p. 219. 1916.
332. Rubashkin, W., Moldawskaja, W. und S. Pauli: Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Bd. 31, S. 239. 1927.
332a. Sachs, H.: Münch. med. Wochenschr. 1927. S. 4.
333. — Tag. d. dtsch. Vereinig. Mikrobiol., Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig. Bd. 104, S. 128. 1927.
334. Sanford, A. H.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 70, p. 1221. 1918.
335. Schenk, F.: Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 1623.
336. Schiff, F.: Berlin. klin. Wochenschr. 1914. S. 1405.
337. — Oppenheimers Handb. d. Biochem. Bd. 2, S. 262. 1924.
338. — Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 16, S. 679.
339. — und L. Adelsberger: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 40, S. 335. 1924.
340. — — Tagung d. dtsch. Vereinig. f. Mikrobiol. Göttingen 1924; Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig. Bd. 93, S. 172. 1924.
341. — Med. Klinik. 1925. S. 1238.
342. — und G. Hübener: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 45, S. 207. 1925—1926.
343. — und Mendlowicz: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 1. 1926.
344. — und W. Halberstaedter: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 414. 1926.
345. — Die Technik der Blutgruppenuntersuchung. Berlin 1926.
346. — Klin. Wochenschr. 1927. S. 303.
347. — Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 9, S. 369. 1927.
348. Schinz und Hirszfeld: Strahlentherapie. Bd. 15, S. 84. 1923.
349. Schlamoff und Jelanski: Nowy Chirurgischeski Archiv. Vol. 3, p. 565. 1923; zit. nach Lattes (247).
350. Schneider, G. H.: Klin. Wochenschr. 1925. S. 1445.
351. Schneider, P.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 36, S. 152. 1923.
352. — Klin. Wochenschr. 1925. S. 2383.
353. Schultz, W.: Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 47, S. 1407 u. 1457. 1910.
354. Schumacher, P. und Atzerodt: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 43, S. 201.
355. Schütz, F. und F. Wöhlisch: Zeitschr. f. Biol. Bd. 82, S. 265. 1924.
356. — — Klin. Wochenschr. 1924. S. 1614.
357. Schütze, H.: Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 2, p. 26. 1921.
358. Schwartz, M.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Orig. Bd. 48, S. 79. 1926.
359. Sellards, A. W.: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 19, p. 271. 1908.
360. — and G. R. Minot: Journ. of med. research. Vol. 37, p. 161. 1917—18.
361. Shawan, H. K.: Americ. journ. of med. science. Vol. 157, p. 503. 1919.

362. Shattock, S. G.: Trans. pathol. soc. London. Vol. I, p. 279. 1899.
363. — Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 6, p. 303. 1900.
364. Sievers, O.: Studier over Isoagglutinationen. Bidrag Till Kannedom of Finland Natur Och Folk. 1927. H. 81, Nr. 1.
365. Simson, F. W.: Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 29, p. 279. 1926.
366. Siperstein, D. M. and J. M. Sansby: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 25, p. 107 u. 202. 1923; Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, p. 1763. 1923.
367. — and A. L. Kvenberg: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 26, p. 65. 1923.
368. Siracusa, V.: Arch. di antropol. crim. psichiatr. e med. Leg. 1925.
369. — Hematologica. Vol. 5, p. 395. 1924.
370. Smith, C. H.: Amer. journ. of dis. of childr. Im Druck.
371. Smith, F. B.: Brit. med. journ. Vol. 2, p. 982. 1926.
372. Snyder, L. H.: Americ. journ. of phys. anthropol. Vol. 9, p. 233. 1926.
373. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Orig. Bd. 49, S. 464. 1926.
374. — Arch. pathol. a. lab. med. Vol. 4, p. 215. 1927.
375. Sokoloff, N. W.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Orig. Bd. 42, S. 44. 1925.
376. Stacquet, J.: Arch. internat. de méd. exp. Tome 2, p. 91. 1925.
377. Stansfeld, S. A.: Lancet. Vol. 1, p. 488. 1917.
378. Starlinger, W. und U. Strasser: Arch. f. inn. Med. Bd. 11, S. 399. 1925. Wien.
378a. Stetson, R E.: Mündliche Mitteilung
379. Stillman, R. G.: Proc. of the New York pathol. soc. Vol. 26, p. 86. 1926.
380. Strassman, G.: Klin. Wochenschr. 1924. S. 2194.
381. — Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 5, S. 184. 1924.
382. Straszynski, A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 91, p. 1481. 1924.
383. — Klin. Wochenschr. 1925. S. 1962.
384. Streng, O.: Acta societatis medicorum Fennicae „Duodecim". Vol. 1, Fasc. 1. 1926.
385. — and E. Ryti: Acta societatis medicorum Fennicae „Duodecim". Vol. 8, Fasc. 6. 1927.
386. Sucker: W.: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 102, S. 482. 1924.
387. Sydenstricker, V. P. W., Mason V. R. and T. M. Rivers: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 68, p. 1677. 1917.
388. Szymanowski, Z., Stetkiewicz, S. und B. Wachler: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 94, p. 204. 1926.
389. — and B. Wachler: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 95, p. 932. 1926.
390. Tebbut, A. H. and S. McConnel: Med. journ. of Australia. Vol. 9 (1), p. 201. 1922.
391. — Med. journ. of Australia. Suppl. Vol. 10, p. 346. 1923.
392. — Med. journ. of Australia. Suppl. Vol. 11, p. 234. 1924.
393. Thalheimer, W.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 86, p. 1345. 1921.
394. Thies: Zeitschr. f. Gynäkol. 1904. Nr. 34.
395. Thomsen, O.: Hospitalstidende. Bd. 69, S. 1153. 1926.
396. — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 96, p. 556. 1927.
397. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 52, S. 85. 1927.
398. — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 96, p. 1469. 1927.
399. — Hospitalstidende. Bd. 70, S. 29. 1927.
400. — Dtsch. Zeitschr. f. d. gerichtl. Med. Bd. 10, S. 1. 1927.
401. — Acta pathol. et microbiol. Scandinav. Vol. 4, p. 45. 1927.
402. Toda, T.: Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 26, p. 303. 1923.
403. Todd, C. and R. G. White: Journ. of hyg. Vol. 10, p. 185. 1910.
404. Togunowa: Klinitscheskaja Medizina. Vol. 10. 1922. Zit. nach Popoff (317).
405. Torii, T.: Mitt. a. d. med. Fakult. d. kaiserl. Kyushu-Univers. Bd. 7, S. 137. 1923.
406. Travlos, D. N.: Thèse de Paris. 1924.
407. Unger, L. J.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 76, p. 9. 1921.
408. Upcott, H.: Lancet. Vol. 1, p. 795. 1910.
409. Van Dijk, H.: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Vol. 64, p. 1181. 1920.
410. Verzar, F.: Klin. Wochenschr. Bd. 6, S. 347. 1927.
411. Verzar, V. und O. Weszeczky: Biochem. Zeitschr. Bd. 126, S. 33. 1921—22.
412. Vorschütz, J.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 94, S. 459. 1922.
413. Walsh, L. S. N.: Journ. of immunol. Vol. 9, p. 57. 1924.

414. Warnowsky, J.: Münch. med. Wochenschr. 1927. S. 1758.
415. Waugh, W. G.: Brit. med. journ. Vol. 2, p. 39. 1919.
416. Wearn, J. T., Warren, S. and O. Ames: Arch. of internal. med. Vol. 29, p. 527. 1922.
417. Wederhake: Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 1471.
418. Weichardt: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 29, S. 19. 1905.
419. Weil, E. et P. Isch-Wall: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 88, p. 173. 1923.
419a. Werkgartner, A.: Wien. klin. Wochenschr. 1927. S. 206.
420. Wethmar, R.: Klin. Wochenschr. 1927. S. 1947.
421. Wiechmann, E. und H. Paal: Münch. med. Wochenschr. 1926. S. 606.
422. — — Münch. med. Wochenschr. 1927. S. 271.
423. Widal, F., Abrami, P. and M. Brule: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 64, p. 655. 1908.
424. Wilczkowski, E.: Klin. Wochenschr. 1927. S. 168.
425. Wildegans, H.: Klin. Wochenschr. Bd. 5, S. 936. 1926.
426. Williams, H. U. und H. A. Patterson: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 70, p. 1754. 1918.
427. Williams, W. C.: Journ. of exp. med. Vol. 32, p. 159. 1920.
428. Witebsky, E.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 369. 1926.
429. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 49, S. 1. 1926.
430. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 49, S. 517. 1926.
431. — und K. Okabe: Klin. Wochenschr. 1927. S. 1095.
432. — — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Orig. Bd. 52, S. 359. 1927.
433. — Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 37, S. 1581.
434. Wolfe, S. A.: New York med. journ. Vol. 115, p. 35. 1922.
435. Wyschegorodzewa, W. D.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 104, S. 524. 1926.
436. Yamakami, K.: Journ. of immunol. Vol. 12, p. 185. 1926.
437. Yorke, W.: Proc. of the roy. soc., Ser. B. Vol. 83, p. 238. 1911.
438. Zotterman, Y. und E. Wildner: Acta gynecol. scand. Vol. 3, p. 122. 1924.
439. Zubrzycki, J. von und R. Wolfsgruber: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 39, S. 210. 1913.
440. Zvetnow, B.: Ukrain. Zentralbl. f. Blutgruppenforsch. Bd. 1, S. 66. 1927.

Während der Drucklegung erschienen:

441. Bleyer, L.: Nachweis der Isoagglutinine in der Euglobulinfraktion des Serums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 53, S. 386. 1927.
442. Ouchi, J.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 53, S. 462. 1927.
443. Halber, W., Hirszfeld, H. and M. Meyzner: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 53, S. 391. 1927.
444. Sachs, H. und A. Klopstock: Handb. d. biol. Arbeitsmeth. Abt. 13, Teil 2, H. 6, Lief. 250, S. 989. 1927.
445. Witebsky, E. und K. Okabe: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 54, S. 181. 1927.
446. — — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 54, S. 131. 1927.
447. Bay-Schmith: Act. pathol. et microb. scandin. Tome 4, 1927.
448. Lauer: Klin. Wochenschr. 1928. S. 187.

Geschichtliches. In den Jahren 1900 und 1901 beobachtete Landsteiner, daß das Serum normaler menschlicher Individuen öfters die Blutkörperchen anderer Menschen agglutiniert. Dieses Resultat war überraschend, da man es allgemein als selbstverständlich angenommen hatte, daß Serum für Zellen der gleichen Art vollkommen indifferent ist (cf. Crile). Daß individuelle Blutdifferenzen vorkommen, wurde bald nach den ersten Beobachtungen an Menschen durch die bekannten Experimente von Ehrlich und Morgenroth über Immunisohämolysine bei Ziegen bestätigt.

Bei der Untersuchung auf individuelle Blutdifferenzen durch gegenseitige Einwirkung von Serum und Blutkörperchen derselben Spezies konnte man von vornherein entweder vollständig negative Resultate erwarten, wie es tatsächlich bei vielen Tierarten der Fall ist, oder eine große Mannigfaltigkeit verschiedenartiger Reaktionen geringer Intensität. In Wirklichkeit deckte das weitere Studium des menschlichen Blutes die Tatsache auf, daß in gewissen Kombinationen keine Reaktionen stattfinden, während in anderen starke Agglutination der Zellen auftrat, von ungefähr der gleichen Intensität wie man sie bei der Einwirkung von Serum auf die Zellen einer fremden Art beobachtet (Landois).

Ein unerwartetes und bemerkenswertes Charakteristicum menschlicher Isoagglutination ist es, daß die Reaktionen nicht unregelmäßig eintreten, sondern einem bestimmten Gesetz unterliegen, so daß es in fast allen Fällen möglich ist, menschliches Blut in eine von vier Gruppen einzureihen. Drei von diesen Gruppen wurden von Landsteiner beschrieben (1901). Eine vierte selten vorkommende Gruppe wurde von v. Decastello und Sturli, der letztere ein Mitarbeiter Landsteiners, aufgefunden (1902).

Der Entdeckung Landsteiners wurde nicht viel Aufmerksamkeit geschenkt, obwohl er ausdrücklich auf zwei wichtige praktische Anwendungen seiner Befunde aufmerksam machte, was allerdings in der umfassenden Literatur des Gegenstandes meist übersehen wurde. Er bemerkte nämlich, daß die neuen Reaktionen geeignet sind die wechselnden Erfolge der Bluttransfusion bei Menschen zu erklären und daß sie zur Differenzierung individueller menschlicher Blutproben in der forensischen Medizin verwendet werden können.

Die einzige unmittelbare Folge von Landsteiners Befunden waren Bestrebungen mehrerer Autoren, dem Phänomen diagnostische Bedeutung zuzumessen, wobei nicht in Betracht gezogen wurde, daß die Erscheinung schon als physiologisch nachgewiesen war. Das Interesse für diese Arbeitsrichtung erlosch beinahe vollständig, als die Bemühungen einer diagnostischen Anwendung fehlschlugen. Der Gegenstand wurde erst wieder beachtet, als Hektoen (147, 148) nochmals auf die Bedeutung der Isoagglutinreaktion für die Transfusion hinwies und die Methode praktisch von Schultz, Ottenberg (300, 301, 302) und anderen angewendet wurde. Ein neuer Antrieb zum Studium der Isoagglutination wurde durch die grundlegende Feststellung von v. Dungern und Hirszfeld gegeben, die (im Jahre 1910) fanden, daß die Blutgruppen nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden. Auch diese bemerkenswerte Tatsache hatte nicht den Erfolg weitere Forschungen anzuregen und wurde in den folgenden zehn Jahren in der Literatur kaum erwähnt.

Während des Krieges jedoch waren es zwei Umstände, die die Aufmerksamkeit nachdrücklich auf das Studium der Isoagglutination hinlenkten. Erstens nötigte die Ausführung von Transfusionen in großem Maßstabe zur allgemeinen Anwendung der Isoagglutininprobe bei der Auswahl passender Blutspender. Das zweite Moment war, daß L. und H. Hirszfeld an den an der mazedonischen Front konzentrierten Armeen die sehr wichtige Beobachtung machten, daß ein beträchtlicher Unterschied in der relativen Frequenz der einzelnen Blutgruppen bei verschiedenen Rassen besteht. Seither wurde eine große Zahl von Untersuchungen ausgeführt, so daß in den letzten Jahren eine ausgedehnte Literatur über alle die Isoagglutination betreffenden Fragen entstanden ist.

Die Blutgruppen.

Infolge der praktischen Verwendung der Isoagglutination bei Transfusionen ergab sich die Notwendigkeit einer Bezeichnung der Blutgruppen. Unglücklicherweise schlug Moß, obwohl es ihm bekannt war, daß schon eine Bezeichnungsweise von Jansky vorlag, ohne ersichtlichen Grund eine zweite Benennung vor. Diesem Umstande fallen, abgesehen von der Konfusion in der Literatur, eine Reihe von vermeidbaren tödlichen Unfällen bei Transfusionen zur Last. Um diesen Zustand zu bessern, empfehlen neuerdings mehrere Autoren wie Hirszfeld (163), Schiff[1] und Verzar eine Benennung durch Buchstaben in Übereinstimmung mit der gewöhnlich für die Agglutinogene benützten Bezeichnung. Die verschiedenen Nomenklaturen und ihre gegenseitige Beziehung sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1.

Nomenklatur nach Jansky	Nomenklatur nach Moß	Neue Nomenklatur
I	IV	O
II	II	A
III	III	B
IV	I	AB

Jede der vier Gruppen ist durch das Auftreten bestimmter Agglutinine und Agglutinogene charakterisiert[2]. Im Serum sind bemerkenswerterweise regelmäßig jene Agglutinine vorhanden, die auf die im Blute nicht enthaltenen Agglutinogene wirken. Es ist verständlich, daß jene Agglutinine fehlen, die auf das eigene Blut einwirken würden. Die Reaktionen des Serums jeder Gruppe auf die Erythrocyten aller Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2.

Serum der Gruppe*	Agglutinine im Serum	Erythrocyten der Gruppe			
		O	A	B	AB
O	$\alpha\beta$	—	+	+	+
A	β	—	—	+	+
B	α	—	+	—	+
AB	O	—	—	—	—

\+ bedeutet Agglutination, — bedeutet keine Agglutination.

* Die Buchstaben dieser Kolumne bezeichnen zugleich die Agglutinogene, die in den Blutkörperchen der Gruppe vorhanden sind.

[1] Die Nomenklatur von Jansky wurde in 1921 von einer Versammlung von amerikanischen Pathologen und Immunologen empfohlen (Journ. of the Americ. med. assoc., Vol. 76, p. 130, 1921) aber in 1927 akzeptierte der American national research council und die „American association of immunologists" auf Anregung Landsteiners die Nomenklatur mit Buchstaben (Journ. of the Americ. med. assoc., Vol. 88, p. 1421, 1927). Der Vorschlag Schiffs wurde von der Dtsch. Gesellschaft f. gerichtl. u. Sozialmedizin angenommen (Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 48, S. 2288). Nach einer Mitteilung von Schiff wird die neue Nomenklatur auch von dem Hygienekomitee des Völkerbundes angeraten (Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 54, S. 5. 1928).

[2] Die Agglutinine und Agglutinogene werden gewöhnlich in der in Tabelle 2 angegebenen Weise durch große lateinische resp. kleine griechische (oder lateinische) Buchstaben bezeichnet. Moß und Guthrie und seine Mitarbeiter verwirrten die Terminologie weiterhin, indem sie große Buchstaben für die Agglutinine und kleine für die Agglutinogene benützten.

Wie man aus der Tabelle entnimmt, sind durch gegenseitige Einwirkung der Sera und Blutkörperchen einer Anzahl von Individuen, die Gruppen O und AB leicht zu bestimmen. A und B können dadurch voneinander differenziert werden, daß Blut A in der mitteleuropäischen Bevölkerung beträchtlich häufiger ist als Blut B. Diese Blutarten können aber auch, wie noch zu besprechen ist, auf direktem Wege erkannt werden (s. S. 138).

Gewöhnlich werden zur Gruppenbestimmung bekannte Testsera der Gruppen A und B verwendet, durch deren Einwirkung auf die fraglichen Blutkörperchen die Diagnose unmittelbar leicht gemacht werden kann.

Die einfachste Erklärung des Schemas ist durch die Annahme Landsteiners gegeben, daß im Menschenblut zwei Isoagglutinogene und zwei Isoagglutinine existieren. Diese Annahme wurde durch Absorptionsexperimente von v. Decastello und Sturli u. a. bekräftigt.

Eine andere Hypothese wurde von Moß (292) vorgeschlagen. Er supponiert die Existenz von drei Agglutinogenen und Agglutininen und zieht zwei Möglichkeiten in Betracht. Nach der ersten, die er selbst für wenig wahrscheinlich hält, sollte Blut AB die Agglutinine von Serum O für Blut A und Blut B nicht absorbieren. Da das nicht zutrifft, ist diese Annahme sicher unrichtig. Die zweite Hypothese fordert die Existenz eines besonderen von α und β verschiedenen Agglutinins im Serum der Gruppe O, das sowohl auf Blut A als auf Blut B einwirkt. Moß gibt aber kein Experiment, das für oder gegen eine der beiden Hypothesen entscheiden würde. Die Schlußfolgerung, die aus Moß Annahme zu ziehen ist, daß z. B. Blutkörperchen A alle Agglutinine, sowohl die auf A als auf die B wirkenden, absorbieren sollten, wurde von Koeckert, Hooker und Anderson, Schütze, Unger, Dyke (91) u. a., geprüft und diese Autoren kamen zu Resultaten, die gegen die Anschauung von Moß sprechen.

Einige Experimente der genannten Autoren und solche von Landsteiner und Witt (233) und Jones und Glynn (189) könnten vielleicht als eine Stütze der Moßschen Ansicht angesehen werden. Die Versuche zeigten, daß Blutkörperchen A aus gewissen, aber nicht allen Seren O mehr oder weniger die Agglutinine auch für B absorbieren (und vice versa). Dies weist darauf hin, daß die beiden Agglutinine der Sera O nicht immer unabhängig voneinander sind, sondern in einer Art von Verbindung vorkommen können. Blutkörperchen A absorbieren aber die Agglutinine aus Serum O nicht so gut für Zellen B als für Zellen A (und umgekehrt), was zu erwarten wäre, wenn Serum O nur ein einziges Agglutinin enthielte, das sowohl auf Blut A als Blut B einwirkt, wie es die Hypothese von Moß verlangt. Gegen die Annahme eines identischen Agglutinogens in Zellen A und B spricht auch der Umstand, daß nach fremden und eigenen Beobachtungen bei der Prüfung einer Reihe von Seren O mit denselben Zellen A und B die Reaktion in den meisten Proben stärker bei A, in manchen stärker bei B gefunden wurden (s. S. 126). Da diese Hypothese außerdem die Existenz eines gemeinsamen, neben je einem besonderen Agglutinogen in den Blutzellen A und B fordert, wofür keine experimentelle Begründung vorliegt, scheint es nicht gerechtfertigt, die ursprüngliche einfachere Annahme zugunsten der von Moß aufzugeben.

Gruppenspezifische Substanzen in Zellen und Körperflüssigkeiten. Isoagglutinine wurden in Milch [Landsteiner (220), Schenk u. a. (138, 140, 144), [Colostrum (140, 240), Amnionflüssigkeit, Transudaten (10, 50, 198, 298, 300, 349, 351, 364, 439), Eiter (32), eitriger Cerebrospinalflüssigkeit (150, 351) nicht in normaler Cerebrospinalflüssigkeit, nachgewiesen (198, 405); in Milch und Colostrum auch Autoagglutinine (140, 220). Exsudate sind beträchtlich weniger wirksam als Serum (Kirihara). In Harn und Speichel wurden keine Isoagglutinine aufgefunden (419).

Substanzen, die den Agglutinogenen A und B ähnlich oder mit ihnen identisch sind, wurden in menschlichen Spermatozoen [Yamakami, Landsteiner und Levine (234)] und in menschlichen Organen [Ashby (13), Witebsky (430, 432), Halber und Hirszfeld (137), Kritchewski und Schwarzmann] nachgewiesen, sowie auch in Körperflüssigkeiten wie Serum [Schiff (338), Moß], Samenflüssigkeit, Speichel und Vaginalsekret (Yamakami), nicht in Blutplättchen (402). Über Leukocyten liegen anscheinend keine Angaben vor.

Zum Nachweis der Agglutinogene wurden in diesen Fällen besondere Methoden verwendet, wie z. B. Absorption von normalen und Immunseren mit den betreffenden Materialien oder die Erzeugung von gruppenspezifischen Agglutininen durch Immunisierung (s. S. 138). Im Serum wurde das Vorhandensein gruppenspezifischer Substanzen durch Präcipitation (oder Agglutinationshemmung (292, 442) und durch Immunisierung (79) festgestellt. Zur gruppenspezifischen Präcipitation von Serum benützte Schiff (338) Präcipitine mit Menschenblut immunisierter Kaninchen.

Isohämolysine und Isohämotropine. Das Auftreten von Isohämolysinen wurde ebenso wie die Isoagglutination öfter als ein Krankheitssymptom aufgefaßt (cf. Ascoli). Es wurde bald gezeigt, daß auch Isohämolysine in normalem menschlichen Blutserum vorkommen (Landsteiner und Leiner, Grafe und Graham). Mehrere Autoren nehmen aber an, daß die Menge des Isolysins in gewissen pathologischen Zuständen vermehrt ist (Butler und Mefford, Janeway, Upcott). Auch die Hämolysine folgen der Gruppenregel, d. i., sie treten nur gleichzeitig mit Isoagglutination auf [Landsteiner und Leiner, Grafe und Graham, Hesser, Mino (284)], doch kann diese durch die Auflösung des Blutes verdeckt sein.

Zum Nachweis der Isolyse wird frisches menschliches Serum, das Komplement enthält, mit Erythrocyten anderer Individuen am besten bei 37° zusammengebracht. Bei Anwendung der gewöhnlichen Technik tritt Isolyse nicht regelmäßig auf, wie Isoagglutination, sondern beträchtlich seltener. Wenn aber größere Mengen von Serum verwendet werden [Williams, Jones (191), Mino (284)] oder das gewaschene Blut durch mehrtägiges Aufbewahren (Hesser, Debré, Lamy et Baudry), oder durch kurze Erwärmung auf 55° empfindlicher gemacht wird, tritt die Isolyse häufiger ein und fast so regelmäßig wie die Isoagglutination.

Im allgemeinen sind gut hämolysierende Seren auch stark agglutinierend (280), aber es wurden Seren beschrieben, die bei schwacher Agglutination beträchtliche hämolytische Wirkung hatten (305, 206, 183a). Die Stärke der Isolyse variiert in verschiedenen Seren, wie das auch bei der Isoagglutination der Fall ist, und in Seren O können die Lysine für A und B in verschiedener Menge vorhanden sein, oder für eine der Gruppen fehlen. Blut A wird im allgemeinen besser gelöst als Blut B (191). Die von Moß und a. (122, 37) beschriebene antihämolytische Wirkung menschlicher Seren [cf. Hektoen (147, 148)] beruht möglicherweise auf Substanzen, die den Isoagglutinogenen A und B entsprechen (s. oben).

Ob die Hämolysine, die in Fällen von kongenitalem hämolytischem Ikterus beobachtet wurden, von den normalen Isolysinen verschieden sind, ist ungewiß (Debré, Lamy und Baudry, cf. Guillain et Troisier). Dies ist sicher der Fall für das bei paroxysmaler Hämoglobinurie vorkommende Hämolysin.

Komplementbindende Isoantikörper wurden von Schiff und Adelsberger in drei unter hundert normalen menschlichen Seren beobachtet. Solche Antikörper kommen auch in gruppenspezifischen Immunseren vor.

Isohämotropine in menschlichem Serum wurden von Hektoen (146) beschrieben und Schiff (341) stellte fest, daß die Wirkung gruppenspezifisch ist. Die stärksten Tropinreaktionen wurden bei stark hämolytischen Seren und besonders bei solchen von Gruppe O gefunden.

Entwicklung und quantitative Schwankungen der gruppenspezifischen Substanzen. Soweit die Isoagglutinogene in Betracht kommen, sind die Blutgruppen bei Kindern in der Regel schon zur Zeit der Geburt ausgebildet, obwohl Fälle berichtet wurden, in denen Agglutinogene im ersten Lebensjahr sich entwickelten, die bei der Geburt noch nicht vorhanden waren (Happ, Debré und Hamburger). Andererseits ließen sich Isoagglutinogene im Blut von mehrere Monate alten Feten demonstrieren (78, 89, 138, 154, 190, 297). Im Gegensatz dazu sind die Isoagglutinine bei der Geburt oft nur in geringen Mengen vorhanden oder fehlen völlig [Halban, Decastello und Sturli (83, 92, 138, 139, 151, 190, 198, 275, 326, 407, 443)]. Die Isoagglutinine vermehren sich allmählich nach der Geburt und im ersten oder zweiten Lebensjahr sind die Blutgruppen gewöhnlich vollständig entwickelt.

Das Vorkommen der Isoagglutinine bei Neugeborenen wurde neuerdings von Hirszfeld und Zborowski studiert (158, 159, 160, 161, 162, s. a. 250). Sie unterscheiden homo- von heterospezifischer Schwangerschaft. Bei der ersteren sind Mutter und Kind in derselben, bei der heterospezifischen Schwangerschaft sind sie in verschiedenen Gruppen. Nach der Anschauung von Hirszfeld werden die bei Neugeborenen vorhandenen Agglutinine nicht von dem Kinde gebildet, sondern stammen von der Mutter und werden durch die Placenta übertragen. Der Übergang von Agglutininen auf die Frucht wurde auch von Hara und Wakao und Smith nachgewiesen, die fanden, daß solche Agglutinine bei Neugeborenen rasch verschwinden und durch die dem Kinde eigenen ersetzt werden. Nach Hirszfeld ist das Übertreten der Agglutinine bei homospezifischer Schwangerschaft weniger häufig in Gruppe A oder B als in O. Hier kann es sein, daß nur eines der beiden in O-Serum enthaltenen Agglutinine übergeht. Wenn bei heterospezifischer Gravidität die Mutter zur Gruppe O und das Kind zur Gruppe A und B gehört, wird fast nur das nicht auf die Blutzellen des Kindes wirkende Isoagglutinin im kindlichen Serum gefunden. Das andere ist entweder stark vermindert oder fehlt, wenigstens im retroplacentaren Blut (cf. Collon). Dieses Verhalten wird auch mit der Undurchlässigkeit der Placenta in Zusammenhang gebracht, die in dieser Beziehung als Schutzvorrichtung gegen die schädlichen Effekte hetero-spezifischer Schwangerschaft dient. Wenn dieser Mechanismus versagt, d. h., wenn die fraglichen Agglutinine durch die Placenta durchtreten, dann können sie auf die Erythrocyten des Kindes einwirken und die Entwicklung des Kindes beeinträchtigen oder das Leben der Frucht gefährden. Dies macht sich durch die niedrigere Geburtenzahl in heterospezifischen Ehen oder durch geringere Geburtsgewichte bemerkbar (160, 161, 163, s. 318). Einige Autoren denken an die Möglichkeit einer Beziehung zwischen Agglutininwirkung und Icterus neonatorum [Smith (370)].

Diese Ansichten werden zum Teil von Collon und anderen Autoren abgelehnt, die darauf hinweisen, daß bei Kindern zur Zeit der Geburt Isoagglutinine vorhanden sein können, die im Serum der Mutter fehlen (70, 136, 270) und auf das mütterliche Blut einwirken, also aus dem kindlichen Organismus stammen können (60, 61, 62, 92, 216, 275, 315, 323, 376, 406).

Die mögliche Einwirkung der Agglutinine des Kindes auf die Blutkörperchen der Mutter wurde von einigen Autoren als ätiologisches Moment der puerperalen Eklampsie angesehen und diese Ansicht wurde durch den Hinweis auf das Vorkommen agglutinierte Zellen enthaltender hyaliner Thromben gestützt [Dienst (73), Mc Quarrie, Ottenberg (309) u. a. (119, 124, 313, 352)].

Untersuchungen anderer Autoren besonders über die Häufigkeit der Eklampsie bei homo- und heterospezifischer Gravidität sprechen aber gegen einen solchen Zusammenhang (3, 49, 51, 74, 144, 297, 315, 406, 438).

Nachdem die Blutgruppen in der Kindheit voll ausgebildet sind, bleiben sie das Leben hindurch unverändert bestehen (18, 69, 154). Die Berichte über Änderung der Blutgruppen durch Medikamente, Anästhesie, Gravidität, Menstruation, Infektionskrankheiten, Röntgenstrahlen [Eden, Vorschütz, Diemer u. a. (23, 254, 405)] konnten bei zahlreichen Untersuchungen nicht bestätigt werden (18, 104, 125, 167, 173, 200, 244, 279, 283, 324, 348, 350, 354). Eine Anzahl dieser angeblichen Änderungen der Blutgruppen betrifft Zustände, die zu einer verstärkten Pseudoagglutination zu führen pflegen und hierin ist möglicherweise die Erklärung der unrichtigen Beobachtungen zu sehen.

Es ist sehr fraglich, ob die neuen Befunde von Feldmann und Elmanowitsch über Änderungen der Blutgruppe bei behandelten Geisteskranken mehr Beachtung verdienen.

Die Konzentration der Isoagglutinine eines Individuums ist wahrscheinlich Schwankungen unterworfen [Hektoen (148)]. Fischer fand, daß diese bei Frauen mit der Menstruation in Zusammenhang stehen. Nach Schiff und Mendlowicz sind die Agglutinine im höheren Alter in geringerer Menge vorhanden (Oppenheim und Voigt). So spricht Hirszfeld von serologischer Entwicklung, Reife und Involution. Die Intensität der Isoagglutination kann möglicherweise durch Transfusion (167, s. S. 146) und auch durch pathologische Zustände wie Serumkrankheit (148), Ikterus (288), Malaria (332) und andere Infektionskrankheiten erhöht werden [Schneider (351), Mino (285)[1]].

Niedrige Titer wurden bei Wundinfektionen, Nephritis (32) und Leukämie (343) gefunden. In einer gewissen Zahl von Fällen heterospezifischer Gravidität fand Hirszfeld und Zborowski (159) eine temporäre Verminderung derjenigen Agglutinine, die auf die Blutzellen des Kindes einwirken und ein Wiedererscheinen derselben nach der Entbindung (335, 351). Ein Unterschied des Agglutiningehaltes zwischen Männer und Frauen scheint nicht zu bestehen.

Nach Starlinger und Strasser existieren Differenzen im Titer zwischen Serum und Plasma. Auch über Variationen der Agglutinabilität der Blutzellen wurde berichtet, z. B. bei Malaria (332).

Unterschiede in der Stärke der Reaktion bei verschiedenen Individuen. Wenn eine Anzahl von Erythrocyten und Seren gegeneinander geprüft werden, findet man beträchtliche Unterschiede in der Stärke der Agglutinine und der Empfindlichkeit der Blutzellen [Hektoen (148), Minot (288), Dyke (91)]. So berichten Schiff und Mendlowicz als extreme Werte des Agglutinintiters einer Anzahl von Seren 1:16 und 1:2048. Die Befunde dieser Autoren über die Schwankungen des Agglutiningehaltes bei verschiedenen Individuen bei der Prüfung mit je einem bestimmten Blut werden durch die Kurven in Abb. 1 illustriert.

Jones und Glynn sowie Schiff und Mendlowicz stellten fest, daß die Agglutinine α in Gruppe B im Durchschnitt in größerer Stärke vorhanden sind als die Agglutinine β in Gruppe A, gleiche Empfindlichkeit der Zellen vorausgesetzt. Die Stärke der Agglutinine α und β in verschiedenen Sera O läuft nicht parallel [Brem, Culpepper und Abelson,

[1] Über Beeinflussung durch Galvanisierung, Behandlung mit Röntgenstrahlen und Änderungen in der Ernährung s. 141, 354.

Dyke (91), Schneider (351), Freeman und Whitehouse], obwohl im Durchschnitt genommen eine gewisse positive Korrelation zu bestehen scheint (Jones und Glynn).

Die Unterschiede in der Agglutinabilität der Blutzellen bei der Prüfung mit einem und denselben Serum wurden sorgfältig von Schiff und Hübener studiert. Es zeigte sich, daß die Empfindlichkeit der Zellen bis um das 32fache schwanken kann, wenn auch die extremen Werte selten gefunden wurden. Die Befunde der Autoren wurden von ihnen in der folgenden Kurve (Abb. 2) dargestellt.

Im Blut AB können die Agglutinogene A und B ungleich ausgebildet sein; so fand ich z. B. eine sehr geringe Entwicklung des Faktors A bei zwei Brüdern der Gruppe AB (s. auch Liang, Lee, Hübener).

Nach Angaben von Schütz und Wöhlisch (355) wird die Agglutinabilität von Erythrocyten durch intensives Waschen der Zellen vermindert. Der Verfasser hat keine Störungen beobachtet, die auf diesen Umstand zurückzuführen wären. Lange aufbewahrtes Blut kann an Empfindlichkeit einbüßen, aber unter gewissen Umständen stellt sich in gealtertem

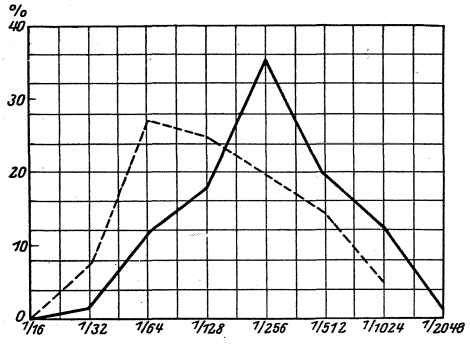


Abb. 1. Frequenzkurven der Agglutinintiter von Seren der Gruppe A (------) und B (———) für je ein Blut der Gruppe B und der Gruppe A; Prozentzahlen.
[Nach Schiff und Mendlowicz (343).]

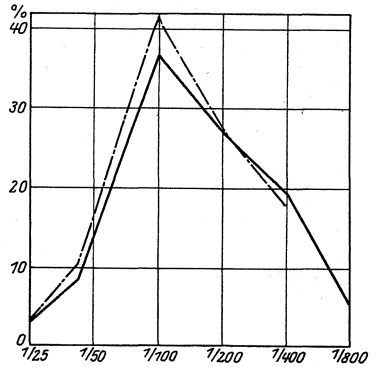


Abb. 2. Variationskurven für die Empfindlichkeit der Blutkörperchen A und B. Prozentwerte. Gruppe A: ———, Gruppe B: —·—·—.
[Nach Schiff und Hübener (342).]

Blut eine eigentümliche Reaktionsfähigkeit ein (s. S. 137). Die Intensität der Agglutination hängt von der Konzentration der Blutsuspensionen ab; sie steht zu dieser in umgekehrtem Verhältnis (177, 319).

Nach Schütze existiert bis zu einem gewissen Grade eine negative Korrelation zwischen dem Gehalt an Agglutininen und der Empfindlichkeit der Zellen.

Die praktische Bedeutung der Schwankungen der Reaktionsstärke liegt darin, daß Fehler in der Blutgruppenbestimmung gemacht werden können, wenn man mit schwachen Seren oder wenig empfindlichen Blutkörperchen arbeitet und durch diesen Umstand sind wahrscheinlich eine Anzahl von Befunden über atypische Resultate bei Gruppenbestimmungen zu erklären [Lattes (247), Mino (286), Forßman und Fogelgren (109)].

Die Blutgruppen in Krankheiten. Eine Reihe von Versuchen, Unterschiede in der Frequenz der einzelnen Blutgruppen bei verschiedenen Krankheiten, wie Syphilis, Tuberkulose, Malaria, Tumoren, Geisteskrankheiten usw. aufzufinden, haben noch nicht zu verläßlichen Ergebnissen geführt (2, 4, 39, 41, 168, 264, 382, 424). [Literatur bei Hirszfeld (163), vgl. Thomsen (401).] Johannsen findet eine höhere Frequenz von Carcinom in Gruppe A. Einige Beweiskraft scheint den Untersuchungen zuzukommen, die darauf hinweisen, daß die Wassermannsche Reaktion unter Behandlung rascher bei O-Individuen als bei anderen verschwindet [Amzel und Halber (5), Straszynski (383),

Wiechmann und Paal (421), Gundel (125)]. Über Unterschiede der Gruppen bei Inokulation mit Malaria s. Wethmar.

Oppenheim und Voigt finden auf Grund ihrer Leichenuntersuchungen eine verhältnismäßig geringere Lebensdauer von B-Individuen.

Von typischer Isoagglutination verschiedene Reaktionen.

Pseudoagglutination. Zwei verschiedene Phänomene, nämlich Pseudo- und Autoagglutination gaben öfters zu Verwechslungen sowohl untereinander als auch mit Isoagglutination Veranlassung.

Es war lange bekannt, daß bei gewissen Infektionskrankheiten und anderen Zuständen wie z. B. Menstruation und Gravidität das Blut eine erhöhte Sedimentierungsgeschwindigkeit und gesteigerte Tendenz zu Geldrollenbildung und Verklumpung (Pseudoagglutination) aufweist. Hierbei spielt das Serum eine größere Rolle als die Blutkörperchen. Normales Pferdeserum zeigt das Phänomen sehr deutlich und ist gut zum Studium desselben zu benützen (s. 44, 369). Vor nicht langer Zeit wurden diese Erscheinungen ausführlich von Fåhraeus (1921) (vgl. die sorgfältige Arbeit von Wiltshire: Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 17, p. 282. 1912) bearbeitet und seither spielt die Reaktion eine Rolle als diagnostisches Verfahren in der klinischen Medizin (s. 44, 94, 100, 194, 257, 316).

Besonders von ungeübten Untersuchern kann verstärkte Pseudoagglutination als Isoagglutination angesehen werden und selbst die von Shattock (1899 bis 1900) gegebene genaue und korrekte Beschreibung des Phänomens wird in der Literatur trotz der neuen Arbeiten über Pseudoagglutination als ein Beitrag zur Frage der Isoagglutination angeführt[1]. Die Differenzierung dieser Reaktion und der Autoagglutination (s. u.) wurde neuerdings mehrfach diskutiert [Meyer und Ziskoven, Landsteiner und Witt, Lattes (247), Mino (285) u. a. (227, 350)]. Die Pseudoagglutination ist von echter Agglutination dadurch unterschieden, daß die wirksame Substanz des Serums durch Behandlung mit Erythrocyten nicht absorbiert werden kann, sich also nicht wie ein Agglutinin verhält. Die Intensität der Reaktion ist bei 37° nicht geringer oder höher als bei niedriger Temperatur. Verdünnung des Serums mit dem gleichen oder doppelten Volum Kochsalzlösung hebt die Reaktion auf und diese Weise kann in der Regel eine scharfe Differenzierung von Pseudo- und Isoagglutination gemacht werden. Shattock (363, p. 311) macht auf diesen Punkt aufmerksam: "The blood serum however stands very little dilution. If one loop of salt solution is mixed with one of the serum and to one loop of the mixture is added one of normal blood, the typical picture no longer presents itself, the hanging drop not being appreciably different from that of normal blood."

Durch Zufügung von Lecithin [Lattes (245)] wird die Reaktion gehemmt, ferner durch Behandlung des Serums mit Kaolin [Falgairolle (104)], und nach anderen Angaben auch durch Formalin, hypotonische Salzlösung, Erwärmen des Erythrocyten im eigenen

[1] Es ist merkwürdig, daß einige Autoren die Auffindung der normalen Isoagglutination und andere selbst die Entdeckung der Blutgruppen Shattock zuschreiben. Shattock (363, p. 310) schreibt: „What is the result if normal human blood serum is added (1 : 1) to normal human blood? In this control no appreciable difference ensues from the picture presented by normal human blood, the rouleaux maintain a moderate length and construct a uniform and comparatively close net."

Serum für fünf Minuten auf 48°—50°. Die Zufügung von Lecithin wurde von Lattes in zweifelhaften Fällen für die Praxis der Isoreaktion empfohlen. Durch Erhöhung des Globulingehaltes des Serums [Mino (283)] oder Erhitzung auf 50° durch 30 Minuten (Sellards, Clough und Richter) wird die Pseudoagglutination verstärkt. Erhöhte Pseudoagglutination wurde bei Behandlung mit Röntgenstrahlen, Galvanisierung, nach Proteintherapie (266, 343, 354) und Verabreichung gewisser Medikamente beobachtet (s. S. 126).

Der Pseudoagglutination ähnliche Erscheinungen lassen sich hervorrufen, wenn man zu Blutsuspensionen kolloide klebrige Substanzen wie Gummi arabicum, Gelatine oder Stärkelösung zufügt.

Unbestätigte Angaben über Unterschiede im Verhalten der einzelnen Blutgruppen bei Pseudoagglutination wurden von Dimanstein gemacht [vgl. Bay-Schmith (447)].

Autoagglutination. In normalem Serum von Tieren und Menschen sind in der Regel wirksame Substanzen, Autoagglutinine, vorhanden, die bei niederer Temperatur die Erythrocyten desselben Individuums agglutinieren [Landsteiner (221), Mino (285), cf. Ascoli, Klein]. Die Stärke der Autoagglutination ist unabhängig von der der Pseudoagglutination (22, 233). Bei der gewöhnlichen Technik der Isoagglutination wird die Erscheinung normalerweise nicht beobachtet. Sie läßt sich aber leicht demonstrieren, wenn man Serum mit geringen Mengen von Blut mischt und die Proben bei niedriger Temperatur aufbewahrt. Die Reaktion ist ungleich der Iso- und Pseudoagglutination sehr empfindlich gegen geringe Temperaturerhöhung, so daß die Klumpen meistens bei Zimmertemperatur zerfallen und fast nie bei 37° beständig sind.

Auch die Agglutination von Blut durch artfremdes normales Serum (Heteroagglutination) wird durch Erwärmen vermindert, doch ist der Effekt erst bei höheren Temperaturen deutlich (221). Nach Dölter (80) ist Isoagglutination im allgemeinen resistenter gegen Temperaturerhöhung als Heteroagglutination. Das Temperaturintervall, innerhalb dessen die verschiedenen Agglutininreaktionen stattfinden, wird von Bialosuknia und Hirszfeld als deren Wärmeamplitude bezeichnet.

Die aktive Substanz, das Agglutinin, wird entgegen der Ansicht einiger Autoren (244, 195) von den Blutkörperchen bei niederer Temperatur absorbiert und kann durch sehr geringe Erwärmung in einer kleinen Menge Kochsalzlösung wieder abgespalten werden [Landsteiner (221, cf. 248)]. Die so gewonnene Lösung agglutiniert ebenso wie das ursprüngliche Serum in der Kälte nicht nur das Blut des gleichen, sondern auch anderer Individuen derselben Art (Minos Panagglutination) und anderer Spezies (52, 55, 221). Stärker wirkende Sera werden erhalten, wenn die Abscheidung des Serums bei höherer Temperatur vorgenommen wird.

Wie schon bemerkt und im Gegensatz zu der Ansicht mehrerer Autoren (55, 128, 359) findet man unter geeigneten Bedingungen Autoagglutination so häufig, daß die Erscheinung als physiologisch anzusehen ist (27, 235, 248, 285). In gewissen pathologischen Zuständen aber ist die Autoagglutination beträchtlich verstärkt, so daß es manchmal schwierig ist, eine für die Blutzählung geeignete Suspension der Erythrocyten herzustellen und warme Suspensionsflüssigkeit verwendet werden muß. Solche Erkrankungen sind hämolytischer Ikterus (423, 435), hypertrophische oder syphilitische Lebercirrhose (52, 84, 201, 287, 404), sekundäre und perniziöse Anämie (59, 202), chronische Leukämie (1), Splenomegalie (66), Trypanosomiasis und Spirillosis (82, 271, 437), paroxysmale Hämoglobinurie (287), Pneumonie (53, 55, 379). Vermutlich gehören auch die Beobachtungen von Hittmair an tuberkulösen Patienten hierher.

Iwai und Meisai fanden sehr intensive Autoagglutination in zwei Fällen von Raynaudscher Krankheit und nehmen an, daß die Obstruktion der Gefäße bei dieser Erkrankung durch Autoagglutination der Erythrocyten hervorgerufen wird. Neue genaue Beschreibungen von verstärkter Autoagglutination in pathologischen Fällen stammen von Mino (287), Amzel und Hirszfeld (8), und Li Chen-Pien.

Vielleicht ist manchmal auch an eine konstitutionelle Bedingtheit der verstärkten Autoagglutination zu denken. So berichteten Guthrie und Huck (128) über dieses Symptom bei drei Mitgliedern derselben Familie, die an Sichelzellenanämie litten und Clough und Richter fanden die Erscheinung bei Mutter und Tochter.

Rous und Robertson erzielten die Bildung sehr intensiv wirkender Autoagglutinine experimentell bei Kaninchen durch wiederholten Aderlaß oder mehrfache Transfusionen mit Kaninchenblut.

Bezüglich der Eigenschaften des Autoagglutinins und fördernder und hemmender Einflüsse auf die Reaktion s. Li Chen-Pien.

Der Übersichtlichkeit halber sind in der folgenden Tabelle die wesentlichen unterscheidenden Merkmale der Pseudo-, Auto- und Isoagglutination angegeben.

Tabelle 3.

	Pseudoagglutination	Autoagglutination	Isoagglutination
Absorption der wirksamen Substanz	Nicht absorbierbar	Absorbierbar	Absorbierbar
Temperatureinfluß	Nicht schwächer, eher stärker wirksam bei 37° als bei niedriger Temperatur	Tritt in der Regel nur bei niederer Temperatur ein	Wird durch Temperaturänderungen zwischen 0°—37° nur wenig beeinflußt
Einfluß von Verdünnung des Serums	Wird durch geringe Verdünnung aufgehoben	Resistent gegen mäßige Verdünnung	Resistent gegen mäßige Verdünnung

Lacy beschrieb vier Fälle von Infektion und Bakteriämie, von denen drei durch B. lactis aerogenes und einer durch Pneumokokken verursacht war. Das Serum agglutinierte die Zellen aller vier Gruppen, in einem Fall auch das eigene Blut (cf. Eisenberg). Die Intensität der Agglutination war einigermaßen von der Höhe des Fiebers abhängig. Der Autor schreibt die Reaktion der Wirkung bakterieller Substanzen zu, da er Hämagglutination durch Kulturen von B. lactis aerogenes produzieren konnte.

Kälteagglutinine. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß das Serum Agglutinine enthält, die bei niederer Temperatur auf die Zellen anderer Individuen der gleichen Spezies einwirken. Dies kann bei Menschenserum nur mit Blut der gleichen Gruppe oder der Gruppe O beobachtet werden, wenn man nicht vorher die Isoagglutinine entfernt. Auch diese Reaktion auf das Blut fremder Individuen ist entgegen den Angaben von Guthrie und seinen Mitarbeitern ein gewöhnliches Vorkommen [Landsteiner und Levine (235), Furuhata, Ichida und Kishi (115), Thomsen (397)], und ist, was die Absorption und Abspaltung der Agglutinine und den Einfluß der Temperatur anbelangt, ganz

analog der Agglutination der Zellen des eigenen Blutes (182, 221). Bei der Untersuchung verschiedener Seren und Zellen findet man aber quantitative Abstufungen. Während manche Seren fast auf jedes Blut intensiv einwirken, findet man ausnahmsweise solche, die beinahe keine Kälteagglutinine enthalten. Diese Schwankungen sind nicht in Zusammenhang mit denen der Isoagglutinine [Amzel und Hirszfeld, cf. Mino (285)]. Auch die Zellen variieren nicht unbeträchtlich in ihrer Empfindlichkeit.

Obwohl die Kälteagglutination im Gegensatz zu der Isoagglutination gewöhnlich bei Temperaturen von 22—22° C verschwindet, können gelegentlich geringfügige Reaktionen bei dieser oder sogar höherer Temperatur noch zur Beobachtung kommen. In solchen Fällen, d. i., wenn die Reaktionen bei Zimmertemperatur merklich sind, können sie Isoagglutination vortäuschen (233, s. a. 132). Der Unterschied gegenüber der Isoagglutination und Kälteagglutination wird besonders deutlich, wenn man Titrationsexperimente bei verschiedenen Temperaturen ausführt, da der Titer der Kälteagglutinine dann sehr große Differenzen zeigt (233, 285). Entfernung der Kälteagglutinine durch Absorption vermindert nicht die Wirksamkeit der Isoagglutinine (s. 121)[1].

Beobachtungen, die auf eine Spezifität der Kälteagglutination hinweisen, wurden von Bialosuknia und Hirszfeld, Guthrie und Pessel (132)[2], Landsteiner und Levine (235) gemacht. Diesen zufolge gibt es Kälteagglutinine mit verschiedener Wirkung, auch in demselben Serum.

Amzel und Hirszfeld fanden keine Spezifizität bei Absorptionsversuchen, doch hatten die anderen Autoren positive Resultate, wobei noch zu entscheiden bleibt, ob fortgesetzte Absorption nicht alle Agglutinine entfernen würde. Die Unterteilung der Gruppe A mit Hilfe der Kälteagglutination wird später besprochen.

Zum Nachweis der Reaktion kann empfohlen werden Proben mit 0,5—1:10 ccm verdünnten Serums und einem Tropfen 2—3% Blutsuspension anzustellen und nach Aufbewahrung im Eiskasten die Proben abzulesen, während sie in Eiswasser gehalten werden (vorsichtig schütteln) (235).

Die Spezifität der Reaktion einzelner Blutproben, die aber aus einer großen Zahl ausgewählt wurden, um die Erscheinung zu demonstrieren, ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

Tabelle 4.

[Nach Landsteiner und Levine (235).]

Seren verdünnt 1 : 10; Ablesung bei 0° C.

Serum der Gruppe B Nr.	Blutkörperchen der Gruppe B Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	±	+±	+	±	+	+	+	±	+	+±
3	f. tr.	+	tr.	f. tr.	±	f. tr.	f. tr.	tr.	f. tr.	tr.
4	tr.	+	+	±	+±	+	+	+	tr.	+
5	+	+	+	+	+±	+	±	+	+	±
11	tr.	+	±	tr.	+±	tr.	++	±	+	+±
12	f. tr.	tr.	f. tr.	0	tr.	0	0	+	0	f. tr.
13	+	+	+	+±	++	+	+±	+	+±	+

[1] Wahrscheinlich existieren auch Fraktionen der Iso- und Heteroagglutinine, die nur in der Kälte zur Wirkung kommen zu deren Beobachtung aber eine spezielle Technik nötig ist [(235) S. 452, (8)].

[2] Siehe S. 136.

Irreguläre Isoagglutinationsreaktionen. Während menschliches Blut in den allermeisten Fällen ohne jede Schwierigkeit in eine der vier Gruppen eingeordnet werden kann, wurden gelegentlich unregelmäßige Reaktionen beobachtet. Die praktische Bedeutung für die Transfusion und der Umstand, daß einige Autoren diese Irregularitäten als eine Widerlegung des Schemas der vier Blutgruppen hinstellten, rechtfertigen eine eingehende Besprechung des Gegenstandes.

Die beschriebenen Abweichungen von der Landsteinerschen Gruppenregel können der Hauptsache nach eingeteilt werden in solche, wo zu erwartende Reaktionen fehlen, andere die auf eine Unterteilung der Gruppen hinweisen und Beobachtungen positiver Reaktionen in Fällen, wo sie der Gruppenregel nach nicht auftreten sollten.

Fehlende Reaktionen. In der Literatur wurden häufig Fälle, und zwar bei Erwachsenen, beschrieben, in denen die Blutkörperchen sich typisch verhielten, aber die der Gruppe zukommenden Agglutinine nicht demonstriert werden konnten (9, 20, 37, 85, 99, 180, 253, 277, 281, 298); s. a. Guthrie und Huck (127), Sucker, Liang.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß in einer beträchtlichen Anzahl dieser Beobachtungen die Methode nicht genügend empfindlich war, um schwache Reaktionen zu entdecken und daß Agglutinine bei Anwendung größerer Serum- und kleinerer Blutmengen sich hätten auffinden lassen. In dieser Beziehung ist es bemerkenswert, daß öfters die Reaktionen nicht mit allen untersuchten Bluten, sondern nur mit einigen, negativ ausfielen (s. S. 126). Es ist aber möglich, daß in manchen Fällen die Agglutinine wirklich vollständig fehlten, ähnlich wie in dem Blut von Neugeborenen. Daß solche Vorkommnisse nicht häufig sind, ergibt sich aus den schon zitierten quantitativen Untersuchungen von Schiff und Mendlowicz und Jones und Glynn, in denen unter mehr als zweihundert Seren kein solcher Fall gefunden wurde.

Gelegentlich wurden Blutproben auf Grund der Eigenschaften des Serums als zu Gruppe B oder AB gehörig angesehen und das Fehlen eines Agglutinogens supponiert (Jansky, Liang). Da es aber im allgemeinen sicherer ist sich bei der Blutgruppenbestimmung auf die Eigenschaften der Zellen zu stützen als auf die größeren Schwankungen unterworfenen Agglutinine, so ist es natürlicher, anzunehmen, daß die Gruppendiagnose unrichtig war und wenig wirksame Agglutinine vorlagen.

Schneider (351) beschrieb Sera Schwangerer der Gruppe O, in denen ein oder beide Agglutinine abwesend waren, aber im Puerperium wieder zum Vorschein kamen. Tebbut (392) fand Sera australischer Eingeborener mit sehr schwachen oder fehlenden Agglutininen. Guthrie und Huck (128) fanden Agglutininmangel bei mehreren Mitgliedern einer Familie.

Subgruppen in den Gruppen A und AB. Der erste bemerkenswerte Beitrag zu diesem Gegenstand war eine Beobachtung von v. Dungern und Hirszfeld (88), derzufolge Gruppe A in zwei Subgruppen zu teilen ist. Sie fanden, daß, wenn ein Serum B mit einem bestimmten Blut A absorbiert wurde, eine Agglutininfraktion übrig blieb, die auf andere Blute der Gruppe A einwirkte. Dies wurde von Schütze, Guthrie und Huck[1] (127, 128, 129), Coca und Klein u. a. (41, 203, 233, 235, 365) bestätigt, und es ist nicht

[1] In der sehr ausführlichen Besprechung der Literatur von Guthrie und Huck wird der Befund von v. Dungern und Hirszfeld nicht erwähnt.

zu zweifeln, daß in allen diesen Fällen wirklich das gleiche Phänomen vorlag. Nach einigen Autoren scheinen Seren O und B zu existieren, die diesen Absorptionseffekt nicht zeigen (58, 132, 365). Die Zellen, die mit dem absorbierten Serum reagieren, sind nach Coca und Klein ungefähr dreimal so häufig als die der anderen Art und dasselbe wurde von anderen Untersuchern gefunden (203, 233, 365). Guthrie und Huck (130) korrigierten die von ihnen anfänglich auf Grund von bei 37° angestellten Versuchen mitgeteilte niedrigere Zahl. Für das in den positiv reagierenden Zellen supponierte neue Agglutinogen wurden verschiedene Bezeichnungen vorgeschlagen (klein A, C, X, A^1). Im folgenden wird für die häufigere Zellart das Zeichen AA^1, für die seltenere AA^2, benützt werden (s. S. 134).

Die meisten Autoren, die sich mit der Frage beschäftigten, nahmen an, daß die Differenz der beiden Arten von Zellen eine qualitative sei. In dieser Beziehung sind die Beobachtungen von Guthrie und Huck (zwei Fälle in einer Familie) zu erwähnen, denen zufolge einzelne Seren in Gruppe B Agglutinine nur für die Zellen AA^1 und nicht für AA^2 enthalten [cf. v. Dungern und Hirszfeld (88) und Tebbut (392)]. Lattes und Cavazutti aber vertraten eine andere Ansicht. Sie fanden nämlich, daß die eine Art von Zellen bei der direkten Agglutinationsprobe beträchtlich empfindlicher ist, als die andere. Sie schlossen daher, daß, wenn man mit den weniger agglutinabeln Zellen absorbiert, der Agglutiningehalt des Serums so weit reduziert wird, daß nur mehr die empfindlicheren Blutkörperchen agglutiniert werden. Dadurch würde also die Erscheinung auf einen bloß quantitativen Unterschied im Agglutinationsgehalt der beiden Zellarten reduziert. Diese Ansicht schien durch den folgenden Umstand bestätigt zu werden. Die genannten Autoren fanden nämlich, daß bei fortgesetzter Behandlung des Serums auch mit den weniger empfindlichen Zellen schließlich der gesamte Agglutiningehalt erschöpft werden kann. Diese Ergebnisse wurden von Landsteiner und Witt bestätigt, besonders wenn die Absorption bei niedriger Temperatur vorgenommen wurde. Landsteiner und Witt konnten aber außerdem zeigen, daß durch entsprechende Bindung der Agglutinine an Blutkörperchen und Abspaltung derselben sich zwei qualitativ verschiedene Agglutininfraktionen trennen lassen, von denen die eine α gleichmäßig auf die Zellen AA^1 und AA^2, die andere α^1 viel stärker auf Blut AA^1 einwirkt. Nach den Absorptionsexperimenten muß angenommen werden, daß das Agglutinin α^1 von jeder der zwei Zellarten besonders in der Kälte gebunden werden kann. Aus den referierten Untersuchungen folgt, daß im Serum zwei Agglutinine mit verschiedener Wirkung existieren, und daß die beiden Typen von Blut A qualitativ verschieden sind. Demnach und wegen der Regelmäßigkeit, mit der die Befunde erhoben werden können, scheint es angebracht zwei Untergruppen der Gruppe A zu unterscheiden, die allerdings bisher in praktischer Beziehung nicht von Bedeutung sind.

Die Existenz zweier qualitativ verschiedener Arten von Blut A ließ sich auch durch die Methode der Kälteagglutination sicher feststellen [Landsteiner und Levine (235)]. So konnten bei der gegenseitigen Einwirkung einer Anzahl von passend absorbierten Seren A und Blutzellen A dieselben zwei Typen unterschieden werden, wie mit der Absorptionsmethode von v. Dungern und Hirszfeld. Ein Unterschied besteht darin, daß bei der Kälteagglutination nicht immer die eine Zellart empfindlicher ist, sondern je nach dem verwendeten Serum der eine oder der andere Zelltypus stärker reagiert. Dieses Verhalten ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 5. Absorptionen und Ablesungen bei 0° C.
[Nach Landsteiner und Levine (235).]

Serum der Gruppe A Nr.	Verdünnung des Serums	Absorbiert mit Blut A Nr.	Blutkörperchen, Gruppe A										Blutkörperchen, Gruppe O			
			AA^1						AA^2							
			14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
20 AA^2	1:5	20 AA^2	+	+	±	+	f. tr.	+	0	0	0	0	0	f. tr.	0	f. tr.
23 AA^2	1:10	21 AA^2	+	+	+	+	tr.	+	±	f. tr.	f. tr.	0	0	f. tr.	tr.	f. tr.
17 AA^1	1:10	17 AA^1	f. tr.	0	f. tr.	0	0	f. tr.	+	+	+	+	+	+	+	+±
18 AA^1	1:10	16 AA^1	0	0	f. tr.	0	0	f. tr.	+±	+±	+	+±	+	++	+±	+

Diese Proben zeigen, daß zwei verschiedene Arten von Kälteagglutininen vorkommen; das eine a^1 in gewissen Serumproben AA^2, das auf Blut AA^1 ähnlich wirkt wie absorbiertes Serum O oder B, das andere a^2, das in manchem Serum AA^1 enthalten ist und stärker mit Zellen AA^2 reagiert. Das Auftreten dieser Kälteagglutinine bei Fehlen des entsprechenden Agglutinogens ist aber durchaus nicht so regelmäßig als die entsprechende Erscheinung bei den gewöhnlichen Isoagglutininen.

Die Versuche der Tabelle weisen auch darauf hin, daß ein A^2 ähnliches Agglutinogen in Zellen der Gruppe O (und B) vorhanden ist, wie man vielleicht nach dem Fehlen des Agglutinin a^2 in den Seren O und B im vorhinein vermuten konnte. Dieses Agglutinogen ist nach Versuchen mit den unten erwähnten abnormen Seren AB nicht völlig identisch mit A^2.

Zur Erklärung könnte man ein gemeinsames Agglutinogen A in den beiden Arten von Blutkörperchen und dazu ein besonderes A^1 und A^2 in je einer derselben supponieren, wie das die angewendete Bezeichnungsweise ausdrückt. Man kann aber auch annehmen, daß jede der beiden Zellarten nur je ein, aber etwas verschiedenes, Agglutinogen enthält. Es sei auch darauf hingewiesen, daß die beiden Zellarten vielleicht nicht scharf getrennte Typen repräsentieren, sondern daß zwischen ihnen Übergänge bestehen. So findet sich in der die Empfindlichkeit der verschiedenen Zellen A darstellenden Kurve von Schiff und Hübener kein Knick, der zu erwarten wäre, wenn eine scharfe Grenze zwischen den Zellen der beiden Typen bestünde (siehe S. 127).

Wahrscheinlich ist eine Differenzierung des Faktors A^1 mit Hilfe von Immunagglutininen möglich [Guthrie und Huck (130)]; auch kommen in normalem Serum von Tieren Agglutinine des Typus a^1 vor.

Da die Eigenschaft A^1 mit A zusammen vorkommt, ist dadurch eine Unterteilung nicht nur von Gruppe A sondern auch von Gruppe AB gegeben (AA^1B und AA^2B).

Unter den vier Blutgruppen ist die Gruppe AB durch ein vollständiges Fehlen der Isoagglutinine charakterisiert. Es wurden aber von Landsteiner und Witt einige Fälle gefunden, in denen die Zellen (AA^2B) in gewöhnlicher Weise durch Sera O, A und B agglutiniert werden, während im Serum Agglutinine enthalten waren, die gewisse Zellen A agglutinierten, und zwar jene, die nach der Methode von v. Dungern und Hirszfeld als A^1 charakterisiert sind. In den zwei ausgesprochensten Fällen wirkten die Sera bei Zimmertemperatur und die Reaktionen hatten die Intensität einer Isoagglutination geringer oder mittlerer Stärke. Obwohl die Reaktionen bei 37° fast vollständig zurückgehen, bilden doch die beiden beschriebenen Beobachtungen ausgesprochene Abweichungen von der Gruppenregel, nämlich das Vorkommen von bei gewöhnlicher Temperatur wirksamen Agglutininen im Serum von Gruppe AB (s. 448).

Einige andere ähnliche Sera der Gruppe AB gaben bei Temperaturen nahe 0° C Reaktionen vorwiegend mit Blut A^1 aber auch mit manchen anderen Zellen. Diese Agglutinine

hatten die Eigenschaften von Kälteagglutininen, wie a^1 in Subgruppe AA^2, während die zwei erwähnten Seren mit der stärksten Wirkung eine Mittelstellung zwischen Kälteagglutininen und gewöhnlichen Agglutininen einnehmen.

Eine ähnliche Beobachtung wie die eben besprochene wurde von Lattes und Cavazutti mitgeteilt, doch glaubten diese Autoren, daß sie es mit Pseudoagglutination zu tun hatten, da die wirksame Substanz von empfindlichem Blut nicht absorbiert wurde. In den Fällen von Landsteiner und Witt ließ sich aber durch die gelungene Absorption nachweisen, daß die wirksame Substanz sich wie ein richtiges Agglutinin verhält.

Auf Grund der Annahme eines Agglutinins a^1 und eines Agglutinogens A^1 zogen Guthrie und Huck (127, 128) den Schluß, daß die Landsteinersche Gruppeneinteilung unrichtig ist und aufgegeben werden sollte[1]. Durch die Aufzählung von Kombinationen von drei Paaren von Substanzen kamen sie zu dem Resultate, daß 27 verschiedene Blutgruppen existieren können und behaupten tatsächlich, acht derselben beschrieben zu haben. Diese setzen sich zusammen aus den schon erwähnten Fällen, nämlich dem Vorkommen von zwei Subgruppen A und den Fällen mit fehlenden Agglutininen. Gegen ihre Ansicht ist im allgemeinen anzuführen, erstens, daß die gelegentliche Abwesenheit von Agglutininen an und für sich keine genügende Grundlage für die Aufstellung neuer Blutgruppen bildet, da die Klassifikation praktischen Zwecken dienen und nicht auf Ausnahmsfälle basiert sein soll[2]. Dieselbe Anschauung wird von Schiff (345) und Thomsen (400) vertreten. Auch die Subgruppen von A lassen sich ohne Schwierigkeit in das gewöhnliche Schema einfügen, soweit eine Berücksichtigung derselben erforderlich erscheinen sollte (Coca und Klein).

Ein schwerer wiegender Einwand liegt darin, daß Guthrie und Huck den Faktor A^1 auf die gleiche Stufe stellen wie die Isoagglutinogene A und B, um so die 27 Kombinationen zu erhalten. Wenn das richtig wäre, sollte man erwarten, daß A^1 als unabhängiger Mendelfaktor vererbt wird wie A und B und daher in allen Gruppen auftritt. In Wirklichkeit wurde der Faktor A^1 nur in Verbindung mit A gefunden und dieser Umstand wurde von Guthrie und Huck vollständig außer acht gelassen.

So kommt es, daß die genannten Autoren zwar in vielfachen Wiederholungen gegen den Gebrauch des Blutgruppenschemas polemisieren, es aber in ihren Arbeiten dauernd verwenden müssen, um sich verständlich zu machen.

Atypische positive Reaktionen. Eine Analyse der mitgeteilten Beobachtungen irregulärer Isoreaktionen ist selten möglich, da in den meisten Fällen die Untersuchung sehr unvollständig ausgeführt wurde und die Methodik nicht genau beschrieben ist. Zu einer Beurteilung ist es nötig, daß Angaben über die Stärke der Reaktionen, über Absorptionsversuche und über den Einfluß der Temperatur vorliegen und daß eine größere Zahl verschiedener Blutproben zum Vergleich herangezogen wird. Ohne Zweifel war in vielen Fällen die Technik mangelhaft[3] und sind Verwechslungen mit Auto- und Pseudoagglutination gemacht worden. Falsche, Gruppenbestimmungen können wie die Erfahrung gezeigt hat, leicht vorkommen, wenn wenig empfindliche Blutkörperchen mit schwach wirksamen Seren geprüft werden (s. 105, 172).

Ausführlich untersuchte und mit Versuchsprotokollen belegte Fälle abnormaler positiver Reaktionen, die unter den Bedingungen der gewöhnlichen Technik der Blutgruppenreaktion zu beobachten waren, sind die schon erwähnten Agglutinine in Gruppe AB (s. S. 134) und eine Beobachtung von Ottenberg und Johnson. Eine Transfusion des betreffenden Blutes bei einem Patienten mit Splenomegalie und Ascites führte zu Hämoglobinurie und war vermutlich

[1] Über andere ihrer Beobachtungen siehe S. 136.

[2] Auf die möglichen Irrtümer bei solchen Befunden wurde schon hingewiesen; siehe S. 132.

[3] Der Verfasser hatte Gelegenheit, ihm als abnorm bezeichnete Blutproben zu untersuchen, in denen er die angenommenen Irregularitäten nicht bestätigen konnte (s. 189, 312). In einem Serum der Gruppe A (nach Transfusionen) fand er Agglutinine vom Typus a^2, die bei Zimmertemperatur wirkten.

die Ursache des tödlichen Ausganges. Der berufsmäßige Blutspender gehörte zu Gruppe B, da die Blutkörperchen typisch von Serum O und A agglutiniert wurden. Sein Serum enthielt neben dem gewöhnlichen Agglutinin α, ein Agglutinin, das auf einige Blutkörperchen von Gruppe B und Gruppe O einwirkte. Die Reaktionen waren von mittlerer Intensität, stärker bei niedriger als bei höherer Temperatur, aber noch deutlich bei 37° C.

Ein Fall von Beck (20) — Blutkörperchen B, im Serum ein Agglutinin für einige Blute O — ist möglicherweise der Beobachtung von Ottenberg und Johnson anzureihen. Schwache Agglutination von Blut B durch Seren AB wurde von Dyke (93) beschrieben. Bei einigen der von Dyke beschriebenen Fälle wurde die Bestimmung der Gruppe AB dadurch gemacht, daß die Zellen aus Serum O Agglutinine α und β absorbierten. Es ist darauf hinzuweisen, daß diese Erscheinung auch bei Blut A oder B stattfinden kann (siehe S. 123).

Eine Reihe unvollständiger Beobachtungen über irreguläre Reaktionen stammen von Jansky, Stansfeld, Sucker, Michon u. a. (64, 83, 99, 189, 196, 240, 251, 279, 298, 300, 405, 407).

Eine Anzahl der beschriebenen atypischen Reaktionen sind unter die schon besprochenen (s. S. 130) Wirkungen der Kälteagglutinine einzureihen. So macht Unger auf schwache Reaktionen von Serum und Blutproben der gleichen Gruppe aufmerksam, die er mehrmals beobachtete und denen er Bedeutung für den Verlauf von Transfusionen zuschreibt (cf. 233, S. 225). Solche Reaktionen können besonders dann auftreten, wenn die Proben bei niedriger Zimmertemperatur vorgenommen werden.

In Anbetracht dessen, was über abnorme Agglutinine α^1 im Serum AB gesagt wurde, kann man vermuten, daß auch in Gruppe A derartige Agglutinine gelegentlich vorkommen. Vielleicht gehören einige der schon zitierten Befunde [z. B. von Dyke (93)] hierher.

Wie oft geringfügige Reaktionen innerhalb einer Gruppe wirklich vorkommen, kann auf Grund der vorliegenden Literatur kaum abgeschätzt werden, und in dieser Beziehung wären umfängliche Untersuchungen sehr erwünscht.

Arbeiten in dieser Richtung wurden schon von Jones und Glynn und Hübener ausgeführt. Jones und Glynn prüften die Kombinationen von Blut und Serum von 40 Individuen und fanden eine nicht geringe Zahl von abnormalen Agglutinationen. Die Reaktionen waren im allgemeinen schwach. Bei Wiederholung der Proben konnten die meisten abnormen Reaktionen nicht wieder gefunden werden und nur vier derselben (drei innerhalb Gruppe O, eine in Gruppe A) blieben konstant. Es ist möglich, daß es sich auch hier um Kälteagglutinine handelt, doch kann dies aus den Angaben nicht sicher entnommen werden.

Hübener untersuchte zahlreiche Blutproben und fand, abgesehen von einem besonderen Fall (s. S. 137), keine ausgesprochene Abweichung von der Gruppenregel, nur Fälle von schwach entwickelten Agglutinogenen oder Agglutininen. Auch Dölter (78) und Falgairolle (105) teilen mit, daß sie bei zahlreichen Untersuchungen keiner Abweichung von den Gruppenregeln begegneten.

In ihren bei Besprechung der Subgruppen von Gruppe A schon erwähnten Publikationen berichten Guthrie und seine Mitarbeiter über der Gruppenregel widersprechende Befunde. Sie diskutieren ihre Resultate ohne genügend zu berücksichtigen, daß sie die Proben bei niedriger Temperatur anstellten und die Reaktionen bei 37° nicht standhielten (131, 132, 133, 134). Es erscheint aber nicht angebracht, die Kältereaktionen und die gewöhnliche Isoagglutination zu identifizieren. Ein von Guthrie und Pessel berichtetes Resultat,

nämlich die Agglutination eines Blutes O durch ein Serum O würde auf eine scharf ausgesprochene Spezifizität hinweisen, da das betreffende Serum nur ein einzelnes Blut beeinflußte. Es ist aber unwahrscheinlich, daß ein Serum in der Kälte bei entsprechender Methodik nicht auf eine größere Zahl von Blutproben wenigstens in geringem Grade einwirken sollte. Auffallenderweise sind in den Tabellen von Guthrie und seinen Mitarbeitern nur negative und positive, keine schwachen Reaktionen verzeichnet. In der oben reproduzierten Tabelle (Nr. 4) finden sich zwei Fälle, die dem der genannten Autoren beschriebenen ähnlich sind, da ein bestimmtes Blut deutlich stärker beeinflußt wird als alle anderen. Doch sieht man, daß schwache Reaktionen auch in anderen Proben auftraten. Es ist möglich, daß der Fall von Guthrie und Pessel unter die spezifischen Wirkungen von Kälteagglutininen einzureihen ist, wie sie zuerst in Versuchen von Bialosuknia und Hirszfeld beobachtet wurden.

Hierher gehören anscheinend auch andere Beobachtungen der genannten Autoren (133, 134), nämlich Fälle, in denen nach Absorption von Seren A mit zwei Bluten AB, Agglutinine für alle untersuchten Blutproben B übrig blieben, doch ist die Möglichkeit bloß quantitativer Unterschiede in Betracht zu ziehen. Ähnliche Befunde wurden von Bunker und Meyers beschrieben.

Alle die angeführten durch Kälteagglutination bewirkten Reaktionen lassen sich, abgesehen von der Unterteilung der Gruppe A, offenbar auf Grund des vorliegenden Versuchsmaterials nicht in ein Schema einordnen und beeinflussen nicht die praktische Anwendbarkeit des Gruppenschemas [Hübener, Falgairolle (105), Schiff (345)].

Eine Reihe von atypischen Befunden wurden von Oppenheim und Voigt an etwa einem Tag alten Leichenblut erhoben, am ausgesprochensten in Gruppe AB. Der Umstand, daß es sich um Leichenblut handelt, ist für die Beurteilung der Ergebnisse in Betracht zu ziehen.

Eine Mitteilung von Thomson (395, 396, 397) lenkt die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit von Fehlbestimmungen bei Proben mit nicht ganz frischem Blut. Ein Blut O, das sich anfangs typisch verhielt, wurde nach 24stündiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur von Serum aller Gruppen, auch vom eigenen Serum agglutiniert. Wenn eine kleine Menge dieses Blutes zu anderen Blutproben zugefügt wurde, so zeigte sich bei diesen nach einiger Zeit die gleiche Erscheinung. Die Agglutination wurde durch ein absorbierbares in fast allen Seren vorhandenes Agglutinin bewirkt; sie war schwächer bei 37° als bei niedriger Temperatur. Die Annahme, daß die Erscheinung durch Bakterien bedingt ist, wurde dadurch bewiesen, daß Thomsens Schüler, Friedenreich aus dem veränderten Blut einen Bacillus isolierte, dessen Reinkultur die eigentümliche Blutveränderung hervorrief. Derselbe Effekt war auch durch Kulturfiltrate zu erzielen. Auf Grund seiner Erfahrungen empfiehlt Thomsen bei der Gruppenbestimmung nur frische Blutsuspensionen zu verwenden, und wenn das nicht möglich ist, Kontrollproben mit Serum AB anzustellen.

Thomsen weist darauf hin, daß seine Befunde frühere Beobachtungen von Hübener, Schiff und Halberstädter, und Johannsen (188) zu erklären vermögen. Diese Autoren sahen ebenfalls, daß Blut nach längerer Aufbewahrung die Eigenschaft angenommen hatte, durch Sera ohne Unterschied der Gruppen agglutiniert zu werden.

Wenn man alle die im vorhergehenden diskutierten Befunde zusammennimmt, so ergibt sich, daß die Regel der vier Blutgruppen nicht alle Phänomen beschreibt, die bei gewöhnlichen Isoagglutinationsproben zur Beobachtung kommen können. Bei den Abweichungen handelt es sich aber um Ausnahmen, die das Gruppenschema von Landsteiner im wesentlichen unberührt lassen.

Nachweis individueller Differenzen menschlichen Blutes mit Hilfe des Serums von Tieren.

Gruppenspezifische Reaktionen. Die menschlichen Faktoren A und B lassen sich nicht nur durch die im normalen menschlichen Serum vorkommenden Isoagglutinine, sondern auch durch Anwendung tierischer Seren demonstrieren [Landsteiner (220), v. Dungern und Hirszfeld (88), Brockman]. Zu diesem Zwecke ist es meistens nötig, die Heteroagglutinine durch Absorption z. B. mit Blut O zu entfernen.

Da tierisches Serum, z. B. Pferdeserum oft stärker auf Blut A, im Vergleich mit Blut anderer Gruppen, agglutinierend wirkt, wurde daran gedacht, daß sich dieser Unterschied bei der intravenösen Applikation therapeutischer Seren bemerkbar machen könnte (426), doch ließ sich diese Vermutung nicht bestätigen (40, 205).

Stark wirkende gruppenspezifische Agglutinine entstehen nach Immunisierung z. B. von Kaninchen mit Blut der Gruppen A, B und AB, wie von Landsteiner (220) und von v. Dungern und Hirszfeld (88), Hooker und Anderson u. a. gefunden wurde. Ob die Immunsera nur Agglutinine für die Spezies Mensch oder auch für die Gruppenfaktoren enthalten, hängt weitgehend von der individuellen Reaktion der zur Immunisierung benützten Kaninchen ab (Hooker und Anderson). Auch für den Nachweis der Gruppenagglutinine im Immunserum ist in der Regel die vorhergehende Absorption mit einem menschlichen Blut, z. B. der Gruppe O, das den entsprechenden Faktor nicht enthält, nötig, um die auf alle menschlichen Blute wirkenden Heteroagglutinine zu absorbieren.

Eine spezifische Reaktion auf Menschenblut A zeigen auch gewisse Immunseren, die gar nicht durch Injektion von Menschenblut hergestellt wurden. Diese überraschende Beobachtung wurde von Schiff und Adelsberger gemacht, als sie fanden, daß die von Forßman beschriebenen sog. heterogenetischen Immunseren Menschenblut A öfters intensiv agglutinieren (cf. Hesser). Solche Immunseren enstehen nach Injektion von Schafblut und Organen zahlreicher Tiere, z. B. von Pferden oder Meerschweinchen und haben die Eigenschaft Schafblut zu hämolysieren. Umgekehrt wirken auch manche gruppenspezifische, nach Injektion von Menschenblut A entstandene Immunsera, hämolytisch auf Schafblut [cf. Amzel, Halber und Hirszfeld (137)]. Mit einem auf Blut A wirkenden heterogenetischen Serum ist es möglich, unmittelbar die Diagnose der Blutgruppe A zu machen, ohne von einem bekannten Serum oder Blut auszugehen und ohne die verschiedene Häufigkeit der einzelnen Gruppen zu berücksichtigen.

Diese Tatsachen weisen auf eine chemische Verwandtschaft des Isoagglutinogens A und des in Schafblut enthaltenen sog. Forßmanschen Antigen hin. Es ergibt sich aber aus gewissen Beobachtungen von Schiff und Adelsberger u. a., daß die beiden Substanzen nicht identisch sind (cf. 7, 137, 229, 445).

Es war schon vorher von v. Dungern und Hirszfeld (88) gezeigt worden, daß eine dem Agglutinogen B ähnliche, aber damit nicht identische Substanz im Blut zahlreicher Tiere vorkommt. Dies kann dadurch nachgewiesen werden, daß solche tierische Blutarten das Agglutinin β aus normalen menschlichen Seren absorbieren, aber nicht das auf B wirkende Agglutinin tierischer normaler oder Immunseren.

Durch Tierseren nachweisbare individuelle Blutdifferenzen innerhalb der Gruppen. Obwohl bei der Einwirkung absorbierter tierischer Seren auf

Menschenblut gewöhnlich die Einteilung in vier Gruppen in Erscheinung tritt, zeigten v. Dungern und Hirszfeld (88) (vgl. 233) mit Hilfe von Tierseren, die mit dem Blut einzelner menschlicher Individuen absorbiert waren, daß daneben auch andere Unterschiede bestehen.

Die Methode eignet sich, ähnlich der schon besprochenen Kälteagglutination, nicht sehr zu einem systematischen Studium wegen der großen Zahl der notwendigen Reaktionsflüssigkeiten und der häufig geringfügigen Unterschiede in der Intensität der Reaktionen. So ergab dieses Verfahren keine sichere Aufklärung bezüglich der Existenz oder Häufigkeit bestimmter Agglutinogene, ihrer Verteilung auf die Gruppen, und darüber, inwieweit die gefundenen Differenzen als qualitative oder quantitative anzusehen sind.

Daß individuelle Unterschiede unabhängig von den Gruppen existieren, wurde neuerdings durch eine andere Methode nachgewiesen, die prägnante Resultate liefert [Landsteiner und Levine (236, 237)]. Es handelt sich um die Tatsache, daß einzelne durch Immunisierung von Kaninchen gewonnene Menschenblutimmunseren, nach Absorption der artspezifischen Agglutinine auf eine Anzahl von menschlichen Blutproben intensiv einwirken, während andere nicht beeinflußt werden. In dieser Weise ließ sich die Existenz von drei agglutinablen Faktoren demonstrieren, die bei der Mehrzahl aller Individuen vorhanden sind, und die gleichmäßig in allen vier Blutgruppen auftreten. Einer dieser Faktoren war auch mit normalen tierischen Seren nachzuweisen.

Da entsprechend der Anwesenheit oder Abwesenheit eines Faktors zwei Typen unterschieden werden können, so resultieren, wenn drei unabhängige Faktoren vorhanden sind, acht mögliche Kombinationen, von denen sechs wirklich aufgefunden wurden. Da diese in allen vier Gruppen auftreten, so folgt daraus die Existenz von 24 Typen oder in Anbetracht der zwei Subgruppen der Gruppe A und AB von 36 Typen menschlichen Blutes. Es muß hier betont werden, daß alle diese Unterschiede bei der gewöhnlichen Landsteinerschen Reaktion, d. i. bei der Agglutination von menschlichem Blut durch normales menschliches Serum nicht zum Vorschein kommen und keine Änderung der Gruppeneinteilung zur Folge haben, da in solchem Serum auf die besprochenen Agglutinogene wirkende Agglutinine nicht vorhanden sind. Diesem Umstand ist es offenbar auch zuzuschreiben, daß eine Verschiedenheit in bezug auf die eben besprochenen Agglutinogene nach allgemeiner Erfahrung bei Transfusionen keine Rolle spielt.

Bei der eben angestellten Berechnung wurden die Verschiedenheiten, die sich aus der Kälteagglutination ergeben und diejenigen, die den Beobachtungen von v. Dungern und Hirszfeld zugrunde liegen nicht in Betracht gezogen. Da es außerdem unwahrscheinlich ist, daß alle existierenden Differenzen schon aufgefunden wurden, so darf man annehmen, daß wirklich eine sehr große Anzahl individueller serologischer Blutunterschiede existiert.

Dieses Resultat steht in Übereinstimmung mit den Erfahrungen, die bei Transplantation normaler und Tumorgewebe bei Menschen und Tieren gemacht wurden, da bekanntlich ein großer Unterschied im Haften von Geweben des gleichen und anderer Individuen besteht.

Wie schon erwähnt, wurden gruppenspezifische Substanzen auch in Gewebszellen serologisch nachgewiesen. Für die Haut liegen keine solchen Befunde vor, doch wurde berichtet, daß Hauttransplantationen leichter bei Individuen gleicher

als bei solchen verschiedener Blutgruppen gelingen [Dyke (90), Shawan, Davis (65), s. a. 71, 181, 273]. Diesen Angaben wurde allerdings widersprochen und eine Reihe von Autoren sind der Ansicht, daß nur Autotransplantationen erfolgreich sind (17, 169, 274).

Ingebrigtsen fand keinen Zusammenhang zwischen dem Verhalten von Arterientransplantaten und den durch Isolyse nachweisbaren serologischen Verschiedenheiten bei Katzen.

Nach Experimenten von Sokoloff bei Kaninchen ist das Nichthaften von Transplantaten von einer Bildung von Isoantikörpern gegen die verpflanzten Gewebe begleitet.

Blutunterschiede bei Tieren. Untersuchungen über das Vorhandensein von Blutgruppen bei Tieren wurden öfters angestellt. Ausgesprochene Isoagglutininreaktionen und eine gewisse Gruppierung der Individuen nach denselben wurden bei Schafen (29, 30), Pferden (155, 156, 226, 227, 325,358), Schweinen (388, 389) und Hunden (303, 440) gefunden. Die Agglutinogene sind verschieden von den menschlichen, doch besteht in gewissen Fällen eine serologische Verwandtschaft (7, 388, 429, 430, 431). Bei den meisten anderen untersuchten Tierarten ließen sich Blutgruppen nicht feststellen, und nur gelegentlich wurden Isoagglutininreaktionen gefunden; bei anderen Tieren scheinen sie zu fehlen (z. B. bei Mäusen).

Abgesehen von Isoagglutininreaktionen konnte man individuelle Blutdifferenzen bei Tieren nach dem schon erwähnten Verfahren von Ehrlich und Morgenroth (S. 120), nämlich durch Immunisierung mit dem Blute der gleichen Spezies, demonstrieren (s. a. Todd und White, v. Dungern und Hirszfeld (86), Ottenberg und Mitarbeiter (303, 304), Hadda und Rosenthal, Przesmycki]. Auf diese Weise entstehen Isolysine, die individuelle Blute differenzieren. Derselbe Effekt läßt sich aber auch erzielen, wenn man Immunagglutinine, die von einer anderen Spezies stammen, verwendet und aus diesen durch Absorption die artspezifischen Agglutinine entfernt [Landsteiner und van der Scheer (226), Landsteiner und Miller (230)].

Die Natur der Agglutinogene.

Als Substrat der serologischen Reaktionen wurden lange Zeit ausschließlich Eiweißkörper angesehen und die Ansicht, daß andere Stoffe, besonders Lipoide, eine Rolle als Antigene spielen (Bang und Forßman; vgl. Landsteiner und v. Eisler, Much, Kurt Meyer) konnte nicht durch einwandfreie Experimente bewiesen werden. Neuerdings wurden aber, ausgehend von der Forßmanschen Substanz, Untersuchungen angestellt, die zeigen, daß andere Stoffe als Proteine, vermutlich Lipoide, zwar nicht eigentliche Antigene sind, aber den spezifisch reagierenden Anteil gewisser Antigene darstellen. Dies gilt besonders für die Antigene der Blutkörperchen[1].

Es lag nahe auch die menschlichen Gruppenagglutinogene in dieser Richtung zu untersuchen und es wurde wirklich gefunden, daß alkoholische Extrakte von Blut besonders der Gruppe A, aber auch der Gruppe B mit Immunserum (und Normalserum) unter Flockung und Komplementbindung spezifisch reagieren (79, 228, 229, 446) und bei entsprechender Versuchsanordnung (Injektion von Extrakten in Mischung mit artfremden Serum) die Bildung von

[1] Bezüglich der Literatur siehe Landsteiner (239); vgl. Sachs (333).

Immunkörpern hervorrufen [Witebsky (428, 429, 430), cf. Halber und Hirszfeld].

Auf Grund dieser Ergebnisse erscheint die Frage gerechtfertigt, ob die serologischen Differenzen von Individuen der gleichen Art wirklich, wie allgemein angenommen wurde, von der Beschaffenheit der Eiweißkörper abhängen oder nicht vielmehr auf Unterschieden nicht eiweißartiger Substanzen beruhen [Landsteiner und Levine (235)]. Für die erste Ansicht liegen bisher noch keine ganz sicheren Anhaltspunkte vor.

Brahn und Schiff fanden ebenfalls gruppenspezifische Substanzen in alkoholischen Blutextrakten, nehmen aber an, daß daneben ein zweiter gruppenspezifischer Stoff, und zwar ein Protein in den Blutkörperchen enthalten ist[1].

Im vorhergehenden wurde im Interesse einer einfachen Beschreibung, von Agglutinogenen oder agglutinablen Faktoren gesprochen. Es muß aber bemerkt werden, daß es durchaus nicht bewiesen ist, daß jeder einzelnen durch Serumreaktionen nachweisbaren Qualität tatsächlich eine besondere chemische Substanz oder auch nur eine scharf abgrenzbare chemische Gruppe entspricht (235)[2].

Über Beobachtungen, die auf eine Verwandtschaft zwischen den Agglutinogenen A, und B hinweisen, siehe 79, 170, 233.

Die Anwendung der Isoagglutininreaktion für Bluttransfusionen[3].

Die lange Geschichte der Transfusion verzeichnet wiederholte vergebliche Versuche, diese Methode therapeutisch zu benützen. Eine neue Epoche begann, als Landsteiner (219) ausdrücklich darauf hinwies, daß die von ihm gefundenen individuellen Unterschiede menschlichen Blutes eine Erklärung dafür geben, warum Transfusionen öfters gelingen, aber nicht selten schwere Reaktionen oder selbst tödlichen Ausgang zur Folge haben. In Verfolgung dieses Gedankens wurde die serologische Auswahl passender Blutspender in die Praxis eingeführt, und dadurch die Bluttransfusion zu einem häufigen und erfolgreichen therapeutischen Verfahren ausgebildet. Dieses Resultat wurde auch durch die Entwicklung der chirurgischen Methodik wesentlich gefördert.

Bezüglich der eigentlichen Transfusionsmethodik sei auf das in dieser Zeitschrift erschienene Referat von Beck (20) und die Arbeit von Breitner aus der v. Eiselsbergschen Klinik hingewiesen, für die Indikationen auf die Arbeit von Jagič.

Daß tatsächlich die zu Hämagglutination und Hämolyse führenden individuellen Blutunterschiede als die hauptsächliche Ursache für die schädlichen Folgen von Transfusionen anzusehen sind, wurde durch Beobachtungen an Menschen von Schultz und Ottenberg und Kaliski (301, 302) und durch Tierexperimente von Ottenberg in Gemeinschaft mit Kaliski, Friedman (303) und Thalheimer (304) bewiesen. Aus den Untersuchungen von Schultz ging hervor, daß Injektionen nicht agglutinierbaren Blutes ohne üble Folgen

[1] Über die chemische Untersuchung des dem Agglutinogen A wahrscheinlich verwandten Forßmanschen Antigens siehe Landsteiner und P. A. Levene (238).

[2] Siehe S. 134.

[3] Vgl. die neuen historischen Darstellungen von Beck (20) und Doan (77).

vertragen wurden, während die Verwendung agglutinablen Blutes zu schweren Erscheinungen führte, die in Kollaps, Schüttelfrost, Fieber und Hämoglobinurie bestanden. Ottenberg (300) betonte, daß es nicht dasselbe ist, ob man Blut injiziert, daß durch das Serum des Empfängers agglutiniert wird oder ob umgekehrt das Serum des Blutspenders die Blutkörperchen des Empfängers agglutiniert. Im letzteren Falle wird das wirksame Agglutinin durch die Mischung mit dem gesamten Blut des Empfängers beträchtlich verdünnt und die Agglutinine verteilen sich auf eine so große Menge von Blutkörperchen, daß gewöhnlich keine wahrnehmbare Wirkung stattfindet, während bei Transfusion agglutinablen Blutes eine große Menge von Agglutininen auf eine geringe Quantität Blut einwirkt und daher ein starker Effekt erfolgt. Demgemäß wird häufig für die Transfusion außer Blut der gleichen Gruppe auch das von menschlichem Serum nicht agglutinierbare Blut der Gruppe O ("universal donor") verwendet. Aus demselben Grunde ist es zulässig, Individuen der Gruppe AB ("universal recipient") mit Blut jeder Gruppe zu transfundieren. In gewissen Fällen ist jedoch dieses Verfahren direkt kontraindiziert. Man trifft nämlich gelegentlich auf Blut der Gruppe O mit so stark wirksamem Serum, daß trotz der geringen relativen Menge injizierten Serums Hämagglutination erfolgen kann [Levine und Mabee u. a. (45, 110, 189, 326)] und tatsächlich wurden unter solchen Umständen schwere Störungen gesehen (45, 326). (Analoges könnte sich bei der Transfusion des AB Individuen mit Blut der anderen Gruppen ereignen.) Es erscheint von vornherein plausibel, daß es im allgemeinen vorteilhafter ist, gruppengleiches Blut als Blut der Gruppe O zu benützen und diese Vermutung scheint durch klinische Beobachtungen unterstützt zu werden [Kubanyi (210), Butka, Beck, Breitner, Küttner, Kraft, Unger]. Eingehende Untersuchungen über diese nicht unwichtige Frage liegen bisher nicht vor. Eine Anzahl von Chirurgen mit reicher Erfahrung, z. B. Stetson, Janes, verwenden, wie dem Verf. bekannt ist, grundsätzlich nur Blut der gleichen Gruppen zu Transfusionen.

Für die Auswahl von Blutspendern werden zwei Methoden verwendet: erstens die Bestimmung der Blutgruppe, und zweitens die direkte gegenseitige Einwirkung des Blutes und Serums von Empfänger und Spender. Die direkte Probe ist bei Verwendung gruppenungleichen Blutes notwendig in Anbetracht des oben erörterten Vorkommens ungewöhnlich stark wirkender Agglutinine und die relativen Mengen von Serum und Blut sind mit Rücksicht darauf bei der Anstellung der Reaktion entsprechend zu bemessen; sie dient ferner als Kontrolle der Gruppenbestimmung. Die direkte Probe wurde auch wegen der allerdings sehr seltenen Fälle abnormer Agglutinine angeraten.

Man könnte daran denken, auf die Bestimmung der Blutgruppe zu verzichten und sich mit der direkten Probe zu begnügen (294 a). In manchen Fällen ist es notwendig so vorzugehen, z. B. wenn keine Testseren zur Verfügung stehen. Die Gruppenbestimmung prinzipiell zu unterlassen ist nicht ratsam, da bei der direkten Probe, wenn das Serum des Empfängers arm an Agglutininen ist, die Inkompatibilität des Blutes übersehen werden kann. Auch wird durch die Kenntnis der Gruppen die Auswahl gruppengleicher Spender sehr erleichtert, besonders wenn Spender bekannter Gruppen bereit stehen.

In äußerst dringenden Fällen wurden öfters ohne Schaden Blutspender der Gruppe O verwendet, ohne vor der Transfusion irgendwelche Proben anzustellen. Im Kriege wurde

Blut der Gruppe O in Rousscher Konservierungsflüssigkeit (Rous und Turner) für Transfusionen bereit gehalten (Robertson). In der Rousschen Lösung kann Blut lange Zeit in der Kälte brauchbar aufbewahrt werden. Die Lösung besteht aus 5 Teilen 5,4% Glucoselösung, 2 Teilen 3,8% Natriumcitratlösung; zu 7 Teilen dieser Lösung werden 3 Teile Blut zugefügt.

Die Vermeidung des Blutes kranker Individuen ist selbstverständlich, doch sei auf Möglichkeit der Übertragung von Malaria und allergischer Erkrankungen hingewiesen (24, 34, 43, 106, 258, 267, 322, 387, 409). In Amerika und England bestehen Organisationen um berufsmäßige Blutspender in Evidenz zu halten. Zur Kontrolle werden regelmäßig Blutzählungen und Hämoglobinbestimmungen sowie die Wassermannsche Reaktion ausgeführt.

Methoden zur Auswahl der Blutspender[1]. 1. Gruppenbestimmung. Für die Bestimmung der Blutgruppe geht man zweckmäßig von bekannten Seren A und B aus, die im Laboratorium vorrätig gehalten werden und auch käuflich zu beziehen sind. Die Seren werden am besten im Eiskasten aufbewahrt und halten sich auf diese Weise gewöhnlich monatelang. Als Konservierungsmittel können Antiseptica, z. B. Chloroform, Trikresol, Phenol, verwendet werden. Trockenseren (118, 143, 334) sind kaum empfehlenswert (Karsner und Koekert). Die Hauptsache ist es, sich davor zu überzeugen, daß die Seren stark wirksam sind, d. h. intensiv agglutinieren und auch mit relativ unempfindlichen Blutkörperchen reagieren. Die Nichtberücksichtigung dieses Umstandes hat zu Unglücksfällen geführt (s. Forßman und Fogelgren).

Es kann empfohlen werden, die Proben in kleinen Reagensgläsern (Weite 7 mm) bei gewöhnlicher Zimmertemperatur (ungefähr 20° C) anzustellen und z. B. je einen Tropfen Serum, Kochsalzlösung und 2,5% Blutaufschwemmung zu mischen. Für gewöhnliche Zwecke ist Waschen des Blutes nicht erforderlich. Die Proben werden untersucht, indem mit einem dünnen Glasstäbchen ein kleiner Tropfen auf einen Objektträger gebracht und bei schwacher Vergrößerung ohne Deckglas mikroskopiert wird. Die Reaktion ist in der Regel nach einigen, spätestens nach 15 Minuten deutlich ausgesprochen. In zweifelhaften Fällen mag die Zeit der Einwirkung auf eine Stunde ausgedehnt werden. Zur Sicherheit ist es ratsam, bekannte Blutkörperchen der Gruppen A und B in den Versuch einzubeziehen. Die Diagnose der Gruppe ergibt sich aus dem Resultat von je einer Probe mit Serum A und Serum B entsprechend Tabelle 2. Wenn Hämolyse stattfindet, hat sie dieselbe Bedeutung wie Agglutination. Wiederholung der Probe mit inaktiviertem Serum wird Agglutination zeigen.

Eine Bestätigung der Gruppenbestimmung durch Prüfung des Serums mit bekannten Blutzellen A und B erhöht die Sicherheit, ist aber wohl von zweifelhaften Fällen abgesehen, entbehrlich.

Die geschilderte Technik ist sehr verläßlich und eignet sich besonders für Reihenuntersuchungen. Andererseits empfehlen viele Autoren, die Probe auf dem Objektträger anzustellen. Zu diesem Zweck wird zu je einem Tropfen Serum A und B 5% Blutaufschwemmung zugefügt und durch Neigen des Objektträgers das Eintreten der Reaktion befördert. Wenn Verdacht auf Pseudoagglutination besteht, ist es zweckmäßig, die Mischung durch Zusatz von einem Tropfen Kochsalzlösung zu verdünnen (s. S. 128). Häufig begnügt man sich bei dieser Probe mit makroskopischer Betrachtung, doch ist schwache Vergrößerung wohl vorzuziehen.

2. Die direkte Probe. Die eben beschriebene Technik ist auch für die direkte Probe, d. i. die gegenseitige Einwirkung von Spender und Empfängerblut empfehlenswert. Manchmal ist es aber wünschenswert, eine Methode zu benützen, bei der die Abtrennung des Serums nicht erforderlich ist. Als solche sei die von Coca angegebene Probe erwähnt, die einfach in der Ausführung ist, und nicht nur auf die Agglutinine des Empfängerserums, wenn Blut ungleicher Gruppen verwendet wird, sondern auch auf die Stärke der Agglutinine im Spenderserum Rücksicht nimmt.

Drei oder vier Tropfen des Empfänger- und Spenderblutes werden in zwei Proberöhrchen defibriniert. In eine Zählpipette für Leukocyten wird Kochsalzlösung bis zum 0,5 Teilstrich aufgezogen und dann das Blut des Empfängers, bis die Flüssigkeit die Marke 1,0

[1] Bezüglich der Einzelheiten der Technik und der verschiedenen vorgeschlagenen Methoden sei auf die wertvolle Schrift von Schiff (345) nachdrücklich hingewiesen.

erreicht. Diese 50%ige Blutaufschwemmung wird auf einem Objektträger ausgeblasen und gründlich gemischt. Die Pipette wird mit Kochsalzlösung gewaschen und wie eben beschrieben, eine gleiche Menge 50%iger Aufschwemmung des Spenderblutes auf das andere Ende des Objektträgers gebracht. Zwei Teilstriche dieses Blutes werden zu den zehn Teilen des Empfängerblutes gebracht und unter Vermeidung von Luftblasen mit diesem gründlich gemischt. Die Mischung wird mit einem Deckglas bedeckt und mikroskopisch mit schwacher Vergrößerung untersucht. Beobachtungsdauer 15 Minuten.

Wenn die direkte Probe mit dem Ergebnis der Gruppenbestimmung nicht übereinstimmt, so kann das auf Pseudo- oder Autoagglutination beruhen. Es besteht kein Anhaltspunkt dafür, daß diese Erscheinungen eine Kontraindikation gegen die Transfusion bedeuten. Pseudoagglutination kann daran erkannt werden, daß die Reaktion auf mäßige Verdünnung mit Kochsalzlösung verschwindet. Die Autoagglutination wird durch Erwärmen auf 37° aufgehoben und durch Kühlen verstärkt. In beiden Fällen wird die Reaktion auch mit dem eigenen Blut zu beobachten sein (cf. 215).

Im allgemeinen ist zu bemerken, daß die Isoagglutinationsproben leicht auszuführen sind; trotzdem sollten aber angesichts der Bedeutung der Probe nur Befunde erfahrener Untersucher praktisch verwertet werden.

Ohne vorhergehende Agglutininreaktion ist der sog. biologische Versuch, das ist die probeweise Transfusion kleiner Mengen, nicht zu verwenden, schon da selbst die Einführung kleiner Quantitäten z. B. von 10 ccm, inkompatiblen Blutes zu gefährlichen Folgen führen kann (vgl. Nather). Es kann aber nützlich sein, zur Vorsicht diese von Oehlecker[1] empfohlene Probe neben der Agglutinationreaktion anzustellen.

Die Verwendung des Blutes nahe Verwandter (z. B. Mutter und Kind) ohne vorhergehende Agglutininprobe (s. z. B. Bürger) ist mit Rücksicht auf die oft vorkommende Gruppenverschiedenheit solcher Personen ungerechtfertigt (139). Auch für die Unterlassung der Serumreaktion bei intraperitonealer Transfusion besteht kein zureichender Grund (366).

Die Annahme von Warnowsky, daß gewisse Tierblute dem menschlichen Blut sehr ähnlich seien, weil bei der gegenseitigen Einwirkung keine Agglutination eintritt, beruht auf einer vollständig irrigen Voraussetzung. Das Stattfinden oder Ausbleiben solcher Agglutinationen ist nur davon abhängig, ob in den betreffenden Seren die entsprechenden Agglutinine vorhanden sind und beweist nicht das geringste für eine „Blutverwandtschaft".

Störungen infolge von Transfusionen. Durch Transfusionen verursachte Reaktionen können mit der Technik des Eingriffes zusammenhängen. So wird z. B. vielfach die Verwendung von Citratblut als Ursache von Transfusionsreaktionen angesehen. Dieser Gegenstand sowie die Erscheinungen, die durch extravaskuläre Blutveränderung bedingt sind und demnach auch auf Injektionen extravasierten eigenen Blutes oder eigenen Citratblutes (394) folgen können, werden in der Literatur ausführlich diskutiert [Beck (20)].

Die Mitteilungen über gefährliche Unfälle nach Injektionen gruppengleichen Blutes (48, 149, 207, 278) sind mit einer gewissen Vorsicht zu beurteilen, wie auch eine neue Mitteilung von Forßman und Fogelgren zeigt. Bei sorgfältig ausgeführter serologischer Vorprobe und einwandfreier chirurgischer Technik läßt sich die Zahl der Transfusionsreaktionen weitgehend reduzieren. Dies wird durch die statistischen Berichte z. B. von Beck (21) und der Mayo-Klinik (Hunt, de Pemberton) in Rochester und Breitner aus der Klinik Eiselsberg belegt.

Beck führte 950 Transfusionen aus, ohne schweren Zufällen zu begegnen. De Pemberton gibt eine Übersicht von etwa 1000 Transfusionen, wobei in

[1] Oehlecker, J.: Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 895.

12 Fällen schwere Folgeerscheinungen auftraten; in 9 von diesen konnte die Serumreaktion wiederholt werden und deckte Fehler bei der Gruppenbestimmung auf.

Nach Beck sind leichte Reaktionen (Schüttelfrost, Urticaria, Fieber), die auch bei einwandfreier ausgeführter Serumreaktion vorkommen, zum großen Teil auf die Technik der Transfusion zu beziehen. „Sie sind jedoch vollkommen harmlos und recht selten und geringfügig, um so schwächer je weniger das Blut Zeit und Gelegenheit hat, sich zu verändern" [Beck (20)].

Über die Natur der nach Ausschluß von Fehlern der Serumprobe und der chirurgischen Methodik noch übrig bleibenden Transfusionsschäden besteht keine Sicherheit (s. 329). Zur Erklärung der leichteren Schädigungen wurden individuelle Verschiedenheiten der Eiweißkörper des Plasmas, der Leukocyten und individuelle Differenzen der Blutkörperchen, die sich nicht durch Isoagglutination verraten, aber doch eine Blutzerstörung bedingen [Jervell (186)] in Betracht gezogen (s. Hooker und Anderson). Die Frage der individuellen Unterschiede der Eiweißkörper ist nicht aufgeklärt. Es fehlen auch Untersuchungen darüber, ob die bei Proben mit Kaninchenpräcipitinen gesehenen Unterschiede menschlicher Seren (97, 242, 252, 321, 418) mit den Schiffschen gruppenspezifischen Präcipitationen (338) in Beziehung stehen[1].

Was die Leukocyten anbelangt, so wurde von Doan (76) angegeben, daß sich individuelle Differenzen derselben durch Einwirkung von menschlichem Serum auf die Leukocyten mit supravitaler Färbung nachweisen lassen, Unterschiede, die nicht der Gruppeneinteilung entsprechen. Doan ist geneigt, gewisse Transfusionsreaktionen auf diese Verhältnisse zu beziehen. Über diese Frage sind weitere Studien erwünscht.

Ob die individuellen Verschiedenheiten der roten Blutkörperchen innerhalb der Gruppen, wie z. B. die durch Kältereaktionen nachweisbaren, einen Einfluß auf den Verlauf von Transfusionen haben, ist schwer zu entscheiden. Unger spricht sich bezüglich der von ihm beobachteten "minor reactions" in positivem Sinne aus und bezieht leichtere Zufälle nach Transfusionen auf solche Blutdifferenzen. Guthrie und seine Mitarbeiter vertreten eine ähnliche Anschauung und ziehen den Schluß, daß auch die Kältereaktion bei der Auswahl von Blutspendern zur Anwendung gebracht werden sollte. Der Umstand, daß die Reaktionen bei Körpertemperatur nicht stattfinden, scheint eher gegen diese Ansicht zu sprechen. Solange ein sicherer Beweis für den vermuteten Zusammenhang durch klinische Beobachtungen nicht vorliegt, wird die Anwendung dieses, die Serumsprobe komplizierenden Verfahrens kaum Eingang in die Praxis finden. Daß ganz allgemein keine vollständige Übereinstimmung zwischen dem Blute des Empfängers und Spenders besteht, ergibt sich übrigens aus den oben besprochenen (S. 139) Tatsachen.

Dieser Umstand ist möglicherweise von Bedeutung für die Vorgänge bei wiederholten Transfusionen. Da bei Tieren nach Injektionen speziesgleichen aber individuumfremden Blutes die Bildung von Isoantikörpern festgestellt wurde (s. S. 140), so könnte man die Möglichkeit eines solchen Prozesses auch bei Menschen annehmen. Eine systematische Untersuchung dieser Frage steht noch aus, doch liegen Mitteilungen darüber vor, daß bei wiederholten Transfusionen Blut, das der Gruppenzugehörigkeit zufolge entsprechend gewählt

[1] Über Isopräcipitinreaktionen nach Injektion von menschlichem Serum s. Marie.

war, schwere Störungen hervorrief (33, 35, 81, 178, 254, 262, 276, 289, 371, 387, 417, 434). Andere Autoren haben hingegen nichts über solche Vorkommnisse zu berichten (20, 105).

In einigen Fällen wurden nach wiederholten Transfusionen anscheinend abnorme Isoagglutinine gefunden (417), doch sind die Mitteilungen zu unvollständig, um ein klares Urteil zu ermöglichen. Andererseits ließ in einigen Fällen, wo nach wiederholten Transfusionen Störungen auftraten, die Isoagglutininprobe keine abnormen Verhältnisse erkennen (Minot und Lee, Sydenstricker, Mason und Rivers) und es ist vielleicht möglich, daß andere Umstände, als eine durch Immunisierung erfolgte Bildung von Antikörpern gegen Erythrocyten den Störungen bei wiederholten Transfusionen zugrunde liegt (289, 360).

Wahrscheinlich kommt es auch vor, daß ein der Gruppe nach nicht geeignetes Blut bei der ersten Transfusion vertragen wird, weil das Empfängerserum arm an Antikörpern ist, daß aber deren Titer durch die Blutinjektionen gesteigert wird und folgende Transfusionen desselben Blutes Symptome hervorrufen (14, 282, 377, 393).

Auf jeden Fall ist es notwendig, bei wiederholten Transfusionen auch mit dem gleichen Blute jedesmal die Serumprobe wieder anzustellen (260, 268 u. a.).

Für den Erfolg der Transfusionen ist es von Bedeutung, wie lange die injizierten Blutkörperchen in der Zirkulation verbleiben. Es ist bekannt, daß agglutinables Blut rasch extra- oder intracellulär zerstört wird und aus dem Kreislauf verschwindet [Hopkins, Ottenberg (300), Jervell (186)]. Die Frage, wie lange nicht durch das Serum des Empfängers agglutinierbares Blut erhalten bleibt, wurde in einer bemerkenswerten Untersuchung von Ashby (11, 12) behandelt. Sie transfundierte Patienten der Gruppe A mit Blut O und bestimmte die Zahl der inagglutinablen O Blutkörperchen im Blute des Empfängers zu verschiedenen Zeiten. Auf diese Weise konnte das transfundierte Blut nach 30—100 Tagen im Kreislauf aufgefunden werden. Dieses Resultat wurde von einigen Autoren bestätigt (120, cf. 186, 319, 405, 416, 425; s. Gamna). Mit derselben Methodik fand Jervell (186), daß inkompatibles Blut schon nach kurzer Zeit nicht mehr nachzuweisen ist. Für die Frage, ob gruppengleiches Blut länger erhalten bleibt als gruppenverschiedenes Blut O, ist diese Versuchsanordnung in ihrer jetzigen Form nicht verwendbar.

Anthropologische Untersuchungen über Blutgruppen[1].

Schon in den ersten Arbeiten über Isoagglutination zeigte es sich, daß die einzelnen Blutgruppen ungleich häufig sind. Eine Untersuchung über die perzentuelle Häufigkeit der Gruppen bei verschiedenen Völkern stellten zuerst L. und H. Hirszfeld an. Sie fanden ausgeprägte Unterschiede zwischen den einzelnen Volksstämmen und kamen dazu, drei Haupttypen zu unterscheiden, nämlich Rassen mit Vorwiegen des Agglutinogens A (Westeuropäer), andere mit hoher Frequenz von B (asiatisch-afrikanische Völker) und einen intermediären Typus (Osteuropäer). Sie benützten zur Beschreibung ihrer Befunde den sog. „biochemischen Rassenindex", das ist das Verhältnis der Frequenzen der Agglutinogene A und B.

[1] Ausführliche Besprechungen dieses Gegenstandes und Literaturangaben sind bei Hirszfeld (163), Snyder (372) und Streng und Ryti (385) zu finden.

So zeigen die europäischen Völker einen Index von 4,5—2,5; diese Zahl vermindert sich bei den Mittelmeervölkern und Osteuropäern auf etwa 2 und ist bei asiatisch-afrikanischen Stämmen geringer als 1. Auf Grund der geographischen Verteilung des Index nahmen die genannten Autoren an, daß die ursprünglichen Wohnsitze der Völker mit vorwiegendem A im Westen und der mit B im Osten sich befanden und daß der gegenwärtige Zustand durch eine Vermischung dieser Rassen zustande kam.

Nach Oppenheim und Voigt ist bei Deutschen die Wirkung des Agglutinin α auf Blut A im Durchschnitt stärker als die von β auf B, während bei Chinesen das umgekehrte zutrifft. Dies beziehen die Autoren auf das Verhältnis von homo- und heterozygoten Individuen (cf. Schiff und Mendlowicz).

Eine wichtige Untersuchung wurde von Verzar und Weszeczky ausgeführt, die zeigten, daß die in Ungarn lebenden Rassen, nämlich Magyaren, Deutsche und Zigeuner, die charakteristische Gruppenhäufigkeit trotz Jahrhunderte langen Zusammenlebens in der gleichen Gegend unverändert beibehielten.

Ein ganz ungewöhnliches Häufigkeitsverhältnis der Gruppen fanden Coca und Deibert bei nordamerikanischen Indianern, nämlich ein sehr starkes Vorwiegen der Gruppe O, besonders bei den mutmaßlich reinrassigen Individuen. Das gelegentliche Vorkommen der Agglutinogene A und B führen die Autoren auf Beimischungen weißen Blutes zurück. Diese Befunde wurden durch die sorgfältigen Beobachtungen von Snyder (372) und Nigg bestätigt und ganz ähnliche Verhältnisse fanden Heinbecker und Pauli bei Eskimos[1]. Ein anderer Fall, in dem die Gruppenverteilung von der der meisten anderen Völker weit abweicht, wurde von Cleland beschrieben, der fand, daß die australischen Eingeborenen zu 45% der Gruppe O und zu 55% zur Gruppe A angehören. Völker mit auffallend niedrigen Zahlen für O wurden von Kirihara und Haku, Ninomya und Grove untersucht, nämlich Koreaner und Ainus.

Auf Grund dieser und anderer Befunde ist es durchaus gerechtfertigt, wenn Ottenberg (310) empfiehlt, bei der Diskussion der ethnographischen Gruppenfrequenzen nicht nur auf die Häufigkeit der Faktoren A und B, sondern auch auf die Frequenz von O Gewicht zu legen (vgl. Bernstein). So unterscheidet Ottenberg sechs, Snyder (372) sieben Haupttypen.

Zu einer übersichtlichen Darstellung der Zahlenverhältnisse von O, A und B verwendet Streng in seiner ausgezeichneten Abhandlung ein trilineäres Koordinatensystem.

Nach dem Gesagten und sehr zahlreichen hier nicht erwähnten Arbeiten kann es nicht bezweifelt werden, daß die von L. und H. Hirszfeld inaugurierte anthropologische Verwendung der Blutgruppenuntersuchung schon interessante Resultate ergeben hat. Wie weit diese Ergebnisse zur Aufklärung konkreter ethnologischer Fragen beitragen, muß wohl der Beurteilung der anthropologischen Fachkreise überlassen bleiben.

Es darf nicht übersehen werden, daß in mehreren Fällen verwandte Volksstämme nach der serologischen Methode starke Verschiedenheiten aufweisen und andererseits fernstehende Rassen ähnliche Gruppenverteilungen zeigen können [Schütz und Wöhlich (356), Lanner, Grove, Kruse]. (Bei einigen dieser Angaben sind die Statistiken allerdings zu klein um Schlüsse zu ziehen) (cf. 323a).

[1] S. dagegen die eben erschienene Arbeit von E. Bay-Schmith (447).

Immerhin darf man annehmen, daß das Studium der serologischen Bluteigenschaften als Ergänzung der viel umfassenderen morphologischen Untersuchungsmethoden von Nutzen sein wird. Es würde zum Ausbau dieses Gebietes

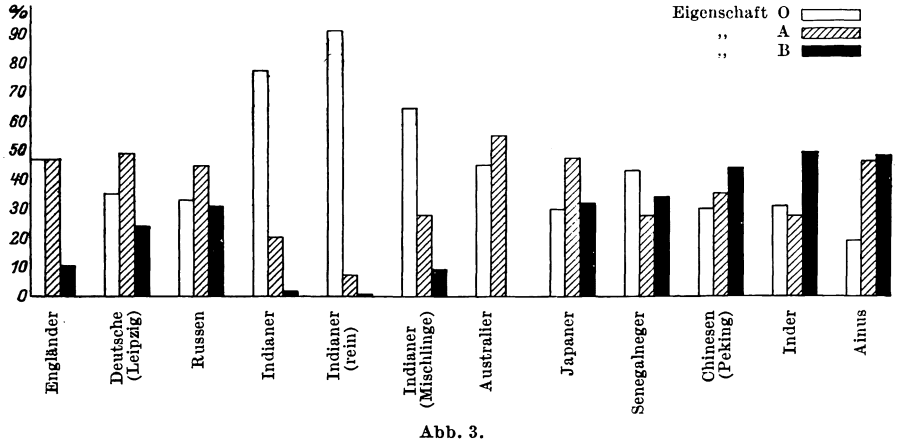


Abb. 3.

beitragen, wenn es sich als möglich herausstellt, andere als die Gruppenmerkmale O, A und B heranzuziehen. So hat es sich schon gezeigt, daß auch die mit Immunseren nachweisbaren Differenzen bei Weißen und amerikanischen

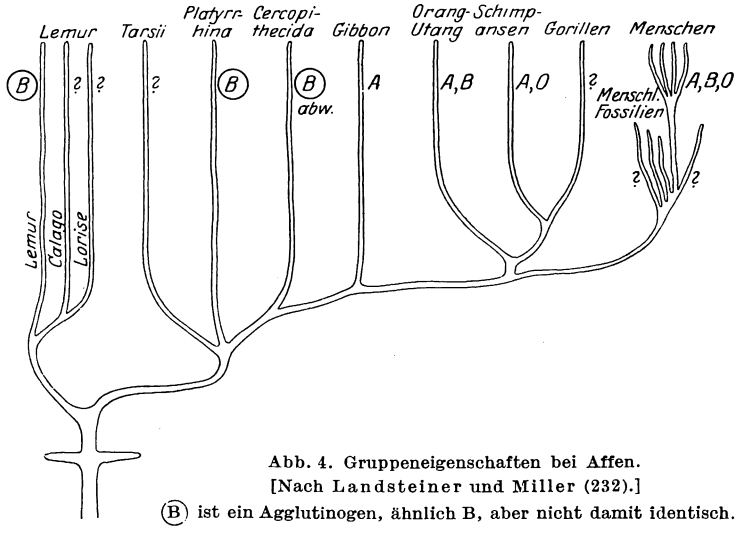


Abb. 4. Gruppeneigenschaften bei Affen.
[Nach Landsteiner und Miller (232).]
(B) ist ein Agglutinogen, ähnlich B, aber nicht damit identisch.

Negern perzentuelle Unterschiede aufweisen [Landsteiner und Levine (236, 237)].

In dem Schema (Abb. 3) sind einige charakteristische Fälle von Blutgruppenverteilung verzeichnet.

Die ethnographischen Resultate haben dazu veranlaßt, Spekulationen über den Ursprung der Blutgruppen des Menschen anzustellen [L. und H. Hirszfeld, Bernstein,

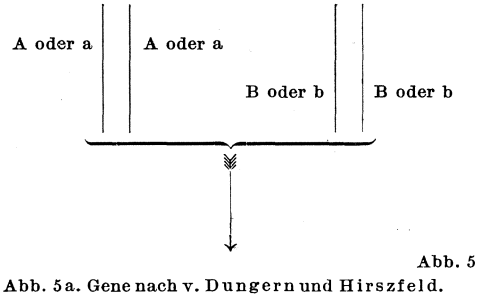
cf. Snyder (372, 374)]. Die Ansicht, daß die Agglutinogene A und B durch Mutation[1] aus einer primären menschlichen O-Rasse entstanden sind, ist nicht sehr wahrscheinlich, da Agglutinogene, die mit den bisher angewendeten Methoden von den menschlichen Agglutinogenen A und B nicht unterschieden werden können, regelmäßig bei anthropoiden Affen vorkommen [Landsteiner und Miller (231), vgl. v. Dungern und Hirszfeld (88)]. Bei Orang-Utans finden sich alle vier Blutgruppen, während bei Schimpansen nur die Gruppen A und O nachgewiesen wurden. Bei niederen Affen sind mit A und B identische Agglutinogene nicht vorhanden, wohl aber bei Affen der neuen Welt regelmäßig ein B verwandter Faktor (231). Das Diagramm (Abb. 4) stellt das Vorkommen der Agglutinogene bei Primaten dar.

Die Heredität der Blutgruppenmerkmale[2].

Die Vererbung der Blutgruppeneigenschaften wurde von v. Dungern und Hirszfeld (87) studiert[3], nachdem sie schon vorher ähnliche Untersuchungen bei Hunden angestellt hatten (86). Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Agglutinogene A und B nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden. Sie verhalten sich wie unabhängige Mendelfaktoren, und zwar so, daß die Eigenschaft A über nicht-A und B über nicht-B dominant ist. Demgemäß können die Agglutinogene A oder B bei Kindern nur dann vorkommen, wenn sie bei einem der Eltern vorhanden sind. Die bedeutungsvollen Resultate von v. Dungern und Hirszfeld wurden von zahlreichen Autoren, besonders von Ottenberg bestätigt (306, 307, 308).

Hirszfeld (164, 165) stellte das vorhandene Material neuerdings zusammen. Es geht daraus hervor, daß unter 5513 Kindern nur 27 mal eine Abweichung von der Regel von v. Dungern und Hirszfeld vorkam, eine in Anbetracht der möglichen Fehler bei der Gruppenbestimmung und illegitimer Abstammung sehr geringe Zahl.

Neuerdings hat Bernstein [cf. Furuhata und Mitarbeiter (114, 115)] eine andere Theorie entwickelt auf Grund von Berechnungen, die von den Häufigkeitszahlen der Gruppen in bestimmten Populationen ausgehen. Er nimmt an, daß, nicht wie die Ansicht von v. Dungern und Hirszfeld es voraussetzt, zwei Paare von Allelomorphen in zwei Chromosomenpaaren der Vererbung zugrunde liegen, sondern multiple (drei) Allelomorphe, A, B und R, in einem Chromosomenpaar, entsprechend dem folgenden Schema; A und B sind dominant über R.



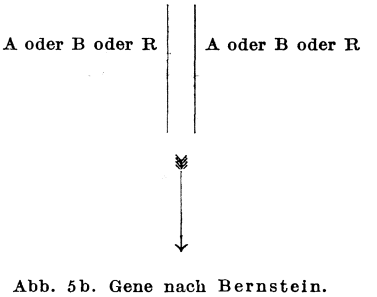


Abb. 5.

Abb. 5a. Gene nach v. Dungern und Hirszfeld. Abb. 5b. Gene nach Bernstein.
[Modif. nach Thomsen (401).]

[1] Eine bemerkenswerte Mutation eines Antigens wurde beim Schaf von Mutermilch beschrieben.

[2] Vgl. die ausführliche Übersicht von Hirszfeld (163).

[3] Siehe die Mitteilung von Epstein und Ottenberg (1908).

Die Genotypen, die den beiden Theorien entsprechen, sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6.

Phänotypus (Gruppe)	Genotypus nach v. Dungern und Hirszfeld				Genotypus nach Bernstein	
O	aabb	—	—	—	RR	—
A	AAbb	Aabb	—	—	AA	AR
B	aaBB	aaBb	—	—	BB	BR
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb	AB	—

In den meisten Fällen ergibt sich nach beiden Hypothesen kein Unterschied der zu erwartenden Gruppenmerkmale der Nachkommenschaft; eine Verschiedenheit besteht nur in den Ehen, in denen einer der Eltern oder beide der Gruppe AB zugehören (Tabelle 7). Die Art der Vererbung ist an dem Beispiele der vier verschiedenen möglichen Ehen von Eltern der Gruppe O und AB in Tabelle 8 demonstriert.

Tabelle 7.

Nach Hirszfeld (163).

Ehen (Gruppe der Eltern)	Gruppe der Nachkommen	
	nach v. Dungern u. Hirszfeld	nach Bernstein
O × O	O	O
O × A	O, A	O, A
O × B	O, B	O, B
A × A	O, A	O, A
B × B	O, B	O, B
A × B	O, A, B, AB	O, A, B, AB
O × AB	O, A, B, AB	A, B
A × AB	O, A, B, AB	A, B, AB
B × AB	O, A, B, AB	A, B, AB
AB × AB	O, A, B, AB	A, B, AB

Tabelle 8.

Ehen AB × O nach v. Dungern und Hirszfeld.

Genotypus der Eltern	Gameten	Genotypus der Kinder	Phänotypus, Gruppe der Kinder	% erwartet
AaBb × aabb	AB, ab	AaBb	AB	25%
	Ab, ab	Aabb	A	25%
	aB, ab	aaBb	B	25%
	ab, ab	aabb	O	25%
AABb × aabb	AB, ab	AaBb	AB	50%
	Ab, ab	Aabb	A	50%
AaBB × aabb	AB, ab	AaBb	AB	50%
	aB, ab	aaBb	B	50%
AABB × aabb	AB, ab	AaBb	AB	100%

Ehen AB × O nach Bernstein.

Genotypus der Eltern	Gameten	Genotypus der Kinder	Phänotypus, Gruppe der Kinder	% erwartet
AB × RR	A, R B, R	AR BR	A B	50% 50%

Es können also nach der Bernsteinschen Theorie in AB-Ehen keine Kinder der Gruppe O vorkommen und in Ehen O × AB auch keine AB-Kinder. Die Entscheidung, welche der beiden Theorien zutrifft, ist demnach von der Statistik der Ehen mit AB-Eltern abhängig. Diese Frage wurde kürzlich sehr eingehend von Streng und Ryti, Hirszfeld, Schiff (347), Thomsen (398, 399, 400), Snyder und Preger diskutiert. Schiff stellte einen interessanten Vergleich der älteren und neueren Literaturberichte an. Die Zahlen der älteren Literatur ergeben keinen sicheren Beweis für oder gegen eine der beiden Theorien, da eine nicht geringe Zahl von Fällen teils mit der einen, teils mit den anderen Anschauung unvereinbar ist. Die neuen Beobachtungen sprechen aber nach Schiff und Preger eindeutig für die Richtigkeit der Bernsteinschen Theorie, auch weil die Zahl von A und B-Kindern besser mit der neuen Auffassung übereinstimmen. Zu dem gleichen Schlusse kommen Streng und Ryti. Ein sehr wichtiger Beitrag zu der Frage stammt von Thomsen (400). Es gelang ihm nicht weniger als 183 Kinder von AB-Ehen zu sammeln. Unter allen diesen fand sich in Übereinstimmung mit der Bernsteinschen Theorie nicht ein einziges Kind der Gruppe O und nur ein Kind von Gruppe AB, doch war in diesem Falle die Paternität zweifelhaft.

Hirszfeld nimmt dagegen auf Grund der verschiedenen Zahlenverhältnisse in den Ehen, wo entweder der Vater oder die Mutter der Gruppe AB zugehört, an, daß in diesen Fällen möglicherweise Abweichungen von dem normalen Vererbungsgang, z. B. die Wirkungen letaler Faktoren (s. S. 125), eine Rolle spielen und daß sich daraus die bessere Übereinstimmung mit der Bernsteinschen Theorie erklären läßt.

Dem von Bernstein in Gruppe O angenommenen genetischen Faktor R entspricht keine durch Isoagglutination nachweisbare Bluteigenschaft, was natürlich keinen Einwand bedeutet. Schiff (346) vermutet, daß ein von ihm durch Anwendung absorbierter tierischer Normalsera in Gruppe O gefundenes Agglutinogen vielleicht das serologische Äquivalent des Faktors R von Bernstein darstellt (cf. 431).

Der Umstand, daß eineiige Zwillinge dieselbe genetische Zusammensetzung haben und daher der gleichen Blutgruppe angehören müssen, ermöglicht es, die Blutgruppenbestimmung zur Diagnose solcher Zwillinge heranzuziehen (47, cf. 336, 422). Die Benützung dieser Methode wurde auch zur Entscheidung der Frage der Superfekundation in Erwägung gezogen (15, 126).

Das Studium eines der mit Immunserum demonstrierbaren agglutinablen Faktoren (s. S. 139) ergab Resultate, die mit der Annahme, daß dieses Agglutinogen als dominanter Mendelfaktor vererbt wird, in Übereinstimmung stehen [Landsteiner und Levine (236, 237)]. Auch für die erbliche Bedingtheit der Subgruppen von A ergaben sich Anhaltspunkte.

Eine Frage von sehr großem Interesse und möglicherweise weittragenden Konsequenzen ist die nach der möglichen genetischen Koppelung der Blutgruppen-

faktoren mit anderen Eigenschaften. Diese Richtung wurde von L. und H. Hirszfeld und Brokman inauguriert. Sie erhielten bei der Prüfung der Schickreaktion und der Blutgruppen bei 50 Familien und 105 Kindern die folgenden Ergebnisse. Schickempfindliche Eltern haben fast immer empfindliche Kinder, unempfindliche meistens unempfindliche Kinder, aber auch empfindliche. Wenn die Eltern verschiedenen Gruppen angehörten und in bezug auf die Schickreaktion verschieden waren, so waren die Kinder mit der Gruppe der empfindlichen Eltern immer empfindlich, die mit der Gruppe des unempfindlichen meistens unempfindlich. Den theoretischen Erwägungen, die die Autoren an ihre bemerkenswerten Befunde anschließen, nämlich die Erklärung durch Koppelung zwischen den Genen für die Gruppenfaktoren und für die Diphtherieempfindlichkeit wird von Snyder (373), Thomsen (401) und Baur, Fischer und Lenz (S. 317) widersprochen [cf. Hirszfeld (165)]. Levine fand keinen Zusammenhang zwischen der Vererbung der Blutgruppen und allergischer Zustände. Eine analoge Untersuchung für Hämophilie führte Kubanyi (211, 212) aus, ohne zu eindeutigen Resultaten zu gelangen (s. a. Moritsch). (Über Kropfvererbung siehe Fürst.)

Forensische Anwendung der Blutgruppenuntersuchung.

Daß die Existenz individueller Blutdifferenzen die Möglichkeit gibt, in forensischen Fällen den Nachweis zu führen, daß ein Blutfleck nicht von dem Blute eines bestimmten Individuums herrührt, wurde von Landsteiner (1901) angegeben, und Landsteiner und Richter wiesen die praktische Ausführbarkeit dieses Vorschlages nach. Die von ihnen verwendete Methode bestand darin, das fragliche Material in Kochsalzlösung aufzulösen und in der Lösung enthaltene Agglutinine durch Zufügung von Blut A respektive B zu demonstrieren. Diese Methode wird auch gegenwärtig gewöhnlich benützt. Zur Kontrolle dient eine Probe mit Blut O zum Ausschluß von tierischen Heteroagglutininen [Marx und Ehrenrooth (s. a. 185)] und die Reaktion mit einem Präcipitin für Menschenserum zum Nachweis, daß Menschenblut vorliegt.

Die letztere Probe ist wichtiger, da unter Umständen eine gruppenspezifische Agglutination auch durch Tierserum hervorgebracht werden konnte.

Neben dem genannten Verfahren kann auch die Bindung von Isoagglutininen durch die im Fleck enthaltenden Blutkörperchen zum Nachweis der Agglutinogene angewendet werden (Schütze, Siracusa). Um die Ausarbeitung der Technik dieser Proben und ihren praktischen Gebrauch hat sich besonders Lattes (247, 249, Schiff 347, s. Straßmann) verdient gemacht.

Eine zweite Anwendung der Isoagglutininreaktion für forensische Zwecke beruht auf den Vererbungsregeln von v. Dungern und Hirszfeld. Diesen zufolge kann man bei Kindern mit der Bluteigenschaft A respektive B, wenn diese bei der Mutter nicht vorhanden sind, die Paternität dann ausschließen, wenn das Blut des fraglichen Vaters das betreffende Agglutinogen nicht besitzt [Ottenberg (307, 308), Dyke (90), Jervell (184), Straßmann, Werkgartner u. a.].

Wenn weitere Erfahrungen die Bernsteinsche Theorie voll bestätigen, wird die Ausschließung der Paternität auch in gewissen Fällen, wenn AB-Eltern in Frage kommen, gelingen.

Es ist hier nicht der Platz auf die Technik, die Vermeidung der Fehlerquellen, den Anwendungsbereich und die tatsächlich erzielten praktischen Resultate der forensischen Isoagglutininreaktion im einzelnen einzugehen. Diesbezüglich sei auf die Schriften von Schiff (345, 347), Lattes (247, 249), Snyder (374) und Popoff verwiesen.

Die Möglichkeit einer Erweiterung der forensischen individuellen Blutdiagnose ergibt sich aus den Untersuchungen über Blutdifferenzen innerhalb der Gruppen (236, 237).

III. Die Dextrokardie.

Klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen über ihre verschiedenen Typen[1].

Von

Moritz Mandelstamm und **Samuel Reinberg**-Leningrad.

Mit 27 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

Literatur 154
1. Einleitung 157
2. Definition 158
3. Dextrokardie bei Situs inversus totalis 160
4. Angeborene isolierte Dextrokardien 172
5. Erworbene Dextrokardie 189
6. Differentialdiagnose 195
7. Entstehung der verschiedenen Typen 198
Schlußfolgerungen 199

Literatur.

Arkin: Totale Persistenz des rechten Aortenbogens im Röntgenbild. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 12, H. 3. 1926.

Aßmann: Klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen. Leipzig 1924.

Augey: Dextrocardie congénitale sans inversion viscérale. Thèse Toulouse. 1924—1925. Ref. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang. Tome 33, Nr. 7. 1925.

Bätge: Zur Eventratio diaphragmatica mit elektrokardiographischen Untersuchungen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, H. 1/2. 1913.

Bahn: Isolierte Dextrokardie mit Isthmusstenose der Aorta und Endocarditis lenta. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 146, H. 5/6. 1925.

Bard: Refoulement du coeur à droite et dextrocardie congénitale. Lyon méd. 1891—1892. Zit. Clerc et Bobrie und Meyer.

Barry: Zit. Clerc et Bobrie.

Baumgart: Zit. Nagel.

Bloch: L'appendicite à gauche. Presse méd. 1927. Nr. 24, p. 373.

Blumenfeldt: Die angeborenen Herz- und Gefäßkrankheiten. Kraus-Brugsch Spez. Pathol. u. Therapie. Bd. 4, T. 1. 1925.

Botteri: Ein Fall von „Dextroversio cordis". Wien. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 13, S. 325.

Braun: Über Pathogenese und Klinik des Situs viscerum inversus totalis. Journ. f. ärztl. Fortbild. 1927. Nr. 2, S. 142. (Russisch.)

Breschet: Répértoire génerale d'anatomie et de physiologie pathologiques. Paris 1926.

[1] Aus der 1. Med. Klinik des Staatsinstituts für ärztliche Fortbildung (Prof. Dr. K. N. Georgiewsky) und dem Staatl. Röntgenol.-radiol. Institut (Prof. Dr. M. J. Nemenoff) zu Leningrad (Petersburg).

Capon and Chamberlain: A case of true dextrocardia. Lancet. 2. Mai 1927. p. 918.
Chalier et Rebattu: Paris méd. 14. Nov. 1912. Zit. Clerc et Bobrie.
Chilaiditi: Zur Frage der Hepatoptose und Ptose im allgemeinen im Anschluß an drei Fälle von temporärer, partieller Leberverlagerung. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 16, H. 3, S. 163. 1911.
Clerc et Bobrie: Réflexions sur un cas de dextrocardie pure. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang. April 1918. p. 145.
— et Lévy: Réflexions sur deux cas de dextrocardie. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 22. Jan. 1926.
Colvin: Case of dextrocardia. The Michigan State med. soc. journ. Vol. 25, p. 1926. Ref. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 86, Nr. 9, p. 652. 27. Febr. 1926.
Derancourt: Zit. Bloch.
Dietlen: Herz und Gefäße im Röntgenbild. Leipzig 1923.
Ebstein: Über die diagnostische Bedeutung der Hodenstellung und zur Frage der Händigkeit bei Situs viscerum inversus. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd 8, H. 1. 1921.
Einthoven, Fahr und de Waart: Über den Einfluß der Herzlage auf die Form des Elektrokardiogramms usw. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 150, S. 275. 1913.
Foggie: Edinburgh med. journ. 1910. p. 428. Zit. Clerc et Bobrie.
Fol et Warynski: Recherches expérim. sur la cause de quelques monstruosités. Recueil Suisse. Tome 1.
Förster: Die Mißbildungen des Menschen. Jena 1865.
Frölich: Zit. Mull.
Garel et Varay: Gaz. des hôp. civ. et milit. 1902. p. 926. Zit Clerc et Bobrie.
Gasser und Strahl: Zit. Nowodworski und Marchand.
Gautier et Coyetaux: Dextrocardie congénitale pure et isolée. Rev. franç. de pédiatr. Tome 2, Nr. 3, p. 253. 1926. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Radiol. Bd. 2, H. 6, S. 400. 1927.
Geipel: Festschrift zum 50jährigen Bestehen des Dresdener Krankenhauses. Dresden 1899. Zit. Mönckeberg.
Gorter: Über Dextrokardie. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Kinderheilk. Bd. 18, S. 285. 1925.
Granboom: Ein Fall von Dextrokardie mit Transposition von allen großen Gefäßen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 18. 1891.
Grunmach: Über angeborene Dextrokardie. Berlin. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 2.
Hammer: Situs inversus arcus aortae. (Hohe Rechtslage der Aorta.) Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 34, H. 4, S. 517. 1926.
Hedinger: Transposition der großen Gefäße usw. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 26, S. 529. 1915.
Herxheimer: Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. Schwalbes Morphologie der Mißbildungen. Bd. 26. Lief. 3. Jena 1910.
Hoffmann, A.: Elektrographie als Untersuchungsmethode des Herzens und ihre Ergebnisse. Wiesbaden 1914.
Hofmann: Familiärer Situs inversus. Zentralbl. f. Chirurg. 1926. Nr. 26, S. 1633.
Hoke: Über das Elektrokardiogramm eines Falles von Situs viscerum inversus totatis. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 15.
Hollenbach: Ein Fall von Appendicitis bei Situs viscerum inversus totalis. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 18, S. 850.
Jones: Types of dextrocardia. Brit. med. journ. 1924. p. 147. 26. Jan.
Karewski: Über Perityphlitis auf der linken Seite. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 5, S. 194.
Kehr: Praxis der Gallenwegechirurgie. München 1913.
Kraus: Zit. Kraus-Brugsch: Spez. Pathol. u. Therapie inn. Krankh. Bd. 4, T. 1, S. 563. 1925.
Küchenmeister: Die angeborene vollständige seitliche Verlagerung der Eingeweide des Menschen. Leipzig 1883. Zit. Blumenfeldt.
Kundrat: Zit. Lochte.
Kurloff: Ein Fall von Situs viscerum inversus mit Aorteninsuffizienz. Wratsch. 1894. Nr. 27, S. 761. (Russisch.)
Laubry et Esmein: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1920. p. 281.

Laubry et Pezzi: Traité des maladies congénit. du coeur. Paris 1921.
Leroux: Zit. Pernkopf.
Lévy: Zit. Novodworski.
Le Wald: Complete transposition of the viscera. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 84, p. 26. 24. Jan. 1925.
Lewis: The mechanism and graphic registration of the heart beat. 3. edition. London 1925.
Lochte: Ein Fall von Situs viscerum irregul. usw. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 24, S. 187. 1898.
— Beitrag zur Kenntnis des Situs transversus part. und der angeborenen Dextrokardie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 16, S. 189. 1894.
Löwenthal: Ref. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 9, S. 406. 1909.
Lucchi: Zit. Clerc et Bobrie.
Mackenzie: Zit. Reinberg.
Mandelstamm: Über die Erkennung der Herzunregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm. Journ. f. ärztl. Fortbild. 1925. Nr. 1. (Russisch.)
— Über den sog. Sinus-Vorhof-Block. Vortr. in. d. med. Ges. zu Leningrad 5. April 1927. Festschr. f. Prof. Dr. Brustein. Leningrad 1927.
— und Reinberg: Über die verschiedenen Typen der Dextrokardie und ihre Erkennung. Wratschebnaja Gaseta. 1927. Nr. 8. (Russisch.)
Marchand: Mißbildungen. Eulenburgs Realencyklopädie. Bd. 9.
Mautner und Löwi: Transposition der Aorta oder Persistenz einer rechtskammerigen Aorta. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 229, S. 337. 1921.
Mc Laughlin: Lancet. Vol. 207, Nr. 21. p. 1064. 1924.
Meyer, Dextrocardie pure isolée avec inversion des cavités cardiaques. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang. Tome 16, Nr. 4, p. 249. 1923.
Moffett and Neuhof: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 10, p. 1. 1915.
Mönckeberg: Die Mißbildungen des Herzens. Henke-Lubarsch, Handb. d. spez. Pathol. Anat. u. Histol. Herz und Gefäße. Berlin: Julius Springer 1924.
Mosler: Über kongenitale Dextrokardie. Berlin. klin. Wochenschr. 1877. S. 221.
Mull: Beitrag zur Kenntnis des Situs viscerum inversus. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 199, H. 1/2. S. 127. 1926.
Nagel: Beitrag zur Kasuistik und Lehre von der angeborenen reinen Dextrokardie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96, S. 552. 1909.
Neuhof: A case of congenital familial dextrocardia. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1914. Nr. 3. S. 65.
Neumann: Über Dextroversio cordis und ihren Einfluß auf das Elektrokardiogramm. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 41, S. 1920.
Nicolai: Das Elektrokardiogramm bei Dextrokardie und anderen Lageveränderungen des Herzens. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 2.
Nowodworski: Zur Frage der Pathogenese und klinischen Bedeutung des Situs viscerum inversus compl. Med. Journ. zu Dniepropetrowsk. Nr. 1—2 und 3—4, S. 28 u. 111. 1927. (Russisch.)
Ochsenius: Über familiären Situs inversus. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 19, Nr. 1. 1920.
Otto: Zit. Nagel.
Pal: Zur Pathogenese der Dextroversio cordis (R. Paltauf). Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Jg. 2, H. 21. 1919. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1920. Nr. 20, S. 356.
Paltauf: Dextrokardie und Dextroversio cordis. Wien. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 42, S. 1032.
Payne and Trahar: Developmental rests in coecum and ascending colon and their Roentgen ray diagnosis. Americ. journ. of roentgenol. Vol. 8, p. 643. 1921.
Pernkopf: Der partielle Situs inversus der Eingeweide beim Menschen. Gedanken zum Problem der Asymmetrie und zum Phänomen der Inversion. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 79, H. 4/6, S. 577—752. 1926.
Pol: Isthmusatresie der Aorta und Dextrokardie (Dextroversio cordis). Rekurrierende Endokarditis. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. 20. Tagung. Würzburg. 1925. S. 392.
Pope: Lancet. 8. Aug. 1882. Zit. Clerc et Bobrie.
Preßler: Arch. f. Entwicklungsgesch. d. Organismen. Bd. 32. 1911.
Reinberg: Congenital genuine dextrocardia. With report of a case. Ann. of roentgenol. a. radiol. Vol. 1, p. 213. 1922.

Reinberg: Ein Fall von angeborener reiner Dextrokardie. Röntgenol. u. radiol. Wiestnik. Bd. 1, H. 5/6, S. 445. 1922. (Russisch.)
Reinhardt: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. S. 81.
Risel: Die Literatur des partiellen Situs inversus der Bauchorgane. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 21, Nr. 15/16, S. 673. 1909.
Robinson: Zit. nach Clerc et Bobrie.
Rokitansky: Die Defekte der Scheidewände des Herzens. Wien 1875.
Romberg: Krankheiten des Herzens und der Gefäße. 4. Aufl. 1925.
Samoiloff: Elektrokardiogramm bei Situs viscerum inversus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 153, S. 196. 1913 und Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 9, S. 201. 1914.
Scheele: Berlin. klin. Wochenschr. 1875. Zit. Blumenfeldt.
Schrötter: Über angeborene Dextrokardie. Berlin. klin. Wochenschr. 1887. S. 448. Zit. Nagel.
Schüßler: Über Dextrokardie verbunden mit einer Überzahl von Wirbeln und Rippen. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 24, S. 657.
Seigermacher: Zur Pathogenese und Klinik des Situs viscerum inversus totalis. Wratschebnoje Djelo. 1925. Nr. 24—26, S. 1985. (Russisch.)
Senac: Zit. Jones.
Selenin: Klinische Vorlesungen. Moskau 1916. (Russisch.)
Sernow: Handbuch der deskriptiven Anatomie des Menschen. Bd. 2, T. 2, S. 644. 1910. (Russisch.)
Shaw et Kingsley Blake: Transposition des viscères abdominaux etc. Ref. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang. 1925. Nr. 4, p. 228.
Spitzer: Über den Bauplan des normalen und mißbildeten Herzens. Versuch einer phylogenetischen Theorie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 243, S. 81. 1923.
Ssokolow: Zur Frage des Situs viscerum inversus totalis regularis. Russ. Arch. f. Anat. Histol. u. Embryologie. Bd. 5, T. 2, S. 271. 1926.
Ssokolowa: Zur Frage der eitrigen Entzündung der linksseitig situierten Appendix. Russ. Wratsch. 1910. Nr. 32, S. 1123.
Speemann: Über eine neue Methode der embryonalen Transplantation. Verhandl. d. Dtsch. Zoolog. Ges. 1906. S. 195.
Stone: Boston med. a. surg. journ. Vol. 14, p. 1. 1914. Zit. Clerc et Bobrie.
Vaquez: Maladies du coeur. Paris: Baillière 1921.
— et Donzelot: Dextrocardie et dextroversion. Presse méd. 1920. Nr. 5, p. 41.
Vehsemeyer: Ein Fall von kongenitaler Dextrokardie. Zugleich ein Beitrag zur Verwertung der Röntgenstrahlen im Gebiete der inneren Medizin. Dtsch. med. Wochenschrift. 1897. Nr. 12, S. 180.
Waller: Zit. A. Hoffmann.
Walter: Zit. Bloch.
Weinberger: Zur Klinik der angeborenen isolierten Dextrokardie und Dextroversio cordis. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Jg. 11, Nr. 11—12, S. 121, 137. 1919.
Wenner: Zit. Clerc et Bobrie.
Werdt: Zur Kenntnis des Situs inversus usw. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 95, H. 1/2. 1920.
Willis: Appendicitis and transposition of viscera. Ann. of surg. Vol. 82, p. 256. August 1925.

1. Einleitung.

Die Lehre von der Rechtslagerung des Herzens gehört zweifellos zu den schwierigsten Problemen der Kardiologie. Besonders bedarf die Frage von den angeborenen isolierten Dextrokardien einer weiteren Aufklärung. Es herrschen bedeutende Meinungsverschiedenheiten, selbst entgegengesetzte Auffassungen über ihre verschiedene Erscheinungsformen. Den Grund dafür bildet hauptsächlich der Umstand, daß angeborene Dextrokardien verhältnismäßig selten

beobachtet werden und die diesbezügliche Literatur über den Rahmen einer Sammlung von kasuistischen Fällen nicht hinausgewachsen ist. Allerdings steht heutzutage eine Reihe von Sektionsprotokollen isolierter Dextrokardien zur Verfügung, doch ist ihre Zahl leider sehr gering. Diejenigen klinischen Mitteilungen „Über einen Fall von Dextrokardie", die besonders in der älteren Literatur hier und da ausfindig gemacht werden können, sind in der Regel in wissenschaftlicher Hinsicht kaum zu verwerten, da sie ohne Hilfe moderner Methoden untersucht worden sind.

Für eine genaue Analyse eignen sich zunächst eingehende anatomische Beschreibungen, dann kommen auch diejenigen Mitteilungen in Betracht, welche genaue klinische Angaben, insbesondere röntgenologische und elektrokardiographische Befunde berücksichtigen. Eben diese neueren Untersuchungsmethoden haben unsere Kenntnis über die Rechtslagerungen des Herzens bedeutend gefördert. Es muß dabei von vornherein betont werden, daß die röntgenologische Untersuchung an und für sich für die Diagnosenstellung ungenügend ist. Sie liefert sichere Auskunft über die Lage des Herzens, der großen Gefäße und der Baucheingeweide; sie entscheidet die Frage, ob die Anomalie angeboren oder erworben ist, doch bleibt die Frage über die innere Topographie, d. i. die Anordnung der Kammern offen. Glücklicherweise stellt das Elektrokardiogramm (Ekg.) gerade in dieser Hinsicht die notwendige Ergänzung dar. Die gleichzeitige Anwendung beider Methoden gestattet einen fast erschöpfenden Befund über die Lageveränderung des Herzens beim lebenden Menschen in jedem Einzelfall.

Auf Grund der gewonnenen Ergebnisse haben wir nun die Möglichkeit, die prinzipiell verschiedenen Typen der Dextrokardie zu unterscheiden. Die Grundlage der weiter angegebenen Klassifikation bilden diejenigen anatomischen Merkmale, welche beim lebenden Menschen mittels der klinischen, röntgenologischen und elektrokardiographischen Untersuchungen ermittelt werden können.

2. Definition.

Wir verstehen unter „Dextrokardie" („Dexiokardie" älterer Autoren) jede Rechtslagerung des Herzens, jede starke Verlagerung des Herzens nach rechts oder jede Verschiebung des Herzens um die Achse der Wirbelsäule mit der Spitze nach rechts. Wir fassen also diesen Begriff im weitesten Sinne des Wortes. Es ist unzweckmäßig diese Bezeichnung durch den Ausdruck „Dextropositio cordis" zu ersetzen, wie es Pernkopf vorschlägt, um die Benennung „Dextrokardie" nur für diejenigen Fälle gelten zu lassen, in denen bei Rechtslagerung des Herzens Inversion der Kammern besteht. Eine derartige Einschränkung des Begriffes „Dextrokardie" ausschließlich für spiegelbildliche Lage und Form des Herzens, wie sie Herxheimer, Mönckeberg u. a. vorschlagen, ist auch deshalb nicht statthaft, weil sie Veranlassung zu unendlichen Mißverständnissen gibt und auch keineswegs in der Praxis durchführbar ist. Die französischen Autoren (Clerc et Bobrie, Vaquez u. a.) bezeichnen mit Dextrokardie jede angeborene Rechtslagerung des Herzens. Dieser Bezeichnung wird von ihnen der Begriff „Dextroversio cordis", der alle erworbenen Verlagerungen des Herzens umfassen soll, entgegengestellt. In der deutschen Literatur herrscht in dieser Frage eine Meinungsverschiedenheit: Paltauf

und Pal haben die Bezeichnung „Dextroversio" für die Rechtslagerung des Herzens mit normaler Anordnung der Kammern vorgeschlagen; in ihrem Falle handelte es sich zweifellos um eine erworbene Lageveränderung des Herzens (innige Verwachsung des Herzbeutels und beider Pleuren). Andere Autoren (Mönckeberg, Romberg u. a.) sprechen von einer Dextroversio ohne erkennbare Mitwirkung erworbener Störungen.

Jede Dextrokardie kann „kompliziert" oder „unkompliziert" sein. Unter „komplizierter Dextrokardie" verstehen wir diejenigen Fälle, in denen gleichzeitig Mißbildungen des Herzens vorliegen, die Störungen des Blutumlaufs zur Folge haben. Hierzu gehören Septumdefekte, Verminderung der Zahl der Kammern, Kommunikation der großen Gefäße miteinander, reitende Aorta, Klappenveränderungen usw. Bei „unkomplizierter Dextrokardie" sind derartige Anomalien nicht vorhanden und der Mechanismus des Kreislaufs bleibt im wesentlichen ungestört.

Alle Dextrokardien können, wie es noch Senac (1749) ausführte, in A. angeborene (Typus I, II und III) und B. erworbene (Typus IV) eingeteilt werden. Die übliche Bezeichnung dieser letzteren als „pathologische" (statt „erworbene") ist abzulehnen, da in Wirklichkeit jede Rechtslagerung des Herzens (gleichgültig ob angeboren oder erworben) pathologisch, anomal ist[1]. Die Bezeichnung „erworben" bedeutet stets einen pathologischen Zustand, der im Laufe des extrauterinen Lebens zur Entwicklung gekommen ist.

Unter den angeborenen Dextrokardien unterscheiden wir ferner nicht isolierte (Typus I) und isolierte (Typus II und III). Die nicht isolierten Dextrokardien stellen eine Teilerscheinung des Situs viscerum inversus totalis (completus, universalis oder Transposito viscerum, Heterotaxie) dar.

Bei isolierter Dextrokardie bleibt die Lage aller Organe, insbesondere der Bauchorgane, normal und nur das Herz liegt in der rechten Thoraxhälfte. Die Bezeichnung dieser Fälle von manchen Autoren als „reine" Dextrokardie statt „isolierte" ist abzulehnen, da andere Forscher den Begriff „reine" anders auffassen; so gebrauchen sowohl Clerc und Bobrie wie Nagel das Wort „rein" im Sinne „isoliert", Blumenfeldt dagegen — für Fälle mit spiegelbildlicher Anordnung der Kammern, andere wieder — statt „unkompliziert" mit anderen Anomalien[2]. Die Bezeichnung „isoliert" muß gleichfalls die Benennung „echt" („wahr") verdrängen, da unter letzteren verschiedene Autoren bald angeborene Anomalien, bald Fälle mit spiegelbildlichem Umbau des Herzens verstehen (siehe z. B. Mönckeberg, Dietlen u. a.).

Schließlich können die Fälle von angeborener isolierter Dextrokardie in zwei Untergruppen eingeteilt werden:

A. mit Inversion der Herzhöhlen (Typus II) und

B. mit normaler Anordnung der Herzhöhlen (Typus III).

---

[1] Gewiß ist nichts dagegen einzuwenden, wenn man den Situs inversus nicht als Mißbildung, sondern als seltene Bildungsvarietät der Norm auffaßt (Ebstein, Küchenmeister u. a.).

[2] Der Vorschlag von Clerc und Bobrie, nur die unkomplizierten Fälle von Dextrokardie (ohne Heterotaxie) als „isoliert" zu bezeichnen, ist nur verwirrend und hat nichts für sich.

Wir unterscheiden also folgende Typen der Dextrokardie:

A. Angeborene Dextrokardie:
   1. Nicht isolierte (Typus I).
   2. Isolierte:
      a) mit Inversion der Herzhöhlen (Typus II),
      b) mit regelrechter Anordnung der Höhlen (Typus III).

B. Erworbene Dextrokardie (Typus IV).

Wir wenden uns nun zum Studium der einzelnen Typen auf Grund einer Analyse eigener 46 Fälle und einer kritischen Zusammenstellung der vorliegenden Literaturangaben. Unser Material besteht aus 26 Fällen vollständiger Umlagerung aller Organe, 7 Fällen angeborener isolierter Dextrokardie und 13 Fällen erworbener Rechtslagerung des Herzens.

3. Dextrokardie bei Situs viscerum inversus totalis (Typus I).

Anatomie. Was die Form und Lage der Organe bei diesem Typus anbetrifft, so herrscht darüber volle Einstimmigkeit. Es handelt sich um vollständige spiegelbildliche Umlagerung normal entwickelter Organe [1]. Die Leber liegt mit ihrem größeren Lappen unter der linken Zwerchfellkuppe, die Gallenblase befindet sich links vom Ligamentum teres, der Magen liegt rechts, der Pylorus zieht nach links, das Duodenum befindet sich links von der Wirbelsäule, der Blinddarm und der Wurmfortsatz sind links, das S Romanum rechts usw. In sehr seltenen Fällen wird bei umgekehrter Anlage sämtlicher Organe normale Lage einzelner Organe oder Organkomplexe beobachtet; so, z. B. kann der Dickdarm allein seine regelrechte Lage behalten, während alle anderen Organe symmetrisch vertauscht sind (Beispiele siehe bei Pernkopf).

Das Herz liegt auf der rechten Seite, mit nach rechts gerichteter Spitze (siehe Abb. 1). Letztere gehört dem rechten arteriellen Ventrikel an, der dem linken beim Situs solitus entspricht und eine zweizipflige Klappe besitzt. Aus diesem Ventrikel entspringt die Aorta. Der Aortenbogen kreuzt nicht den linken Bronchus, wie gewöhnlich, sondern den rechten und zieht rechts an der Wirbelsäule entlang. Die vordere Fläche des Herzens wird vom venösen linken Ventrikel gebildet, der dem Brustbein anliegt, eine dreizipflige Klappe besitzt und das Blut in die Lungenarterie befördert, also dem normalen rechten Ventrikel entspricht. Die obere und untere Hohlvene ziehen links von der Wirbelsäule entlang und münden in den linken venösen Vorhof.

Klinik. Was die Häufigkeit des Situs inversus totalis anbetrifft, so ist es schwer, genaue Angaben anzuführen. Allerdings ist diese Anomalie nicht sehr selten und werden deshalb einzelne Fälle jetzt meistens nicht beschrieben.

Nach Le Wald ergibt eine Zusammenstellung des durch physikalische Untersuchung der Rekruten von Nordamerika gelieferten Materials einen Koeffizienten 1: 35 000, das Sektionsmaterial 1: 5000, das Röntgenmaterial 1: 1400. Letztere

[1] Merkwürdigerweise behaupten Laubry und Pezzi, daß nur das Herz, nicht die großen Gefäße eine spiegelbildliche Lage einnehmen. Ihre Angabe, daß beim Situs inversus die Aorta rechts vorn, die Arteria pulmonalis links hinten liegt (also Transposition der großen Gefäße), beruht sicherlich auf einer Verwechslung mit der isolierten Dextrokardie.

Angabe ist, wie der Autor selbst erwähnt, allerdings übertrieben, da sie künstlich bei spezieller Sammlung der Lageveränderungen des Herzens entstanden ist. Nach Sherk (Mayo-Klinik) ist die relative Häufigkeit 1:34000 (10 Fälle auf 347 000 Kranke). Unsere 26 Fälle entsprechen einem Material von 39 000 Röntgenuntersuchungen innerer Organe, die im Laufe der letzten fünf Jahre gemacht worden sind (also 1:1500, was sicherlich übertrieben ist, wie auch die

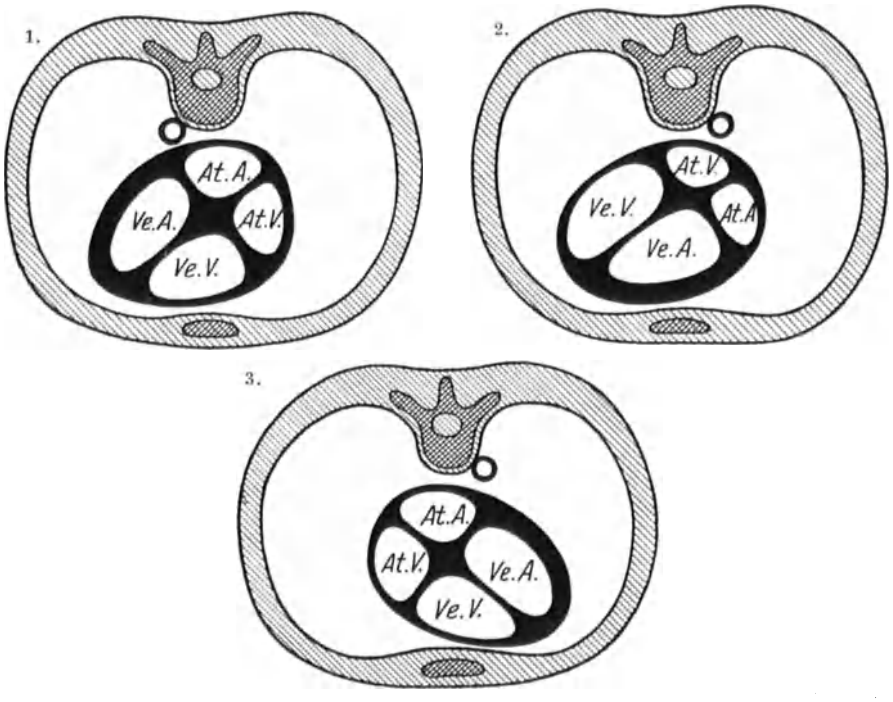


Abb. 1. Schema der Lagerung des Herzens, seiner Höhlen und der Aorta descendens im Thorax: 1. totale Inversion der Organe (Typus I) und isolierte angeborene Dextrokardie mit Inversion der Höhlen (Typus II); 2. isolierte angeborene Dextrokardie mit normaler Anordnung der Herzhöhlen (Typus III); 3. normale Lagerung aller Organe. Um die bei der üblichen Bezeichnung „rechts" und „links" möglichen Mißverständnisse zu vermeiden, wird als Atrium venosum (At.V.) der Vorhof, welcher die Körpervenen aufnimmt, als venöser Ventrikel (Ve.V), derjenige, aus dem die Lungenarterie entspringt, als arterielles Atrium (At.A.), der Vorhof, in dem sich die Lungenarterien ergießen, und als arterieller Ventrikel (Ve.A.) der aortale Ventrikel bezeichnet.

entsprechende Angabe von Le Wald). Da alle Fälle Einwohner der Stadt Leningrad betreffen, so können wir sagen, daß der Situs inversus keine große Seltenheit ist[1].

Was die Frage des familiären Vorkommens von Situs inversus anbetrifft, so fehlen bei den meisten Autoren entsprechende Angaben. In der Literatur begegnet man dennoch Fällen von Situs inversus bei Zwillingen (Reinhardt),

[1] Die genaue Berechnung der Häufigkeit des Situs inversus ist selbstverständlich nur dann möglich, wenn eine allgemeine Untersuchung der ganzen Bevölkerung einer Stadt oder Gegend durchgeführt wird. Unser Material gestattet nur die Behauptung, daß in Leningrad der Situs inversus nicht seltener als 1:70 000 (rund) angetroffen wird. In Wirklichkeit ist die Häufigkeit entschieden größer.

bei zwei Brüdern (Löwenthal, Ochsenius, Leroux), bei Bruder und Schwester (Curschmann, Neuhof), bei zwei Kindern einer Familie ohne Angabe des Geschlechts (Hofmann). Eine Ausnahme stellt die Beobachtung von Frölich — Umlagerung aller Organe bei drei Kindern in einer Familie — dar. Wir haben kein einziges Mal solches Zusammentreffen beobachtet; freilich konnte unser Material in dieser Hinsicht nicht vollständig untersucht werden.

Die Mehrzahl der Fälle entgeht sicherlich der Diagnose, da bei unkompliziertem Situs inversus jegliche Störungen in der Regel fehlen. Bei flüchtiger Untersuchung bleibt die Umlagerung der Herzdämpfung unbemerkt, besonders wenn man an die Möglichkeit einer Lageveränderung des Herzens nicht denkt. In der linken Mamillargegend hört man gewöhnlich abgeschwächte Töne, was manchmal die Veranlassung zur Fehldiagnose „Myokarditis" oder „Perikarditis exsudativa" gab[1].

In komplizierten Fällen, bei gleichzeitigem Bestehen eines Klappenfehlers, einer Aortenerkrankung, einer exsudativen Pleuritis, Lungenerkrankung, subphrenischen Abscesses usw., können verschiedene diagnostische Fehler stattfinden. So z. B. wurde im Falle von Kurloff (Situs inversus und Aorteninsuffizienz) anfänglich ein Aneurysma der aufsteigenden Aorta vermutet.

Eine von unseren Kranken hatte mit 18 Jahren einen Anfall von heftigen Schmerzen im Unterleib, hauptsächlich rechts, der von einer Appendicitis stammte, durchgemacht; bei der Operation wurde der Wurmfortsatz nicht rechts, wie man es vermutete, sondern links gefunden. Ähnliche Fälle sind wiederholt von anderen Autoren beschrieben worden (Ssokolowa, Karewski, Kraus, Bloch u. a.). Im allgemeinen wird der Schmerz bei der anatomisch linksseitigen Appendicitis in der Hälfte aller Fälle rechts empfunden (Walther, Karewski, Ssokolowa, Willis) und entspricht also nicht der Lokalisation des Blinddarms und des Wurmfortsatzes. Das Fehlen der Appendix an der normalen Stelle hat schon wiederholt zur Erkennung einer früher übersehenen Umlagerung aller Organe Veranlassung gegeben (Deraucourt, Willis, Seigermacher). Was für schwere Folgen diagnostische Fehler in dieser Hinsicht haben können, zeigt Mulls Beobachtung, der vor kurzem einen operativen Eingriff bei einer 19jährigen Frau mit typischen klinischen Erscheinungen rechtsseitiger Appendicitis beschrieb, wo die Umlagerung aller Organe nur auf dem Operationstisch erkannt wurde. Es fand sich tatsächlich eine Entzündung der Appendix, die aber links lag. Die Kranke starb nach zwei Tagen. Der Autor meint, daß man in jedem Falle, der zur Operation gelangt, an die Möglichkeit eines Situs inversus denken muß.

Ebensolche Schwierigkeiten kann bei der Diagnosestellung eine Cholecystitis bei Inversion der Leber bedingen (Kehr).

Nach der älteren Statistik von Scheele wurden unter 99 Sektionsfällen nur 16 während des Lebens diagnostiziert. Diese Angaben beziehen sich aber zur vorröntgenologischen Ära und beanspruchen deshalb kein aktuelles Interesse.

Was klinische (mittels physikalischer Untersuchung gewonnene) Symptome anbetrifft, so muß vor allem die Umlagerung der Herz-, Leber- und Milzdämpfung und des halbmondförmigen Raumes Traubes erwähnt werden. Die

[1] Aus diesem Grunde war ein Teil unserer Patienten männlichen Geschlechts vom Militärdienst befreit worden.

abnorme Lage der Herzdämpfung rechts vom Brustbein konnte perkussorisch in fast sämtlichen unseren Fällen festgestellt werden; nur bei zwei Patienten mit asthenischem Brustkorb und tiefstehendem Zwerchfell war das Symptom undeutlich: rechts war die Dämpfung nicht absolut. Röntgenologisch erwies sich in diesen Fällen ein kleines, fast vertikal gestelltes Herz.

Ein weiteres Symptom angeborener Dextrokardie im Gegensatz zur erworbenen ist der rechtsseitige Spitzenstoß. Dieses Merkmal hat zweifellos große Bedeutung, kann aber nach unseren Beobachtungen nicht als pathognomonisch gelten. Einerseits kann es beim Situs viscerum inversus fehlen; so war unter unseren Fällen in dreien der Spitzenstoß nicht fühlbar, in zwei anderen war er undeutlich (sogar in rechter Seitenlage); andererseits kann er auch bei erworbener Dextrokardie an einer umgrenzten Stelle unter der rechten Mamilla (in diesen Fällen zwar unbeweglich bei Änderung der Körperlage) nachweisbar sein, obwohl hier häufiger eine diffuse Pulsation in der rechten Thoraxhälfte sicht- und fühlbar ist (s. erworbene Dextrokardie). Folglich ist die Rechtslagerung des Spitzenstoßes sehr wichtig für die Erkennung der Dextrokardie als solcher, genügt aber nicht für die Abgrenzung angeborener Formen von erworbenen.

Dasselbe gilt auch in bezug auf die Auscultation der Herztöne. In der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle von Situs inversus, wie auch bei anderen Dextrokardien, sind die Töne rechts vom Brustbein stärker als links. Nur ausnahmsweise sind sie gleich oder fast gleich stark zu beiden Seiten vom Sternum. Praktisch ist es wichtig, an die Möglichkeit einer Dextrokardie in denjenigen Fällen zu denken, wo die Töne in der linken Mamillargegend abgeschwächt sind. In solchen Fällen ist auch die rechte Thoraxhälfte zu auscultieren.

Was die Akzentuation des zweiten Tones an der Herzbasis links anbetrifft, so ist sie ein unsicheres Symptom: bald finden wir eine Verstärkung des zweiten Tones rechts, bald links von der Mittellinie, bald — keinen Unterschied zwischen beiden Stellen. Noch geringer ist die Bedeutung des vermutlich stärkeren Schluckgeräusches rechts neben der Wirbelsäule statt links und des stärkeren physiologischen Bronchialatmens im linken Interscapularraume.

Bei der Palpation des Abdomens kann häufig der Leberrand links festgestellt werden; die Aorta abdominalis pulsiert rechts von der Mittellinie statt links.

Die angeführten physikalischen Symptome genügen in den meisten Fällen, um die Diagnose „Situs inversus totalis" schon vor der Durchleuchtung zu ermöglichen. Schwierigkeiten entstehen meistens erst dann, wenn das eine oder andere Symptom fehlt, undeutlich ist oder bei der Untersuchung vernachlässigt wird.

Es muß aber auch erwähnt werden, daß vor der Entdeckung der Röntgenstrahlen vereinzelt Fälle vorkamen, in denen sehr erfahrene Ärzte einen Situs inversus diagnostizierten, während ein solcher nicht vorlag. So ist in unserer Klinik ein Fall bekannt, der Ende des 19. Jahrhunderts beobachtet wurde, wo bei der Autopsie die klinische Diagnose „Situs inversus totalis" nicht bestätigt wurde, sondern ein Milzabsceß und Herzverdrängung nach rechts festgestellt wurden.

Sonstige Zeichen angeborener Veränderungen des Herzens fehlen in der Regel beim Situs inversus. Geräusche lassen sich in den meisten Fällen nicht nachweisen. Unter unseren Patienten fanden wir in 16 Fällen reine Töne, in

10 anderen dagegen systolische Geräusche bald an der Spitze, bald an der Basis. Nur bei zwei normal entwickelten Frauen im Alter von 24 und 50 Jahren war das Geräusch stark, rauh, konstant, überall hörbar, am stärksten an der Herzbasis rechts. Anscheinend war es durch eine angeborene Mißbildung des Herzens hervorgerufen (s. unten). Bei den übrigen war das Geräusch zweifellos funktionell. Die Herzmasse wiesen gewöhnlich keine Abweichungen von der Norm auf.

Wie bei normaler Sinistrokardie, so auch bei Dextrokardie sind verschiedene angeborene Herz- und Gefäßmißbildungen möglich (s. Blumenfeldt). Mit Ausnahme der eben erwähnten zwei Fälle haben wir solche komplizierte Dextrokardien unter unseren Fällen nicht beobachtet.

Das Alter unserer Patienten betrug 9—50 Jahre; die Mehrzahl waren junge Leute: 12 Männer, 14 Frauen. Die körperliche Entwicklung war bei der Mehrzahl normal. Abweichungen wurden bei dreien festgestellt: zwei Jungen im Alter von 13 und 15 Jahren waren infantil, ein dritter (17jähriger Arbeiter) war gut entwickelt, übte Sport aus, war aber in geistiger Entwicklung etwas zurückgeblieben. Besonderes Interesse beanspruchen bei ihm gewisse körperliche Eigentümlichkeiten: zwei akzessorische Mamillen am Halse, über den medialen Schlüsselbeinenden[1], und ein überschüssiger sechster Finger an der linken Hand (am Daumen), der vor einigen Jahren entfernt worden war. Dieser junge Mann benutzte sowohl die rechte, wie die linke Hand und bediente sich verhältnismäßig häufig des linken Armes. Ein anderer Patient (50 jähriger Mann) hält sich für einen Linkshänder, obwohl er die rechte Hand zum Schreiben benutzt. Diese beiden Männer sind in dieser Hinsicht eine Ausnahme, da alle übrigen Rechtshänder sind[2]. Diese Beobachtung entspricht den meisten Literaturangaben. Wie bekannt, ist die Mehrzahl der Patienten mit Situs viscerum inversus rechtshändig. So erwähnt Ebstein unter 31 Fällen 23 Rechtshänder und nur 8 Linkshänder. Unter den 29 Fällen von Le Wald fand sich kein einziger Linkshänder.

Bei erwachsenen Männern muß noch ein Symptom angeführt werden, und zwar die Stellung der Hoden. Beim Situs inversus soll der rechte Hoden, im Gegensatz zur Norm, tiefer liegen als der linke. Nach Ebstein ist dieses Symptom in 28 unter 36 Fällen beobachtet worden, soll also konstanter und wichtiger sein als die Linkshändigkeit (Kinder unter 10 Jahren kommen nicht in Betracht). Unter den von uns untersuchten Männern war ein Tiefstand des rechten Hoden in sechs Fällen feststellbar, in drei anderen war umgekehrt der linke Hoden tiefer, in drei Fällen wurde das Symptom nicht verfolgt. Folglich hat das Hodensymptom einen relativen Wert.

Was Erkrankungen anderer Organe anbetrifft, so ist nichts Besonderes hervorzuheben. In sechs Fällen fanden wir fibröse Lungentuberkulose (erstes Stadium), bei einem 7. Obliteration der Pleura, bei einem 8. Lungengangrän im Rückbildungsstadium. Unterernährung und funktionelle Nervenleiden bei

[1] Auch in einem anderen Falle bei einem 9jährigen, im übrigen normal entwickelten Mädchen bestand eine akzessorische Mamilla rechts im 6. Intercostalraum, die etwas kleiner war als die normalen Mamillen.

[2] Beachtenswert ist die Angabe, daß eine von unseren rechtshändigen Patienten — ein 9jähriges Mädchen — im Alter von 3—4 Jahren hauptsächlich die linke Hand benutzte. Die Mutter des Kindes, die das Mädchen mit der linken Hand zeichnen sah, glaubte sogar, es würde linkshändig sein, was aber später nicht der Fall war.

mehreren Patienten fußen sicherlich auf Lebensverhältnissen und verschiedenen überstandenen Infektionskrankheiten. Diesem Umstande müssen auch verschiedenartige Klagen über Schwäche, geringe Atemnot, Herzklopfen, Schmerzen in der Brust und Husten zugeschrieben werden. Es besteht in der Mehrzahl der Fälle kein Grund, diese Symptome mit der anomalen Herzlage zu verknüpfen. Es ist genügend bekannt, daß der Arzt meistens nur zufällig mit dem Situs inversus zu tun hat und zwar dann, wenn irgendein Leiden hinzutritt. Dennoch trifft man zuweilen die erwähnten Klagen bei unkompliziertem Situs inversus, ohne irgendeine Ursache außer der veränderten Herzlage zu finden.

Beachtenswert ist ferner ein subjektives Symptom, nämlich die Klage über Herzklopfen in der rechten Thoraxhälfte, welches wir bei einer Reihe unserer Patienten fanden. Diese Empfindung veranlaßte manche Kranken selbst zu vermuten, daß ihr Herz sich rechts befinde.

Was die innere Topographie des Nervensystems beim Situs inversus anbetrifft, so ist darüber nichts Näheres bekannt. Der Frage der Innervation des rechts gelagerten Herzens wird von uns nachgegangen, und zwar auf Grund der Feststellung des Carotisdruckreflexes unter elektrokardiographischer Kontrolle.

Röntgenologische Untersuchung. Dieser Methode gebührt die entscheidende Rolle bei der Erkennung der Inversion. Die Mehrzahl aller Fälle von Situs inversus wird heutzutage unerwartet im Röntgenzimmer erkannt. Von unseren 26 Fällen wurden 19 zuerst von Röntgenologen festgestellt, trotzdem manche von ihnen wiederholt klinisch untersucht worden waren, wobei die Dextrokardie übersehen worden war. Allerdings kaum denkbar wären jetzt solche Fälle, wie der Fall Hollenbachs, der eine 28 jährige Kranke betrifft, welche von mehreren Ärzten behandelt wurde, drei Operationen überstand, und bei der erst später die Umlagerung aller Organe röntgenologisch festgestellt wurde.

Das Röntgenbild des Situs inversus ist sehr charakteristisch (Abb. 2). Es stellt das genaue Spiegelbild der normalen Form dar, wie man es bei der Wendung einer gewöhnlichen Platte um 180^0 bekommt. Der Herzschatten liegt also rechts, die Herzspitze und der Aortenbogen pulsieren rechts von der Wirbelsäule, der Schatten der oberen Hohlvene und der aufsteigenden Aorta befinden sich links. Das rechte Lungenfeld ist also enger als das linke und entspricht dem linken beim Situs solitus. Die rechte Zwerchfellkuppe, auf der das Herz ruht, steht tiefer, als die linke. Unter der rechten Zwerchfellkuppe ist die Magenblase sichtbar; der Leberschatten befindet sich links, die Milz — rechts. Der Magen liegt in der rechten Bauchhälfte, die Pars pylorica zieht nach links. Das Duodenum ist mit seinem konvexen Teil gleichfalls nach links gerichtet. Der Blinddarm, der Wurmfortsatz, das Colon ascendens befinden sich links, das Sigmoideum links usw.

In den gewöhnlichen Fällen gehört die Röntgendiagnose des Situs inversus zu den einfachsten Aufgaben. Fehldiagnosen sind hier kaum möglich. Die vollständige Umlagerung aller Organe kann nur dann übersehen werden, wenn, wie es Le Wald erwähnt, nur eine Röntgenaufnahme ohne Durchleuchtung und ohne Vermerk, wo rechts, wo links, gemacht wird und wenn die Filmplatte beiderseits eine Emulsionsschicht trägt.

Schwierigkeiten bei der Erkennung des Situs inversus können in denjenigen Fällen vorhanden sein, in denen die Herzkonturen beim ersten Blick wegen großer Schatten im Bereich der Lungenfelder bei Erkrankungen der Lungen oder der Pleura undeutlich sind. Hierher gehört z. B. Aßmanns Fall, wo eine Mediastinalpleuritis rechts und links eine Dämpfung bei der Perkussion und einen intensiven Schatten auf dem Röntgenbilde erzeugte, die mit dem Herzen konfluierten; nur die Röntgenuntersuchung des Magens mittels

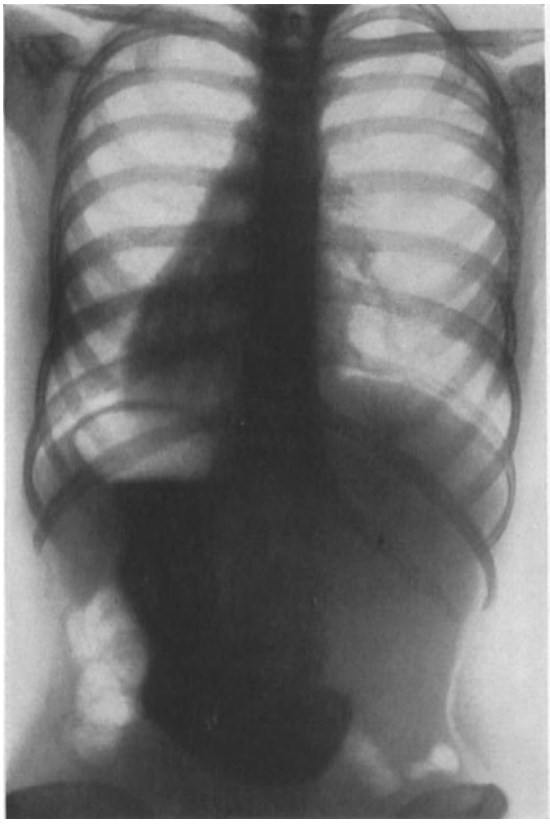


Abb. 2. Typisches Röntgenbild bei totaler Inversion der inneren Organe (Typus I). Patientin N. S., 25 Jahre.

Kontrastfüllung deckte die Umlagerung aller Organe auf. Wir begegneten kein einziges Mal solchen Schwierigkeiten.

Die helle Gasblase unter der rechten Zwerchfellkuppe ist gewiß kein endgültiger Beweis dafür, daß der Magen rechts gelagert ist. Es ist hier eine Verwechslung mit denjenigen Fällen möglich, wo zwischen einer tiefstehenden Leber und dem Zwerchfell geblähte Dickdarmschlingen hineingleiten (sog. Interpositionshepatoptose nach Chilaiditi). Obwohl die Magenblase und die Dickdarmschlingen sich im Röntgenbilde scharf unterscheiden, halten wir es doch für notwendig, die Untersuchung des Magens mittels Kontrastfüllung auszuführen. Zur Bestimmung der Dickdarmlage ist der Kontrasteinlauf

unentbehrlich. Falls die Röntgenuntersuchung 6—8 Stunden nach der Einnahme der Kontrastmahlzeit per os vorgenommen wird, können bedeutende Strecken des Darmes ungefüllt sein, und es kann schwer sein sich ein richtiges und vollständiges Urteil über die Lage des Blinddarms, der Flexura hepatica und lienalis usw. zu bilden.

Auf Bronchographie, die für das Studium des Tracheobronchialbaumes und insbesondere für die Bestimmung des eparteriellen Bronchus in Betracht kommen könnte, ebenso wie auf Cholecystographie zur Bestimmung der Gallenblasenlage haben wir Abstand genommen.

Elektrokardiographische Untersuchung. Auch diese Methode gibt genaue Angaben über die Lage des Herzens beim Situs inversus. Die Abhängigkeit der Form des Ekg von der Lage der Herzachse ist schon lange bekannt (Waller, Einthoven). Seit den Publikationen von Nicolai, Hoke (1911), Samoiloff, Selenin, Lewis u. a. sind charakteristische Veränderungen der Kurven bei Umlagerung aller Organe festgestellt: in Ableitung I ist das Ekg das Spiegelbild des Normalen, Ableitung II entspricht der gewöhnlichen Ableitung III und umgekehrt. Genau dieselben Veränderungen des Ekg (in Abl. I) können in jedem beliebigen Falle erhalten werden, wenn die Elektroden vertauscht werden und mit dem oberen Saitenende der linke Arm statt des rechten verbunden wird. Die in den Lehrbüchern angeführten schematischen Abbildungen der isopotentiellen Linien von Waller-Nicolai beim Situs solitus und Situs inversus erklären diese Eigentümlichkeiten der Zackenform.

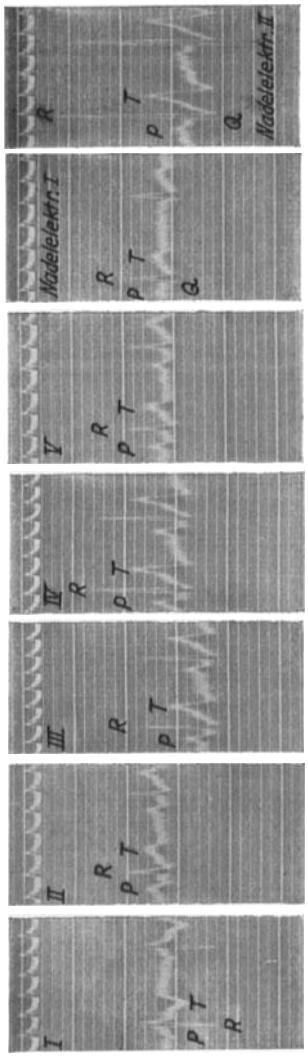


Abb. 3. Typisches Elektrokardiogramm in 5 Ableitungen von den Extremitäten und in 2 Thoraxableitungen mit Stahlnadeln beim Situs viscerum inversus totalis.

Leicht verständlich ist auch der Umstand, daß das spiegelbildliche Ekg nur in Ableitung I, nicht in anderen Ableitungen zu beobachten ist, da in den letzteren hauptsächlich die Längs- nicht die Querachse des Herzens zur Geltung kommt (Samoiloff). Die Umkehr aller Zacken des normalen Ekg gilt als sicherer Hinweis auf Situs inversus cordis im Gegensatz zur erworbenen Dextrokardie.

Bei Durchsicht der Kurven, die bei unseren Patienten in sechs Ableitungen von den Extremitäten und auch mittels Nadelelektroden von der Herzgegend[1]

[1] Außer den üblichen drei Ableitungen benutzten wir Ableitung IV — linker Arm — rechter Fuß, Ableitung V — beide rechten Extremitäten und Ableitung VI — beide unteren Extremitäten. Letztere hat aber keine Bedeutung, da die Zacken kaum angedeutet sind. Die Nadelelektroden wurden sowohl unter das rechte Schlüsselbein und die linke Mamilla (I. schräge Ableitung), wie unter das linke Schlüsselbein und die rechte Mamilla

aufgenommen wurden, ergab sich gleichfalls eine Umkehr des Ekg in Ableitung I in sämtlichen Fällen (s. Abb. 3). Die Zacken P, R und T sind stets gut ausgeprägt und nach unten gerichtet. Q und S sind ungleich: in den einen Fällen sind sie kaum angedeutet, in anderen ist S deutlich (nach oben gerichtet), wieder in anderen sind Q und S groß, manchmal überragt sogar die Spitze Q.

Die Ableitung II ergibt ein viel bunteres Bild. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sind die Hauptzacken des Ekg positiv und die Kurve

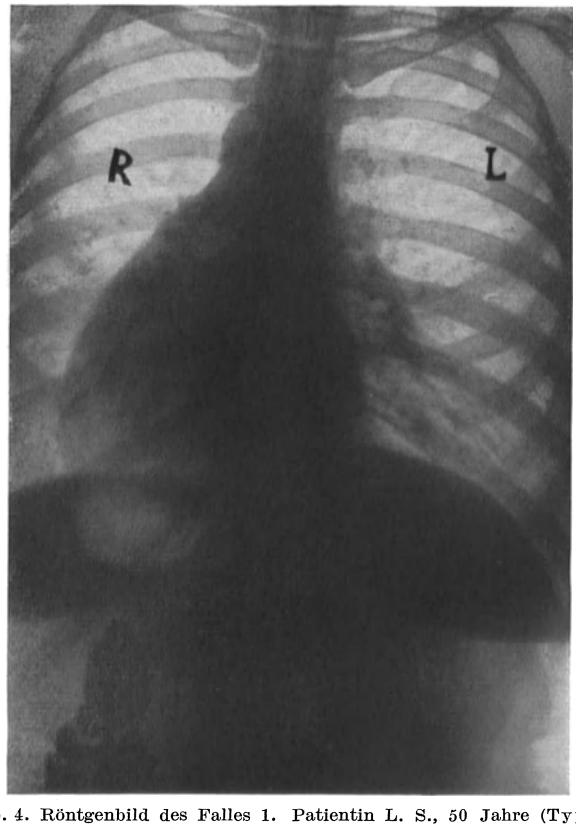


Abb. 4. Röntgenbild des Falles 1. Patientin L. S., 50 Jahre (Typus I).

weicht nicht merklich von den gewöhnlichen ab. Die Variationen bestanden meistens lediglich darin, daß alle Zacken bedeutend kleiner waren als in anderen Ableitungen, in manchen Fällen ist P zweiphasisch oder tritt Q stärker hervor.

Nur zwei Fälle von Situs inversus weisen einen grundsätzlichen Unterschied auf.

(II. schräge Ableitung), in manchen Fällen auch unter beide Schlüsselbeine oder in die Haut der lateralen Thoraxpartien eingestochen. Alle Kurven sind mittels des großen Edelmannschen Elektromagnetsaiten-Galvanometers mit Platinfäden von etwa 3000 Ohm Widerstand und Kondensator bei Einstellung der Saite auf 1 cm Ausschlag bei 1mv aufgenommen.

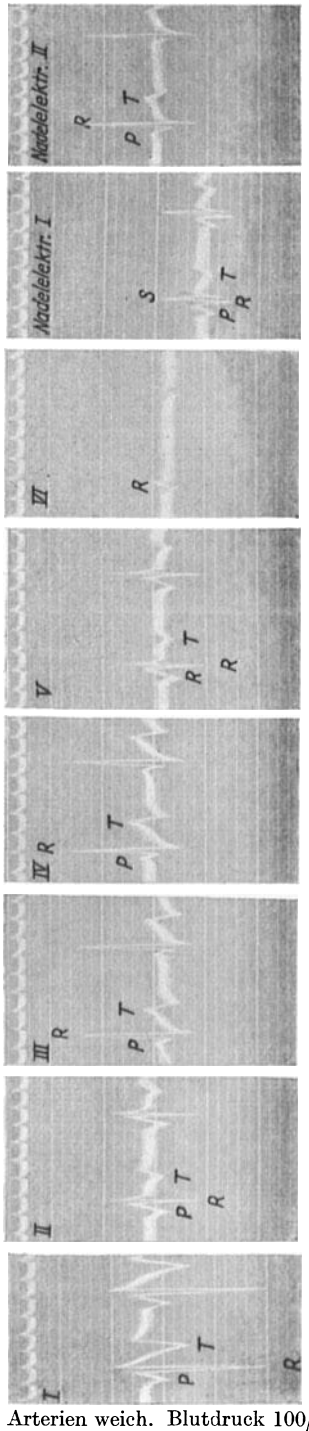


Abb. 5. Elektrokardiogramm desselben Falles. Spiegelbildliches Ekg in Ableitung I, II und V sowie auch in I. schräger Thoraxableitung (Typus I).

Fall 1: Frau L. S., 50 Jahre, klagt über Atemnot beim Steigen, Herzklopfen bei Aufregung, geringe Ödeme an den Knöcheln und Nervosität. Krankheitsdauer etwa 10 Jahre. Sonst soll sie stets gesund gewesen sein. 1904 leichte Nephritis. Hat drei gesunde Kinder geboren. 1913 Abort auf Rat des Arztes wegen „Herzklappenfehler". Schon vor 10 Jahren hat die Patientin über die Rechtslage ihres Herzens erfahren. Status praesens: Gute Entwicklung, ziemlich starke Fettsucht; relative Herzdämpfung rechts, bis zur rechten Mamillarlinie, links — linke Sternallinie, oben 3. Rippe. Spitzenstoß nicht fühlbar. Deutliche Herztöne, insbesondere rechts; keine Akzente. Lautes, ziemlich rauhes systolisches Geräusch über der ganzen Herzgegend, am lautesten im 2. Intercostalraum rechts vom Sternum. Puls 76, regelmäßig, ziemlich klein.

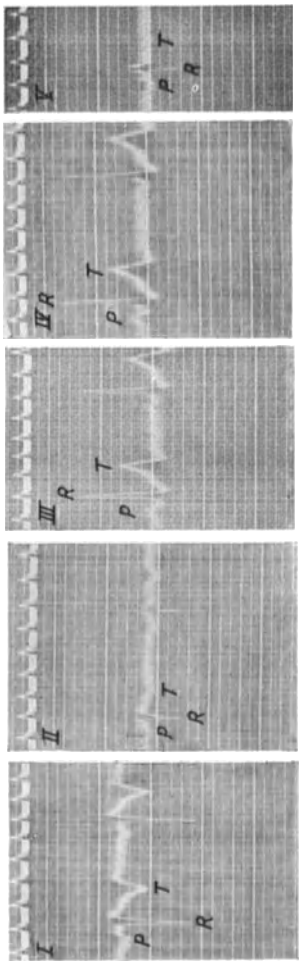


Abb. 6. Fall 2. Patientin E. M., 28 Jahre alt. Spiegelbildliches Elektrokardiogramm in Ableitung I, II und V (Typus I).

Arterien weich. Blutdruck 100/73 mm Hg nach R. Rocci-Korotkov. Leber nicht tastbar, perkussorisch im linken Hypochondrium. Röntgenologisch: Situs viscerum inversus

totalis, mäßige Herzverbreiterung nach beiden Seiten, Hochstand des Zwerchfells, hypersthenischer Thorax, geringe Aortensklerose (s. Abb. 4). Ekg (s. Abb. 5).

Fall 2: Frau E. M., 28 Jahre, klagt über Schwäche, geringe Atemnot, Husten ohne Auswurf. Frühere Erkrankungen: Diphtherie, Scharlach, Abdominaltyphus, Flecktyphus. Graviditas $3^1/_2$ Monate. Vor 3 Jahren wurde der Situs inversus zufällig bei der Röntgenoskopie festgestellt. Untersuchungsbefund: Frau von grazilem Körperbau und schwachem Ernährungszustand. Geringe Kyphoskoliose. Herzdämpfung rechts, nicht vergrößert. Spitzenstoß nicht fühlbar. Töne schwach, an der Basis 2. Ton links stärker. Schwaches systolisches Geräusch an der Herzspitze und über der Arteria pulmonalis. Röntgendurchleuchtung ergibt typischen Situs inversus totalis. Ekg s. Abb. 6.

In diesen zwei Fällen erhielten wir ein spiegelbildliches Ekg nicht nur in Ableitung I, wie in anderen Fällen, sondern auch in Ableitung II und V. Ein Unterschied zwischen Ableitung I und II ist nur in der Zackengröße wahrnehmbar: in Ableitung II sind sämtliche Zacken kleiner als in Ableitung I; dagegen sind Form und Richtung ähnlich. Die übrigen Ableitungen (III und IV) ergeben ein ganz anderes Bild: P, R und T sind positiv (nur im Falle I stellt P in Ableitung III und IV eine kleine diphasische Schwankung dar).

Eine Umkehr aller Zacken des Ekg in Ableitung I, II und V beim Situs inversus totalis ist unseres Wissens in der Literatur bisher nicht erwähnt. Dieses Verhalten kann wahrscheinlich dadurch erklärt werden, daß eine stärkere Verlagerung des Herzens als gewöhnlich stattfindet und zwar derart, daß die elektrische Herzachse sich der Horizontale mehr nähert als gewöhnlich. Tatsächlich finden wir in beiden Fällen, besonders im Falle I Zwerchfellhochstand. Benutzt man das bekannte Wallersche Schema für die Ausbreitung der vom Herzen ausgehenden Potentialdifferenzen auf die Körperoberfläche, so können wir für die vier Extremitäten ungefähr folgende Potentiale annehmen: r. A. + 4, l. A. — 4, r. F. + 2, l. F. + 1.

Folglich wird die größte Potentialdifferenz von beiden Armen abgeleitet. Außerdem ist der rechte Arm nicht nur gegenüber dem linken, sondern auch gegenüber den unteren Extremitäten als positiver Pol zu betrachten. Daraus ergeht, warum eine Umkehr der Zacken sowohl in Ableitung I wie in Ableitung II und V stattfindet.

Es muß noch der Umstand hervorgehoben werden, daß Ableitung II beim Situs inversus infolge der Inversion der Herzachse der Ableitung III bei normaler Lage des Herzens entspricht. Bei letzterer zeigt das Ekg zuweilen alle Zacken negativ, wie es von manchen Autoren und auch von uns wiederholt beobachtet worden ist. Es ist deshalb keine Überraschung, daß in manchen Fällen von Situs inversus in Ableitung II dasselbe Verhalten festgestellt werden kann wie bei normalem Situs des Herzens in Ableitung III.

Gewisse Eigentümlichkeiten weist auch das Ekg in folgenden Fällen (3. und 4.) auf.

Fall 3: S. S., 50 Jahre, Mann. Atemnot beim Gehen, geringer Husten. Vor einem Jahr Pleuritis purulenta dextra und Gangrän des rechten unteren Lungenlappens. Bei der Röntgenaufnahme wurde zu dieser Zeit als Zufälligkeitsbefund der Situs inversus der Organe festgestellt. Früher (vor 30 Jahren) Lungenentzündung; die Dextrokardie wurde dann übersehen, der Patient aber wegen „Herzleidens" („Myokarditis", „Klappenfehler") wiederholt vom Militärdienst befreit. Von Jugend auf Linkshänder. Lues negiert. Mäßiger Alkoholabusus. Untersuchungsbefund: Regelmäßiger kräftiger Körperbau, guter Ernährungszustand. Spiegelbildliche Anordnung der normalen Herzdämpfung. Spitzenstoß undeutlich in der rechten Mamillargegend. Töne rein, rechts etwas stärker als links;

2. Herzton an der Basis gleich stark, sowohl rechts wie links vom Sternum. Aortendämpfung um einen Querfinger verbreitert. Blutdruck 188—105 mm Hg. Unter dem rechten Schulterblatt Schallverkürzung, abgeschwächtes scharfes Atmen, verlängertes Exspirium, Reiben und feinblasiges Rasseln. Röntgendurchleuchtung und Aufnahmebefund: Situs viscerus inversus totalis, Aortenkonfiguration des Herzens, Hypertrophie des rechten (arteriellen) Ventrikels, mäßige Erweiterung und Sklerose der Aorta, dichte Schwartenbildung an der Basis der rechten Lunge und Verschattung des rechten Unterfeldes. Ekg.: Ableitung I ergibt Umkehr aller Zacken, Ableitung II und V positives P und negativen Kammerkomplex, Ableitung III und IV normale Kurven (s. Abb. 7). Sicherlich ist das

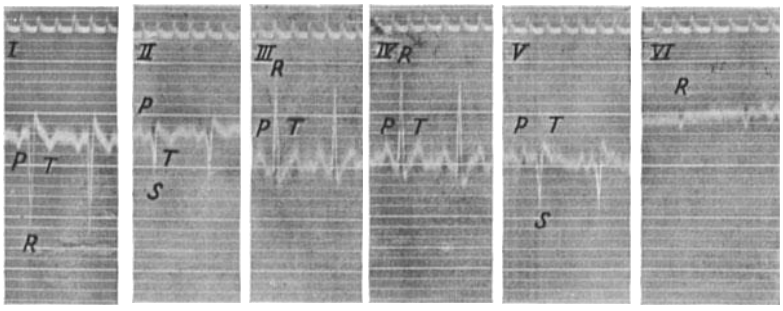


Abb. 7. Elektrokardiogramm des Falles 3. Patient S. S., 50 Jahre. Ableitung I ergibt das Spiegelbild des normalen, Ableitung II und V positives P und negativen Kammerkomplex, Ableitung III und IV normal.

atypische Aussehen der Kurven in Ableitung II und V Folge der Beeinflussung der Ekg.-Form durch die Hypertrophie des arteriellen Ventrikels.

Fall 4: Frau A. S., 24 Jahre, klagt über Kopfschwindel, Ohnmachtsanfälle bei Erregungen und Ermüdung, Atemnot, Herzklopfen und Schwäche. Krankheitsdauer 12 Jahre.

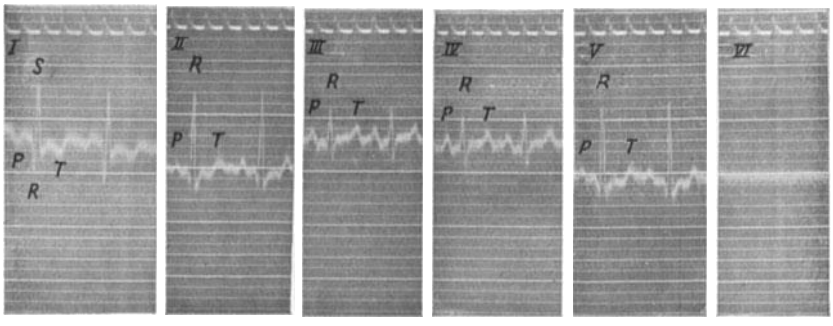


Abb. 8. Elektrokardiogramm des Falles 4. Frau A. S., 24 Jahre. Umkehr aller Hauptzacken in Ableitung I mit großer S-Zacke.

Heredität ohne Befund. Frühere Erkrankungen: Lungenentzündung, trockene Pleuritis, Mumps, Grippe, Metritis und Oophoritis. Witwe, ein gesundes Kind. Vor einem Jahre artefizieller Abortus. Herzklopfen wird meistens rechts empfunden. Sehr nervös und reizbar. Rechtshändig. Untersuchungsbefund: Frau von schwachem, graziösem Körperbau, unterernährt. Keine Cyanose. Cariöse, unregelmäßig stehende Zähne (die lateralen Schneidezähne am Ober- und Unterkiefer befinden sich hinter den medialen und bilden eine hintere Reihe). Herzdämpfung rechts, vergrößert; rechte Grenze 1 Querfinger breit außerhalb der rechten Mamillarlinie, linke linker Sternalrand, obere 3. Rippe. Spitzenstoß diffus hebend, füllt den 5. Intercostalraum vom Sternalrande bis zur rechten Mamilla aus. Sichtbare Pulsation im Epigastrium. Töne akzentuiert, rechts vom Brustbein stärker als links. Keine Verstärkung des 2. Tones über der Arteria pulmonalis. Kurzes systolisches Geräusch an der Herzspitze und besonders deutlich an der Herzbasis rechts. Spaltung

des 2. Tones über dem Sternum. Puls 80, normal. Blutdruck 130—80 mm Hg. Leber 2 Querfinger breit unter dem linken Rippenbogen tastbar. Lungen ohne Befund. Röntgendurchleuchtung und Aufnahmebefund: Situs viscerum inversus totalis, Herz nach beiden Seiten vergrößert, der rechte mittlere (Pulmonal-) Bogen stark hervortretend und pulsierend. Zwerchfell ohne Befund. Ekg. (Abb. 8): Ableitung I erweckt zunächst den Verdacht, daß es sich um ein normales Ekg. mit diphasischem P und T und tiefer Q-Zacke handelt, zeigt aber bei näherer Betrachtung Umkehr aller Zacken mit großer S-Zacke (als Ausdruck einer Hypertrophie des venösen Ventrikels). In Ableitung II und V ist R höher als in Ableitung III und IV (umgekehrtes Verhalten wie in den übrigen Fällen von Situs inversus).

Ableitung III ergibt in allen Fällen normale Kurven mit gut ausgeprägten positiven Zacken P, R und T. Nur im oben angeführten Falle 1 stellt die P-Zacke eine kleine diphasische Schwankung dar. Die Q-Zacke fehlt fast überall. S ist sehr variabel, bald gering, bald gut ausgeprägt.

Ableitung IV stellt in sämtlichen Fällen eine fast genaue Kopie der Ableitung III (manchmal geringe Größenunterschiede), während Ableitung V der Ableitung II ganz analogisch ist.

Dieser Befund bestätigt nochmals, daß beide Beine dasselbe oder fast dasselbe Potential erhalten und daß es deshalb gleichgültig ist, welches Bein zur Ableitung bei der Ekg-Aufnahme benutzt wird. Die üblichen drei Einthovenschen Ableitungen ergeben beim Situs inversus alles, was bei der Extremitätenableitung erhältlich ist. Daß die Potentialdifferenz zwischen beiden Beinen sehr gering ist, folgt auch direkt aus den angeführten Kurven (Ableitung VI), in denen die Aktionsströme des Herzens kaum angedeutet sind.

Was diejenigen Kurven anbetrifft, die mittels Nadelelektroden von der vorderen Thoraxfläche in zwei schrägen Durchmessern aufgenommen wurden, so differieren sie in gewissem Maße von den entsprechenden Ekg bei Ableitung von den Extremitäten. Der Unterschied besteht meistens in Änderungen der Zackengröße, manchmal aber auch der Zackenrichtung von P, Q, R und T. Die mittels Nadelelektroden gewonnenen Kurven bieten aber für die Diagnostik der Dextrokardien kein besonderes Interesse.

4. Angeborene isolierte Dextrokardien (Typus II und III).

Anatomie. Bei der angeborenen isolierten Dextrokardie liegt nur das Herz auf der rechten Seite, während alle anderen Organe im allgemeinen ihre normale Lage, entsprechend dem Situs solitus, beibehalten. Es können hierbei jedoch auch wesentliche Entwicklungsfehler anderer Organe, wie z. B.: eine ungewöhnliche Zahl der Lungenlappen in einer oder beiden Lungen [1], Anomalien im Gebiet des Intestinaltractus, des Mesenteriums usw. bestehen. Die allgemeine Topographie der inneren Organe, insbesondere diejenige des Magens und der Leber, weicht jedoch nicht von der Norm ab.

Isolierte angeborene Dextrokardien kommen nur äußerst selten auf dem Sektionstisch zur Beobachtung. Manche Autoren leugnen überhaupt die Existenz eines Situs inversus partialis. So behauptet z. B. Lochte in seiner ersten Arbeit, daß bei normaler Lage der Organe in der einen Leibeshöhle eine Inversion einzelner Organe in der anderen Leibeshöhle überhaupt unmöglich

[1] Gewöhnlich besteht die rechte Lunge aus drei, die linke aus zwei Lappen. Die Incisura cardiaca ist rechts schwach ausgeprägt und fehlt links vollkommen.

sei. Späterhin war jedoch Lochte gezwungen diese Anschauung aufzugeben. Auf Grund der neuesten äußerst sorgfältigen Forschungen von Pernkopf, der das gesamte Material über den Situs inversus partialis gesammelt und systematisch geordnet hat, ist jedoch endgültig sichergestellt, daß verschiedene Organe und Organkomplexe auch bei vollkommen normaler Lage der übrigen Organe sich in Spiegellage befinden können; auch umgekehrt, können trotz einer allgemeinen Inversion der inneren Organe, einzelne Organe sich jedoch im Sinne eines Situs solitus entwickeln. Außerdem konnte Pernkopf nachweisen, daß verschiedene Organe und sogar Teile derselben, insbesondere die Leber, der Magen-Duodenalkomplex und die Herzschleife, sich weitgehend unabhängig voneinander entwickeln können. Die Anlage irgendeines der Organe im Sinne normaler oder inverser Symmetrie übt keinen Einfluß auf die Entwicklung der Form oder die Lage der Nachbarorgane aus. Pernkopf ist sogar der Ansicht, daß die einzelnen Teile des embryonalen Herzens, und zwar der Sinus, das Gebiet der Vorhöfe und der Ventrikel, sowie auch der Truncus arteriosus sich in sonderbarer Weise selbstständig, unabhängig voneinander, im Sinne des Situs inversus entwickeln können. Diese Anschauung bedarf freilich noch einer Nachprüfung.

Es ist daher die unendliche Mannigfaltigkeit der Formen verständlich, und tatsächlich sind keine Fälle bekannt, die vollkommen in allen Einzelheiten übereinstimmen. Das Verständnis und die Systematik der einzelnen Formen der isolierten angeborenen Dextrokardie werden noch dadurch erschwert, daß sie mit der außerordentlich schwierigen Frage über die sog. Transposition der großen arteriellen Gefäßstämme im Zusammenhang stehen.

Als Transposition bezeichnet man bekanntlich eine, infolge regelwidriger Drehung des Septum trunci (oder, nach Spitzer, infolge eines Rückschlages in phylogenetisch ältere Entwicklungsstadien) entstandene abnorme Lagerung der großen Gefäße. Die Aorta entspringt dann aus dem rechten Ventrikel, der aus dem rechten Vorhof venöses Blut erhält, und befindet sich dann gewöhnlich vorn vor der Pulmonalarterie. Letztere ist hinter der Aorta gelegen und kommt aus dem linken Ventrikel, dem sein arterielles, aus den Lungenarterien zugeführtes Blut durch den linken Vorhof zuströmt („echte Transposition"). Ungeachtet der anomalen Lagerung der Arterienstämme entspringt die Aorta in manchen Fällen, infolge einer starken Rechtsdrehung der Ventrikel, trotzdem aus dem linken und die Lungenarterie aus dem rechten Ventrikel („korrigierte Transposition") [1].

Bei der Transposition der Gefäße wird die Dextrokardie in erster Linie durch eine Rechtsdrehung der Herzspitze bewirkt; außerdem weist dabei in der Mehrzahl der Fälle der rechte Ventrikel, infolge größerer Inanspruchnahme, eine starke Hypertrophie auf. Es bestehen dabei bei der Transposition die verschiedenartigsten Kombinationen von anomalen Lageverhältnissen der Ursprungsstellen der großen Gefäße und der Lage der Ventrikel infolge verschiedenartiger, von einander unabhängigen Drehungen der beiden Systeme. Alle diese Erscheinungen können auch bei Situs inversus der Herzschleife kombiniert vorkommen. Es ist daher leicht verständlich, daß die anatomische Interpretation mancher Entwicklungsanomalien des Herzens so große Schwierigkeiten bereitet. Zur Zeit sind außerdem auch die morphologischen Merkmale,

[1] Eine neue Erklärung gibt die Theorie Spitzers.

welche mit absoluter Sicherheit für die Inversion der Ventrikel beweisend sind, noch nicht vollkommen eindeutig sichergestellt und dieser Umstand erschwert die anatomische Diagnostik des Einzelfalles. Nach Mönckeberg ist es z. B. unerläßlich, in jedem Einzelfall eine mikroskopische Untersuchung des Herzens vorzunehmen. Daher wird auch ein und derselbe gut beschriebene Fall von Dextrokardie von einzelnen kompetenten Forschern ganz verschieden gedeutet.

Berücksichtigen wir die klinische Fragestellung, sowie auch die Möglichkeit vermittels der Ekg das Lageverhältnis der Herzhöhlen am lebenden Menschen zu bestimmen, so ist es unserer Meinung nach am wichtigsten, in jedem Einzelfalle die Anordnung der Herzhöhlen festzustellen. Hierbei schien uns vor allem die Frage von Bedeutung, ob der rechte, resp. linke Ventrikel, arterielles oder venöses Blut erhält, d. h. ob aus ihm die Aorta oder die Lungenarterie entspringt, ohne dabei auf die Lagerung der Bi- resp. Tricuspidalklappe im rechten oder linken Herzen besonderes Gewicht zu legen.

Typus II. Unterziehen wir von diesem Standpunkt aus das gesamte anatomische kasuistische Material der angeborenen isolierten Dextrokardien einer Revision, so muß folgendes hervorgehoben werden. Es wurde bisher noch kein einziger vollkommen sichergestellter Fall von Dextrokardie mit Kammerinversion beschrieben, d. h. kein einziger Fall von Situs inversus partialis cordis, ohne irgendwelche andere bedeutende Entwicklungsanomalien der Herzklappen, der Scheidewände oder der großen Arterienstämme bei normaler Lage der übrigen Organe. Ein solches Herz, wie bei Situs inversus totalis mit spiegelbildlicher Umkehrung aller Teile, aber vollkommen isoliert gelagert, hat bisher noch niemand auf dem Sektionstisch gesehen, trotzdem eine ungeheure Menge der verschiedenartigsten Anomalien und Entwicklungsfehler des Herzens zur Zeit schon bekannt sind. Dieser Umstand, den schon Bard, Pic, Alaux, Stone, Paltauf, Nagel u. a. hervorgehoben haben, ist um so mehr verwunderlich, da ja schon in neun Fällen (siehe Pernkopf) bei einem Situs inversus totalis eine gegensinnige Lagerung des Herzens, also eine normale Sinistrokardie bei Spiegellagerung aller anderen inneren Organe, beschrieben worden ist. In denjenigen Fällen aber, wo bei Dextrokardie eine wirkliche Herzhöhleninversion besteht (wo also rechts ein arterieller Ventrikel, aus dem die Aorta entspringt, und links ein venöser Ventrikel, in den die Arteria pulmonalis mündet, gelegen sind), besteht gewöhnlich eine Kombination mit verschiedenen anderen Entwicklungsanomalien. Diese Fälle werden von der Mehrzahl der neueren Autoren, nach dem Vorschlage Lochtes als sog. korrigierte Transpositionen aufgefaßt. Als Beispiel einer solchen isolierten angeborenen Dextrokardie mit Kammerinversion kann der Fall Graanbooms dienen[1].

Bei der Transposition der großen Gefäße des Herzens kommen fast immer große Defekte in den Scheidewänden der Vorhöfe und Ventrikel vor, denn nur bei einer Mischung des arteriellen und venösen Blutes kann eine genügende Blutzirkulation und Ernährung der Gewebe zustande kommen. Es ist daher nicht verwunderlich, daß etwa $^2/_3$ aller mit diesem angeborenen Entwicklungsfehler behafteten Individuen im Laufe des ersten Halbjahres nach der Geburt

[1] Im Falle von Graanboom war das rechte Herz arteriell, das linke venös; hierbei befand sich im arteriellen Herzen eine Tricuspidalklappe, im venösen eine Bicuspidalklappe; außerdem lag die Aorta im Gegensatz zum Situs inversus rechts vorne vor der Arteria pulmonalis.

zugrunde gehen. Nur äußerst selten erreichen sie ein verhältnismäßig hohes Alter. So beschreiben z. B. Rokitansky eine Transposition bei einem dreißigjährigen, Mackenzie bei einem 39 jährigen Mann und Hedinger bei einer 56 Jahre alten Frau. Im Falle von Graanboom bestand die Dextrokardie bei einem 33 jährigen Seemann, der nur im Laufe der letzten 6 Lebensjahre Herzbeschwerden hatte.

Was die Lage des Aortenbogens in Fällen des Typus II der angeborenen Dextrokardie anbelangt, so kann diese Frage infolge mangels jeglicher anatomischer Befunde noch nicht endgültig entschieden werden[1].

Typus III. Die Mehrzahl der anatomisch untersuchten angeborenen isolierten Dextrokardien gehört zum III. Typus unserer Klassifikation, zur isolierten angeborenen Dextrokardie mit normaler Anordnung der Herzhöhlen. Wie es zuerst Bard, nachher Stone und hauptsächlich Nagel hervorgehoben haben, wird hier keine Inversion der Ventrikel gefunden, sondern normales Lageverhältnis der einzelnen Teile der Herzens (siehe Abb. 1). Die Rechtslagerung des Herzens ist bei Typus III nur durch Verschiebung des normal angeordneten Herzens um die Achse der Wirbelsäule bewirkt und stellt keinenfalls ein Spiegelbild der normalen topographischen Verhältnisse dar. Die Herzspitze wird also vom venösen Ventrikel gebildet, aus dem die Lungenarterie entspringt[2]; der linke arterielle Ventrikel, aus dem die Aorta entspringt, ist hinter dem Brustbein vorne gelegen[3]. In der Literatur finden wir 18 solche Sektionsfälle beschrieben. Von ihnen wurden elf auch klinisch beobachtet (Pope, Grunmach, Lochte, Baumgart, Löwenthal, Geipel, Lucchi, Pal, Nagel, Foggie, Bahn - Pol) und sieben nur anatomisch untersucht (zwei Fälle Brechet, Otto, Barry, Robinson, Kundrat, Wenner). Der Fall Paltauf gehört nicht hierher, da ja im Herzbeutel, sowie auch in den beiden Pleurahöhlen ausgiebige Adhäsionen bestanden und es sich also sicher um eine erworbene Dextrokardie handelte.

Es muß nun hervorgehoben werden, daß unter diesen 18 Fällen nur in zweien (Pope und Lucchi) eine unkomplizierte Dextrokardie beobachtet wurde; in den übrigen 16 Fällen bestanden komplizierte Mißbildungen des Herzens und der Gefäße, so z. B. Pulmonalstenose, Septumdefekte usw., was auch zu der Anschauung geführt hat, daß die isolierte Dextrokardie niemals ohne Gefäßanomalien bestehe (Kundrat, Nagel u. a.). Dieses Verhältnis ist jedoch für uns nicht maßgebend; in der Klinik begegnen wir unkomplizierten Fällen nicht so ausnahmsweise selten (siehe unten).

Was nun die Lage des Aortenbogens beim III. Typus anbelangt, so kreuzt er in der Regel den linken Bronchus; in manchen Fällen jedoch (so z. B. bei Grunmach und Nagel) war der Aortenbogen rechts gelegen. Es kann also bei isolierten angeborenen Dextrokardien mit normaler Anordnung der Herzhöhlen die Aorta sowohl links, wie rechts gelegen sein, wobei die linksseitige Lage als typisch anzusehen ist. Das bestätigen auch unsere Fälle.

[1] Die Röntgenuntersuchung (s. unten) ergibt in unseren Fällen und bei Meyer, daß der Aortenbogen rechts gelegen ist; nur im Falle Le Walds (s. S. 189) kreuzt die Aorta den linken Bronchus.

[2] Nur in den Fällen von Otto und Pol war die Herzspitze von der linken Kammer gebildet.

[3] Es kann dabei im rechten venösen Ventrikel an Stelle der drei- eine zweizipflige Klappe vorhanden sein, wie z. B. im Falle Lochtes.

Klinik. Es ist selbstverständlich, daß die älteren Fälle der angeborenen isolierten Dextrokardie, die noch ohne Anwendung der Elektrokardiographie und der Röntgenstrahlen untersucht worden sind, vom Standpunkte der Anordnung der Herzkammern nicht klassifiziert werden können. Sie müssen daher alle zusammen einer Betrachtung unterzogen werden.

Die ersten klinischen Beobachtungen stammen von Mosler (1866 und 1877), Pope (1882), v. Schrötter (1887) u. a. Vehsemeyer hat im Jahre 1897 als erster die klinische Diagnose durch den Röntgenbefund bestätigt. Im Jahre 1909 brachte Nagel aus der deutschen Literatur 23 klinische Fälle isolierter Dextrokardie zusammen, wobei in 16 dieser Fälle die Diagnose nur auf Grund physikalischer Untersuchung gestellt worden war. Clerc und Bobrie (1918) sammelten ein Material von 61 „sicher festgestellten Fällen", darunter eine eigene Beobachtung[1]. Die isolierte Dextrokardie wurde hauptsächlich bei Männern beobachtet; in 23 Fällen bestanden verschiedene komplizierte Mißbildungen des Herzens und der Gefäße. Der erste elektrokardiographisch untersuchte Fall wurde von Moffett und Neuhof (1915) mitgeteilt. Es handelte sich um Umkehr der Hauptzacken des Ekg in Ableitung I; andere Ableitungen fehlten. Da in diesem Falle die Dextrokardie durch Pulmonalstenose und Septumdefekt kompliziert war und da hierbei der Einfluß der Hypertrophie des rechten Ventrikels auf die Form des Ekg nicht berücksichtigt worden ist, so ist nach Laubry und Pezzi die Inversion der Kammern in diesem Fall als nicht nachgewiesen zu betrachten. Freilich blieb dieser Fall seinerzeit unbemerkt. Im Jahre 1919 veröffentlichte Weinberger weitere zwei Fälle, die, wie er glaubte, zum erstenmal elektrokardiographisch untersucht wurden, wobei alle Zacken der Kurven durchaus normal waren. Vaquez und Donzelot beschrieben im Jahre 1920 zwei ähnliche Fälle „reiner angeborener Dextrokardie" und erhielten dabei gleichfalls ein normales Ekg. Fälle der gleichen Art sind von Gautier und Coeytaux, Laubry und Esmein, sowie Bahn (letzterer mit Sektionsbefund) beschrieben worden.

Auf Grund aller dieser Untersuchungen kam man zur Anschauung, daß die angeborene isolierte Dextrokardie sich prinzipiell vom Situs inversus unterscheidet (Vaquez, Weinberger). Bei ihr bleiben die normalen Beziehungen zwischen der rechten und der linken Herzhälfte erhalten, was aus der normalen Form des Ekg zu ersehen ist. Dasselbe ergab uns auch die Übersicht der anatomischen Literatur.

Es kommen also die isolierten Dextrokardien denjenigen Formen der stärker ausgeprägten erworbenen rechtsseitigen Herzverlagerung nahe, wo nicht nur eine Verschiebung der gesamten Herzmasse nach rechts, sondern auch eine Drehung des Herzens um seine Achse erfolgt. Vaquez äußerte daher die Vermutung, daß auch die isolierten angeborenen Dextrokardien als „Dextroversio" aufzufassen sind, nur mit dem Unterschiede, daß ihr Entstehungsmechanismus uns unbekannt ist und sich während der embryonalen Periode abspielt.

Von unseren sieben Fällen angeborener isolierter Dextrokardie gehören fünf zu diesem Typus (III).

[1] Diese Angaben von Clerc und Bobrie fußen zum großen Teil auf Fällen älterer Literatur. Es ist damit zu rechnen, daß manche von diesen Fällen zu unserem Typus IV gehören und daß deshalb, trotz großer Vorsicht der Autoren, die angegebene Zahl (61) zu groß ist.

Fall 5[1]: W. K., 39 Jahre alt, Tischler. Klagt über Kopfschmerzen und Husten. Überstand vor 20 Jahren Typhus abdominalis und vor 18 Jahren eine Grippe. Zu dieser Zeit wurde zum ersten Male im Krankenhaus die Dextrokardie festgestellt. Pleuritis sicca sin. vor 7 Jahren. Familienanamnese ohne Befund. Der Kranke hat fortwährend schwer gearbeitet und klagte nie über Herzbeschwerden. Rechtshänder. Untersuchungsbefund: Gut entwickelter kräftiger Mann. Das linke Testiculum steht tiefer als das rechte. Der Herzstoß von normaler Stärke ist im 5. Zwischenrippenraum $1^1/_2$ cm medianwärts von der Lin. mamill. wahrnehmbar. Absolute und relative Herzdämpfung sind rechts gelegen und stellen ein Spiegelbild der normalen Verhältnisse dar. Die Herztöne sind rein und am deutlichsten über dem Herzstoß hörbar. An der Herzbasis im 2. Zwischenrippenraum ist der 2. Ton links lauter als rechts. Puls normal, 80 pro Minute. Gefäße normal. Leber ist weich, nicht druckempfindlich, einen Querfinger breit unterhalb des rechten Rippenbogens tastbar. Milz nicht vergrößert. Lungen: rauhes Atmen, verlängertes Exspirium in den Spitzen, trockenes Rasseln hier und da. Röntgenuntersuchung: Lungenfelder ohne Befund, Lungenspitzen symmetrisch; keine Kyphosis. Rippenexkursionen normal. Keine Adhäsionen und Schwarten in den Sinus phrenicocostales.

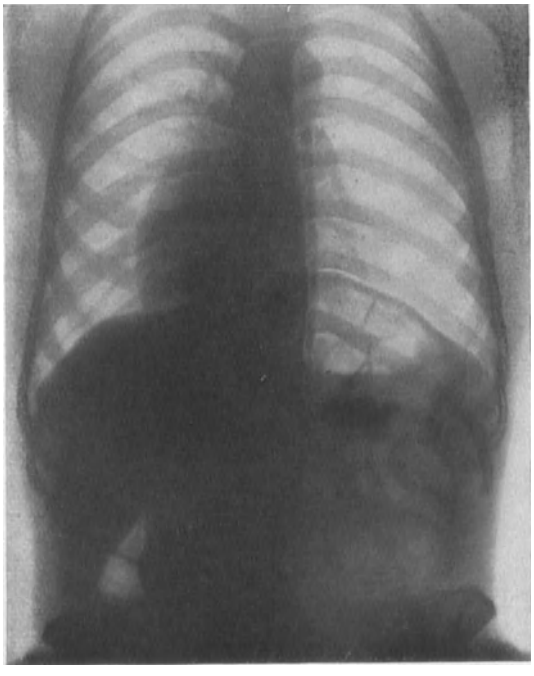


Abb. 9. Röntgenbild des Falles 5. Patient W. K., 39 Jahre (Typus III).

Das Herz liegt rechts und seine Spitze zeigt rechts eine energische Pulsation. Die Form der Herzschattens stellt kein Spiegelbild der normalen Verhältnisse dar, da der Schatten der Herzbasis vollkommen der Norm entspricht: die aortale Konvexität springt in das linke Lungenfeld vor und pulsiert hier links von der Wirbelsäule. Die Aorta kreuzt also den linken Bronchus. Der absteigende Teil der Brustaorta verläuft überall links von der Wirbelsäule nach abwärts und kann bis zur Höhe des 10. Brustwirbels verfolgt werden. Die Herzkonturen sind überall glatt, ohne irgendwelche Abweichungen von der Norm (s. Abb. 9).

Die linke Zwerchfellkuppe steht um einen Intercostalraum höher als die rechte. Die Zwerchfelle sind ausgiebig beweglich. Die Lage der Speiseröhre ist normal. Der Leberschatten befindet sich rechts, sein vorderer Rand zieht von der Spina iliaca anterior superior schräg nach links oben. Der Magen liegt schräg, eine große Gasblase befindet sich unter der linken Diaphragmakuppe. Der Pylorus ist rechts von der Mittellinie. Das Duodenum weist normale Lage und Form auf. Die Milz projiziert sich links von der Curvatura major an ihrer normalen Stelle. Dünndarm ohne Befund. Der Dickdarm wurde zweimal per klysmam untersucht und erwies sich sowohl hinsichtlich der Form als auch der Lage nach vollkommen normal.

Röntgenologisch wurde also eine isolierte Dextrokardie bei normalem Verlauf der Aorta und normaler Lagerung der Baucheingeweide festgestellt.

Ekg wurden in 5 Ableitungen von den Extremitäten und in 2 Ableitungen von der vorderen Brustwand aufgenommen. Überall sind die Hauptzacken P, R und T nach oben

[1] Dieser Kranke ist von einem von uns (R) vor 5 Jahren beschrieben worden. Am 10. 11. 1925 wurde der Kranke zum zweiten Male untersucht sowie auch ein Ekg aufgenommen.

gerichtet. In Ableitung II und V sind sie größer und besser ausgeprägt als in Ableitung I, III und IV. In Ableitung I, II und V ist die Zacke Q gut ausgebildet, insbesondere in Ableitung I (Abb. 10). Noch deutlicher ist Q bei der Ableitung mit Nadeln vom rechten Schlüsselbein zur linken Brustwarze. Die Form des Ekg entspricht vollkommen der Norm. Herzrhythmus normal.

Fall 6: P. S., 36 Jahre alt, Zahntechniker, wurde im Laufe der letzten 4 Jahre mehrmals untersucht. Keine Klagen. Schon in der Kindheit wurde bei ihm Dextrokardie festgestellt. Frühere Erkrankungen: in der Kindheit Pneumonia crouposa und Pleuritis. 1908 Operation wegen eines rechtsseitigen Leistenbruches; 1918 zum zweiten Male croupöse Lungenentzündung; 1920 Fleck-Rückfall- und Unterleibstyphus; 1921 infolge einer Eisenbahnkatastrophe Fraktur der 9. Rippe links und des Beines. Lues negiert. Rechtshändig.

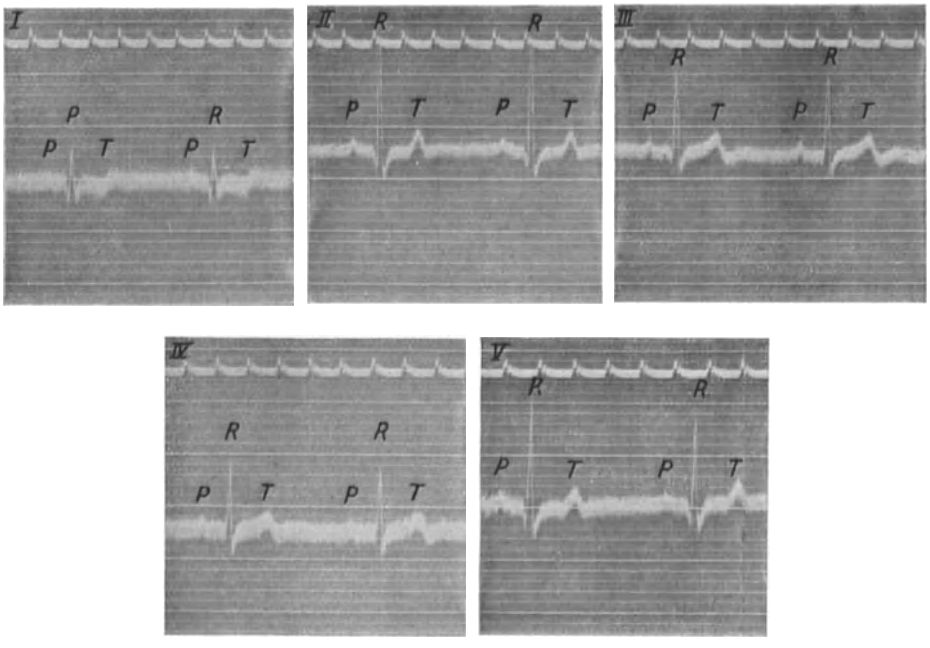


Abb. 10. Elektrokardiogramm desselben Falles. Normale Kurven (Typus III).

Status praesens: Mittlerer Wuchs, guter Ernährungszustand. Der Herzstoß ist bei keiner Lage fühlbar. Herzdämpfung rechts: rechte Grenze 1 cm innerhalb von der Lin. mam., die linke 1 cm außerhalb des linken Sternalrandes, obere 3. Rippe. Herztöne rein, rechts etwas stärker als links, am deutlichsten über dem Brustbein. An der Herzbasis ist der zweite Ton rechts und links vom Sternum von gleicher Stärke. Keine Geräusche, keine Akzente. Puls regelmäßig, mittlerer Füllung, 64 pro Minute. Blutdruck 122/80, nach 2 Jahren 140/80 an den beiden Armen. Gefäße normal. Leber $1^1/_2$ Querfinger breit unter dem rechten Rippenbogen tastbar, etwas derb, nicht schmerzhaft. Milz kaum tastbar. Lungen ohne Befund. Das linke Testiculum steht bedeutend niedriger als das rechte. Röntgenologisch (Abb. 11): Lungen- und Brustfell vollkommen normal. Das Herz liegt rechts und seine Spitze ist in gleicher Weise nach rechts gewendet, wie es in der Norm nach links ist. Die Längsachse des Herzens zieht von links oben hinten nach rechts unten vorne. Die Übergangsstelle des Aortenbogens in den absteigenden Teil ist normal gelagert und springt als typische bogenförmige Kontur ins linke Lungenfeld vor. Die Pulsation der Aorta ist links deutlich sichtbar, die Aorta kreuzt also auch hier den linken Bronchus. Der ganze Herzschatten gleicht einer schiefliegenden Ziffer 8, deren unterer Teil größer ist als der obere. Die Aorta descendens verläuft dem linken Rande der

Wirbelsäule entlang. Die Konturen aller Herzbogen sind vollkommen glatt und grenzen sich scharf vom benachbarten Lungenfeld ab.

Die Lage der Speiseröhre entspricht der Norm. Die rechte Hälfte des Zwerchfelles steht um die Breite eines halben Zwischenrippenraumes niedriger als die linke. Die Organe der Bauchhöhle sind röntgenologisch normal. Die Leber liegt rechts, die Milz links. Der Magen liegt schräg, so daß der Pylorus sich rechts von der Mittellinie befindet. Duodenum und Dünndarm sind normal. Die Untersuchung des Dickdarmes mittels des Kontrasteinlaufes ergibt normale Verhältnisse hinsichtlich der Form und Lage aller Darmabschnitte. Es wurde also röntgenologisch eine Dextrokardie mit normalem Bilde der Herzbasis und bei normaler Lagerung der Bauchorgane festgestellt.

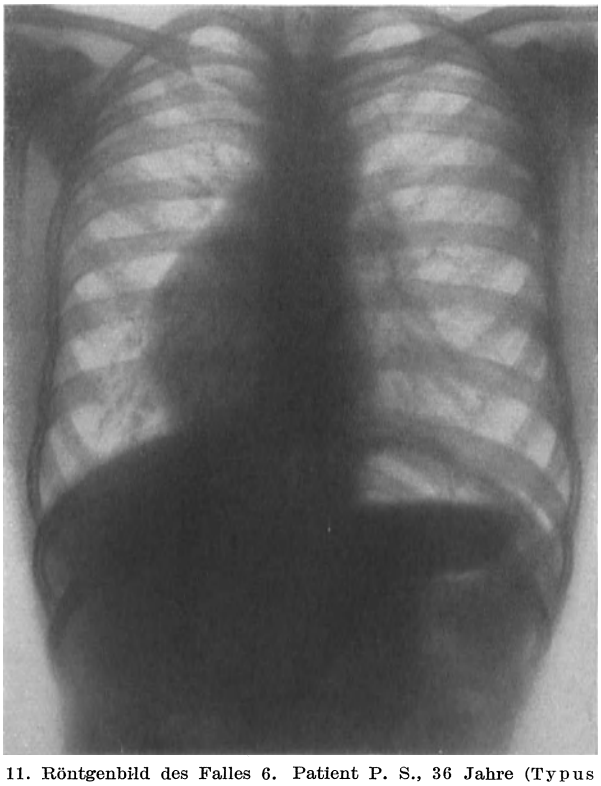


Abb. 11. Röntgenbild des Falles 6. Patient P. S., 36 Jahre (Typus III).

Das Ekg (Abb. 12) ist ebenso wie im Fall 4 bei allen Ableitungen von den Extremitäten normal; P, R und T sind nach oben gerichtet. Bei Ableitung II und V sind sie am größten. Die Zacke Q ist in der I., II. und V. Ableitung gut ausgeprägt; besonders tief ist sie in den mittels Nadelelektroden von der vorderen Thoraxwand gewonnenen Kurven.

Fall 7: Dieser Fall, der nicht ausführlich untersucht wurde, stammt aus dem Archiv des Staatsinstituts für Radio- und Röntgenologie. Die 23jährige Kranke wurde im Februar 1913 infolge einer akut-infektiösen Erkrankung in die Klinik aufgenommen. Nach der Genesung wurde sie von Prof. M. J. Nemenoff untersucht.

Der röntgenologische Befund entspricht in allen Einzelheiten den eben beschriebenen. Das Herz liegt rechts, der Aortenbogen tritt weit ins linke Lungenfeld heraus; auf der Röntgenplatte ist der Übergang des Aortenbogens in die absteigende Aorta links von der Wirbelsäule und der Verlauf des Aortenstammes dem linken Rande der Wirbelsäule entlang deutlich sichtbar. Lungen und Pleura ohne Befund. Die Bauchorgane weisen normale Konfiguration und Topographie auf. Die Lage des Dickdarmes wurde nicht bestimmt. Keine elektrokardiographische Untersuchung.

Auf Grund der vollkommenen Ähnlichkeit der Röntgenbefunde dieses Falles mit den Fällen 5 und 6 ist es höchst wahrscheinlich, daß auch das Ekg dieses Falles mit demjenigen der anderen beiden übereinstimmen würde, und daß alle drei Fälle zu ein und demselben Typus (III) gehören.

Die physikalische und röntgenologische Untersuchung unserer Fälle ergibt also, daß es sich um isolierte angeborene Dextrokardie handelt, welche mit keinerlei Zeichen einer sonstigen angeborenen Anomalie verbunden ist. Bei guter allgemeiner Entwicklung und guter Ernährung der Patienten bewirkt die abnorme Herzlage keine Beschwerden. Die Herzdämpfung liegt rechts. Der Spitzenstoß ist unter der rechten Mamilla tastbar

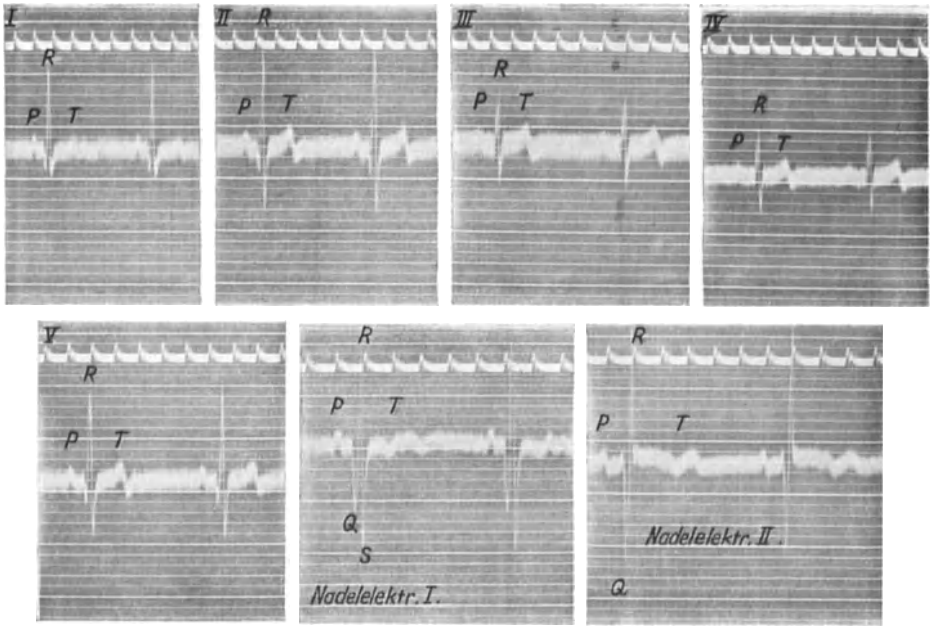


Abb. 12. Elektrokardiogramm desselben Falles. Normale Kurven (Typus III).

(Fall 5 u. 7b). Die Dimensionen des Herzens sind nicht vergrößert. Die Töne sind rein und rechts vom Sternum besser hörbar, als links. Der zweite Ton ist bei einem Patienten im zweiten Interkostalraum links stärker, als rechts, beim anderen war kein Unterschied zwischen beiden Seiten feststellbar. Beide Männer sind Rechtshänder. Bei beiden stand das linke Testiculum tiefer als das rechte.

Gewisse Eigentümlichkeiten bot der Fall 7a dar, bei dem eine Thoraxdeformität mit Spaltung des Sternums bestand.

Fall 7a: A. G., 7jähriges Mädchen. Keine Beschwerden. Geburt zur Zeit. War stets etwas blaß und hager, sonst blieb sie in keiner Hinsicht von ihren Spielgefährten zurück. Vor einem Jahr Keuchhusten, vor 3 Monaten Masern. Rechtshändig. Eltern gesund, ebenso ein 5jähriger Bruder. Das 3. Kind in der Familie starb im Alter von 7 Monaten; nach Angabe der Mutter war bei ihm die linke Mamilla ebenso eingefallen wie bei unserer Patientin. Die Dextrokardie wurde zum ersten Male bei der Röntgenuntersuchung festgestellt.

Status praesens: Schwach gebautes blasses Mädchen. Die rechte Schulter ist höher als die linke. Die linke Thoraxseite ist deutlich eingezogen. Geringe Skoliose. Das Corpus sterni ist derart gespalten, daß die Enden der 4., 5., 6. und 7. Rippen links frei unter der Haut fühlbar sind und keinen Bogen bilden. In der Spalte erkennt man die Pulsation des Herzens; diese ist auch rechts vom Sternum tastbar. Kein circumscripter Spitzenstoß, auch in Seitenlage. Die relative Herzdämpfung reicht rechts $1^1/_2$ Querfinger medianwärts von der Linea mamill. dextra, links $2^1/_2$ Querfinger außerhalb der Linea mediana, oben bis zur 3. Rippe. Töne rein, in der rechten Thoraxhälfte am stärksten. An der Basis ist der 2. Ton rechts stärker als links. Puls 96, regelmäßig. Blutdruck 105/75. Leberdämpfung rechts. Lungen ohne Befund.

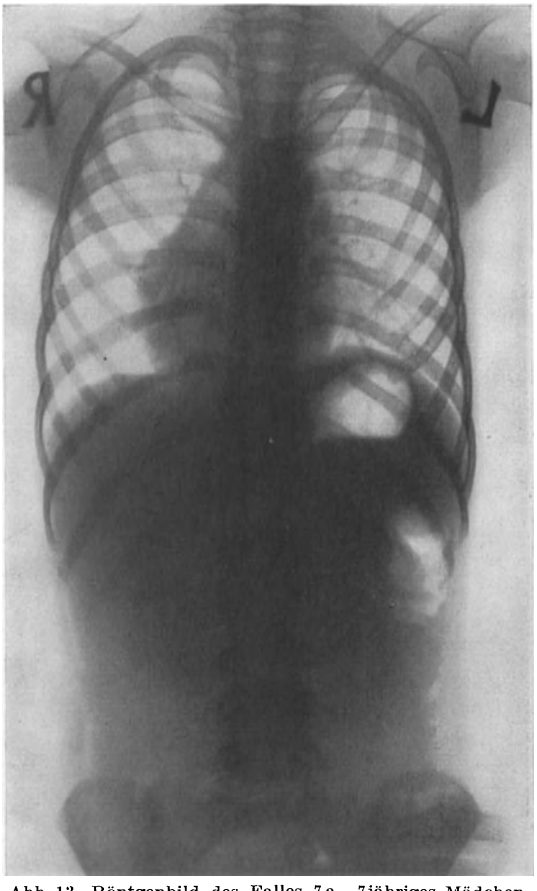


Abb. 13. Röntgenbild des Falles 7a. 7jähriges Mädchen A. G. Isolierte angeborene Dextrokardie (Typus III). Rechtslagerung der Aorta.

Röntgenologisch sind die Lungenfelder unverändert, keine Schrumpfungsprozesse, Pleura ohne Befund. Geringe Asymmetrie des Thorax. Lage und Form der Leber, Milz, Magens, Duodenums normal. Das Herz liegt in der rechten Brusthälfte, die Herzspitze pulsiert rechts. Die Herzkonturen sind glatt, unverändert. Bei der Schirmuntersuchung ist die Aorta deutlich zu verfolgen: die Ascendens steigt links nach oben, der Aortenbogen überbrückt den rechten Bronchus, der absteigende Ast verläuft rechts von der Wirbelsäule; dies kommt besonders deutlich im 1. und 2. schrägen Durchmesser zum Vorschein (Abb. 13).

Ekg in 5 Ableitungen: alle Zacken positiv und von gewöhnlichem Aussehen, nur ist die Q-Zacke in allen Ableitungen, besonders in I, II und V, groß. In Ableitung V und II sind alle Zacken am größten (Abb. 14).

Somit stellt der Fall eine angeborene isolierte Dextrokardie mit regelrechter Anordnung der Herzkammern dar und reiht sich in eine Gruppe mit den Fällen 5, 6 und 7 ein. Zum Unterschied von den letzteren verläuft aber der Aortenbogen nicht links, sondern rechts von der Wirbelsäule, was an das Röntgenbild des Typus II erinnert. Einen weiteren Unterschied bildet die Thoraxdeformität mit der Spaltung des Sternums. Diese letztere stellt sicherlich einen Nebenbefund dar und kann nicht als Ursache der Lageveränderung des Herzens angesehen werden.

Fall 7b. M. E., 15 Jahre alter Schüler. Keine Klagen. Geburt zur Zeit. War stets schwach, mürrisch und zerstreut. Bei schnellem Gehen Atemnot und leichtes Herzklopfen in der rechten Thoraxhälfte. Rechtshändig. Vor 2 Jahren Abdominal- und Flecktyphus und Diphtherie. Die Röntgenuntersuchung des Vaters und der elfjährigen Schwester ergibt normale Lagerung des Herzens.

Stat. praes.: Körpergröße 158 cm, Brustumfang 74 cm, Gewicht 46 kg. Unterernährt. Blasse Haut. Keine Cyanose. Die linke Thoraxseite ist mäßig eingezogen, das Brustbein etwas nach rechts verschoben. Geringe Kyphose. Der Spitzenstoß im 5. Interkostalraum innerhalb der Mamillarlinie sicht- und tastbar, etwas verstärkt, bei Lageveränderungen

des Körpers wenig verschieblich. Die relative Herzdämpfung ist nicht vergrößert, liegt rechts. Töne rein, an der Herzspitze etwas dumpf, an der Herzbasis deutliche Spaltung des 2. Tones; keine Akzente. Puls 90, ziemlich schwach, regelmäßig. Keine respiratorische Arhythmie. Blutdruck 120/90. Lungen: Schallverkürzung, abgeschwächtes Atmen und Stimmfremitus unter dem linken Schulterblatt. Leber 1 Querfinger breit unter dem rechten Rippenbogen tastbar, weich und glatt. Nervensystem o. B.

Röntgendurchleuchtungs- und Aufnahmebefund: Das Herz liegt rechts ebenso wie in den Fällen 5, 6, 7, ist nicht vergrößert. Konturen glatt, Pulsation deutlich. Die Aorta kreuzt den linken Bronchus. Die rechte Zwerchfellkuppe steht tiefer als die linke,

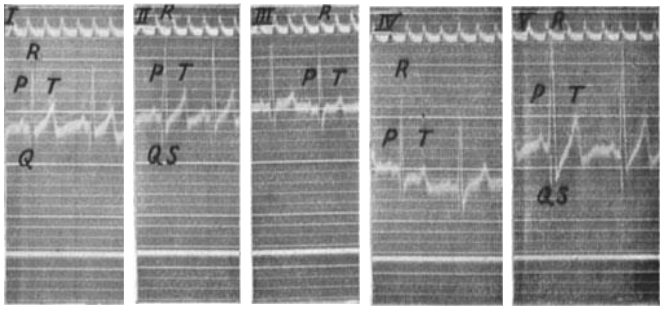


Abb. 14. Elektrokardiogramm desselben Falles. Normale Kurven; stark ausgeprägtes Q.

und ist normal beweglich; die linke ist in der lateralen Hälfte abgeflacht und respiratorisch viel weniger verschieblich.

Ekg wurden in 6 Ableitungen aufgenommen (s. Abb. 15). Sie unterscheiden sich scharf von den übrigen durch ihr atypisches Aussehen. Die P-Zacke ist bei Abl. I und V positiv,

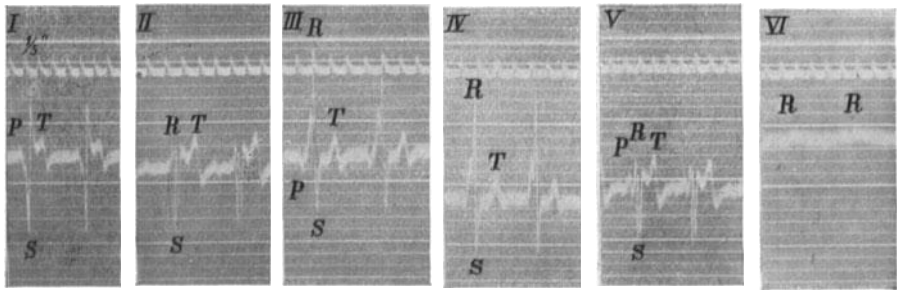


Abb. 15. Elektrokardiogramm des Falles 7b.

bei III negativ, bei II und IV unsichtbar; am deutlichsten tritt sie bei V auf. Der Kammerkomplex ist atypisch und ähnelt in Abl. I, II und V einer Kammerextrasystole vom linksseitigen Typus mit tiefer Spaltung in II und V. In Abl. III und IV erreichen die R-Zacken ihre maximale Größe; dabei weisen sie auf ihrem aufsteigenden Schenkel eine kleine Spaltung auf.

Wir haben also eine angeborene isolierte Dextrokardie mit regelrechter Anordnung der Kammern, normalem Bilde der Herzbasis und bei normaler Lagerung der Bauchorgane vor uns. Die Adhäsionen der linken Pleura sind sicherlich von geringer Bedeutung. Die atypische Form des Ekg und die Umstellung von Abl. II und III erschweren zunächst die Diagnose. Es ist aber klar, daß von einer Umkehr aller Zacken in Abl. I keine Rede sein kann. Wahrscheinlich ist die bizarre Form des Ekg durch Störungen der Reizübertragung zu erklären.

Bei der Röntgendurchleuchtung liegt das Herz in den Fällen 5, 6, 7 und 7b rechts, jedoch kreuzt die Aorta, im Gegensatz zum Situs inversus totalis, den

linken Bronchus, wie es auch in der Mehrzahl der früher veröffentlichten Fälle beobachtet wurde, und verläuft links der Wirbelsäule entlang. Die rechte Zwerchfellkuppe, auf der das Herz ruht, steht niedriger, als die linke (siehe Schema weiter unten, Abb. 27). Der Röntgenbefund gleicht also dem Spiegelbild eines normalen Herzens mit rechtsseitigem Aortenbogen, dem sog. Situs inversus arcus aortae (Rechtslage der Aorta von Aßmann, Hammer, Arkin u. a. deutschen Autoren, die auch wir in einem Falle, bei einem 13jährigen Jungen mit Symptomen eines Septumdefektes beobachtet haben). Im Falle 7a kreuzt aber die Aorta den rechten Bronchus.

Das Ekg unterscheidet sich scharf von dem beim Situs inversus totalis: sämtliche Zacken sind normal und erreichen in Ableitung II ihre maximale Größe. Es wird also dadurch nochmals bestätigt, daß zwischen der elektrischen Achse des Herzens und der anatomischen, resp. der röntgenologischen Projektion des Herzens eine starke Inkongruenz bestehen kann. Was nun die Vergrößerung der Zacke Q anbetrifft, so ist sie auch für die erworbene Dextrokardie charakteristisch. Die Vergrößerung dieser Zacke wurde schon früher mehrmals, sowohl bei klinischer Untersuchung (Weinberger) als auch im Experiment (Baetge u. a.) verzeichnet.

Das normale Ekg erweist, daß die Vorhöfe und Ventrikel ihre normale Anordnung beibehalten.

Es sind also unsere Fälle denjenigen von Weinberger, Vaquez und Donzelot, Bahn u. a. analog und unterscheiden sich von der Mehrzahl der Beobachtungen durch das Fehlen von Komplikationen (im 1. Falle von Weinberger — Stenose und Insuffizienz der Aorta + Pericarditis adhaesiva, im 2. — angeborene Anomalie — Ductus Botalli apertus?; im Falle Bahns — Isthmusstenose der Aorta und Endocarditis lenta).

Ganz eigenartig ist das Ekg des Falles 7b, das sich durch seine atypische Form von den übrigen unterscheidet. In diesem Falle sind außerdem alle Zacken in Abl. III und IV am größten. Ein Vergleich der Ekg.-Form in verschiedenen Ableitungen zeigt auch, daß die Aufnahmen in den üblichen 3 Ableitungen nicht genügen und daß Ableitung V der Ableitung II überlegen ist, da nur in ersterer die P-Zacke gut ausgeprägt ist.

Es muß folglich bei isolierter Dextrokardie das Ekg stets in 5 Ableitungen aufgenommen werden.

Wir haben schon früher die nahe Beziehung der isolierten Dextrokardie zur Transposition der großen Gefäße erwähnt. Es ist schwierig, ja unmöglich, klinisch diese letztere zu diagnostizieren, insbesondere infolge der großen Formverschiedenheit der Transposition und ihrer Kombination mit verschiedenen anderen Mißbildungen. Das Fehlen einer sonstigen Anomalie oder einer Herzinsuffizienz in unseren Fällen berechtigt uns jedoch diese Fälle als unkomplizierte angeborene isolierte Dextrokardien anzusehen. Die Bezeichnung „Dextroversio cordis" würde für diese Fälle recht passend sein, muß jedoch aus den obenerwähnten Gründen fallen gelassen werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Erkennung einer isolierten Dextrokardie, unabhängig vom Typus, meist schon bei der physikalischen Untersuchung gelingt. Auf Grund der Röntgenoskopie ist es größtenteils möglich den Typus III von den anderen Typen II und IV zu unterscheiden. Rechtsseitige Lage des Herzens bei linksverlaufender Aorta (Arcus und Pars descendens)

und bei Fehlen irgendwelcher pathologischer Prozesse in den benachbarten Organen ist für den Typus III charakteristisch. Die Diagnose wird aber erst durch die elektrokardiographische Untersuchung gesichert, falls dieselbe normale Kurven ergibt. Das beweist der Fall 7a, der sich von den übrigen durch Rechtslagerung des Aortenbogens unterscheidet. Das ist unseres Wissens der erste Fall von angeborener isolierter Dextrokardie mit anscheinend spiegelbildlicher Lage des Herzens und der Gefäße, bei dem das Ekg positiv ist.

Da die Anzahl der hinreichend genau untersuchten Fälle dieser Art der Dextrokardie noch sehr gering ist und in den Fällen von Grunmach und Nagel (mit rechtsseitiger Aorta) eine elektrokardiographische Untersuchung fehlte, so wäre es sehr wünschenswert und wertvoll weiterhin hierzugehöriges Material zu erforschen [1].

Es seien nun die zwei weiteren von uns untersuchten Fälle mitgeteilt, die zu einem ganz anderen Typus der isolierten angeborenen Dextrokardie — Typus II — gehören.

Fall 8: A. T., 38 Jahre alte Ehefrau; wurde zum ersten Male im Dezember 1924 in die Klinik aufgenommen; 1925 bis 1927 wiederholt untersucht. Die Kranke klagte über geringe Atembeschwerden bei Bewegungen, Herzklopfen, Schwäche, Stich- und Druckgefühl in der Herzgegend und Reizbarkeit. Schon als Kind fühlte sie manchmal Kopfschwindel und Atembeschwerden beim Laufen oder körperlichen Anstrengungen. Ohne jedoch diesem Umstande besondere Beachtung zu schenken, arbeitete sie ebenso wie ihre Genossen. Als Kind machte sie Skrofulose und Masern durch. Nach überstandenem Typhus abdominalis und Scharlach wurden die Atembeschwerden vor 15 Jahren stärker. Vor 5 Jahren erfuhr die Patientin von einer ärztlichen Kommission zum ersten Male von der Rechtslagerung ihres Herzens. Im selben Jahre bekam sie Schmerzen in der Lendengegend und Ödem der Augenlider (Nierenerkrankung? und Anämie). Vor 2 Jahren überstand die Kranke eine Appendicitis und im vorigen Jahre eine Fiebererkrankung mit starkem Husten und nächtlichen Schweißausbrüchen. Im Sputum bemerkte die Patientin ab und zu Blutspuren. Menses vom 15. Lebensjahre an normal. 15 Jahre verheiratet; Lues negiert, aber beim Manne stellten wir Lues III fest. Keine Schwangerschaften. Heredität ohne Befund: der 60jährige Vater der Kranken ist gesund, die Mutter starb an Pneumonie. Geschwister angeblich gesund.

Status praesens: Körperlänge 148 cm; normaler Körperbau, mäßiger Ernährungszustand. Gewicht 46,0—48,1. Haut und Schleimhäute bleich; geringe Cyanose der Lippen, keine Ödeme. Das Herz ist rechts gelagert. Spitzenstoß mittlerer Stärke im 5. Zwischenrippenraum 1 cm außerhalb der rechten Mamillarlinie tastbar. Relative Herzdämpfung: rechts 1 cm außerhalb der Mamill. dextra, links $1^1/_2$ cm außerhalb der Lin. stern. sin., oben 3. Rippe. In der Herzgegend sind keine Pulsationen nachweisbar. An der Herzspitze sind dumpfe Töne und ein leises systolisches Geräusch wahrnehmbar; an der Herzbasis, insbesondere im 2. Intercostalraum links, ist ein rauheres systolisches Geräusch hörbar, das auch bis an das untere Sternalende deutlich bleibt. Puls von geringer Füllung, größtenteils unregelmäßig (Extrasystolen und Pausen), 45 bis 70, gewöhnlich 60 Schläge pro Minute. Blutdruck 125—85 mm Hg. Lungen: Schallverkürzung und verlängertes Exspirium in der rechten Spitze, geringe Krepitation in den unteren Partien hinten. Im Sputum keine Tuberkelbacillen nachweisbar. Abdomen ohne Befund. Leber, Milz und

[1] Es ist interessant, unsere Fälle mit der ausnahmsweise seltenen Beobachtung von Shaw und Kingsley Blake zu vergleichen. Sie haben einen Fall beschrieben, wo bei Inversion der Bauchorgane und spiegelbildlichem Ekg in Ableitung I das Herz sich normal in der linken Thoraxhälfte befand. Man muß sich der Auffassung der Autoren anschließen, die annehmen, daß in diesem Falle eine inverse Anlage aller Organe sowie auch des Herzens (Kammerinversion) vorlag, wobei noch eine Linksdrehung des Herzens bestand. Es ist also dieser Fall grundsätzlich dem Typus III analog, jedoch im Sinne eines Spiegelbildes.

Nieren nicht palpabel. Leberdämpfung rechts klein. Urin ohne Befund: spez. Gewicht 1015—1030. Blut: Erythrocyten 3,3 Millionen, Hb 50—60%, Leukocyten 5000, darunter N 60%, Leukocyten 37%, Eosinophile 1,5%, Monocyten 1,5%. Wassermannreaktion negativ. In den Faeces Glieder von Taenia saginata. Temperatur normal. Urinmenge täglich 1—1,5 Liter. Infantiler Uterus. Nervensystem ohne Befund.

Röntgenuntersuchung (Abb. 16): Lungenfelder ohne Befund. Das Herz liegt rechts; die Konturen des Herzschattens sind glatt; die Achse des Herzens zieht von links oben hinten nach rechts unten vorne. Der ganze Herzschatten stellt ein Spiegelbild des normalen dar. Der schwach ins rechte Lungenfeld vorspringende Schatten der Aorta läßt deutliche Pulsationen erkennen. Die Aorta kreuzt den rechten Bronchus. Es gelingt aber nicht, die Aorta descendens zu verfolgen.

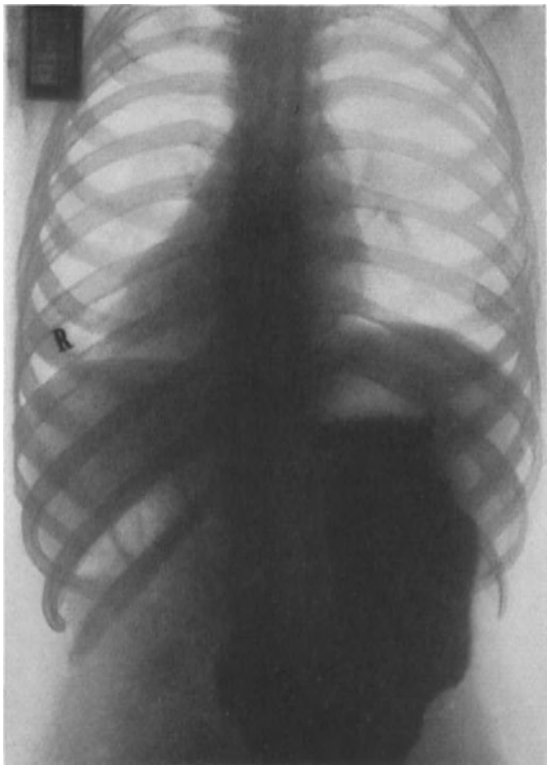


Abb. 16. Röntgenbild des Falles 8. Patientin A. T., 38 Jahre (Typus II).

Die rechte Hälfte des Zwerchfells steht etwas niedriger als die linke; beide sind gut beweglich. Die Pleurahöhlen erweisen sich auch bei der Untersuchung nach Links- und Rechtsdrehung normal.

Die Leber liegt unter beiden Diaphragmahälften; der rechte Lappen ist bedeutend massiver als der linke. Jedoch konnte bei Untersuchung in verschiedenen Lagen und bei verschiedener Gasfüllung des Dickdarms festgestellt werden, daß der rechte Lappen kleiner als gewöhnlich ist. Die Milz konnte trotz mehrfacher Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Zur Cholecystographie gab die Patientin keine Einwilligung. Die Form und Lage des Magens und des Zwölffingerdarms entsprachen der Norm. Die Dünndarmschlingen nahmen fast ausschließlich die linke Hälfte des Bauches ein; 4 Stunden nach Aufnahme der Mahlzeit per os, als der Magen schon leer war und das Kopfende der Kontrastsäule den Blinddarm noch nicht erreicht hatte, konnte man deutlich erkennen, daß die durch Gas aufgeblähten Schlingen des Dickdarmes den Dünndarm nach links verdrängen. Eine mehrfache Untersuchung des Dickdarms per klysmam und per os ergab ein ungewöhnliches Bild (Abb. 17). Der Blinddarm ist hoch oben unter dem vorderen Rande der Leber gelagert; er geht in eine kurze Pars ascendens coli über, die sich vor der Leber befindet. Hier sehen wir die Flexura coli hepatica. Das Colon transversum besteht aus einem langen absteigenden rechten Teil und einem kürzeren aufsteigenden linken. Der rechte absteigende Teil zieht steil nach unten bis zur rechten Hälfte des kleinen Beckens, wo er spitzwinklig umbiegt und ebenso steil nach oben geht, um sich hier teilweise hinter dem absteigenden Teil des Colon transversum zu legen. Die Umbiegungsstelle dieses Teiles in den Colon descendens, d. h. also die Biegung, die der normalen Flexura coli lienalis entspricht, liegt in der Medianlinie etwas oberhalb des Nabels, am mittleren Drittel der Curvatura minor des Magens, rechts von derselben. Das Colon descendens und sygmoideum sind verkürzt. Die voluminöse Ampulla recti liegt in der Mitte des kleinen Beckens.

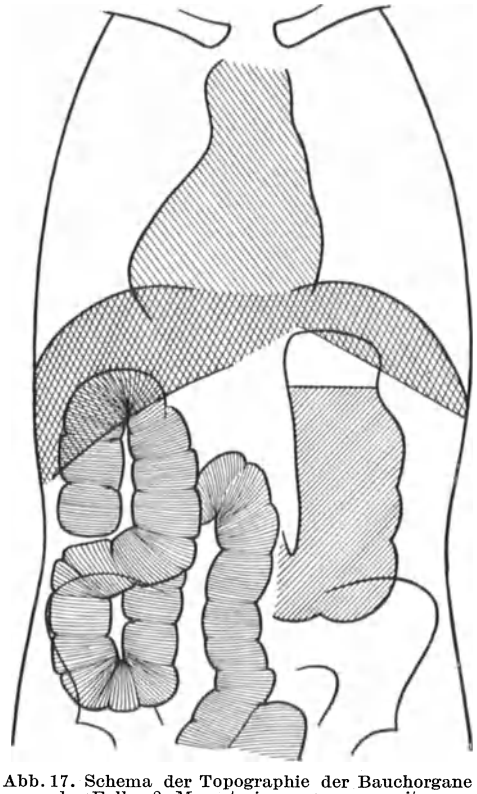


Abb. 17. Schema der Topographie der Bauchorgane des Falles 8. Mesenterium commune mit Rechtslagerung des ganzen Dickdarms.

Die Röntgenuntersuchung ergibt also eine Rechtslagerung des ganzen Dickdarms (wahrscheinlich besteht ein Mesenterium commune oder „Non-rotation of the colon" der amerikanischen Autoren bei einer umgekehrten Anlage des Darms) (s. die Arbeit von Payne und Trahar).

Wir haben es also mit einer Dextrokardie zu tun, bei welcher eine rechtsseitige Lagerung der Aorta sowie eine normale Lagerung der Bauchorgane mit einer Entwicklungsanomalie des Darmtraktus besteht.

Ekg.: Herzrhythmus veränderlich. Manchmal tritt eine eigentümliche Störung des Rhythmus vom Typus des sog. sino-aurikulären Blocks mit atrioventrikulären Extrasystolen auf, von der einer von uns (M) in einer besonderen Arbeit berichtet hat. Während des normalen Herzrhythmus entspricht die Form des Ekg (Abb. 18) vollkommen denjenigen der Fälle 1 und 2. In Ableitung I, II und V sind alle Hauptzacken P, R und T nach unten gerichtet, Q und S nach oben, wobei Q am besten in Ableitung II und V ausgeprägt ist. Die mittels Nadelableitung von der Thoraxwand erhaltenen Kurven unterscheiden sich in mancher Beziehung

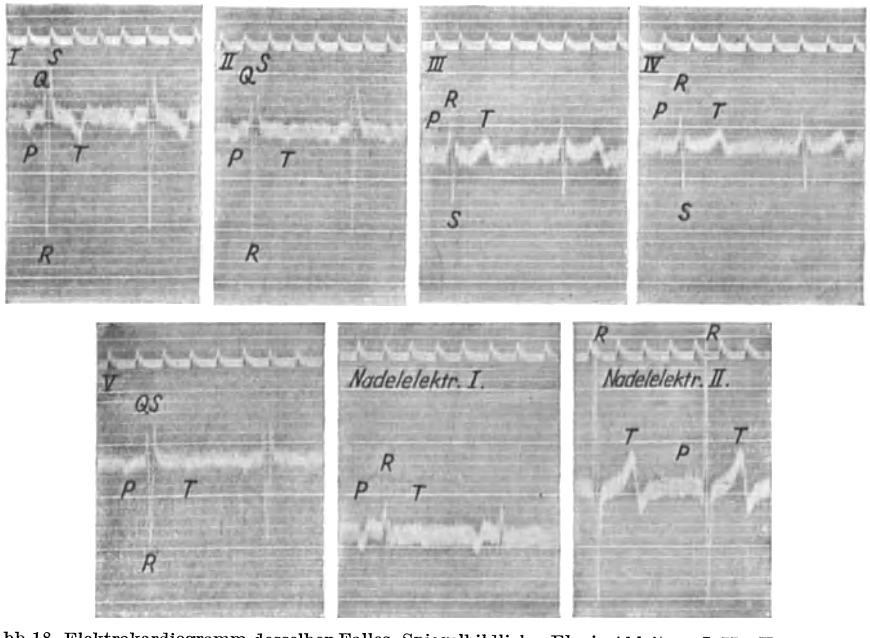


Abb. 18. Elektrokardiogramm desselben Falles. Spiegelbildliches Ekg in Ableitung I, II u. V (Typus II).

von den üblichen und stellen kein vollkommenes Spiegelbild des normalen dar; sie sind augenscheinlich zu diagnostischen Zwecken wenig verwendbar.

Fall 9: L. K., Mädchen, 14 Jahre alt. Über erbliche Belastung kann die Kranke keine Angaben machen, da sie im Waisenhause lebt. Geringe Atembeschwerden während des Laufens. Soll stets gesund gewesen sein.

Status praesens: Rechtshändig. Spitzenstoß von mittlerer Stärke im 5. Zwischenrippenraum in der Lin. mamillaris dextra tastbar. Die linke Grenze der relativen Herzdämpfung — Lin. sternalis sin. Töne rein. Der zweite Ton an der Herzbasis rechts akzentuiert. Puls normal. Bei der Perkussion Leber rechts, Milz links.

Röntgenuntersuchung (Abb. 19): Asthenischer Brustkorb. Lungenfelder ohne jegliche pathologische Veränderungen. Das Herz liegt mit der Spitze nach rechts, die Aorta kreuzt den rechten Bronchus. Der Schatten des Arcus springt an der Stelle des Überganges in die Aorta descendens in das rechte Lungenfeld vor und pulsiert hier deutlich. Die Konturen des Herzens sind vollkommen glatt und heben sich scharf von den hellen Lungenfeldern ab.

Die rechte Zwerchfellkuppe liegt um die Breite eines Zwischenrippenraumes niedriger als die linke. Das Diaphragma weist keine pathologischen Veränderungen auf.

Der Magen ist normal, hakenförmig und liegt in der linken Hälfte des Bauches. Die massive Leber liegt rechts. Der Zwölffingerdarm sowie auch der Dünndarm sind hinsichtlich der Lage und Form normal. Die mehrfache Untersuchung des Dickdarms per os und per klysmam ergibt nichts Pathologisches.

Die Röntgenuntersuchung ergibt also eine spiegelbildliche Lagerung des Herz- und Aortenschattens bei normaler Topographie der Bauchorgane.

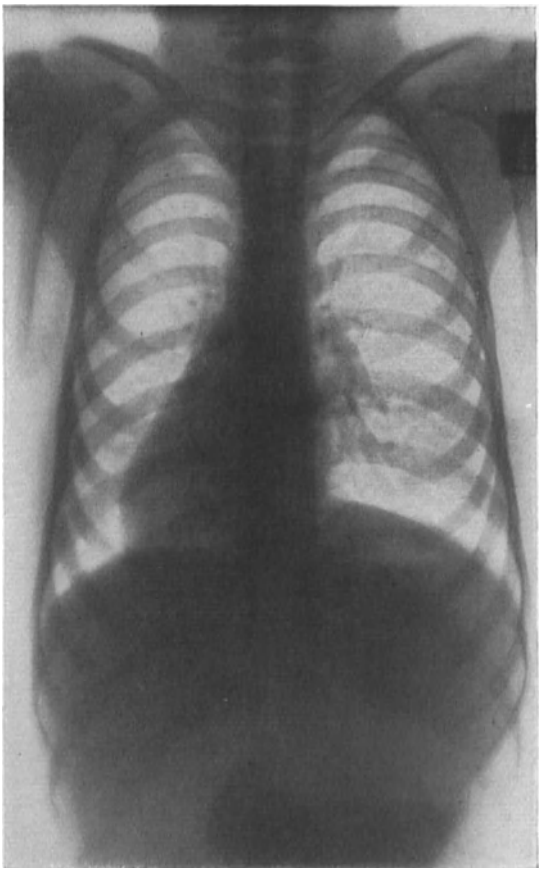


Abb. 19. Röntgenbild des Falles 9. Patientin L. K., 14 Jahre (Typus II).

Ekg (Abb. 20): Vollkommen analoge Kurven mit denen bei Situs viscerum totalis. Umkehr aller Zacken in Ableitung I und normale Richtung der Zacken in allen anderen Ableitungen. Bei Ableitung II und V sind die Zacken nicht groß, bei III und IV größer. Ableitung II und V dieses Falles entsprechen somit den Ableitungen III und IV in der Norm.

Aus dieser Beschreibung ist zu ersehen, daß die Fälle 8 und 9 zu den Dextrokardien mit Inversion der Herzhöhlen (Typus II) gerechnet werden müssen. Sowohl röntgenologisch als auch elektrographisch stellen sie hinsichtlich der Brustorgane eine genaue Kopie der totalen Inversion der inneren Organe dar. Die beiden Fälle (8 und 9) unterscheiden sich voneinander dadurch, daß der Fall 9 als Beispiel einer unkomplizierten Dextrokardie gelten kann und

sich vom Situs inversus totalis nur durch die normale Topographie der Bauchorgane unterscheidet (die Frage über die Lage der Lungen bleibt unentschieden). Fall 8 ist denjenigen Fällen des Situs inversus analog (Fälle 1, 2), die sich von allen anderen sowohl durch die klinischen Symptome, als auch durch das spiegelbildliche Ekg in Ableitung I, II und V unterscheiden. Obgleich in den Fällen (8 und 1) keine der für die angeborenen Herzfehler charakteristischen allgemeinen Symptome vorhanden sind (speziell keine stark ausgeprägte Cyanose, keine Polycythämie, keine ausgeprägte Hypertrophie des venösen Ventrikels usw.) kann man jedoch unter keinen Umständen die Anwesenheit irgendeines, die Blutzirkulation nicht besonders störenden Defektes mit Sicherheit ablehnen. An erster Stelle kann ein Defekt in der Ventrikelscheidewand, insbesondere unterhalb der Ursprungsstelle der großen arteriellen Gefäße der ja bekanntlich zuweilen keinerlei klinische Symptome verursacht, vorhanden sein.

Die spiegelbildliche Form des Ekg in Ableitung II und V im Falle 8 ist augenscheinlich dadurch zu erklären, daß die elektrische Achse des Herzens

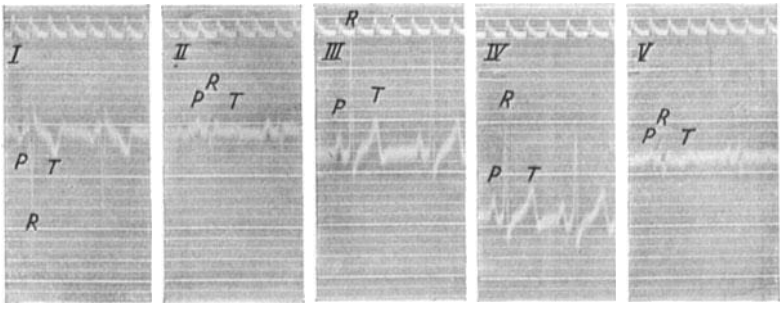


Abb. 20. Elektrokardiogramm desselben Falles. Spiegelbildliches Ekg in Ableitung I. Ableitung II entspricht der gewöhnlichen Ableitung III und umgekehrt.

ebenso gelagert ist, wie in den Fällen 1 und 2, und zwar so, daß das Potential der Herzspitze sich mehr der rechten Hand als den unteren Extremitäten mitteilt (siehe bei Situs inversus). Was die abnorme Lagerung des Dickdarms im Falle 8 anbelangt, so handelt es sich hierbei um eine Entwicklungshemmung der Darmröhre, die sowohl bei Situs solitus, als auch beim Situs inversus vorkommt.

Die klinische und röntgenologische Symptomatologie bei Typus II der isolierten Dextrokardie unterscheidet sich im allgemeinen durch keine wesentlichen Merkmale von den Verhältnissen, die bei der vollständigen Inversion der Organe beschrieben worden sind.

Diese Tatsachen veranlassen uns die Existenz einer isolierten Dextrokardie mit spiegelbildlicher Anordnung der Herzhöhlen anzunehmen, eine Anschauung, die zur Zeit noch durch keine genauen anatomischen Belege bestätigt werden kann. Nun stehen jedoch unsere Fälle jetzt nicht einzeln da. Schon im Verlaufe unserer Untersuchungen veröffentlichte Meyer (1923) einen klinischen Fall „reiner isolierter Dextrokardie" mit abnormer Lage der elektrischen Achse des Herzens (Umkehr aller Zacken in Ableitung I, Abl. II entsprach der üblichen Ableitung III und umgekehrt). Meyer ist der Meinung, daß seine Beobachtung den ersten bisher

bekannten Fall von Dextrokardie mit Kammerinversion darstellt. Was den Fall von Moffett und Neuhof anbetrifft, deren Arbeit uns im Original nicht zugänglich war, so kann er infolge der Einwände von Laubry und Pezzi (siehe oben) nicht mit Sicherheit dem Typus II zugezählt werden. In der Literatur für das Jahr 1925 sind noch drei entsprechende Fälle erwähnt, die jedoch nicht ausführlich beschrieben sind, und zwar: 1. Capon und Chamberlain (26 monatliches Mädchen, spiegelbildliches Ekg in Ableitung I und II, Lagerung der Aorta unbekannt, Darmkanal nicht untersucht). 2. Le Wald (Frau, 24 Jahre alt, Aorta normal gelagert, Ekg im Spiegelbild in Ableitung I und 3. Blumenfeldt (kurze Erwähnung ohne Angaben). Sicher wird in der Zukunft die Zahl der entsprechenden Fälle größer werden [1]. Die Klinik geht anscheinend der Anatomie in dieser Frage zuvor.

5. Erworbene (sekundäre) Dextrokardie (Typus IV).

Diese Gruppe nimmt eine Sonderstellung ein. Unter den Sektionsfällen sind die erworbenen Dextrokardien keine besondere Seltenheit und beanspruchen ein geringeres pathologisch-anatomisches Interesse, als die angeborenen Lageanomalien. Der Charakter und der Grad der Verlagerung wird vom Grundleiden bestimmt und variiert daher in außerordentlich weiten Grenzen. Gewöhnlich sind außer dem Herzen auch noch andere Organe des Mediastinums mehr oder weniger stark nach rechts verschoben.

Die erworbene Dextrokardie wird durch äußerst mannigfaltige Ursachen bewirkt. Es können hierzu pathologische Veränderungen verschiedener Organe Anlaß geben: 1. Pleura, 2. Lungen, 3. Perikard, 4. Mediastinum, 5. Diaphragma, 6. subdiaphragmal gelegene Organe und 7. Thoraxdeformitäten.

Als häufigste und in klinischer Hinsicht wichtigste Ursache der erworbenen Dextrokardie sind die Erkrankungen der Pleura zu betrachten, und zwar an erster Stelle die chronisch-schrumpfenden Prozesse der rechten Pleura, die eine dauernde hochgradige Verlagerung des Herzens nach rechts bewirken können. In diesen Fällen sind gewöhnlich ausgiebige derbe Schwarten als Folge eitriger Pleuritis vorhanden. Von geringerer Bedeutung sind die Erkrankungen der linken Pleura, die mit einer Flüssigkeitsansammlung in derselben einhergehen (Pleuritis, Hydrothorax usw.), sowie auch der Pneumothorax.

Auch diejenigen Lungenerkrankungen, die zu einer Volumenverminderung der rechten, oder, was seltener vorkommt, zu einer Volumenvergrößerung der linken Lunge Anlaß geben, können eine Dextrokardie bewirken. Hierzu gehören alle Schrumpfungsprozesse, Sklerosen, Fibrosen und Karnifikationen, gewöhnlich mit Bronchiektasien der rechten Lunge, sowie auch Echinokokkus und große, verhältnismäßig langsam wachsende Geschwülste der linken Lunge.

In praktischer Hinsicht kommen vor allem im Kindesalter akute Erkrankungen (Pneumonien), bei Erwachsenen — cyrrhotische schrumpfende Lungentuberkulose in Betracht.

[1] Es ist möglich, daß hierher auch einer der Fälle von Gorter, dessen Arbeit uns im Original nicht zugänglich war, gehört. Im Falle von Augey ist anscheinend keine elektrokardiographische Untersuchung vorgenommen worden; daher bleibt es unklar, ob er zum Typus II oder III gezählt werden muß.

Entzündungen des Herzbeutels können in denjenigen Fällen eine Verschiebung des Herzens nach rechts zur Folge haben, wo der Exsudatansammlung Verklebungen der Perikardblätter am rechten Herzrande vorangehen.

Die Dextrokardie kann auch durch ein natürliches oder künstliches Pneumoperikard verursacht sein.

Was die Erkrankungen des Mediastinums anbelangt, so kommen in dieser Beziehung fast nur Geschwülste, Dermoidcysten, Echinokokkus usw. in Betracht. Infolge der Seltenheit dieser Erkrankungen beanspruchen sie eher ein kasuistisches, als praktisches Interesse.

Bedeutende Verschiebung des Herzens nach rechts kann infolge Hochstandes des linken Zwerchfells stattfinden, ganz einerlei, ob dieselbe durch den Nervus phrenicus sinister, durch Erkrankung des Zwerchfells oder durch Veränderungen der Bauchorgane bewirkt ist. Hierher gehören Lähmung und Parese des Nervus phrenicus verschiedenen Ursprungs, Eventratio (relaxatio) diaphragmatica, Zwerchfellhernien und verschiedene Geschwülste des linken Hypochondriums, wie z. B. Tumoren der linken Niere, der Milz usw. Die Dextrokardie kann auch durch pathologische, außerordentlich große Gasansammlung in der Flexura coli lienalis bei Meteorismus, sowie auch bei riesigen Gasblasen des Magens (Aerophagie) bewirkt werden.

Schließlich können hochgradige Rechtsverlagerungen des Herzens durch Deformation des Thorax, wie z. B. Kyphoskoliose, Deformationen nach Thorakoplastik, in seltenen Fällen Spondylitis usw., verursacht werden.

Zu diesem Typus (Typus IV) müssen auch diejenigen Fälle der Rechtsverlagerung des Herzens zugerechnet werden, die gewissermaßen einen Übergang zwischen angeborenen und erworbenen Dextrokardien bilden. Hierzu gehören solche Dextrokardien, die zwar angeboren, jedoch durch pathologische Veränderungen der Nachbarorgane bewirkt sind, wie z. B. die Dextrokardie bei angeborenen Zwerchfellhernien, Relaxatio diaphragmatica, Agenesie der rechten Lunge, Entwicklungsanomalien des Brustbeins und der Rippen, der Hirschsprungschen Krankheit usw. Da diese Fälle sich prinzipiell keineswegs von denjenigen unterscheiden, die erst nach der Geburt entstehen, so liegt kein Grund vor sie in eine besondere Gruppe einzureihen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß in der Mehrzahl der Fälle von erworbener Dextrokardie das Herz zusammen mit anderen Organen des Mediastinums total in seiner ganzen Masse, parallel der ursprünglichen Lage nach rechts verschoben wird (Bard u. a.). In seltenen Fällen kann jedoch auch eine Drehung der anatomischen Achse des Herzens nach rechts stattfinden, derart, daß die Herzspitze nunmehr nach rechts gerichtet ist [1]. Dann entsteht ein Bild, das an die angeborene isolierte Dextrokardie ohne Kammerinversion (Typus III) erinnert. Trotz inniger Verwachsungen der Lungen und des Herzens in derartigen Fällen, schwanken manche Autoren (Paltauf, Schüßler u. a.) bei der Beurteilung der Frage, ob es sich um eine angeborene, oder erworbene Anomalie handle. Die topographischen Verhältnisse bei der Verlagerung des Herzens nach rechts, insbesondere die Lage der anatomischen Herzachse, bedürfen noch weiterer Untersuchung.

[1] Fälle von Paltauf, Chalier und Rebattu, Garel und Varay u. a.

In klinischer Hinsicht hat der IV. Typus der Dextrokardie keine besondere Bedeutung, da ja hier das Grundleiden in den Vordergrund tritt, und die Mehrzahl der Kranken eben infolge dieses Grundleidens zur Untersuchung gelangen.

Aus diesen erworbenen Dextrokardien, die wir zu beobachten Gelegenheit hatten, haben wir nun diejenigen 13 Fälle hervorgehoben, in welchen die Rechtslagerung des Herzens so stark ausgeprägt war, daß das Herz allem Anschein nach dieselbe Lage, wie bei angeborener Dextrokardie einnahm [1].

In vier Fällen waren Sklerosen der rechten Lunge mit ausgiebigen Pleuraschwarten vorhanden und in einem dieser Fälle war die rechte Lunge von Bronchiektasien durchsetzt. Im fünften Falle war die Dextrokardie durch ein rechtsseitiges Empyem, das vor drei Jahren operiert worden war, verursacht. In drei weiteren Fällen bestand rechtsseitige cirrhotische Lungentuberkulose. Im neunten Falle ein Neoplasma (?) der rechten Lunge; in den Fällen 10—12 angeborene Zwerchfellhernien, im Falle 13 Relaxatio diaphragmatis.

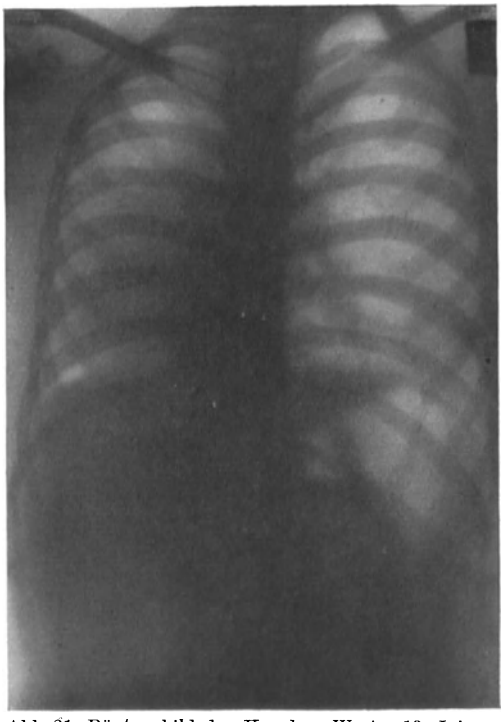


Abb. 21. Röntgenbild der Kranken W. A., 13 Jahre. Sclerosis pulmonis dextri. Adhaesiones pleurae dextrae. Dextrocardia acquisita (Typus IV).

Die physikalische Untersuchung unserer Fälle ergab, daß die Herzdämpfung rechts gelegen und in der Mehrzahl der Fälle über die rechte Mamillarlinie hinaus reichte, indem sie mit der Dämpfung im Gebiete der rechten Lunge konfluierte. Der Spitzenstoß war bei manchen Kranken an einer circumscripten Stelle unter der rechten Mamilla oder etwas außerhalb fühlbar, wies aber gegenüber den angeborenen Dextrokardien denjenigen Unterschied auf, daß er bei Lageveränderungen des Körpers unverschieblich blieb. In anderen Fällen bestand eine diffuse Pulsation in der rechten Hälfte des Brustkorbs zwischen dem rechten Sternalrand und der rechten Mamillar- resp. Axillarlinie. In der Mehrzahl der Fälle war ein systolisches Geräusch entweder an der Herzspitze, oder an der Basis hörbar; die Töne waren meist rechts stärker, als links, jedoch manchmal war der Unterschied gering. Der zweite Ton an der Herzbasis ist größtenteils rechts akzentuiert. Der Brustkorb schien normal gestaltet zu

[1] Wir haben auch Fälle untersuchen können, wo das Herz nicht so hochgradig nach rechts verlagert war, sondern in Medianstellung verharrte und die Herzspitze deutlich nach links gerichtet blieb. Es ist vielleicht von Interesse, daß derartige Fälle viel seltener als vollständige Rechtslagerung des Herzens vorkommen. [Hier bleiben selbstverständlich jene Fälle außer Betracht bei welchen die Herzverschiebung vorübergehend ist (linksseitiges Pleuraexsudat, Pneumothorax usw.).]

sein, selbst in denjenigen Fällen, in welchen röntgenologisch Deformationen nachweisbar waren.

Das Allgemeinbefinden der Kranken war hauptsächlich vom Grundleiden beeinflußt; größtenteils fühlten die Kranken keine Beschwerden. Manchmal klagten die Patienten über Herzklopfen in der rechten Thoraxhälfte.

Für die Erkennung der erworbenen Dextrokardie ist die Röntgenuntersuchung von ausschlaggebender Bedeutung. In der linken Thoraxhälfte ist kein Herzschatten vorhanden. In einer Anzahl von Fällen fehlt der Herzschatten überhaupt, da er in der ausgiebigen Verschattung, die das rechte Lungenfeld einnimmt, verschwindet. Größtenteils konfluiert die linke Kontur des Herzens mit dem Schatten der Wirbelsäule und kann bei Untersuchung in schräger Lage sichtbar gemacht werden. Die rechten Herzkonturen sind dagegen nicht von der Lungen- oder Pleuraverdunklung abgrenzbar. Dadurch unterscheiden sich die erworbenen Dextrokardien von den angeborenen, bei

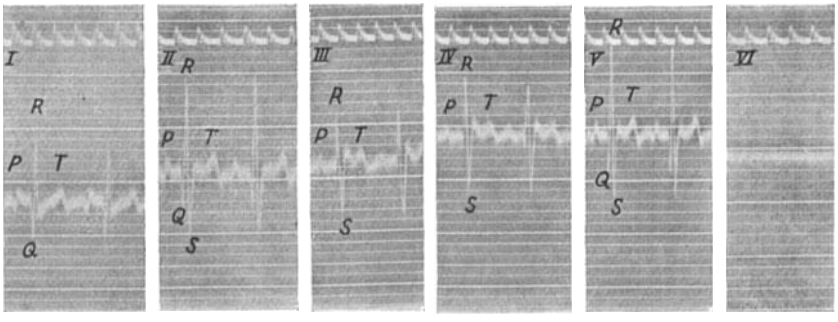


Abb. 22. Elektrokardiogramm desselben Falles. In Ableitung I zweiphasische, hauptsächlich negative P-Zacke; stark ausgeprägtes Q (Typus IV).

denen ja die Konturen des Herzens immer scharf und glatt hervortreten. Bei der Durchleuchtung treten die Pulsationen des Herzens entweder überhaupt nicht oder nur kaum bemerkbar und schlaff hervor; in manchen Fällen kommen sie erst nach Drehungen des Patienten zum Vorschein. Die Pulsation des Aortenbogens ist links sichtbar.

Nicht unerwähnt soll hier bleiben, daß im Einzelfalle (unter unseren Fällen zweimal) technische Schwierigkeiten bei der Entscheidung der Frage, ob es sich um eine angeborene oder erworbene isolierte Dextrokardie handle, vorkommen können. Manche Autoren sprechen deshalb von der Möglichkeit einer Kombination beider Typen (III und IV). Wir sind der Meinung, daß ein derartiges Zusammentreffen, falls es auch vorkommt, äußerst selten ist. Die entsprechende Diagnose wäre nur dann begründet, wenn eine Schwartenbildung und hochgradige Rechtsverlagerung des Herzens bei einem Patienten mit schon früher diagnostizierter angeborener Dextrokardie festgestellt würde. Was den Situs inversus totalis anbetrifft, so ist eine derartige Beobachtung von Mc Laughlin beschrieben worden. In schwierigen Fällen kann die Aufnahme oder Durchleuchtung in dorsoventraler Richtung ungenügend sein; nur eine vollständige Röntgenuntersuchung nach Links- und Rechtsdrehung und nach Beugung gestattet die Differentialdiagnose zwischen Typus III und IV mit Sicherheit zu stellen.

Von großer diagnostischer Bedeutung ist die Rechtsverlagerung der Mediastinalorgane. Am deutlichsten kann man den hellen Schatten der Trachea unterscheiden, der bogenförmig mit der Convexität nach rechts am rechten Rande der Wirbelsäule verläuft. Die Speiseröhre ist auch mehr oder weniger stark nach rechts verschoben; manchmal ist sie bogenförmig nach vorn und links gekrümmt. Die rechte Zwerchfellkuppe zeigt gewöhnlich infolge der diffusen Verdunklung keine deutlichen Konturen; sie ist nach oben verzogen und weist geringe Beweglichkeit oder sogar vollständigen Stillstand auf. Dagegen ist das linke Zwerchfell ausgiebig respiratorisch verschieblich.

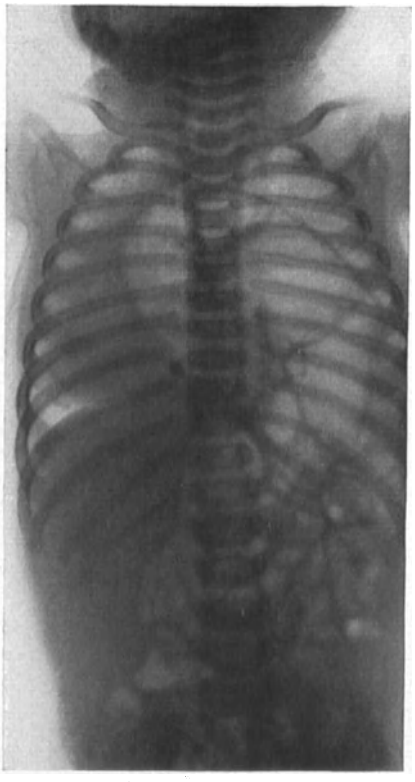


Abb. 23. Röntgenbild des Falles 10. Kranke A. S., 3 Monate alt. Riesige linksseitige Zwerchfellhernie. Rechtsverlagerung des Herzens (Typus IV).

Die Veränderungen der Lungenfelder sind verschieden, je nach dem Charakter des pathologischen Prozesses im Einzelfalle. Deformationen des Brustkorbs mit asymmetrischer Lage der Lungenspitzen, sowie auch Abnormitäten in der Form und Lage der Rippen und der Intercostalräume sind in jedem Falle vorhanden. Die Bauchorgane weisen selbstverständlich keinerlei Veränderungen in ihrer Lagerung auf.

Die elektrokardiographische Untersuchung der erworbenen Dextrokardien ergibt stets Kurven mit normal gerichteten Zacken, wie es schon Nicolai, A. Hoffmann, Selenin, Baetge u. a. hervorgehoben haben. Die einzige Eigentümlichkeit besteht in einer abnorm tiefen Q-Zacke, meistens in Ableitung I, häufig auch in Ableitung II und V, wie es auch beim Typus III der Fall ist. Manchmal ist die Q-Zacke in Ableitung I

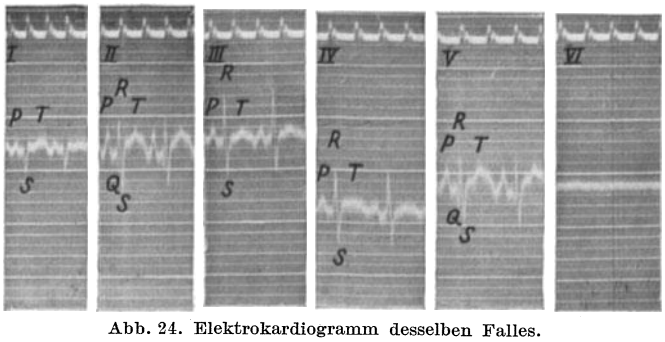


Abb. 24. Elektrokardiogramm desselben Falles.

sehr stark ausgeprägt, in den anderen Fällen ist ihre Vergrößerung nicht so prägnant. Bei derselben Ableitung ist manchmal die Welle P sehr klein oder

zweiphasisch. Die Zackengröße ist in Ableitung II am bedeutendsten. Die gegenseitigen Beziehungen der einzelnen Herzabschnitte sind demnach stets normal.

Die genaue Bestimmung der Lage der anatomischen Herzachse kann beim Typus IV mit großen Schwierigkeiten verbunden sein. Die Beurteilung der Frage ob es sich um eine Verschiebung des Herzens in toto ohne Achsendrehung oder eine Rechtswendung der Herzspitze handle, ist deshalb von Bedeutung, da manche Autoren (Bard, Paltauf, Schüßler u. a.) nur die erste Möglichkeit anerkennen. Was diejenigen Fälle anbetrifft, in welchen eine Rechtswendung der Herzachse besteht, so geben Paltauf, Schüßler u. a., wie es schon erwähnt ist, die Möglichkeit zu, daß es sich trotz der vorhandenen pathologischen Veränderungen in den Nachbarorganen um angeborene Dextrokardie, oder um Kombination derselben mit erworbener Rechtsverlagerung des Herzens handle.

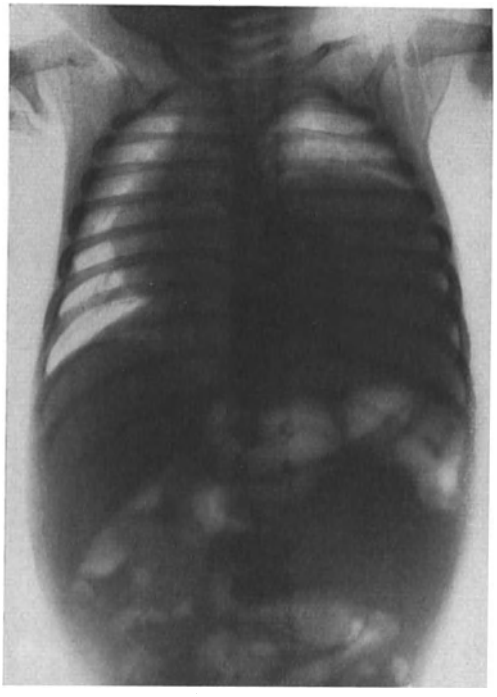


Abb. 25. Röntgenbild des Falles 11. 7 Monate alter Knabe. Hernia diaphragmatica sinistra. Dextrokardie (Typus IV).

Bei der klinischen Untersuchung kann man vielleicht in denjenigen Fällen eine Verlagerung des Herzens in toto vermuten, in denen eine diffuse Pulsation der Brustwand rechts vom Sternum vorliegt und in denen die Röntgenuntersuchung ausgiebige Adhäsionen im Bereiche der ganzen rechten Lunge, sowie auch eine Rechtsverschiebung aller Mediastinalorgane ergibt. Besonders klar scheinen die Verhältnisse in denjenigen Fällen zu sein, wo das Röntgenbild eine bedeutende Verlagerung der Trachea und der Herzbasis mit den großen Gefäßen ins rechte Lungenfeld erkennen läßt. Falls aber der Spitzenstoß nur an einer circumscripten Stelle unter der rechten Mamilla fühlbar ist und die Röntgenuntersuchung Verwachsungen der Pleura nur im unteren Drittel des rechten Lungenfeldes oder in der Umgebung der Herzspitze nachweist, so dürfte man eine Drehung der Herzachse vermuten.

Eine gewisse Bedeutung beansprucht hierbei auch die Untersuchung der Speiseröhre. In denjenigen Fällen, wo der Oesophagus deutlich nach vorn verlagert ist und einen nach vorn und links gerichteten Bogen bildet, ist auch eine Drehung aller Mediastinalorgane um die Längsachse des Körpers und Rechtswendung des Spitzenteiles wahrscheinlich.

Leider ist diese ganze Frage vom anatomischen Standpunkt noch lange nicht geklärt und es bedürfen die obenerwähnten Vermutungen einer Bestätigung am Sektionstisch. Das Bestreben, die Lage der anatomischen

Herzachse auf Grund alleiniger klinischer und röntgenologischer Untersuchungen zu bestimmen, stößt im Einzelfalle auf unüberwindliche Schwierigkeiten.

Es folgen die Krankengeschichten von zwei Fällen mit Hernia diaphragmatica.

Fall 10: A. S., 7 Monate altes Mädchen. Im Februar dieses Jahres mit 3 Monaten wegen Bronchopneumonie in das Filatow-Krankenhaus aufgenommen. Nach Verlassen des Spitals wurde die Kranke im März und im Mai des Jahres von uns untersucht. 7. Kind in der Familie. Vater und Mutter angeblich gesund, der Vater war früher Alkoholiker. Gewicht bei der Geburt 2800 g, jetzt 5000 g. Husten. Obstipation. Im Laufe der ersten 3 Monate kein Erbrechen, sog normal, jetzt aber Ernährungsstörungen, häufig Erbrechen, Schwäche.

Untersuchungsbefund: Atrophischer, blasser, apathischer Säugling. Herzdämpfung stark nach rechts verlagert; rechte Grenze 1 Querfinger breit außerhalb der Lin. mam. dextra, linke Lin. mediana. Herztöne rein, stärker in der Herzgegend und unter der

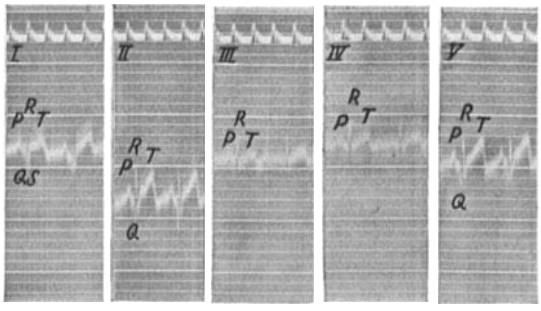


Abb. 26. Elektrokardiogramm desselben Falles.

rechten Skapula, dagegen links bedeutend schwächer. Puls beschleunigt, regelmäßig. Verschärftes Atmen. Etwas aufgetriebener Leib.

Röntgenaufnahme: Hernia diaphragmatica sinistra. Dextrokardie (s. Abb. 23). Elektrokardiographisch: Ableitung I — Initialzacke des Kammer-Ekg. nach unten gerichtet, sonst ohne Befund (s. Abb. 24). Nach wenigen Tagen Kräfteverfall. Exitus.

Fall 11: N. M., 7 Monate alter Knabe. Eltern gesund; Vater Alkoholiker und Raucher. Geburt zur Zeit. Gewicht bei der Geburt 3500 g. Mit 2 Monaten Lungenentzündung, mit 4 Monaten Masern. Geringe Cyanose. Sichtbare Atemnot mit inspiratorischer Einziehung der Intercostalräume. Im Juni des Jahres wird das Kind uns zur Untersuchung überwiesen. Gewicht 4100 g. Blasses Kind in elendem Ernährungszustande. Herzdämpfung rechts: rechte Grenze Lin. mam. dextra, linke Lin. mediana, obere 3. Rippe. Spitzenstoß nicht tastbar. Töne rein. Keine Akzente. Linke Lunge atelektatisch. Röntgenuntersuchung (Abb. 25): Hernia diaphragmatica sinistra. Starke Rechtsverlagerung des Herzens. Die Aufnahme ist in horizontaler Rückenlage (bei ventrodorsalem Strahlengang) bei sekretgefülltem Magen im Bruchsack gemacht. Bei Durchleuchtung des Kindes in vertikaler Lage klärt sich die Verschattung im Bereiche des linken unteren Lungenfeldes auf und der Flüssigkeitsspiegel stellt sich horizontal ein.

Ekg.: P normal, in Ableitung II und V am größten; stark ausgeprägtes Q in Ableitung I, II und V; R-Zacke klein in allen Ableitungen, relativ deutlicher in Ableitung II und V; T groß, besonders in Ableitung II und V (s. Abb. 26).

6. Differentialdiagnose.

Auf Grund des oben erwähnten Tatsachenmaterials kann man die wichtigsten anatomischen Merkmale und Symptome der verschiedenen Typen der Dextrokardie in folgender Tabelle zusammenstellen.

Tabelle 1.

Typus	Benennung	Lage der Herzhöhlen	Lage des Aortenbogens	Lage der Bauchorgane	Röntgenuntersuchung	Elektrokardiogramm
			A. Angeborene Dextrokardie.			
I	Dextrokardie bei Situs viscerum inversus totalis	Inversion	über den rechten Bronchus	Inversion	vollkommenes Spiegelbild des normalen	Umkehr aller Hauptzacken in Ableitung I, manchmal auch in Ableitung II
II	Angeborene isolierte Dextrokardie mit Inversion der Herzhöhlen	Inversion	über den rechten (oder linken) Bronchus	normal, manchmal Entwicklungsanomalien	Herzschatten rechts, Arcus aortae rechts (oder links). Normale Lage der Bauchorgane.	Umkehr aller Hauptzacken in Ableitung I, manchmal auch in Ableitung II
III	Angeborene isolierte Dextrokardie mit normalen gegenseitigen Beziehungen der Herzhöhlen	normal	über den linken (oder rechten) Bronchus	normal	Herzschatten rechts, Arcus aortae links (oder rechts). Normales Bild der Bauchorgane	normale Kurve (tiefe Q-Zacke in Ableitung I und II).
			B. Erworbene (sekundäre) Dextrokardie.			
IV	Erworbene Dextrokardie	normal	über den linken Bronchus	normal	pathologische Veränderungen der Brust- oder Bauchorgane. Herzschatten rechts, Aortenbogen links	normale Kurve (tiefe Q-Zacke in Ableitung I und II)

Aus dieser Tabelle sind die differential-diagnostischen Merkmale der einzelnen Typen leicht zu ersehen.

Bei der Beurteilung der Frage, ob eine angeborene oder erworbene Dextrokardie vorliegt, kann auch die Anamnese von einiger Bedeutung sein. Oben wurde erwähnt, welche Erkrankungen die häufigste Ursache erworbener Dextrokardien sind. Ihr Bestehen in der Anamnese kann die Annahme einer erworbenen Lageveränderung wahrscheinlich machen.

Klagen über Herzklopfen in der rechten Thoraxhälfte, besonders vom Kindesalter an, kommen anscheinend bei angeborenen Anomalien häufiger als bei

erworbenen vor und dürften vielleicht bei Fehlen irgendwelcher Erkrankungen der Nachbarorgane für angeborene Dextrokardie sprechen. Die Anamnese gestattet auch manchmal mit gewisser Wahrscheinlichkeit zu erkennen, ob die Dextrokardie mit komplizierten Mißbildungen oder Klappenfehlern verbunden ist. So spricht z. B. Atemnot, Cyanose, Ödeme usw. gegen die Annahme einer unkomplizierten Lageanomalie des Herzens.

Die klinische Untersuchung gestattet es in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Umlagerung aller Organe von der isolierten Dextrokardie zu

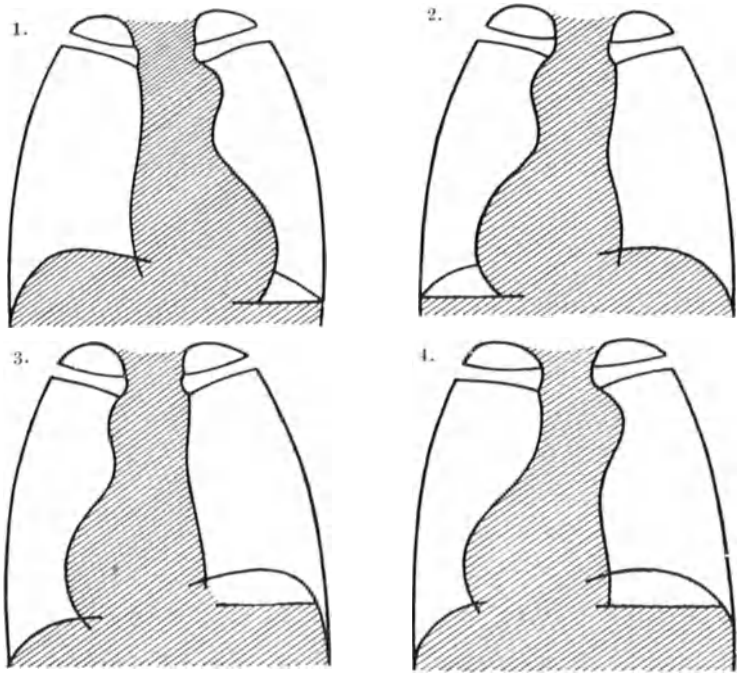


Abb. 27. Schema der Röntgenbilder der angeborenen Dextrokardien. 1. normal; 2. Situs inversus totalis (Typus I); 3. isolierte Dextrokardie mit Inversion der Herzhöhlen (Typus II); 4. isolierte Dextrokardie mit normaler Anordnung der Herzhöhlen (Typus III).

unterscheiden. In den typischen Fällen sichern Palpation, Auscultation und insbesondere Perkussion der Brust- und Bauchorgane die Diagnose. Wie wir jedoch sahen, sind die Ergebnisse dieser Untersuchungsmethoden nicht pathognomonisch für die einzelnen Typen. Die klinische Untersuchung ist von großer Bedeutung für die Feststellung der Anwesenheit von Komplikationen, sowie auch zur Erkennung ihrer Art.

Entscheidend ist die Röntgenuntersuchung. In jedem Einzelfalle ergibt sie den endgültigen Nachweis der Rechtslagerung des Herzens; außerdem gestattet sie sofort die angeborenen Formen von den erworbenen, die isolierten Dextrokardien von der totalen Inversion zu unterscheiden (siehe Tabelle 1 und Abb. 27).

Jedoch sind auch der röntgenologischen Methode gewisse Schranken gesetzt. Die Differenzierung der einzelnen Arten der isolierten Dextrokardie (Typus II und III) kann nicht vollkommen sicher durchgeführt werden. Die dabei entstehenden Schwierigkeiten sind schon oben analysiert worden.

Die elektrokardiographische Untersuchung, endlich, klärt die Frage der gegenseitigen Anordnung der Herzhöhlen auf. Die Rotation der Richtung der elektrischen Achse des Herzens deutet auf eine Inversion der Vorhöfe und Kammern hin (Typus I und II). Ein normales Ekg. ist für die Typen III und IV charakteristisch. Es ist daher unmöglich ohne Ekg. die verschiedenen Typen der isolierten Dextrokardie voneinander zu unterscheiden.

Folglich gestattet erst die Untersuchung mittels aller beschriebener Methoden eine genaue Deutung jedes einzelnen Falles der Dextrokardie.

7. Entstehung der verschiedenen Typen der Dextrokardie.

Hinsichtlich der Frage über die Entstehung der verschiedenen Typen der Dextrokardie muß man sich leider vollkommen der pessimistischen Ansicht Pernkopfs anschließen, daß wir in der Erkennung der echten Ursache dieser Entwicklungsanomalien noch keinerlei Fortschritte zu verzeichnen haben. Nur eins darf man behaupten, daß die verschiedenen Typen der Dextrokardie grundsätzlich verschiedene Entwicklungsanomalien sind, deren Entstehung in verschiedenen teratogenetischen Terminationsperioden erfolgt. Marchand hat schon vor langer Zeit darauf hingewiesen, daß die Entwicklungsursachen und das Wesen des Situs viscerum inversus totalis und partialis sich streng voneinander unterscheiden und daß sie ihre Entstehung verschiedenen Faktoren zu verdanken haben. Trotzdem man auf verschiedenen Wegen, auch durch Experimente das Wesen dieser Ursachen zu ergründen versucht hat, ist es bis jetzt noch nicht gelungen diese Frage zu lösen.

Die totale Inversion aller Organe (I. Typus der Dextrokardie) kann bekanntlich im Experiment durch Einwirkung verschiedener äußerer Faktoren auf das befruchtete, sich entwickelnde Ei hervorgerufen werden. Hierzu gehören die Versuche von Fol und Warynski, die Hühnerembryo einseitig vermittels Thermokauter erwärmten, diejenigen von Gasser und Strahl, die Veränderung der Lage des Embryos bei der Gans um den Eidotter mittels Nadel hervorriefen, ferner Experimente von Spemann, Levy und insbesondere von Preßler, die aus verschiedenen embryonalen Organen Stückchen herausschnitten und sie nach einer Drehung um 180° an ihre frühere Stelle verpflanzten; weiterhin Versuche von Uskoff, der Hühnereier im Verlauf der ersten drei Tage der Bebrütung zweimal täglich rollte (je 10—15 Rotationen) und in einer Reihe von Fällen Inversion der Organe erhielt usw.

Diese Experimente weisen auf die große Bedeutung mechanischer (traumatischer im weiten Sinne des Wortes) Momente für die Entstehung der totalen Inversion der inneren Organe hin. Es ist leicht möglich, daß auch beim Menschen mechanische Momente eine Rolle spielen. Worin sie aber bestehen, wissen wir nicht. Man kann sich wohl vorstellen, daß sie, ebenso wie im Experiment verschiedenartig sind.

Die Vermutung, daß der Situs inversus bei einem der Zwillinge entstehe (Förstersche Theorie, der sich Fol und Warynski und Sernoff anschlossen) hat sich nicht bestätigt (näheres bei Nowodworsky und Ssokoloff). Auch

die Bedeutung verschiedener Gefäßanomalien[1], als primärer Ursache der Inversion, von denen in der älteren Literatur häufig die Rede war, ist nicht bewiesen. In unserem Material sind, wie wir sahen, angeborene Herz-Gefäß-Anomalien oder Abweichungen von normaler körperlicher Entwicklung eine Ausnahme. Auch familiäres Vorkommen der Dextrokardie kann nur sehr selten festgestellt werden.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß von allen Typen der Dektrokardie der 1. Typus auf die früheste Terminationsperiode zurückgreift; die Drehung des Herzens nach der der Norm entgegengesetzten Seite erfolgt nach Mönckeberg in der ersten Phase der embryonalen Entwicklung, also nicht später als am 12.—15. Tage nach der Befruchtung des Eies, wenn die S-förmige Krümmung des primären embryonalen Herzschlauches erfolgt (Herxheimer). Dieses Stadium der Entwicklung des menschlichen Embryo entspricht demjenigen, in welchem einige Forscher (Preßler, Spemann) experimentell eine Inversion der Organe hervorriefen.

Was die isolierten Dextrokardien anbetrifft, so kann man mit Bestimmtheit behaupten, daß sie sich später entwickeln, wobei die Entstehung und die Bedeutung der verschiedenen Typen verschieden ist. Beim II. Typus der Dextrokardie erfolgt die Anlage des Herzens wahrscheinlich im Sinne eines Situs inversus und wenn hierbei auch nicht der ganze Herzschlauch sich nach der entgegengesetzten Seite wendet, so erfolgt doch partiell, z. B., im atrioventrikulären Teil eine Inversion.

Was den Typus III anbelangt, so ist es klar, daß hier eine völlig normale Herzanlage vorliegt und nur im Verlaufe der weiteren Entwicklung Veränderungen eintreten, die eine Rechtsverlagerung des Herzens bewirken. Nach Nagel ist die Terminationsperiode dieses Typus ungefähr auf die 6. Woche der Entwicklung zu verlegen, d. h. dem Zeitpunkt, in welchem das normal angelegte Herz fast symmetrisch perpendikulär zur Längsachse des Körpers mit leichtem Überwiegen der rechten Hälfte gelagert ist. Aus noch unbekannten Gründen wendet sich das Herz weiterhin nicht nach links, wie es im Verlaufe einer normalen Entwicklung gewöhnlich erfolgt, sondern verharrt in derselben Lage, um sich später immer weiter und weiter mit seiner Spitze nach rechts — zu verschieben. Nagel nimmt also an, daß der III. Typus infolge einer Entwicklungshemmung entstehe und faßt diesen Typus als Hemmungsmißbildung auf. Man kann hoffen, daß unsere Kenntnisse über die Ursachen der Rechtsdrehung der Herzspitze durch experimentelle Forschungen ausgestaltet werden.

Schluß.

Auf Grund der oben erwähnten klinischen, radiologischen und elektrokardiographischen Untersuchung von 46 Fällen von Dextrokardie und unter kritischer Berücksichtigung der Literaturangaben wollen wir hier einige Schlußfolgerungen machen.

[1] Hierher gehören die Windungen der Nabelschnur nach der entgegengesetzten Seite (Virchow), Anomalien der großen Bauchvenen (Lochte, Werdt u. a.), Entwicklungsanomalien der Aorta (s. Kurloff u. a.) usw.

I. Es müssen vier Typen unterschieden werden:

1. Dextrokardie bei Situs viscerum inversus totalis (Typus I), bei der sowohl das Röntgenogramm, wie das Ekg. das Spiegelbild des normalen darstellen;

2. isolierte angeborene Dextrokardie mit Inversion der Herzhöhlen (Typus II), für welche spiegelbildliche Lage des Herzens und der Aorta bei normaler Lagerung der Bauchorgane und negatives Ekg. charakteristisch sind;

3. isolierte angeborene Dextrokardie mit normaler Anordnung der Herzhöhlen (Typus III), bei der das Herz rechts, der Aortenbogen links oder rechts, die Lagerung der Bauchorgane normal, das Ekg. positiv ist;

4. erworbene Dextrokardie (Typus IV), welche sich durch dieselben Eigentümlichkeiten, wie Typus III und die Existenz pathologischer Veränderungen in den Nachbarorganen charakterisiert.

II. Entscheidend für die Differentialdiagnostik der einzelnen Dextrokardie-Typen ist die kombinierte röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchung.

III. Die Stellung des Zwerchfells wird nicht durch die Lage der Leber, sondern die des Herzens bestimmt: diejenige Zwerchfellhälfte, auf der das Herz ruht, steht tiefer.

IV. Herzgröße und Muskelarbeit[1].

Von

O. Bruns - Königsberg.

Inhalt.

Seite

Literatur 201
I. Die Herzgröße im Röntgenbild 204
II. Die Abhängigkeit der Herzgröße 205
III. Der Einfluß der Konstitution auf die Herzgröße bei angestrengter Arbeit . . 207
IV. Das Verhalten des normalen und ermüdeten Herzens bei erschöpfender Arbeit, insbesonders die Veränderungen des Tonus 209
V. Die Zunahme der Herzmuskelmasse in Abhängigkeit 211
VI. Die Proportionalität zwischen Herzgewicht und -masse und Körpermuskulatur 213
VII. Die Beteiligung der verschiedenen Herzabschnitte an der Massenzunahme . . 215
VIII. Die dilatative Herzhypertrophie 217
IX. Die Feststellung des Überwiegens von Hypertrophie oder Dilatation 218

Literatur.

Benjamin, K.: Zur Pathogenese der Wachstumsblässe III. Nervöse Kreislaufreaktion bei Körperarbeit. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 32. 1923.
Bordet, E.: La dilatation physiol. du coeur. Arch. d'électr. méd. Jg. 16. 1923.
Bruns, O.: Über die Leistungsfähigkeit der Plethysmographie. Münch. med. Wochenschrift. 1924.
— Welche Faktoren bestimmen die Herzgröße? Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 20.
— Experimentelle Untersuchungen über das Phänomen der Herzschwäche. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 113. 1913.
Bruns, O. und G. A. Roemer: Einfluß angestrengter Körperarbeit. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 94. 1922.
de la Camp: Experimentelle Studien über die akute Herzdilatation. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51.
Deutsch, F. und E. Kauf: Herz und Sport. Urban u. Schwarzenberg 1924.
Dibbelt: Dtsch. med. Wochenschr. 1917.
Dietlen, H.: Über Herzdilatation bei Diphtherie. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 15.
— Orthodiagraphie und Teleröntgenographie. Münch. med. Wochenschr. 1913.
— Größe und Lage des normalen Herzens und ihre Abhängigkeit von physiologischen Bedingungen. Dtsch. Arch.
— Hypertrophie und Dilatation im Röntgenbild. Zentralbl. f. Herz- und Gefäßkrankheiten. 1921.
— Über das Sportherz. Vereinsblatt d. Pfälzischen Ärzte. 1926. Nr. 14.
— Herzgröße und ihre praktische Bedeutung. Moderne Methoden der Kreislaufdiagnostik. Ärztl. Fortbildungskurs Nauheim. Pfingsten 1925.
— Herz und Gefäße im Röntgenbild. Leipzig 1923.
— Herzgröße, Herzmeßmethoden; Anpassung, Hypertrophie, Dilatation, Tonus des Herzens. Handb. d. normal. u. pathol. Physiol. Bd. 7, 1. Hälfte.
— und Moritz: Das Verhalten des Herzens nach Radfahren. Münch. med. Wochenschrift. 1908.

[1] Aus der Med. Univ.-Poliklink zu Königsberg i. Pr.

Engelbrecht: Untersuchungen über den dosierten Valsalvaschen Versuch am gesunden Herzen.
Eppinger, Kisch und Schwarz: Arbeit und Kreislauf. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 23.
Ewig, W.: Über den sportlichen Trainingszustand. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 48/49.
Frank, O.: Zur Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biol. Bd. 32. 1895.
Friedmann, U.: Herzmuskeltonus und postdiphterische Herzlähmung Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 1134.
Geigel, R.: Lehrbuch der Herzkrankheiten. München-Wiesbaden 1920.
— Die klinische Verwertung der Herzsilhouette. Münch. med. Wochenschr. 1914.
Grober: Untersuchungen über Arbeitshypertrophie des Herzens. Bd. 91. 1907.
— Über die Beziehungen zwischen Körperarbeit und Maße des Herzens und seiner Teile. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 58, 1890.
Henderson, Yandell: Zwei Vorlesungen über die Herzkraft und ihre Messung. Lancet. Vol. 20, Nr. 25/26. 1925.
Henschen: Skilauf und Skiwettlauf. Mitt. a. d. med. Klinik Upsala. Bd. 2. 1899.
Hering, H. E.: Hypotonie als Koeffizient der Herzhypertrophie. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 7.
Herxheimer, H.: Beobachtungen an den Herzen von Sportleuten. Klin. Wochenschr. 1922.
— Zur Frage der Arbeit des Herzens bei Sportleuten. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, H. 4/6.
— Zum Einfluß des Radfahrens auf die Herzgröße. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 33.
— Die Herzgröße bei Sportsleuten und ihre Beurteilung. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 49.
— Dilatation, aktive Erweiterung oder Hypertrophie des Herzens im Sport? Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 17.
— Zur Größe, Form und Leistungsfähigkeit des Herzens bei Sportsleuten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, H. 1/3.
Hirsch, C.: Über die Beziehungen zwischen dem Herzmuskel und der Körpermuskulatur und über sein Verhalten bei Herzhypertrophie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 64 und 68. 1900.
Holmann, E. und S. Beck: Über physiologische Veränderungen im Kreislauf infolge von experimentellen Eingriffen. I. Die Wirkung einer intrakardialen Fistel. II. Die Wirkung einer Änderung der gesamten Blutmenge. Journ. of exp. med. Vol. 42, Nr. 5. 1925. Zit. Kongr.-Zentralbl. Bd. 42, H. 3. 1926.
Jerusalem, E. und E. H. Starling: On the significance of carbon dioxide. Journ. of physiol. Vol. 40. 1910.
Kaufmann, R.: Über Herzerweiterungen. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 1. 1920.
Kienböck: Über vorübergehende Verkleinerung des Herzens. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 12.
Kirch, E.: Das Verhalten von Herz und Kreislauf bei rechtsseitiger Herzhypertrophie. Würzburger Abhandl. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. Bd. 22. 1925.
Kraus, Fr.: Konstitutionelle Herzschwäche. Med. Klinik. 1905. Nr. 50.
— Über sogenannte idiopathische Herzlähmung. Berlin. klin. Wochenschr. 1917.
— Insuffizienz des Kreislaufapparates. Spez. Pathol. u. Therapie inn. Krankh. Bd. 4. 1923.
— und S. G. Zondeck: Über die Durchtränkungsspannung. Klin. Wochenschr. 1924.
Krogh und Lindhard: The lungs of man. Skand. Arch. f. Physiol. Vol. 27. 1912.
Külbs: Über den Einfluß der Bewegung auf den wachsenden und erwachsenen Organismus. Dtsch. med. Wochenschr. 1912.
— Experimentelles über Herzmuskel und Arbeit. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 55.
— Weitere Beiträge zur Frage Arbeitsleistung und Organentwicklung. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 43.
Lennhoff und Levy-Dorn: Untersuchungen an Ringkämpfern. Dtsch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 22.
Loeper et Boveri: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1907.
Loewy, A. und E. Mayer: Über experimentell erzeugte Herzerweiterung beim Menschen. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 27.

Moritz: Über funktionelle Verkleinerung des Herzens. Münch. med. Wochenschr. 1908.
— Fr. und D. v. Tabora: Die allgemeine Pathologie des Herzens und der Gefäße. Handb. d. allg. Pathol. in Krehl-Marchand. Leipzig 1913.
Müller, W.: Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg-Leipzig 1883.
Patterson: The antagon. of carbon dioxide and adrenalin. Proc. of the roy. soc. of London. Vol. 88. 1915.
Rautmann: Muskelarbeit und Herzgröße. Sportärztl. Mitt. 1927. Nr. 4.
— Arzt und Skilauf. Jena 1927.
— Beurteilung der Größe, Lage und Form des Herzens. Aus d. Arbeitsgebiet d. Sportarztes. Jena 1926.
— Die sportärztliche Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens. Aus d. Arbeitsgebiet d. Sportarztes. Jena 1926.
— Untersuchungen über die Variabilität der Herzgröße. 38. Kongr. f. inn. Med. 1926.
— Muskelarbeit und Herzgröße. Sportärztl. Mitt. 1927. Nr. 4.
— Die Wirkungen muskulärer Arbeit beim Turnen und Sport auf die Organe des Kreislaufes. Ergebn. d. inn. Med. Brugsch. Bd. 10, H. 1/2. 1927.
Romberg: Lehrbuch der Herzkrankheiten.
Rothberger, C. J.: Klin. Wochenschr. 1926. S. 4.
— Winterberg: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 135. 1910.
Schenk, P.: Kreislauf und Stoffwechsel bei sportlicher Arbeit. Sitzungsber. d. Ges. z. Förderung d. ges. nat. Wiss. zu Magdeburg. 1925. Nr. 2.
Secher, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Anstrengungen des Herzens. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 14. 1921.
— Experimentelle Untersuchungen über die Größe des Herzens nach Aufhören des Trainings. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32. 1923.
— Experimentelle Untersuchungen über abnehmende Herzgewichte und Adrenalininjektion. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32. 1923.
— Experimentelle Untersuchungen über das Körpergewicht von Ratten beim Trainieren. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 47. 1925.
Socin, Ch.: Experimentelle Untersuchungen über akute Herzschwäche. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 160. 1914.
Starling: Gesetz der Herzarbeit. Bern und Leipzig: E. Bircher 1920.
— Sur le mécanisme d. compens. du coeur. Presse méd. 1922. Nr. 60.
— Principles of human physiol. London 1912.
Straub, H.: Dynamik des Säugetierherzens. Bd. 1.
— Dynamik der Herzalternans. Dtsch. Arch. f. inn. Med. Bd. 1.
— Zur Dynamik der Klappenfehler des linken Herzens. Dtsch. Arch. f. inn. Med. Bd. 122. 1917.
— Die klinische und praktische Bedeutung der neueren Anschauungen über Dilatation und Hypertrophie. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1921. H. 13.
— Über Herzerweiterung. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 25.
Sulzer, R.: The infl. of alcohol on the mamm. heart. Heart. Vol. 11. 1924.
Talquist, F. W.: Ist das hypertrophische Herz einer kompens. Hypertrophie fähig? Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 34. Kongr. 1922.
Weber, E.: Zeitschr. f. d. ges. Pathol. u. Therapie. Bd. 18.
Weiser, E.: Klinische Beobachtungen über Herzerweiterung. Wien. Arch. f. klin. Med. Bd. 5. 1923.
v. Weizsäcker, K.: Arbeit und Gaswechsel am Froschherzen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 141, 147, 149. 1911/12.
— Über das Prinzip der Beziehung zwischen Muskelmasse usw. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133. 1920.
— Über die Energetik der Muskeln und insbesondere des Herzmuskels. Heidelberg: E. Winter 1917.
— Die Entstehung der Herzhypertrophie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 19. 1902.
Zondek, H.: Das Myxödemherz. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 43 und 1919. Nr. 25.
— Herz und innere Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 90. 1923.
Zuntz und Nikolai: Füllung und Entleerung des Herzens während der Arbeit. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 51.

I. Die Herzgröße im Röntgenbild.

Wir beginnen mit der Besprechung der Untersuchungen über das Verhalten der Herzgröße **während der Muskelarbeit** selbst. Hier sind die Angaben der verschiedenen Untersucher nicht übereinstimmend.

Zuntz konstatierte eine Vergrößerung der Herzfigur. Ihm ist allerdings der Einwand zu machen, daß bei seinen Teleaufnahmen vor und während der Arbeit ein Gleichstand des Zwerchfells nicht erreicht werden konnte. Bruns und Römer fanden bei 46 gesunden Männern während einer 8—40 Minuten dauernden Anstrengung in 15% eine dauernde Vergrößerung, bei 25% eine dauernde Verkleinerung und bei den restlichen 60% einen Wechsel zwischen Zu- und Abnahme der Herzgröße. Die Abweichungen von der Ausgangsgröße betrugen planimetrisch gemessen allerdings maximal nur 10 qcm.

Wer sich mit Orthodiagraphie und Teleröntgenographie beschäftigt, weiß, wie schwierig es ist, die während einer körperlichen Anstrengung rasch und verstärkt schlagenden Herzen exakt zu umzeichnen. Das Einhalten der gleichen Körperhaltung, das Zeichnen während desselben Zwerchfellstandes bedarf großer Übung und Sorgfalt.

Dazu kommt, daß während der Anstrengung eine gepreßte Ausatmung, ein vorübergehendes Anhalten der Atmung mit gewisser intrathorakaler Drucksteigerung nicht immer ganz zu vermeiden ist. Daß aber eine Lungenblähung im Sinne eines leichten Valsalva auf Größe und Füllung des Herzens von Einfluß ist, bzw. sein kann, ist allgemein bekannt. Und endlich erscheint mir auf Grund eigener Anschauung ein Einwand von Bordet gegen die Exaktheit der röntgenologischen Herzgrößenbestimmung durchaus beachtlich.

Bordet wirft die Frage auf, ob nicht bei den großen systolisch-diastolischen Exkursionen, die das Herz während der Körperanstrengung infolge der Zunahme der Schlagvolumina macht, die diastolische Herzkontur so dünn werde, daß sie für Röntgenstrahlen durchlässig sei. Damit wäre eine exakte Festlegung der diastolischen Herzgröße unmöglich. Ich erinnere daran, daß man bei Kindern Pneumonien und sogar Pleuritiden „wegleuchten" kann.

Die röntgenologische Herzfigur **nach anstrengender Muskelarbeit** wird bei gesunden, konstitutionell kräftigen Menschen übereinstimmend als verkleinert angegeben (Dietlen, Moritz, Levy Dorn, de la Camp, Lenhoff, Kienböck).

Als Erklärung für die Herzverkleinerung nach der Arbeit wurde an Streckung des Herzens infolge Zwerchfelltiefstandes gedacht. Das trifft aber auf die Untersuchungen von mir und Römer nicht zu, da wir prinzipiell nur bei Zwerchfellgleichstand teleröntgenographisch aufzeichneten. Auch der Einwand ist hinfällig, eine hohe Schlagfrequenz sei Schuld an der Herzverkleinerung. Nach meinen Untersuchungen bestand die Verkleinerung des Herzens vielfach auch bei Pulsberuhigung weiter fort.

Eher kann man die Herzverkleinerung nach anstrengenden Wettkämpfen auf eine Herabsetzung des venösen Rückstroms, auf eine gewisse Erschlaffung des Gefäßsystems, speziell der Splanchnicusvenen beziehen. Jedenfalls fiel mir bei vielen Ruderern nach dem Wettkampf der sehr weiche, leicht unterdrückbare Puls auf als Zeichen eines Nachlassens des Vasomotorentonus.

Noch nach 24 Stunden ist bei diesen Leuten nicht selten eine Blutdrucksenkung zu finden.

Die Darstellung von Benjamin über den Verlauf der Kreislaufreaktion bei körperlicher Anstrengung, die zum Teil auf plethysmographischen Untersuchungen von E. Weber beruht, trifft allerdings nicht durchweg zu.

Nach ihm ist die zweite Phase der Reaktion, die sog. Erschöpfungsreaktion gekennzeichnet durch Abnahme des Schlag- und Zeitvolumens, Verkleinerung des Herzens, sowie Anhäufung des Blutes im Splanchnicusgebiet.

Dagegen ist zu sagen, daß die Röntgenuntersuchung nicht selten im Zustand der Erschöpfung nach körperlicher Anstrengung statt einer Herzverkleinerung einwandfreie Herzdilatationen ergibt. Ferner muß ich darauf hinweisen, daß die am Unterarm angestellten plethysmographischen Untersuchungen von E. Weber über die Arbeitsreaktion und deren Umkehr im Zustand der Erschöpfung nicht stichhaltig sind. Ich konnte mit am Plethysmographenarm angebrachten Kontrollballons nachweisen, daß es unmöglich ist, während körperlicher Arbeit den Plethysmographenarm ruhig zu halten, so daß die Arbeitsreaktion und die Umkehr der plethysmographischen Arbeitskurve nicht durch Änderung der vasomotorischen Reaktion, sondern durch Verschiebung des Armes im Plethysmographengefäß zustande kommt.

Ferner hat man die Herzverkleinerung auch als Ausdruck der verminderten diastolischen Erweiterungsfähigkeit des ermüdeten Herzmuskels angesehen. Man denkt dabei an eine Zunahme des Verkürzungsrückstandes wie beim Skelettmuskel nach ermüdenden Kontraktionen (Straub).

Sehr wahrscheinlich spielt bei der Herzverkleinerung nach Körperanstrengung mit eine starke sympathikotonische Einstellung des ganzen Körpers, eine Erhöhung des Acceleranstonus mit seiner stark positiv inotropen und tonotropen Wirkung auf den Herzmuskel, worauf Moritz schon 1913 hinwies.

II. Die Abhängigkeit der Herzgröße.

Füllung und damit Größe des Herzens sind abhängig 1. von der Schlagfrequenz, 2. von der Herzfüllung von den Venen her und 3. vom Aortenwiderstand.

Mit **Zunahme der Schlagfrequenz** verkleinert sich die Herzgröße. Das wissen wir z. B. von der paroxysmalen Tachykardie. Moritz fand nach Atropininjektionen bei ungefährer Verdoppelung der Herzschläge einen deutlichen Einfluß der Diastolenverkürzung auf die Herzgröße im Röntgenbild; und zwar beträgt die Abnahme bis zu 20%.

Die Erhöhung des Acceleranstonus bedeutet aber auch, daß sich das Herz in der Systole stärker entleert und vielleicht auch infolge der erhöhten Inotropie sich in der Diastole weniger rasch und ausgiebig erweitert. Frequenzsteigerung und erhöhter Acceleranstonus wirken also in demselben Sinne verkleinernd auf die Herzsilhouette.

Sicherlich genügt bei mäßigen körperlichen Anstrengungen eine reine Erhöhung der Schlagfrequenz zur notwendigen Vergrößerung des Minutenvolumens (Henderson, Holmann und Beck).

Bei starker körperlicher Anstrengung steht aber die Zunahme der diastolischen **Herzfüllung** außer Frage. Der venöse Zufluß aus der arbeitenden

Körpermuskulatur steigt fast momentan. Die vermehrte Atem- bzw. Zwerchfelltätigkeit drückt das Reservoir der Leber herzwärts aus. Dazu kommt, daß das Splanchnicusgebiet sich verengt und sein Blut nach dem Herzen abgibt. Das Herz beantwortet diese Füllungszunahme mit einer Erhöhung der Schlagvolumina. Krogh und Lindhard fanden dabei eine Zunahme auf 120—150 ccm, also auf das Doppelte des Ruhevolumens. Röntgenologisch ist allerdings, wie wir sahen, eine diastolische Füllungszunahme des Herzens exakt nicht nachweisbar. Außer den von Bordet auseinander gesetzten Gründen kann das nach Hiramatsu daran liegen, daß die Erweiterung des Herzens bei erschöpfender körperlicher Arbeit hauptsächlich in sagittaler Richtung erfolgt und so bei der üblichen Röntgendurchleuchtung nicht in Erscheinung tritt.

Endlich konnte E. Kirch nachweisen, daß die kompensatorische Füllungszunahme des Herzens nicht in einer Erweiterung der Herzhöhlen in querer Richtung, sondern in einer Vergrößerung der Herzkammern in der Längsrichtung besteht, wobei das Herz eine gewisse Drehung um seine Längsrichtung nach links zeigt. Eine solche Vergrößerung in der Längsrichtung kann der röntgenologischen Betrachtung und Aufzeichnung leicht entgehen.

Wie steht es nun mit der Herzgröße, wenn das Herz infolge der Körperanstrengung **erhöhte Aortendrucke** zu überwinden hat?

Steigert man im Tierexperiment den Aortendruck, so vermag sich das Herz systolisch nur unvollkommen zu entleeren; das systolische Restvolumen steigt. Bleibt die Zuflußmenge von den Venen her gleich, so wächst die Herzfüllung und die Größe des systolischen Restvolumens (Straub).

Entsprechend diesen Beobachtungen im Tierexperiment müßte man auch beim Menschen während einer den Blutdruck steigernden Arbeit eine Vergrößerung der Röntgenherzfigur erwarten. Sie läßt sich aber nicht nachweisen. Immer wieder versuchte ich mit Römer eine gewisse Abhängigkeit in der Größe der Herzfigur von der Höhe des Blutdruckes und der Pulsfrequenz zu finden und zwar in der Annahme, daß Blutdrucksteigerung Herzvergrößerung, dagegen Pulsfrequenzzunahme Herzverkleinerung bedingen würden. Die Herzgröße wäre dann die Resultante dieser Faktoren gewesen. Ein solcher Einfluß ließ sich aber aus unseren Protokollen nicht entnehmen. Es finden sich vielmehr ausgeprägte Beispiele von erheblichen Herzgrößeschwankungen bei fast gleichbleibenden Blutdruck- und Pulsfrequenzwerten, dagegen von Gleichbleiben oder Vergrößerung des Herzens trotz ganz erheblich steigender Pulsfrequenz und gleichbleibendem Blutdruck. Endlich Beispiele von völligem Gleichbleiben der Herzgröße trotz starken Ansteigens des Blutdrucks und fast gleichbleibenden Pulses.

Dieser Unterschied im Ergebnis des Tierexperimentes und der klinischen Beobachtung ist auch schon anderen Forschern aufgefallen. Straub z. B. betont auf Grund seiner Untersuchungen über die Mechanik der Klappenfehler am Starlingschen Präparat, daß die klinische Beobachtung in auffallendem Gegensatz zum Tierexperiment stehe. Ebenso erklärt Geigel in seinem Lehrbuch der Herzkrankheiten, das menschliche Herz könne sich unter bestimmter Einwirkung allen Frankschen Gesetzen zum Trotz energisch kontrahieren. Auch Moritz spricht von einer „Erstarkung des Herzens" unter der Wirkung körperlicher Anstrengungen. In der Tat werden während einer starken, bludrucksteigernden Anstrengung die rein dynamischen Gesetze der Herzarbeit modifiziert

durch Änderungen des Accelerans- und Vagustonus, also durch positiv und negativ inotrope und tonotrope Einflüsse auf den Ablauf der Herzmuskelkontraktionen. Solche exakt nicht feststellbaren Einflüsse gehen z. B. von seelischen Vorgängen aus und erreichen das Herz auf dem Weg der extrakardialen Nerven. Ebenso ist die Änderung der Blutzusammensetzung unter der Wirkung der Körperanstrengung, also z. B. die Zunahme der Milchsäure und CO_2-Produktion, der Einfluß der Hormone, speziell des Adrenalins, auf die Inotropie und Tonotropie des Herzmuskels zu berücksichtigen. So konnten Straub, Dietlen und ich feststellen, daß trotz der ganz erheblichen Blutdrucksteigerung, die einer Adrenalininjektion folgt, die röntgenologische Herzgröße keineswegs zunimmt. Diese biologischen Einflüsse überwiegen also über die rein mechanischen Gesetze, die eine Zunahme des Herzvolumens bei gesteigertem Blutdruck fordern.

Dazu kommt etwas Weiteres: Gerade die blutdrucksteigernden körperlichen Anstrengungen, z. B. Gewichtstemmen und Ringen usw., gehen mit Pressen einher. Pressen bedeutet, daß nach ausgiebiger Inspiration die Glottis geschlossen und die exspiratorische Muskulatur angespannt wird. Die dabei entstehende intrathorakale Drucksteigerung preßt das Herz, speziell den dünnwandigen rechten Ventrikel zusammen und verkleinert dadurch die Herzfüllung und Herzgröße (Moritz, Dietlen, Bruns).

Bei hochgradigen Körperanstrengungen (Krogh und Lindhard) stellen wir eine stärkere Entfaltung des Herzens in der Diastole fest. Sie trägt einen ausgesprochen kompensatorischen Charakter. D. h. mit zunehmender Füllung des Herzens wächst auch die Ansgangsspannung der Muskelwände in der Diastole. Dies erhöht die Kontraktionsenergie des Herzmuskels und damit die Größe des Schlagvolumens und der Herzarbeit. Diese kompensatorische Herzerweiterung geht bei gesunden normal veranlagten Individuen mit Abschluß der Anstrengung prompt zurück.

III. Der Einfluß der Konstitution auf die Herzgröße bei angestrengter Arbeit.

Nun gibt es aber auch Konstitutionen, die unter der Wirkung scharfer körperlicher Anstrengungen zu deutlich nachweisbarer Herzdilatation neigen. Es sind das junge Leute mit Lymphatismus, kümmerndem Hochwuchs, Splanchnomegalie, Engbrüstigkeit, ferner die sog. Laënecschen Pappelbäume, die schwächlichen anämischen, nervösen Konstitutionen, die Leute mit Pendelherzen. Kliniker wie Dehio, Martius und Kraus sprechen direkt von einer „konstitutionellen Herzschwäche". Diese Fälle zeichnen sich klinisch aus durch große Labilität der Herztätigkeit, Verbreiterung und Verstärkung des Herzstoßes bei niederer Pulsspannung.

Bei großen körperlichen Anstrengungen geht es nie ohne wesentliche Steigerung des Aortendruckes und ohne Preßbewegungen ab, sei es durch die Körperanstrengung selbst, sei es durch psychisch nervöse Einflüsse, wie sie z. B. der sportliche Ehrgeiz besonders bei Nervösen hervorbringt. Dies führt bei solchen abnormen Konstitutionen nicht selten zu röntgenologisch einwandfreien Herzdilatationen, die je nachdem noch stunden-, tage- und wochenlang nach

jenen sportlichen Überanstrengungen fortbestehen. Das haben besonders Kaufmann, sowie Deutsch und Kauf an der Hand exakter Röntgenbilder nachgewiesen. Es handelte sich dabei um Leute, bei denen der Verdacht auf chronisch myokarditische Veränderungen auszuschließen war, also um anatomisch gesunde Herzen. Im allgemeinen bilden sich diese Erweiterungen bald zurück, wenn körperliche Anstrengungen strikt gemieden werden. Die Erfahrung lehrt allerdings, daß solche primär muskelschwachen Herzen bei Wiederaufnahme anstrengender körperlicher Tätigkeit leicht von Neuem dilatieren und dann allmählich immer mehr an Größe zunehmen.

Den Gedanken, in der Dilatation konstitutionell schwacher Herzen ein Kompensationsmittel zu besitzen, finden wir besonders nachdrücklich bei Kaufmann betont. Kaufmann schreibt: „Es könnte scheinen, als ob die Vorstellung des beweglichen Herzens, das seinen Füllungszustand der Überlastung anpaßt, so gut sie die Entstehung einer Erweiterung während einer mit Druckzunahme einhergehenden Anstrengung erklären könnte, doch kaum zur Erklärung des Dauerzustandes der Herzerweiterung verwendet werden könnte; als ob die Druckabnahme nach überstandener Anstrengung notwendig und unter allen Umständen zur Wiederverkleinerung führen müßte.

Ich glaube, daß das nicht der Fall ist, sondern, daß wir erst eine Neigung zur Erweiterung, dann das Bestehenbleiben derselben als eine Folge häufig wiederholter Anstrengungen betrachten dürfen. Wenn leistungsminderwertige Menschen zu militärischen Übungen, zu Kriegsanstrengungen, zu sportlichen Leistungen herangezogen werden, wenn die Träger zu junger Herzen im Schwerberufe tätig sind, so wird tagtäglich das Herz gezwungen gegen Druckerhöhung zu arbeiten. Es mag sein, daß unter diesen Umständen das Herz vollständig leistungsfähiger Menschen seine Kontraktionsenergie ausbildet und durch langsame Schulung immer größere Leistungen ohne Inanspruchnahme der Erweiterbarkeit zu leisten imstande ist. An den muskelschwachen Herzen, die, wie z. B. die Herzen nach Infektionskrankheiten, bereits geringe Anstrengungen sogleich mit Hilfe der Erweiterung leisten, muß eine besondere Fertigkeit in der Anwendung dieses physiologischen Mechanismus resultieren.

Das ist nach meiner Meinung reichlich teleologisch ausgedrückt.

Zweierlei dürfen wir nicht vergessen:

Erstens bedeutet stationär gewordene Erweiterung der Herzhöhlen eine Verminderung der Akkommodationsbreite eines solchen Herzens. D. h. je mehr sich die Ausgangsfüllung des Herzens der optimalen Füllung nähert, desto näher arbeitet das Herz schon in Körperruhe an der Grenze des Spannungsmaximums, desto weniger kann es seine Schlagvolumina bei zunehmender äußerer Anstrengung erhöhen.

Zweitens ist mir aus zahlreichen Untersuchungen an Kaltblüterherzen der Unterschied bekannt im Verhalten kräftiger, wandstarker und konstitutionell schwacher, leicht dehnbarer Herzen.

Ein Beispiel: Eine bestimmte Belastung als Füllung dehnt das nachgiebigere Herz bereits bis zum Optimum der Leistungsfähigkeit. Jede weitere Vergrößerung der Füllung bewirkt dann eine Abnahme der Schlagvolumina — hängt doch die Kontraktionsenergie von dem diastolischen Dehnungsgrad des Hohlmuskels ab.

Genau dieselbe Füllung dehnt ein vergleichshalber benütztes, kräftiges Herz wesentlich weniger, so daß das Optimum der Leistungsfähigkeit noch keineswegs erreicht ist. Vergrößert man weiterhin die Füllung über das Optimum hinaus schrittweise immer mehr, so nehmen unter zunehmender Dehnung die Schlagvolumina allmählich ebenfalls an Größe ab, aber wesentlich langsamer als vorhin bei dem nachgiebigeren Herzen.

Die leichte Dehnbarkeit und Erweiterbarkeit der konstitutionell schwachen Herzen ermöglicht also nur in einem relativ engen Rahmen die Erhöhung der Leistungen.

IV. Das Verhalten des normalen und ermüdeten Herzens bei erschöpfender Arbeit, insbesonders die Veränderungen des Tonus.

Bei meinen zahlreichen Untersuchungen an Tierherzen, die ich bis zur Erschöpfung arbeiten ließ, stellten sich die Vorgänge folgendermaßen dar. (Ehe ich darauf eingehe, muß ich auf die Monographie der Herzdynamik von Moritz hinweisen. Obwohl damals noch keine Versuche am muskelschwachen Herzen vorlagen, hat Moritz vorausschauend das dynamische Verhalten solcher Herzen charakterisiert. Meine im gleichen Jahre angestellten Versuche bestätigen seine Postulate.)

Steigert man die Füllungen des Herzens, so vermag sich das überanstrengte Herz systolisch nur noch unvollkommen zu entleeren. Das systolische Restvolumen steigt also an und führt zusammen mit der vom Vorhof her nachströmenden Blutmenge zu einer erheblichen diastolischen Füllung der Herzhöhlen. Die Folge ist eine Erhöhung der Anfangsspannung und eine gewisse Vermehrung des Schlagvolumens und der Herzarbeit; denn auch das erschöpfte Herz gehorcht den dynamischen Gesetzen. Man sieht also hier dieselben Vorgänge, wie ich sie vorhin an normalen muskelstarken Herzen geschildert habe. Die Unterschiede zwischen dem normalen und dem überanstrengten Herzen sind folgende: 1. Bei vermehrter diastolischer Füllung ist die Zunahme des Schlagvolumens beim überanstrengten, ermüdeten Herzen infolge gesunkener Kontraktionsenergie geringer. 2. Es werden die Herzhöhlen durch ein und dieselbe Blutmenge diastolisch wesentlich mehr erweitert, bzw. die Herzwände stärker gedehnt als bei normalen kräftigen Herzen. Daß es sich bei dieser erhöhten Dehnbarkeit der Herzwände nicht um eine Veränderung der Elastizität, vielmehr um einen biologischen und nicht um einen rein physikalischen Vorgang handelt, konnte ich experimentell dadurch nachweisen, daß ich auf ein überanstrengtes, stark erweitertes, nicht schlagendes Herz einen mechanischen Reiz ausübte. Führte der Reiz zu einer Kontraktion, so nahm das Herz in der dieser einen Kontraktion folgenden Diastole eine wesentlich weniger gedehnte Ruhestellung ein als vor der Kontraktion, trotzdem die Blutmenge in der Herzhöhle dieselbe war wie vor der Kontraktion. Die Herzmuskelfasern besitzen demnach eine physiologische Eigenschaft, welche der vollständigen Erschlaffung des Herzens in der Diastole entgegen wirkt. Diese Eigenschaft bezeichnet man meist als Tonus. Der Tonus stellt, wie wir aus jenem Versuch sehen, einen partiellen Kontraktionszustand dar. Die experimentell

feststehende Tatsache der erhöhten Dehnbarkeit des erschöpften Kaltblüterherzens bedeutet also das Nachlassen eines Kontraktionsrückstandes, den man, wie gesagt, auch als Tonus bezeichnen kann. Der Grad der diastolischen Erschlaffung des Herzmuskels wird, um Dietlens Definition zu folgen, geregelt und gesteuert vom Kontraktionsrückstand bzw. der Dehnbarkeit. Diese ist keine rein physikalische, sondern eine physiologische Eigenschaft, die der Muskelfaser überhaupt zukommt. Ihr jeweiliger Zustand ist abhängig von der Energie der Systole, geregelt von intrakardialen und gesteuert durch extrakardiale dem Herzen zuströmende Reflexe.

Bei meinen Versuchen, bei denen ich das Herz bis zur völligen Erschöpfung anstrengte, ging der Tonusnachlaß, wie wir sahen, stets mit Schwäche der Kontraktionsenergie einher. Dasselbe finden wir meist bei toxischen Herzschädigungen z. B. durch CO_2, Alkohol (Sulzer, Socin, Patterson, Henderson und Barringer, Rothberger und Winterberg) und bei infektiös myokarditischen Prozessen.

Wäre auch bei jenen konstitutionell schwachen, aber anatomisch gesunden Herzen der Sportsleute die Erweiterung der Herzhöhlen jedesmal verbunden mit einer wesentlichen Einschränkung der Kontraktionsenergie, so wäre die Tatsache unverständlich, daß Träger solcher Herzen nicht selten, zum mindesten noch eine Zeitlang, weiter arbeiten und dabei erhebliche körperliche Anstrengungen, speziell Leistungen, vollbringen. Deutsch und Kauf bringen in ihrer Kasuistik eine Reihe solcher Beispiele.

Die Veränderung in der diastolischen Dehnbarkeit, „eine veränderte Reaktion des Herzmuskels auf an sich normale Belastungsdrucke" (Moritz), wie ich sie bei meinen Kaltblüterherzen fand, wird auch für den Menschen von Moritz, Straub und Hering mehr und mehr berücksichtigt. Nach Untersuchungen von Löwy, Eppinger und an meiner Klinik treten an gesunden menschlichen und tierischen Herzen z. B. unter der Wirkung von Stickstoff und Kohlensäureatmung, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von Pilokarpin, auch ohne Pulsverlangsamung erhebliche Herzdilatationen vorübergehend ein.

Längst bekannt sind die hochgradigen Erweiterungen bei metadiphtherischen Herzen, ohne daß dabei gleichzeitig die gewöhnlichen Erscheinungen der Herzmuskelschwäche vorhanden wären. Hierher gehören auch die Beobachtungen über hochgradige Erweiterung der rechten Herzkammern bei relativ guter Herzleistung und auffallend geringen Stauungserscheinungen im großen Kreislauf. Dietlen, dem ich diese Beobachtungen verdanke, weißt noch besonders auf die rasch erfolgenden akuten Erweiterungen toxisch geschädigter Herzen hin. Man beobachtete sie bei bettlägerigen Kranken, bei denen eben wegen der Bettruhe das Herz nur sehr geringe Arbeit zu leisten hat. Es fehlen dabei die üblichen Zeichen der geschwächten Kontraktionsenergie des Herzens (Friedmann, Straub).

Tonus- und damit Herzgrößenänderungen treten aber nicht nur im Anschluß an schwere körperliche Anstrengungen auf. Wir finden sie vielmehr auch in Abhängigkeit von seelischen Vorgängen und von Veränderungen im vegetativen Nervensystem selbst. So führt z. B. eine Vagusreizung zu einer negativ tonotropen Einwirkung auf das Herz. Dies äußert sich nach Untersuchungen von Straub in sinkender Anfangsspannung trotz

Vergrößerung des diastolischen Volumens. Es liegt ferner die zuverlässige Beobachtung einer akuten Dilatation eines gesunden Herzens vor, die ein Mann durch eine angstvolle Flucht vor seinem Verfolger bekam (Hirsch). Auch Kaufmann berichtet über wirkliche Erweiterung gesunder Herzen bei Kombination von stärkster Körperanstrengung mit Entbehrungen und seelischen Erschütterungen. „Das Herz ist gewissermaßen das typische Ausdrucksorgan für seelische und nervöse Zustände" (Krehl).

Wir kommen nun zu der Wirkung der Körperanstrengung auf normale muskelkräftige Herzen.

Bekanntlich nimmt unter dem Einfluß eines systematischen Trainings der Vagustonus zu. Besonders F. Kraus, Deutsch und Kauf, Herxheimer, Schenk und Ewig vertreten die Auffassung, daß es unter dem Einfluß dieser Vagotonie zu „einer mehr diastolischen Haltung" des Herzens, zu einer „Einstellung auf eine andere Nullage" kommen könne.

Diese auf einer Änderung des Vagustonus beruhende Erschlaffung des Hohlmuskels („schlaffes Spitzherz") und Erweiterung der Herzhöhlen würde dann ihrerseits wiederum eine Erhöhung des Schlagvolumens und damit eine Zunahme der Herzarbeit bei der Einzelkontraktion bedingen. Denn nach Starling ist die Energie, mit der sich das Herz kontrahiert — innerhalb physiologischer Grenzen natürlich — abhängig von dem Volumen, während die Anfangsspannung innerhalb bestimmter Grenzen vernachlässigt werden kann.

Das antagonistische Verhalten von Vagus und Sympathicus hat seine Analogie in der differenten Wirkung von Kalium und Calcium (Kraus-Zondeck). Das Kaliumherz ist groß und schlaff in der Systole und besonders in der Diastole; langsam schlagend zeigt es wogende unergiebige Kontraktionen. Das Calciumherz hingegen ist blaß, die Kammer klein, systolisch.

Wir haben also bis jetzt besprochen die Erweiterung des Ventrikelinnenraumes bei konstitutionsschwachen Herzen infolge Tonusnachlaß, sowie die Herzvergrößerung durch eine mehr diastolische Haltung des vagotonischen sog. schlaffen Spitzherzens.

V. Die Zunahme der Herzmuskelmasse in Abhängigkeit.

Wie verhält es sich nun mit der **Zunahme der Herzmuskelmasse** bei anstrengenden körperlichen Leistungen? Die Ursachen des Wachstums der Muskelzellen sowie überhaupt der Zellen kennen wir nicht. Es liegt natürlich sehr nahe, wie das von Weizsäcker betont, in erster Linie an einen von außen kommenden Wachstumsreiz zu denken, weil man jeden Augenblick beobachten kann, daß äußere Einwirkungen, z. B. die Erhöhung der Ansprüche, ein Mehrwachstum der Muskelzellen zeitlich im Gefolge haben. Daß dazu aber auch bestimmte innere Bedingungen vorausgesetzt werden müssen und große Bedeutung haben, das zeigt z. B. der Umstand, das Wachstumsreize von Organen, die noch in der Entwicklung begriffen sind, viel lebhafter beantwortet werden, als von ausgewachsenen. Läßt man z. B., wie Külbs tat, junge Hunde im Tretrad laufen, so nimmt der Herzmuskel viel stärker an Gewicht zu, als die Herzen schon ausgewachsener Tiere, wie ich das seinerzeit nachweisen konnte. Liegen Veränderungen der inneren Bedingungen in Form abnormer, bzw. degenerativer Konstitution vor, besteht also eine Minderwertigkeit des Protoplasmas,

so beobachtete Heß z. B. bei Hypoplasien des Herzens trotz ausgesprochener Klappenfehler keine Herzwandhypertrophie. Ebenso vermißten Heß und Talquist dann bei chronischen Nephritiden das Entstehen der Herzhypertrophie.

Der maßgebende Einfluß der Anlagen im Protoplasma der Herzmuskelzelle auf Masse und absolute Kraft des Herzmuskels erhellt aus einem von Deutsch und Kauf angeführten Beispiel: Drei Geschwister mit ausgesprochen kleinem Herzen zeigten sich den größten sportlichen Anstrengungen gewachsen und leisteten Hervorragendes.

Ebenso beobachtete Dietlen Skifahrer mit absolut kleinem, wahrscheinlich sogar unterproportionalem Herzen, die recht beträchtliche Sportleistungen vollbrachten. Das isometrische Spannungsmaximum eines Muskels und seine Ausdauer sind eben nicht aus dem Gewicht zu errechnen.

Bekannt sind auch die Einwirkungen chemischer Reize auf das Herzwachstum. So führt z. B. länger dauernde Calciumzufuhr im Tierexperiment unter Kalkspeicherung im Herzmuskel zu einer beträchtlichen Massenzunahme des Kreislaufmotors (Löper und Boveri). Krehl hat ferner den sehr bemerkenswerten Gedanken ausgesprochen, daß Hypertrophie aus innerer Ursache durch Verschlechterung des Nutzeffektes entstehen könnte. Oder, daß die gesamte im Herzmuskel vor sich gehende Energieänderung (also Umsetzung von chemischer in Spannungs- und Wärmeenergie) herabgesetzt sein könnte. Ein solches Herz müßte auch bei einfachen Aufgaben stets unter Beanspruchung der Reservekraft in der Nähe seiner Akkommodationsgrenze arbeiten, und das müßte zur Hypertrophie führen (v. Weizsäcker). Bekannt ist endlich die Hypertrophie des Herzmuskels bei Erkrankungen endokriner Drüsen, z. B. bei Basedow, Thymushypertrophie und Myxödem (Zondeck). Bei der von Krehl so genannten „Wachstumshypertrophie" des Herzens spielen zweifellos neben beruflichen und sportlichen Körperanstrengungen hormonale Einwirkungen eine Rolle.

Was uns hier besonders interessiert, ist die Abhängigkeit der Größe und Masse des Herzmuskels von der vorherrschenden Tätigkeitsform, von der Art der körperlichen Betätigung.

Für das Wachstum des Herzens maßgebend sind die Formen, in denen die Herzarbeit erhöht wird, und zwar geschieht dies 1. in der **Zunahme der Schlagfrequenz,** 2. in der **Vergrößerung der Herzfüllung** von den Venen her und 3. in der **Überwindung erhöhten Aortendruckes.**

Welche Bedeutung hat nun die Höhe der Schlagfolge für die Größe der Herzmasse? Darauf ist zu antworten: Auch bei monatelanger nervöser Tachykardie verschiedenster Ursachen beobachten wir keine Vergrößerung des Herzens. Wir sehen nirgends, daß bei Aufgaben die durch Frequenzsteigerung allein zu lösen sind, Massenzunahme eintritt. Der O_2-Verbrauch des Herzens, also der Energieverbrauch, nimmt allerdings bei Beschleunigung der Schlagfolge zu (v. Weizsäcker). Da aber die Vergrößerung des Minutenvolumens ohne Erhöhung der Spannungsarbeit der Einzelkontraktion einhergeht, kommt es nicht zur Massenzunahme des Herzens.

So sehen wir in der Tat auch bei gemäßigter körperlicher Anstrengung bzw. sportlicher Betätigung wie Leichtathletik, Turnen, Rasenspielen keine Herzvergrößerung; denn auch hier reguliert das Herz seine Aufgaben vorzugsweise durch Frequenzsteigerung.

Bei stärkerer körperlicher Anstrengung gesellt sich aber zur Erhöhung der Schlagfrequenz meist auch eine Vergrößerung des Schlagvolumens. Der erhöhte Acceleranstonus wirkt nämlich positiv inotrop, d. h. er führt gleichzeitig mit der Frequenzsteigerung zur Verstärkung der Einzelkontraktionen des Herzmuskels. Die Vergrößerung des Schlagvolumens resultiert also in diesem Fall aus einer Verminderung des systolischen Restblutes. Das bedeutet aber noch keinen Wachstumsreiz für die Herzmuskelzellen. Denn das wichtigste Gesetz in der Muskelphysiologie lautet: Die Größe der Arbeit bei der Einzelkontraktion wird bestimmt durch die Intensität der Spannung oder Dehnung des Muskels vor und während der Arbeit. Davon hängt also die Stärke des Wachstumsreizes ab. Auf den Herzmuskel angewandt lautet das Gesetz: Durch vermehrte Füllung des Herzens wächst die diastolische Ausgangsspannung, also die Dehnung der Herzmuskelfasern und damit die Arbeit der Einzelkontraktion. Und das wiederum bedeutet einen Wachstumsreiz auf die Muskelmasse.

Solange das Herz das Blut- und Sauerstoffbedürfnis der arbeitenden Skelettmuskeln durch Erhöhung der Schlagfolge und Vergrößerung der Schlagvolumina befriedigen kann, wird sich seine Massenzunahme in mäßigen Grenzen halten.

Kommt es aber wie bei den meisten anstrengenden Sportarten, also Schnelligkeits- und Kraftübungen, speziell bei Rekordleistungen und Wettkämpfen zu Blutdrucksteigerung im großen und kleinen Kreislauf, so steigt damit die Arbeit der einzelnen Herzkontraktion gewaltig an, denn jetzt hat das Herz vermehrte Blutmengen gegen erhöhte Widerstände, also unter erheblicher Zunahme der Wandspannung auszutreiben.

Die Erstarkung des Herzmuskels, die Zunahme der Herzmasse ist da am größten, wo die körperliche Anstrengung durch die Steigerung des Aortendruckes zu stärksten Leistungen der Einzelkontraktionen des Herzens, zu einem Arbeiten in der Nähe der isometrischen Spannungsmaxima führt.

VI. Die Proportionalität zwischen Herzgewicht und -masse und Körpermuskulatur.

Nach diesen Erörterungen haben wir uns zu fragen: Wie steht es nun mit der Proportionalität zwischen Herzgewicht und Skelett-Muskelmasse und wie sind die Beziehungen zwischen Herzmasse und Körpergewicht? Darauf ist zu antworten, daß für den gesunden konstitutionell normalen, erwachsenen Menschen der von Hirsch 1900 aufgestellte Satz gilt: „Die Herzarbeit hängt von der Tätigkeit der Körpermuskulatur ab. Die Masse des Herzmuskels ist der Ausdruck der von ihm geleisteten Arbeit. Sie entspricht somit der Entwicklung der Körpermuskulatur".

Aber auch das Gesamtleben des Organismus hat sehr nahe Beziehungen zur Herzmasse. Allgemein bekannt ist der Einfluß des Militärdienstes oder eines geregelten Trainings auf den Körper des konstitutionell normalen Menschen. Nicht bloß die Muskulatur wächst; es entwickeln sich vielmehr alle Organe unter solcher systematischen Körperschulung, und wir konstatieren auf der Höhe des Trainings eine völlig proportionale Entwicklung des Körper-, Muskel- und Herzgewichtes. Auch Dibbelt fand bei seinen

Sektionen tödlich verwundeter Soldaten eine feststehende Proportion zwischen Herz- und Muskelgewicht. Er schreibt wörtlich: Es handelt sich nicht um eine einseitige Zunahme des Herzmuskels für sich als Wirkung schwerer körperlicher Arbeit, sondern diese Zunahme ist eine Teilerscheinung einer allgemeinen Zunahme der gesamten Körpermasse, die in dem vermehrten Körpergewicht ihren Ausdruck findet. Infolgedessen ist das Herzgewicht auch dem Körpergewicht proportional geblieben.

Schon W. Müller fand bei seinen Untersuchungen an der Jenaer arbeitenden Bevölkerung eine Proportion zwischen Herz- und Körpergewicht von erstaunlicher Konstanz.

Als Külbs seine Herzwägungen an ausgewachsenen flandrischen Ziehhunden wiederholte, fand er Herzen, die nicht schwerer waren als die der deutschen Jagdhunde. In jahrelanger erheblicher täglicher Kraftanstrengung hatten sich Skelettmuskel- und Herzmasse proportional entwickelt.

Man könnte sich nun allerdings die Frage vorlegen, ob es nicht vielleicht Sportformen gibt, bei denen es nicht zu jener gleichmäßigen Entwicklung von Skelett- und Herzmuskulatur kommt. Bei Dauerschnelligkeitsübungen, Langstreckenläufern, z. B. bei den Marathonläufern, sehen wir eine schlanke, sehnige Muskulatur der Beine; hat sie doch bei der Einzelkontraktion keinen Widerstand zu überwinden, wie das beim Stemmen und Ringen der Fall ist. Ich erinnere an die dicken knolligen Muskeln der Berufsathleten. Könnte es aber nun nicht sein, daß das Herz während jener Dauerschnelligkeitsleistungen (infolge langdauernder Blutdrucksteigerung[?]) erhöhte Füllungen gegen hohe Widerstände in der peripheren Gefäßbahn austreiben müßte? Eine solche Erhöhung der Herzarbeit würde einen erhöhten Wachstumreiz und damit die Entwicklung einer Herzwandverdickung bedeuten. Und damit wäre die Disproportion in der Gewichtszunahme der Skelett- und der Herzmuskulatur gegeben. Bekannt sind die auffallend großen und schweren Herzen der sehnig und schlank gebauten Rennpferde.

Betrachten wir erst einmal kurz die Steigerung der Herzarbeit, wie sie uns bei den verschiedenen Sporttypen entgegentritt.

a) Sportarten, bei denen auf einfache Dauer- und Geschicklichkeitsleistung trainiert wird, zeigen weder an den Skelettmuskeln, noch am Herz beträchtliche Massenzunahme. Die Vermehrung der Herzarbeit besteht ja hauptsächlich in Frequenzsteigerung und größeren Füllungen. Hierher gehören Dauerstreckenläufer, Leichtathleten, Boxer, Fechter und Fußballspieler.

b) Anders werden die Dinge bei den Schnelligkeitsleistungen: sie sind auf das mögliche Höchstmaß gebrachte Bewegungen nach dem Typ der eben genannten Übungen.

Weitaus die größten Anstrengungen bedeuten die

c) Dauerschnelligkeitsübungen. Es sind das Wettkämpfe, Rekordleistungen, wie wir sie beim Laufen, Radfahren, Rudern, Schwimmen, Skilaufen usw. kennen. Sie bedeuten eine ganz außerordentliche Inanspruchnahme der Skelettmuskulatur und des Herzens, das für den enormen Verbrauch an Sauerstoff in den Muskeln aufs rascheste Ersatz zu beschaffen hat. Hier haben wir Frequenzsteigerung, vermehrte Füllung von den Venen her und Überlastung des Herzens durch Druckzunahme in der arteriellen Gefäßbahn. Bei solchen Wettkämpfern finden wir meist große Herzen.

d) Bei den Kraftübungen, wie sie die Ringer und Stemmer vollführen, ist der Sauerstoffverbrauch in der Zeiteinheit vielleicht nicht so gewaltig, wohl aber kommt es zu wesentlichen Steigerungen (bis 70 mm Hg) des Blutdruckes durch Pressung, verhaltene Atmung und Erschwerung der Blutversorgung der stark gespannten Skelettmuskulatur. Herz und Skelettmuskeln arbeiten also vielfach an der Grenze ihres isometrischen Spannungsmaximums, und gerade das führt, wie wir sehen, zur Massenentwicklung.

In den Tabellen der Herzgrößen von Deutsch und Kauf und Herxheimer stehen die Herzen der Skifahrer, Ruderer, Schwimmer und Marathonläufer obenan, dann folge die der Ringer.

Als exogene Schädlichkeiten, welche die gesetzmäßige Proportion zwischen Herzmasse und Muskelentwicklung zu stören und eine „sog. idiopathische Herzhypertrophie" also relative Herzvergrößerungen zu verursachen vermögen, kennen wir hauptsächlich den Alkohol und die überreichliche Nahrungsaufnahme. Bei Berufsathleten fanden wir nicht selten Herzvergrößerung vielfach mit Hypertonie infolge überstarken Essens, sowie Schnaps- und Biergenusses. Daß eine solche Hypertrophie zwar vorübergehend auch eine Verstärkung der dynamischen Koeffizienten des Herzens bedeutet, doch aber den Keim der späteren Insuffizienz in sich trägt (Schmidt), liegt auf der Hand und wird durch die Erfahrung bewiesen, daß die Mehrzahl der Berufsschwerathleten nicht alt wird.

VII. Die Beteiligung der verschiedenen Herzabschnitte an der Massenzunahme.

Wie steht es nun mit der **Beteiligung der verschiedenen Herzabschnitte an der Massenzunahme?** An dem relativ größeren Herzgewicht der wilden Tierarten ist der rechte Ventrikel stärker beteiligt (Grober).

Wie sind nun die Verhältnisse beim Menschen? Anatomische Befunde liegen in dieser Frage bisher noch gar nicht vor. Wir sind vorläufig ganz auf die noch wenig exakten Ergebnisse der Perkussion und der Röntgenuntersuchung angewiesen. Trotzdem lohnt es sich doch mit einigen Worten auf die Ursachen einzugehen, die bei anstrengender Körperarbeit eine Mehrbelastung des rechten Ventrikels bedingen könnten. Eine Vermehrung der Masse des rechten Ventrikels müßte wohl, da die Schlagvolumina in beiden Ventrikeln gleich groß sind, vom Druck abhängen, also wohl in erster Linie von einem erhöhten Druck im rechten Ventrikel. Was gibt es nun für Ursachen einer solchen Druckerhöhung?

Die Pressung als solche, also die Anspannung der Exspirationsmuskeln bei Einatmungsstellung des Brustkorbes, erhöht den intrathorakalen Druck. Sie verhindert dadurch den Zufluß des peripheren Venenblutes zur Cava superior und aus der Cava inferior zum rechten Herzen. Gleichzeitig wird das im Herzen befindliche Blut in die Aorta ausgepreßt. Bei einer intrathorakalen Drucksteigerung von 40 mm Hg beträgt nach den Untersuchungen meines Schülers Engelbrecht die prozentuale Herzverkleinerung durchschnittlich 12,4 qcm. Hört die Pressung auf, so stürzt das in den Venen abgestaute Blut mit großer Kraft in den dünnwandigen muskelschwachen rechten Ventrikel. Das bedeutet natürlich eine erhebliche Mehrbeanspruchung dieses Herzabschnittes.

Rautmann betont nun mit Recht, daß der Vorgang der Pressung durchaus nicht bloß bei reinen Kraftleistungen (z. B. Heben, Stemmen, Ringen) angewandt wird. Vielmehr verwenden die Pressung und gepreßte Ausatmung auch der Radfahrer besonders beim Berganfahren, ebenso der Ruderer, der Schwimmer bei Ausatmung über und unter Wasser, sowie der Skifahrer bei seiner Armarbeit mit den Stöcken während des Steigens. Ferner beweisen die persönliche Erfahrung und die photographische Aufnahme von Läufern beim Durcheilen des Ziels, von Wettspringern im Augenblick des Sprunges, von Werfern usw., daß bei den meisten körperlichen Anstrengungen Pressungen in der Zeit der höchsten Anspannung der Kräfte auftreten. Also je größer die Anstrengung, desto sicherer kommt es zu Pressungen, weil meist dabei in der Phase höchster Muskelleistung der Rumpf, an dem ja die angestrengt arbeitenden Muskeln ansetzen, vorübergehend festgestellt werden muß.

Bei Dauer- und Schnelligkeitsleistungen werden noch aus einem anderen Grunde an die Tätigkeit des rechten Ventrikels erhöhte Anforderungen gestellt. Infolge der Raschheit des Laufes erhöht sich der entgegenwirkende Luftdruck, namentlich, wenn mit Gegenwind gelaufen wird. Schon bei einer Luftdruckerhöhung von 2 cm H_2O-Säule im Tracheobronchialsystem steigt der Blutdruck in der Pulmonalarterie infolge der Widerstandserhöhung in den Lungencapillaren an. Beim Radfahr- und Rudersport endlich kommt noch die Erschwerung der Atemtätigkeit hinzu, die sich in einer mangelhaften Unterstützung der Herzarbeit auswirkt. Es wird nämlich durch den vornübergebeugten Sitz das Abdomen beengt, das Zwerchfell hochgedrängt und an ausgedehnten Exkursionen behindert.

Bei gepreßter Atmung führt also die Zunahme des intrathorakalen Druckes zu einer Druckerhöhung im Gebiet der Pulmonalarterie. Gleichzeitig erhöht sich die Füllung des Herzens von den Venen her durch die intensive Skelettmuskeltätigkeit. So hat das rechte Herz erhöhte Blutmengen gegen einen gesteigerten Widerstand auszutreiben. Aus der vermehrten Arbeit ergibt sich logisch die Massenzunahme der Muskelwand.

In der Tat findet man nach Untersuchungen von Grober bei ausdauernden und schnellen Läufern wie den Hasen im Verhältnis zu den Wildkaninchen, die erheblich weniger schnell und ausdauernd laufen, vor allem einen muskelkräftigen, dickwandigen rechten Ventrikel.

Das gleiche gilt von der Wildente im Vergleich mit der Hausente. Auch das leichtfüßige Reh hat einen viel massigeren rechten Ventrikel als ein gleich schweres Schaf.

Die Zunahme der Herzarbeit bedeutet also einen Wachstumsreiz auf die Herzmuskelfasern und damit eine Vergrößerung der Herzmuskelmasse. Da aber die Muskelzunahme des Herzens nur auf dem Umweg über die Erhöhung der Herzfüllungen, also unter Dehnung und Erweiterung der Herzhöhlen zustande kommt, so erhellt daraus, daß die von uns am Röntgenschirm festgestellte Herzvergrößerung auf Wandverdickung plus Erweiterung der Herzhöhlen beruht. Moritz betont sehr richtig, daß „eine Verdickung der die Innenfläche des Herzens bildenden Muskelfasern ohne eine gleichzeitige Vergrößerung dieser Fläche nicht denkbar ist." Und auch Romberg spricht von einer „Hypertrophie des Herzens mit weitem Lichte".

VIII. Die dilatative Herzhypertrophie.

Wir kommen nun zur Besprechung der sog. **dilatativen Herzhypertrophie.** Die an Tausenden von Kriegsteilnehmern und Sportsleuten vorgenommenen, eingehenden und exakten Untersuchungen und Beobachtungen von Kaufmann, von Deutsch und Kauf, von Herxheimer und an meiner Poliklinik haben ergeben, daß es zweifellos Herzerweiterungen gibt, die Größenveränderungen eines gesunden Herzmuskels darstellen. Kaufmann betont mit Recht, daß die Gruppe der myokarditischen Herzerweiterungen nur einen Spezialfall der überhaupt vorkommenden Fälle von Erweiterungen darstellt.

Für die Entstehung der dilatativen Hypertrophie kommen in erster Linie in Betracht die konstitutionell schwachen, leistungsminderwertigen Herzen. Werden diese Herzen langdauernden starken Anstrengungen, z. B. einem scharfen Training ausgesetzt, wie wir oben sahen, so tritt nicht selten ein Tonusnachlaß, eine Neigung zur Erweiterung auf. Wird nun nach Feststellung der Herzdilatation eine entsprechende Ruhepause eingeschoben, so schwindet die Vergrößerung des Herzens meistens. Das ergeben auch die Untersuchungen Sechers an in der Lauftrommel überanstrengten Ratten.

Schont sich aber der Träger eines solchen Herzens nicht genügend, so gewöhnt sich das Herz an den vermehrten Füllungszustand und behält ihn bei. Dies bedeutet aber eine dauernd erhöhte Dehnung und Spannung der Herzmuskelfasern und daraus resultiert der Wachstumsreiz auf die Herzmuskelzellen. So kommt es zur Wandverdickung und damit zur dilatativen Herzhypertrophie. Diese sekundäre Massenzunahme nach primärer, stationär gewordener Erweiterung der Herzhöhlen bedeutet eine Erstarkung des Herzmuskels, eine Wandversteifung, ein Entgegenwirken gegen die Tonusschwäche und Nachgiebigkeit der Herzmuskelwände. Sie erhöht die Akkommodationsbreite, also die Reservekraft und ermöglicht dem Träger dieses Herzens von neuem, sich körperlichen Anstrengungen zu unterziehen.

Wir kennen nunmehr verschiedene Formen der Herzvergrößerung durch andauernde, angestrengte Muskelarbeit speziell in Form scharfer sportlicher Betätigung, und zwar:

1. Das Weiterwerden der Herzhöhlen durch vagotonische Erschlaffung des Herzmuskels. Das bedeutet eine Einstellung des Herzens auf eine „neue diastolische Haltung". Diese Herzen sind, was zu betonen ist, zu den stärksten Leistungen befähigt. Zu dieser Veränderung gesellt sich dann die Hypertrophie des Herzens mit weitem Lichte.

2. Setzt man minderwertige bzw. konstitutionell schwache Herzen derartigen Anstrengungen aus, so kommt es bei ihnen häufig ebenfalls zu Tonusnachlaß, zu einer „neuen diastolischen Haltung", die röntgenologisch deutlich nachweisbar ist, und die man als Dilatation des Herzens bezeichnet. Zu einer chronisch gewordenen Dilatation der Herzhöhlen kommt dann hinzu die „dilatative" Hypertrophie. Zwischen der vagotonischen Erschlaffung des muskelstarken kräftigen Herzens und der Erweiterung des konstitutionell schwachen Herzens bestehen nach meiner Auffassung keine prinzipiellen

Unterschiede. Diese frisch dilatierten Herzen sind nicht mehr im Besitze einer normalen Akkommodationsbreite erhöhten Ansprüchen gegenüber.

Sowohl die im Laufe eines scharfen Trainings eintretende Erweiterung der Herzhöhlen durch vagotonische Erschlaffung des konstitutionell kräftigen Herzmuskels, als auch die frische Dilatation des konstitutionell schwachen Herzens gehen bald schneller, bald langsamer zurück, wenn die Körperanstrengungen unterbleiben. Das ist mit Röntgenstrahlen einwandfrei nachzuweisen. Man kann da recht erhebliche Größenunterschiede der Herzfigur in wenigen Tagen und Wochen feststellen.

Was wir bisher besprochen haben, dient zum Verständnis der schon vor Jahrzehnten angestellten Beobachtungen von Henschen-Stockholm. Die von ihm an einer großen Zahl von Skifahrern festgestellten sehr erheblichen Herzvergrößerungen sind die Folge der schon in zarter Jugend begonnenen, höchst anstrengenden Skifahrten. Beim jugendlichen Organismus werden, wie wir sahen, die Wachstumsreize mit viel lebhafterer Massenzunahme — übrigens sämtlicher innerer Organe — beantwortet (Külbs) als beim ausgewachsenen Individuum. In jahrzehntelanger Dauer mußte hier der Kreislaufmotor immer wieder bei täglichen, stundenlangen, dem Lebensunterhalt dienenden Skifahrten vermehrte Füllungen mit erhöhter Anfangsspannung gegen gesteigerte arterielle Widerstände auswerfen.

Zweifellos spielt bei diesen abnorm großen Herzen (Henschen spricht bei einer Reihe von Skifahrern von einem cor bovinum) die dilatative Hypertrophie wesentlich mit hinein.

Daß die Herzen der Knaben beim Skifahren sehr häufig dilatieren, betont Henschen selbst. Die Dilatation gehe meist bald wieder zurück, wiederhole sich aber bei Fortsetzung der Anstrengung leicht. Damit haben wir die Bedingungen zur Entwicklung der oben eingehend geschilderten dilatativen Hypertrophie.

Sehr bemerkenswert ist es, daß sich unter den Skiläufern Henschens mit bedeutend vergrößerten Herzen nur drei mit vollkommener Leistungsfähigkeit befanden. Wir sehen: Dilatation und Hypertrophie von solchen Ausmassen tragen den Keim der Insuffizienz in sich.

IX. Die Feststellung des Überwiegens von Hypertrophie oder Dilatation.

Zum Schluß noch eine praktische Frage: Wie kann man sich im einzelnen Fall bei Feststellung einer Herzvergrößerung ein Bild machen, ob es sich dabei mehr um Dilatation der Herzhöhlen oder mehr um Wandverdickung handelt?

Hier scheint mir eine Methode sehr aussichtsreich, die Moritz auf der Sportärztetagung Herbst 1927 vorführte. Er zeigte uns an Röntgenbildern und Modellversuchen was für außerordentliche Größenunterschiede mehrere der von ihm untersuchten vergrößerten Sportherzen boten, je nachdem er sie im Stehen oder Liegen orthodiagraphierte. Er wies dabei mit Recht darauf hin, daß solche enormen Unterschiede nur durch den Wechsel in der Füllung der Herzhöhlen

zu erklären seien und gegen eine wesentliche Wandverdickung und Wandversteifung als Ursache der Herzvergrößerung sprächen.

Außerdem kann man folgende Überlegung anstellen: Eine deutliche, also röntgenologisch einwandfrei festzustellende Herzvergrößerung, die sich bei einem körperlich schwer Arbeitenden, speziell bei einem Sportsmann während eines scharfen Trainings, im Lauf weniger Monate entwickelt, spricht für einen Tonusnachlaß am Herzmuskel. Diese Vermutung bestätigt sich durch promptes Zurückgehen der Vergrößerungen nach Aussetzen der Anstrengungen, denn Zurückgehen einer essentiellen Wandhypertrophie ist röntgenologisch nicht zu fassen. Rechnet man Sechers Angaben über die antrainierte und nach einigen Wochen wieder geschwundene Herzhypertrophie bei Ratten nach, so ergeben sich Unstimmigkeiten, worauf schon Ewig und Deutsch hingewiesen haben.

Zeigt sich bei diesem Sportsmann, daß seine körperliche Leistungsfähigkeit der wachsenden Übung entsprechend dauernd steigt und er zahlenmäßig immer höhere Rekordleistungen vollbringt, so kann die beobachtete Herzvergrößerung bei ihm nur auf einem physiologischen Tonusnachlaß des Herzens im Sinn des vagotonisch schlaffen Spitzherzens beruhen. Denn das primär tonusschwache und durch die Überanstrengung gedehnte Herz hat an Akkommodationsbreite, an Reservekraft eingebüßt. Also der Ausfall der Leistungsprüfung entscheidet. Subjektive Herzbeschwerden werden bei Überanstrengungsdilatationen des Herzens meist vermißt, sind also kein Kriterium!

V. Die Darminvagination im Kindesalter[1].

Von

Erich Burghard - Berlin - Charlottenburg.

Inhalt.

Seite

Literatur 220
I. Vorkommen 224
II. Ätiologie und Pathogenese 226
III. Pathologische Anatomie 227
IV. Symptomatologie 228
V. Diagnose 230
VI. Differentialdiagnose 232
VII. Verlauf und Prognose 233
VIII. Behandlung 235
Anhang: Die chronische Darminvagination 240

Literatur.

Abbott, A. W.: West. Surg. assoc. 25. annual meet. 17. Dez. 1925.
Anschütz: Münch. med. Wochenschr. 1928. Nr. 2, S. 110.
Alapy: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 91, S. 803. 1910.
Alexander, I. B.: Brit. med. journ. 1923. Nr. 3247, p. 508. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilkunde. Bd. 15, S. 81.
Baily, H.: Lancet. Vol. 211, H. 13, p. 648. 1926.
Bardram, E.: Ugeskrift f. laeger. Jg. 89, Nr. 14, S. 277.
Becker, A.: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 192, H. 1—5, S. 275. 1925.
— Joh.: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 102, H. 4. 1913.
— E.: Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 132, S. 155. 1924. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 17, S. 423.
Bell, B.: Edinburgh med. journ. Juli 1900.
Bergstrom, V. C. A.: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 27, p. 444. 1924. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 17, S. 138.
Bienvenue, Pouliquen et Gouin: Bull. et mém. de la soc. de radiol. méd. de France. Jg. 14, Nr. 134, S. 191. 1926.
Birkenfeld, W.: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 137, S. 2.
Bolling, R.: Ann. of surg. Vol. 78, H. 3, p. 349. 1923.
Braun: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 32, H. 2.
Brown, G.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 20, S. 150.
— H.: Ann. of surg. Vol. 81, Nr. 3, p. 637. 1925. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 18, S. 659.
Bryan, C. W. G.: Lancet. Vol. 198, Nr. 1, p. 28. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 346. 1920.
Budde: Münch. med. Wochenschr. 1927. S. 1251. Sitzungsber. d. Ver. d. Ärzte in Halle.
Buford, R.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 74, Nr. 7, p. 460. 1920. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 73.

[1] Aus dem Kaiserin-Auguste-Viktoria-Haus.

van Buren, F. A.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 68, p. 1548. 1917. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 418.
Burghard, E.: Dtsch. med. Wochenschr. 1928. Im Druck.
Busch, H.: Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 128, S. 660. 1923. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 15, S. 233.
Butzner, I. D.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 63, p. 1391. 1914. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 418.
Calame, P.: Schweiz. Rundschau f. Med. Bd. 9. 1918.
Camera, A.: Clin. pediatr. Jg. 6, H. 2, p. 117. 1924. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 17, S. 12.
Cheadle, W. B.: Lancet. Okt. 1886. Ref. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 373.
Chiari, W.: Prager med. Wochenschr. 1888. Nr. 37.
Clark, J. H.: Brit. med. journ. 1924. Nr. 3313, S. 1129. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 17, S. 359.
Clogg, H. S.: Brit. journ. of. childr. dis. Juni 1908.
Clubbe, Ch.: Brit. med. journ. 1905. 17. Juni.
Cohen, M.: Americ. journ. of. dis. of childr. Vol. 21, H. 4, p. 1921. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 11, S. 194.
Collier, H.: Lancet. Vol. 9, p. 3965.
Collison, F. W.: Lancet. Vol. 1, p. 716. 1910.
Corssen, F.: Arch. de la soc. méd. de Valparaiso. Jg. 1, Nr. 415, p. 287. 1927. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 21, S. 430. 1928.
Cruchet et Desqueyroux: Pathologie enfantile. 1904.
Cubbins, W. R.: Surg., gynecol. a. obstetr. 1925. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 418.
Cuno, F.: Jahrb. f. Kinderheilk. 1909. S. 343.
Danse: Répertoire général d'anat. et physiol. Paris 1826.
Dieulafé, L.: Pédiatr. pract. Jg. 23, Nr. 23. p. 196.
Dobson, J. F.: Lancet. April 1903.
Dowd, Ch. N.: Ann. of surg. Vol. 57, p. 713. 1913.
Eager, T. C.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 19, S. 360.
Edington, H. G.: Brit. med. journ. 1921. Nr. 3167, p. 391. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 13, S. 108.
Entwisle, R.: Atlantic med. journ. Vol. 29, H. 9, p. 599. 1926.
Fenwick, W.: Brit. med. journ. 1914. Nr. 2786, p. 1119.
Finkelstein, H.: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. 3. Aufl.
— L.: Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 27, S. 1143.
Fischl: Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler-Schloßmann. 2. Aufl.
Fitzwilliams, W.: Practitioner. Vol. 109, Nr. 1, p. 93. 1922. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilkunde. Bd. 13, S. 395.
Flint, E. R.: Lancet 1919. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 418.
Flesch-Thebesius: Zeitschr. f. Chirurg. 1920. Nr. 15.
Floren: Wien. med. Wochenschr. 1903. Nr. 11.
Foote, R.: Brit. med. journ. 1926. Nr. 3415, p. 1035. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 19, S. 797.
Fraser, J.: Brit. med. journ. 1922. Nr. 3188, p. 173. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 13, S. 199.
Frenklowa, H.: Pedjatrja polsa. Bd. 5, H. 1—2, S. 72. 1925. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 18, S. 863.
Fromme: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 126.
Garrahan, J.: Semana méd. Jg. 27, Nr. 1395, p. 491. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 168.
Gauntlett, E. G.: Lancet. 1914. Nr. 4720, p. 456.
Gibson, C. L.: Arch. of pediatr. Febr. 1900.
Gilette, W. R.: New York med. journ. Sept. 1882.
Goldschmidt, W.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Chirurg. Bd. 34, H. 1.
Goodwin, H. T.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 1, p. 1675. 1907.
Gowring, B. W.: Brit. med. journ. 1921. Nr. 3144, p. 495. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 11, S. 89.

Gray, G.: Lancet. Vol. 208, H. 2, p. 71. 1925.
Greenfield, D. G.: Guy's hosp. Gaz. 1919. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 418.
Grüneberg: Münch. med. Wochenschr. 1927. S. 790.
Hallopau, P.: Bull. méd. Jg. 32, Nr. 2, p. 41. 1924. Ref. Zentrabl. f. Kinderheilk. Bd. 18, S. 591.
Hammer, A.: Med. rew. of rev. Vol. 27, H. 12, p. 563. 1921. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 12, S. 452.
Hansen, P. N.: Bibliotek for laeger. 1906. S. 404.
Harder: Berlin. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 49.
Harper, W. F.: Boston med. a. surg. journ. Vol. 186, Nr. 21, p. 700. 1922.
Heckes, J.: Brit. med. journ. 1924. Nr. 3300, p. 571. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 17, S. 10.
Henderson, T. B.: Brit med. journ. Sept. 1912.
Hirschsprung: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 39, S. 390. 1895.
Hughes, S. G.: Lancet. Vol. 183, p. 878. 1912.
Hussey, F. V.: Boston. med. a. surg. journ. Vol. 185, Nr. 19, p. 564. 1921. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 13, S. 210.
Iljin, A.: Ruskaja Klinika. Bd. 4, Nr. 18, S. 600—610. 1925. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 20, H. 2, S. 61.
Irwin: Brit. med. journ. 1913. p. 725.
Jacchia, P.: Riv. di clin. pediatr. Vol. 20, p. 159. 1921. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 13, S. 211.
Jahn: Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 697.
Kahn, L.: New York med. journ. a. med. record. Vol. 118, H. 6, p. 356. 1923. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 16, S. 141.
Kellock, Th. H.: Lancet. Vol. 183. p. 154. 1912.
Kennedy, C. M.: Lancet. Vol. 198, Nr. 19, p. 1008. 1920. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 208.
Kimpten, A. R.: Boston med. a. surg. journ. Vol. 1, p. 131. 1910.
Kleinschmidt, H.: Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler-Schloßmann. Bd. 3. 1924.
Kock und Oerum: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25. 1913.
Kredel, L.: Die Heilkunde. 1904. H. 8.
Kutter: Dtsch. med. Wochenschr. 1927. S. 1497.
Laajer, J. H.: Nederlandsch. tijdschr. v. geneesk. Bd. 2, Nr. 7. 1908.
Ladd, W. E.: Boston med. a. surg. journ. 1915. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 419.
Läwen: Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 1069.
Lanman, Th.: Boston med. a. surg. journ. Vol. 185, H. 17, p. 489. 1921. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 12, S. 252.
Lériche et Cavaillon: Semaine méd. 1907. Nr. 8, p. 85.
Levy, S.: Med. record. Vol. 97, Nr. 20, p. 831. 1920. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 346.
Leichtenstern: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 7, S. 238.
Lotsch: Berlin. klin. Wochenschr. 1913. S. 2140.
Lucas, R. Cl.: Lancet. Vol. 1, Nr. 3. 1886. Ref. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 239.
Mac Auley, C. J.: Dubl. journ. of med. science. 1921. Nr. 16, p. 241. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 11, S. 457.
Mac Carrison, R.: Brit. med. journ. 1920. Nr. 3103, p. 822. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 193.
Manning, Th.: New York med. journ. Febr. 1898.
Markey, Oscar: Americ. journ. of. dis. of childr. Vol. 34, Nr. 2, p. 249. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 21, S. 429. 1928.
Marsh, Harold: Ann. of surg. Vol. 79, Nr. 2, p. 244. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 18, S. 160.

Mathieu et Davioud: Bull. de la soc. de pédiatr. de Paris. Tome 25, H. 3—5, p. 132. 1927.
Matti: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 110, S. 383. 1911.
Meadle, W. B.: Lancet. Vol. 17, Nr. 2. 1886.
Meyer, L. F.: Krankheiten des Säuglingsalters. Leipzig: Thieme 1924.
Michaelsen, E.: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 161, S. 227. 1921. Ref. Zentrallbl. f. Kinderheilk. Bd. 11, S. 306.
Monnier: Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. Bd. 43, S. 1016. 1913.
Monrad: Acta paediatr. Bd. 6, H. 1—2, S. 31. 1926.
— Nordisk tidskrift f. terapie. Kopenhagen 1913.
— Arch. of dis. in child. Vol. 1, Nr. 6, p. 323. 1926.
Monti: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 7, S. 3.
Moreton, A. L.: Brit. journ. of surg. Vol. 7, Nr. 28, p. 490. 1920. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 19.
Nagel, M.: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 13, S. 501. 1916.
Neupert: Med. Klinik. 1927. S. 661.
Nothnagel: Die Erkrankungen des Darmes und Peritoneums. Wien 1903.
Panner: Hospitalstidende 1927. H. 1. Ref. Med. Klinik. 1927. S. 1041.
Parmenter, F. J.: Journ. of the americ. ass. Vol. 66, p. 107. 1916. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 419.
Péhu et Bertoye: Bull. de la soc. de pédiatr. de Paris. Jg. 19, Nr. 3, p. 167. 1921. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 12, S. 219.
Pernet: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 6, S. 440.
Perrin and Lindsey: Brit. journ. of surg. Vol. 9, Nr. 33, p. 46. 1921. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 11, S. 532.
Peskind, A.: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 14, p. 63. 1917. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 419.
Peterson, E. W.: Med. record. Vol. 87, p. 218. 1915. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 419.
Pilz, C.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 3, S. 6.
Pleng: Zentralbl. f. Chirurg. 1920. Nr. 15.
Porter: Arch. of pediatr. Vol. 35, p. 144. 1918. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 418.
Ramm, F. O.: Tidskrift for pract. Med. Bd. 5, S. 22. 1885.
Reinecke: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 194, H. 1—2, S. 133.
Reiser und Gurniak: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 36, S. 359. 1927.
Retan, G.: Americ. journ. of childr. Vol. 33, Nr. 5. 1927.
Roth: Über die chirurgische Behandlung der Darminvagination im Kindesalter. Leipzig: Konegen 1905.
Rottenberg and Schwarz: New York med. journ. Vol. 114, Nr. 3, p. 177. Ref. Zentrabl. f. Kinderheilk. Bd. 12, S. 104. 1921.
Schmutziger, P.: Schweiz. Rundschau f. Med. Bd. 23, Nr. 3—5. 1923.
Schneider: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 53.
Silleck, W.: Med. record. Vol. 99, Nr. 22, p. 918. 1921. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 12, S. 103.
Smith, E.: Arch. of pediatr. Vol. 41, Nr. 11, p. 763. 1924. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 18, S. 272.
Snellmann, G.: Finska läkaresällskapets handlinger. Bd. 67, Nr. 8, S. 711. 1925. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 19, S. 248.
Stage, G.: Hospitalstidende. Bd. 2, S. 38. 1884.
Stallmann, I. F. H.: Ann. of surg. Vol. 84, Nr. 5, p. 735—752. 1926. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 20, S. 447.
Stephens, V. R.: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 35, Nr. 1, p. 60.
Still, G.: Arch. of pediatr. Vol. 38, Nr. 3, p. 174. 1921. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 11, S. 194.
— Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Jg. 70, Nr. 15, S. 1524. 1926.
Suermundt: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 198, H. 3—4, S. 172.

Sutcliff, E. A.: Lancet. Nov. 1896.
Tanner, W. E.: Brit. journ. of surg. Vol. 12, Nr. 45, p. 200. 1924. Ref. Zentrabl. f. Kinderheilk. Bd. 17, S. 423.
Thompson, W. A.: Brit. med. journ. 1924. Nr. 3307, p. 858. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 17, S. 423.
Tierny, A.: Bull. med. Jg. 39, Nr. 40, p. 1073. 1925. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 19, S. 249.
Tilton, B. T.: New York med. journ. 1916. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10. S. 418.
Tyrell-Grey, H.: Lancet. 1914. Nr. 4724. S. 746.
v. Velden, R.: Referat auf der Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Wien 1927. Leipzig: Georg Thieme 1928.
Ven, J. C.: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Jg. 66, Nr. 16, S. 1733. 1922. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 14, S. 235.
Vogler: Med. Klinik. 1927. S. 1044.
Wallace, W. L.: Journ. of the americ. med. assoc. Vol. 1, p. 1177. 1908.
Walls, F. S.: Fortschritte der amerikanischen Kinderheilkunde. 1918. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 418.
Waugh, G. E.: Lancet. Vol. 180, Nr. 1, p. 1192. 1911.
Weeks: Arch. of pediatr. Vol. 44, Nr. 88, p. 469. 1927. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 21, S. 340. 1927.
Weiß: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 2, Nr. 22. 1900.
Wienecke, P.: Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 58, Nr. 12. S. 274. 1921.
Wiggin, F. H.: Lancet. August 1897.
Wohlgemuth, K.: Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 46, Nr. 50, S. 1309. 1920.
Wollin, H.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 82, S. 325. 1925.
Wortmann, W.: Med. Klinik. 1921. N. 36, S. 1087.
— Dtsch. med. Wochenschr. 1921. S. 1177.
Zahorsky, J.: Arch. of pediadr. Vol. 28, p. 380. 1911.
Zschau, L.: Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 39, S. 1408.

I. Vorkommen.

Invagination, auch Intussusception nennt man die Einschiebung eines Darmstückes in einen angrenzenden, im allgemeinen abwärts gelegenen Darmabschnitt. Die Krankheit nimmt unter den Passagestörungen des Darmes, die mit vollkommenem Ileus einhergehen, mit Recht eine Sonderstellung ein. Ihr meist rätselhaftes Entstehen bei gesunden Kindern, ihre prägnanten Symptome, der geradezu dramatische Ablauf und der so häufig katastrophale Ausgang haben schon seit langem die Aufmerksamkeit auf das Krankheitsbild gelenkt und zahlreiche Arbeiten, teils kasuistischer, teils zusammenfassend monographischer Natur angeregt.

Das charakteristische klinische Bild der Invagination finden wir daher schon in der älteren Literatur genau beschrieben, aber besonders in den letzten 50 Jahren, seitdem die Narkose und die Asepsis die Erfolge der Bauchchirurgie verbesserten, ist das Schrifttum stark angewachsen. In diesen Arbeiten werden besonders bezüglich der Behandlung sich scharf widersprechende Ansichten verfochten, deren kritische Erörterung notwendig erscheint.

Bei der Durchsicht der zahlreichen Arbeiten ist auffallend, daß abgesehen von den erheblichen chirurgischen Fortschritten die gesamte wissenschaftliche Laboratoriumsforschung in den letzten Jahrzehnten unsere Anschauungen in keinem Punkte erheblich geändert hat. Bei der Invagination haben wir es mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung zu tun, bei der auch heute noch der Arzt

am Bett des kranken Kindes allein auf seine Sinnesorgane angewiesen ist, und bei der er seine Entscheidungen selbständig ohne Hilfsmittel — und zwar rasch — treffen muß; denn jede akute Invagination im Kindesalter bedeutet ebenso wie ein eingeklemmter Bruch eine unmittelbare Lebensgefahr.

In Deutschland, überhaupt in Mitteleuropa, kommt die Invagination verhältnismäßig selten vor, seltener jedenfalls als in Dänemark, England und Amerika (Monrad, Wortmann); in diesen Ländern werden den Kindern zwar im allgemeinen reichlicher Abführmittel gegeben, aber die künstlich verstärkte Darmperistaltik kann allein kaum das häufigere Auftreten der Invagination erklären.

Daß in der Nachkriegszeit in Deutschland die Invagination häufiger geworden ist (Birkenfeld), kann man bei Durchsicht größerer Statistiken ebensowenig feststellen, wie daß bestimmte jahreszeitliche Schwankungen in ihrem Auftreten bestehen (Bolling). Auch unsere eigenen Fälle verteilen sich ziemlich gleichmäßig auf das ganze Jahr.

Darüber besteht aber kein Zweifel, daß die Invagination das junge Kindesalter bevorzugt (s. Tab. 1).

Tabelle 1.

Die Häufigkeit der Invagination im ersten Lebensjahre.

Anschütz	42,0%
Bardram	43,5 „
Becker, A.	82,6 „
Bergstrom	42,8 „
Burghard	70,0 „
Edington	66,6 „
Gray	80,0 „
Kahn	75,0 „
Kleinschmidt, H.	60,0 „
Koch und Oerum	60,0 „
Mac Auley	87,4 „
Michaelsen	56,0 „
Monrad	69,5 „
van Rossem	67,7 „
Silleck	70,0 „
Snellmann	54,8 „
Suermondt	77,5 „
Thompson	88,0 „
Weiß	55,0 „
Wollin	65,0 „

Im Durchschnitt fallen also 61,7% aller Invaginationsfälle auf das erste Lebensjahr. Der Höhepunkt der Kurve liegt zwischen dem fünften und neunten Monat. Aber auch schon früher, in den ersten Wochen (Collier), ja in den ersten Tagen (Brown, Dowd, Eager, Harder, Pleng) kann es zur Invagination kommen. Chiari hat sogar eine angeborene Invagination bei einem lebensfrisch geborenen, am siebten Tage gestorbenen Kinde, die schon intrauterin zur Darmatresie geführt hatte, Monnier eine fetale Invagination beschrieben.

Das Überwiegen des männlichen Geschlechts ist ebenso allseitig anerkannt.

Tabelle 2.

Burghard	11	Knaben	9	Mädchen	= 1,2 : 1
Edington	28	„	8	„	= 3,5 : 1
Gray	15	„	5	„	= 3 : 1
Hirschsprung	32	„	14	„	= 2,5 : 1
Leichtenstern	85	„	86	„	= 1,8 : 1
Monrad	72	„	35	„	= 2,1 : 1
Perrin und Lindsay	272	„	128	„	= 2,1 : 1
Petersen	16	„	9	„	= 1,6 : 1
Suermondt	23	„	17	„	= 1,4 : 1
Weeks und Delprat	9	„	5	„	= 1,8 : 1
Wollin	11	„	9	„	= 1,2 : 1
Wortmann	22	„	11	„	= 2 : 1
durchschnittlich	596	Knaben	336	Mädchen	= 1,8 : 1

Eine befriedigende Erklärung, warum die Knaben mehr als doppelt so häufig befallen werden, findet sich nirgends. Der Hinweis auf die noch deutlichere Prädisposition zur Pylorostenose, zum Megacolum congenitum und anderen Darmerkrankungen bringt uns nicht weiter.

II. Ätiologie und Pathogenese.

Die Ursachen der Invagination kennen wir auch heute nur zum Teil. In der Mehrzahl der Fälle findet man weder bei der Operation noch bei der Obduktion eine sichere Ursache. Am ehesten können grobe anatomische Veränderungen den Mechanismus der Entstehung einer Invagination erklären, z. B. Mißbildungen, Verengerungen, Strangbildungen (Corssen) und Tumoren, die sich in der Nähe der Invaginationsstelle finden. Am häufigsten scheint das Meckelsche Divertikel Invaginationen, besonders im Dünndarmabschnitt zu verursachen (Busch, Dobson, Gray, Mathieu und Davioud, Silleck, Wienecke, Wollin, Zschau). Unter den Tumoren erwähnt Bryan eine Cyste, Brown ein Papillom und ein Hämangiosarkom, Budde ein Sarkom des Dünndarmes, Reinicke ein cystisches Lymphangiom, Cubbins und Suermondt gestielte Tumoren (Polypen), Silleck verschiedene Tumoren der Darmwand und des Mesenteriums. Cahn und Wollin beobachteten Anomalien der Valvula ileocoecalis Bauhin.

Als mittelbare Ursache werden am häufigsten angeschuldigt: das Mesenterium perlongum und commune (Waugh, Dieulafé), das bei jungen Kindern hoch heraufgehende Mesocolon, überhaupt jede abnorme Lockerung der Darmfixation (Fraser, Harper, Rammer, Silleck), insbesondere eine lange bewegliche Flexura sigmoidea (Monrad) und das Coecum mobile (Wohlgemuth); Leriche und Cavaillon weisen bei dieser Gelegenheit darauf hin, daß 45% aller Neugeborenen und nur 8,5% aller Erwachsenen einen Coecum mobile haben.

Seltenere Ursachen sind: Infiltrate (Läwen) und Blutungen der Darmwand, z. B. bei Henochscher Purpura (Collison, Leager, Suermondt), gelegentlich auch ulceröse Darmprozesse, z. B. infolge Tuberkulose, Syphilis (Silleck). Besonders als Typhuskomplikation ist Invagination häufiger beschrieben (Cruchet, Des Queyroux, Moreton, Pernet, Silleck). Appendicitis (Heckes, Buford, Silleck, Wollin) und andere entzündliche Darmprozesse

(Garrahn, Rottenberg und Schwartz, Silleck) werden ebenfalls als Ursachen angegeben.

Von Suermondt, Harper und Kahn wird neuerdings auf die Schwellung des lymphoiden Gewebes der Valvula ileocoecalis und der lymphatischen Knötchen der Darmschleimhaut (Peyerschen Haufen), besonders bei überernährten Kindern hingewiesen, auch Hirschsprung glaubt, daß Mesenterialdrüsenschwellungen, besonders bei Kindern mit Status thymico-lymphaticus zur Invagination führen können.

In der Mehrzahl der Fälle findet sich aber keine organische Ursache. Für die Pathogenese der meisten Invaginationsfälle bleiben also nur auf physiologische Experimente sich stützende Vermutungen übrig. Nothnagel konnte bei seinen grundlegenden Untersuchungen am Kaninchendarm durch faradische Reizung des Darmes, Propping durch Injektion von Physostigmin mehrere Zentimeter lange starre Kontraktionen hervorgerufen („Invaginatio spasmodica"). Diesen kontrahierten Abschnitten, die zur Verlängerung des Darmes führen, folgt unmittelbar eine schirmförmige Überdachung und Einstülpung des Darmes. Damit wäre bewiesen, daß bei erhöhter Peristaltik infolge Reizung des Darmes, infolge „Überstülpung" (Kleinschmidt), sich eine Invagination entwickeln kann. Nun ist im Kindesalter normalerweise die Peristaltik schon lebhafter als bei Erwachsenen, besonders bei Brustkindern, die mindestens ebenso oft wie Flaschenkinder erkranken. Wird nun noch ein Abführmittel oder grobe Nahrung gegeben (Cubbins, Wortmann), so kann es zur Invagination kommen. Bei einem acht Tage alten Kind sah Eager nach Mehlspeise, Busch nach zu reichlicher Nahrungsaufnahme akute Invagination auftreten. Schon beim Abstillen (A. Becker, Kahn, Perrin und Lindsay) kann es, vermutlich durch Störungen der Darmperistaltik zur Invagination kommen. Zusammenfallen von Masern (Gowring) und Invagination ist auch wohl durch den gleichzeitigen Durchfall zu erklären. Von Monrads 104 Fällen waren 74 absolut gesund, 15 hatten kurz vorher Durchfall, 11 Neigung zu Durchfall.

Aber nicht nur einer Reizung, auch einer Lähmung einzelner Darmabschnitte kann excessive Peristaltik folgen. In manchen Fällen soll nämlich habituelle Verstopfung der Invagination vorangehen, aber auch dabei tritt wahrscheinlich sekundär starke Peristaltik auf: „Invagination paralytica" (Leichtenstern).

Ebenso wie Tanner, Kennedy, Leichtenstern haben wir selbst zweimal beobachtet, daß ein Bauchtrauma (Fall, Tritt vor den Leib) unmittelbar eine Invagination auslösen kann. Sicher ist auch hier die gestörte Peristaltik (Blutung?) die Ursache. Nach schweren Keuchhustenfällen sah Wortmann Invagination, vermutlich infolge starker Kontraktion der Bauchmuskeln.

Mechanische oder rein funktionelle Störungen der Darmperistaltik, ganz besonders übermäßige Peristaltik, das läßt sich wohl zusammenfassend behaupten, können also zur Darminvagination im Kindesalter führen.

III. Pathologische Anatomie.

Die pathologische Anatomie soll hier nur kurz besprochen werden. Sie ist in den Handbüchern der pathologischen Anatomie ausführlich abgehandelt. Man unterscheidet auf Grund des anatomischen Befundes verschiedene Formen

der Invagination. Leider besteht keine einheitliche Nomenklatur bei den verschiedenen Autoren. Am klarsten und zweckmäßigsten, besonders für die Besprechung der Indikationen, scheint uns die Monradsche Einteilung zu sein, wir halten uns deshalb im folgenden an diese.

Monrad unterscheidet zwei Hauptgruppen:

1. Die Dickdarminvagination.
2. Die Dünndarminvagination.

Bei der Dickdarminvagination trennt man

a) die reine Invaginatio colica (colon in colon) von der
b) Invaginatio ileocoecalis (bei dieser besteht der Kopf der Invagination aus Coecum oder Ileocoecum, der Processus vermiformis ist mit einbezogen).

Bei den Dünndarminvaginationen trennt man

a) reine Invaginatio iliaca (Ileum in Ileum) und
b) Invaginatio ileocolica (bei dieser ist Coecum und Appendix außerhalb des Invaginats).

Die Invaginatio ileocoecalis ist bei Säuglingen die häufigste Form (60—70%).

Zu den verschiedenen Formen kommen noch gemischte und doppelte (van Buren, Wohlgemuth).

Der anatomische Befund des Strangulations-Ileus erklärt uns leicht alle klinischen Symptome. Von vitaler Bedeutung und für die Kardinalsymptome maßgebend ist das Hineinzerren des Mesenteriums in die Invagination; dadurch kommt es zu einer Abdrosselung der arteriellen Zirkulation durch Gefäßkompression, zu venöser Stauung und zu starker Schwellung der Darmschleimhaut mit Absonderung von Blut und Schleim. Hierdurch wird das Darmlumen völlig verschlossen. Bei längerer Dauer der Unterbrechung der Blutzufuhr kommt es zur hämorrhagischen Infarcierung, schließlich zu Nekrose und Gangrän des strangulierten Abschnittes.

IV. Symptomatologie.

Das klinische Bild der akuten Erkrankung ist in der Regel ziemlich scharf umrissen.

Beim Einsetzen der Krankheit — vielleicht schon im Moment des Invaginationsvorgangs — schreit das Kind plötzlich auf, wird unruhig, blaß, erbricht bald darauf; schon in den nächsten Stunden ändert sich der Gesichtsausdruck, er wird fremd, ernst. Auch in seinem ganzen Gebahren ist das Kind, das in der Regel vorher ja nie krank war, so verändert, daß dies der Mutter nur selten entgeht. Gleichzeitig setzen nun mehr oder minder schmerzhafte Bauchkoliken ein. Das Kind leidet offensichtlich stark unter diesen sich immer wiederholenden Schmerzanfällen, es liegt nach den Attacken schlaff, apathisch da. Die Extremitäten sind kühl, manchmal auch feucht, der Puls ist klein, die Herzaktion etwas beschleunigt. Perioden der Unruhe wechseln mit Teilnahmslosigkeit. Das Kind wimmert verhältnismäßig wenig, stöhnt aber wohl kurz auf, zieht die Beine ruckartig an, wenn neue Koliken kommen. Ältere Kinder klagen laut über heftige Leibschmerzen, ohne sie gewöhnlich genauer lokalisieren zu können. Die Schmerzen strahlen in einzelnen Fällen nach den Genitalien aus (Waugh). In diesen Stunden wird die Facies hippocratica noch deutlicher. Die Physiognomie wird so charakteristisch verändert, daß

man sie für pathognomonisch halten kann: das Gesicht ist auffallend blaß, manchmal wachsgelb. Die halonierten Augen liegen tief in den Höhlen, die Wangen sind eingefallen; das Kind sieht müde und gealtert aus, blickt die am Bett stehenden Personen fragend, wie um Hilfe flehend an.

Die Atmung ist meist etwas verlangsamt und vertieft, anfangs noch regelmäßig, jedoch oft schon am zweiten Tage, meist erst später, vom Typus Cheyne-Stokes.

Zunge und Lippen sind trocken, obwohl kein oder nur geringes Fieber besteht. Der Appetit ist völlig geschwunden, sogar das teelöffelweise Einflößen von Wasser löst Erbrechen aus.

Von größter Bedeutung ist die Beobachtung des Abdomens. Der Leib ist zuerst nicht etwa besonders aufgetrieben oder gar gespannt, sondern, wie auch unsere Fälle zeigten, im Gegenteil sogar meistens weich und eingesunken. Die Bauchmuskeln werden bei der Atmung nicht geschont. Wer Glück hat, sieht bei guter Beleuchtung schon den Invaginationstumor. Auch Darmsteifung, Blähung der Schlinge oberhalb der Stenose und sichtbare Peristaltik entgehen aufmerksamer Beobachtung nicht. Mit weicher, warmer Hand palpierend, fühlt man auch eine umschriebene walzen- oder bananenförmige Geschwulst, die von mittelweicher Konsistenz ist. Die Gegend des Tumors ist meist etwas druckempfindlich.

Je nach dem Sitz der Invagination kommt es — je tiefer um so früher — oft schon in den ersten Stunden, in der Mehrzahl der Fälle nach 12—24 Stunden zum Abgang von Blut aus dem Rectum. Die Entleerungen sind zunächst rein blutig. Das Blut ist anfangs hell, mehr wäßrig, später mit Schleim durchsetzt und dunkler. Das Blut „sickert" aus dem After, seltener wird es in Schüben entleert, bei der Invaginatio colica manchmal sogar mit deutlichen Tenesmen. Der Blutverlust wird nur selten lebensbedrohlich.

Der Geruch des Blutes ist fadig-süßlich, nicht fäkulent.

Stuhl und Flatus sind seit Beginn der Erkrankung höchstens am Anfang noch einmal abgegangen, später nicht mehr.

So hat sich in wenigen Stunden das Krankheitsbild zu voller Höhe entwickelt. In einzelnen Fällen kommt nun, mehr oder weniger ausgeprägt, eine Periode scheinbarer Besserung. Das Kind ist ruhiger geworden, es schläft sogar etwas, die Koliken bleiben aus, der Puls wird wieder voller. Das Erbrechen wiederholt sich nicht, das Kind behält auch einige Schluck Flüssigkeit bei sich. Die typische Facies abdominalis bleibt jedoch. Die Eltern, die schon entschlossen waren, einen Arzt zu rufen, oder schon ihre Einwilligung zur Operation gegeben hatten, zögern, glauben an Besserung. Aber nach längstens einigen Stunden Pause kommen wieder neue Koliken, setzt erneut Erbrechen ein, das jetzt schleimig gallig, gelegentlich auch blutig (Heckes, Monrad), später fäkulent und nur sehr selten kotig wird. Das Kind verfällt nun von Tag zu Tag, ja manchmal von Stunde zu Stunde immer mehr. Der Gesichtsausdruck wird noch ausgeprägter abdominal, die Züge sind schmerzverzerrt, grimmig, dabei infolge der Austrocknung greisenhaft, die Nase ist spitz und kühl.

Die Darmentleerungen beginnen übel, faulig zu riechen, in verschleppten Fällen stinken sie aashaft; schwärzliche Gewebsfetzen werden ausgestoßen (Kleinschmidt). Das Fieber steigt, der Leib ist jetzt aufgetrieben,

quälender Singultus setzt ein, dazu unstillbares Erbrechen. Der Puls ist kaum mehr zu zählen und wird rasch kleiner. Das Sensorium bleibt meist bis zuletzt klar. Selten am ersten oder zweiten Tage, am häufigsten zwischen dem vierten und siebten Tage, erliegt das Kind, wenn nicht eingegriffen wird, dem Darmverschluß.

V. Diagnose.

In der Regel ist das klinische Bild der Invagination leicht zu deuten. Die Symptome sind aufdringlich und eindeutig, weil sie dieser Art und in dieser Kombination bei jungen Kindern sonst nicht vorkommen.

Der Beginn der Invagination ist ein akuter. Das Kind ist in seinem Aussehen und Verhalten meist sofort so stark verändert, daß dies nur einer unachtsamen Umgebung entgehen kann. Gerade weil es sich fast immer um bis dahin gut gedeihende, früher nie ernstlich erkrankte Kinder, meist sogar um Brustkinder handelt, wird die plötzliche und schwere Erkrankung an sich selten übersehen, aber durchaus nicht immer sofort richtig gedeutet. Der Arzt ist auf die gute Beobachtung und Angaben der Mutter angewiesen, weil er nur selten Gelegenheit hat, schon in den ersten Stunden das Kind zu sehen.

Aber schon der plötzliche Beginn mit den Zeichen des abdominalen Shocks (Kollaps, Blässe), den uns die Mutter beschreibt, ist ein wichtiger Hinweis auf die Invagination. Es ist uns auch meist möglich, aus den präzisen Angaben ziemlich genau den Beginn der Invagination festzustellen, und das ist für die Behandlung und Prognose wichtig.

Ein weiteres wichtiges Symptom ist das brüske Erbrechen gleich zu Beginn. 95% aller Kinder erbrechen mindestens einmal in den ersten Stunden der Mesenterialzerrung. Doch ist das Erbrechen selten das erste Symptom.

Zu den obligaten Symptomen gehören die Bauchkoliken. Die intermittierenden Schmerzattacken sind so ausgeprägt, daß sie oft schon in den ersten Stunden das Krankheitsbild beherrschen.

Den Tumor in abdomine fanden wir in allen unseren Fällen, ebenso Bardou, Gray, Perrin und Lindsay, Petersen; Monrad konnte ihn bei seinem großen Material in 94,8% der Fälle nachweisen. Kommt es auf die Palpation des Tumors unbedingt an, so muß sie eventuell im heißen Bade oder noch besser in der Narkose vorgenommen werden, die zur Behandlung in jedem Falle sowieso notwendig ist. Bei Verdacht auf Invagination ist ein sicher gefühlter Tumor das entscheidende Symptom. Durch vorsichtiges Reiben des Bauches kann man eventuell Peristaltik anregen und den Tumor dadurch deutlicher machen. Die Geschicklichkeit, das Palpationstalent ist ausschlaggebend.

Die Längenausdehnung des Tumors ist unabhängig von der Dauer der Invagination (Monrad). Die Bedeutung des Sitzes des Tumors für die Diagnose der Art des invaginierten Darmstückes wird später ausführlich besprochen.

Das auffallendste Symptom ist der rectale Blutabgang. Es ist kein konstantes Symptom, nach Bardou ist es nur in 65%, nach Kleinschmidt in 95%, nach Perrin und Lindsay in 89% der Fälle zu beobachten. Auch hier ist die Art der Invagination für die Häufigkeit des Blutabganges maßgebend.

Der eigenartige Geruch des Blutes, auf den wir schon hingewiesen haben, kann zur Diagnose mitverwandt werden. Oft geht das Blut nicht spontan,

sondern erst bei der rectalen Untersuchung ab. Dabei werden oft auch Tenesmen ausgelöst. Der Sphincter ani ist erschlafft, die Ampulle geweitet und die Schleimhaut ausgeglättet (Hirschsprung). Bei dem geringsten Verdacht auf Invagination ist es ein unverzeihlicher Fehler, die rectale Untersuchung zu unterlassen. Wir haben mehrfach erlebt, daß bei Kindern, die schon 24 bis 36 Stunden krank waren, kein Blut entleert wurde, bei denen nur deshalb nicht die Diagnose gestellt war. Die rectale Untersuchungen, die wir sofort vornahmen, beseitigte im Augenblick die letzten Zweifel. Die rectale Untersuchung gibt uns außerdem in den allerdings selteneren Fällen weit abwärts reichender Invagination die Möglichkeit, den Tumor ähnlich der Portio uteri direkt zu fühlen.

Auf die große Bedeutung der charakteristischen Facies für die Frühdiagnose haben wir nachdrücklich hingewiesen. Sie wird oft übersehen, wie die zahlreichen zu spät überwiesenen Fälle beweisen. Auch wenn der Allgemeinzustand noch gut ist, und die anderen Zeichen (Blutabgang, Tumor) noch fehlen, sieht der Erfahrene schon am Gesicht des Kindes die lebensbedrohliche Baucherkrankung.

Schließlich ist auch die röntgenologische Untersuchung empfohlen worden (Bienvenuet, Neupert, Panner, Pouliquen und Gouin, Reiser und Gurniak, Schmuziger, Walls).

Es finden sich bei der Invaginatio iliaca Luftblasen oberhalb der Stenose. Bei der im Dickdarm sitzenden Invaginationsstenose gelangt der Bariumbrei nur bis an den Kopf des Invaginats. Die Röntgendiagnostik ist aber sehr unsicher und kann allein niemals die Entscheidung bringen. Außerdem ist die Röntgenuntersuchung eine zu große Anstrengung für das schwerkranke Kind. Man wird dieses Verfahren deshalb lieber vermeiden.

Die markantesten Symptome der Invagination nochmals kurz zusammengefaßt, zeigt folgende Übersicht:

I. Plötzlicher Beginn der Krankheit mit den Erscheinungen des abdominalen Shocks:
   a) Aufschreien,
   b) Blässe (Kreislaufschwäche),
   c) Erbrechen,
   d) Facies abdominalis.

II. Erscheinungen des Darmverschlusses:
   a) Stuhlverhaltung,
   b) periodische Kolikanfälle,
   c) Tumor in abdomine,
   d) Darmsteifung,
   e) Blut- und Schleimabgang per anum.

III. Im vorgeschrittenen Stadium (Darmgangrän, Peritonitis).
   a) schweres Erbrechen (Schleim, Galle, Blut, Stuhl),
   b) Fieber,
   c) Abgang nekrotischer, faulig riechender Fetzen,
   d) Meteorismus,
   e) Singultus,
   f) Zeichen der Vergiftung (Austrocknung, Koma, Hämatinerbrechen, schwere Kreislaufstörungen).

Alle bisher beschriebenen Symptome und diagnostischen Überlegungen verhelfen uns nur zur allgemeinen Diagnose: Darminvagination. Für die Behandlung und auch für die Prognose von größter Bedeutung ist es aber, den Sitz

der Invagination auf Grund der Beobachtungen am Krankenbett möglichst genau zu bestimmen. Monrad hat auf Grund seiner großen Erfahrungen eine Anleitung dazu gegeben. Auch wir haben uns bemüht, nach Möglichkeit ante operationem zu einer klaren Vorstellung zu kommen.

Am leichtesten abzugrenzen ist sicher die Invaginatio colica. Ihre Charakteristica sind:

1. Der ziemlich dicke Tumor liegt meist in der linken Bauchhälfte, der Region des Colon descendens entsprechend, seltener quer horizontal über dem Nabel, der Region des Colon transversum entsprechend.
2. Der Tumor ist in manchen Fällen rectal zu palpieren.
3. Stets findet sich schon früh Blutabgang aus dem Darm.

Die Invaginatio iliaca ist durch folgende Symptome gekennzeichnet:

1. Dünner, kurzer, beweglicher Tumor in der Nabelgegend.
2. Kein Blutabgang (sehr selten im späteren Stadium).
3. Starke Koliken.
4. Heftiges Erbrechen.
5. Große Unruhe.
6. Initiales Fieber.

Die Abgrenzung der Invaginatio ileocoecalis von der Invaginatio ileocolica ist sehr viel schwieriger und auch nach Monrads Ansicht nicht immer möglich. Bei der Annahme einer Invaginatio ileocoecalis sind folgende Punkte zu beachten:

1. Der bananenförmige Tumor findet sich meist rechts vom Nabel, eventuell bis zum rechten Rippenbogen reichend; in einigen Fällen reicht der längliche Tumor bis nach links herüber (aber nur in 8 von 66 Fällen Monrads war der Tumor rectal palpabel).
2. Die Invaginatio ileocoecalis ist die bei Säuglingen häufigste Form.
3. Blutabgang aus dem Darm findet sich in jedem Falle, und zwar in 90% spätestens nach 12 Stunden.
4. Das Dancesche Zeichen (Leersein der rechten Fossa iliaca) halten wir (ebenso wie Monrad) nicht für charakteristisch.

Für die Invaginatio ileocolica spricht:

1. Der Tumor sitzt in der Mehrzahl der Fälle unter dem rechten Rippenbogen.
2. Diese Form der Invagination ist bei älteren Kindern häufiger.
3. Rectale Blutung erfolgt erst 12—48 Stunden nach Beginn.
4. Die Koliken sind schwerer, das Erbrechen ist heftiger, Fieber und Unruhe sind stärker.

Monrad selbst sagt, daß man nur mit einiger Wahrscheinlichkeit die Differentialdiagnose stellen kann, daß Irrtümer auch dem Erfahrenen passieren. Aber für die Behandlung lohnt es sich sicher, die Mühe aufzuwenden.

VI. Differentialdiagnose.

Mit keiner Krankheit sonst wird die Invagination häufiger verwechselt als mit der Ruhr und anderen hämorrhagischen Dickdarmentzündungen. Besonders bei subakut (etwa eine Woche lang) verlaufenden Fällen (Bergstrom) kommen Ruhrfehldiagnosen leicht vor. Wir haben mehrere Kinder als Ruhrfälle in die Klinik eingewiesen bekommen, die schon tagelang mit Eiweißmilch ernährt waren, weil die blutigen Entleerungen zu der Diagnose der Ruhr verführten. Bei Ruhr riechen die Entleerungen fast stets noch fäkulent, bei Invagination süßlich-fade. Bestehen doch noch Zweifel, so kann man die Darmentleerung

mikroskopisch untersuchen, wie Fischl vorgeschlagen hat. Bei Invagination findet man reichlich Epithelien, kaum Bakterien, kaum Leukocyten.

Ein Fall von Skorbut bei einem zweieinhalbjährigen Jungen, der seit drei Wochen mürrisch und appetitlos, plötzlich unter Fieberanstieg, Kolikanfälle bekam, ging mit blutigen Stühlen einher, so daß Invagination angenommen wurde. Einige Stunden später traten Hautblutungen auf, so daß der Fall nicht operiert wurde (Foote). Auch Purpura abdominalis Henoch (Fraser, Glanzmann) kann in ähnlicher Weise durch Blutstühle täuschen, nicht selten folgt ihr unmittelbar eine wirkliche Invagination. Schwieriger auszuschließen sind oft andere Ileusformen (Volvulus, Darmverschluß durch Askariden), leichter zu erkennen ist der gewöhnliche Ileus durch Hernia incarcerata. Perithyphlitis wird ab und an fälschlicherweise angenommen. Die initialen Erscheinungen können schließlich eine Meningitis vortäuschen, wie wir erlebt haben. In einem Falle bestand ein starker Opisthotonus. — Mastdarm-Polypen und Prolaps werden nur selten fälschlicherweise angenommen.

VII. Verlauf und Prognose.

Der Verlauf der unbehandelten Invagination ist in der Regel tödlich. Spontane Desinvaginationen, die schwer diagnostizierbar sind und mehr Beachtung verdienten, kommen aber sicher vor (L. Finkelstein, Fitz-williams, Harder) und sind auch gelegentlich während der Operation beobachtet (Wortmann). Aber auf diese glücklichen Selbstheilungen darf der Arzt nicht einmal eine Stunde warten, es wäre ein Kunstfehler mit ihnen zu rechnen. Daß andererseits ohne Desinvagination durch Abstoßung des nekrotischen Darmstückes „Heilung" eintreten kann, ist bekannt. Früher, als man noch nicht so oft Kinder zu laparotomieren wagte, kam dieser Ausgang häufiger vor. Bei 593 Invaginationen Leichtensterns trat 176 mal Ausstoßung des Invaginats ein, d. h. in 29% der Fälle, davon starben aber 41%.

Nach operativer oder spontaner Lösung der Invagination kann es in der Rekonvaleszenz zu einem Rezidiv kommen und dieses kann dem Kinde noch zum Verhängnis werden. Solche Rezidive, deren Ursache wohl meist abnorme Peristaltik ist, können in mehr oder weniger langen Intervallen nach der ersten Invagination auftreten. Goldschmidt beobachtet schon während der Operation eine Wiederholung der Invagination, Iljin sah wiederholte, intermittierende Invaginatio ileocoecalis, Kellock erlebte fünf Attacken, die zwei Operationen erforderten, mit Ausgang in Heilung. Tyrell - Grey sah bei einem zweijährigen Kinde viermalige Invagination, jedesmal an anderer Stelle, ebenfalls mit Ausgang in Heilung, Henderson in sechs Wochen bei einem Kinde drei Invaginationen, von denen zwei sich spontan lösten, eine operativ geheilt wurde. In Kutters Fall mit mehrfachem Rezidiv platzte dreimal die Operationswunde wieder auf und trotzdem genas das Kind. Bolling sah nach sechs Monaten bei einem 11 Monate alten Kind Wiederholung der Invagination, Jahn nach 9 Monaten, Clarke bei einem 4 Monate alten Kinde nur wenige Tage später, dies Kind starb, ebenso wie das von uns beobachtete Kind mit Rezidiv nach acht Tagen. Folgt das Rezidiv mehr als drei Wochen später, sind die Chancen erneuter Operation bedeutend besser (Peskind). Cohen, der vier eigene Fälle mit Rezidiv beschreibt, stellte 21 Fälle aus der Literatur zusammen; das längste Intervall

war drei Jahre, das kürzeste 40 Stunden, meist handelte es sich um Invaginatio ileocoecalis.

Zur Prophylaxe dieser Rezidive ist Fixation des Coecum mobile oder Vernähen des unteren Ileumabschnittes mit dem Coecum, so daß es diesen parallel läuft (Cubbins), empfohlen; ob bei der Seltenheit der Rezidive, die mit diesen Maßnahmen unvermeidlich verknüpfte Verlängerung der Operation bei jeder Laparotomie wegen Invagination gerechtfertigt ist, erscheint uns fraglich. Nur bei Rezidivoperation ist die Fixation besser anzuschließen. Payr empfiehlt bei Rezidivoperationen zur Vermeidung des starken Meteorismus den Sphincter ani zu dehnen.

Die Prognose des einzelnen Falles richtet sich
1. nach dem Alter und der Konstitution des Kindes,
2. nach der Dauer der Invagination,
3. nach dem Sitz der Invagination,
4. nach der Art der Behandlung.

Von größtem Interesse sind die zahlenmäßigen Ergebnisse der grundverschiedenen Behandlungsmethoden, der operativen und der nicht operativen, deren Technik und Indikation im nächsten Kapitel genau besprochen werden. Die Statistiken geben selbstverständlich nur ein ungefähres Bild, weil meist nur die günstigen Resultate publiziert werden, und der Zeitpunkt des Eingreifens bei den meist summarischen Angaben nicht immer berücksichtigt ist. Manche Autoren haben nur an relativ kleinem Material gute Operationsergebnisse erzielt oder sie haben nur eine Periode guter Resultate der Veröffentlichung zugrunde gelegt. Dadurch ergeben sich große Unterschiede in den Statistiken.

Zweifellos hat ein guter Operateur bei früh diagnostizierten Fällen die besten Erfolge: so hatte z. B.

Bolling	unter	24	Stunden	0%
Parmenter	„	23	„	0%
Peterson	„	48	„	0%
Suermondt	„	24	„	6%
Smith	„	24	„	6,5%
Anschütz	„	24	„	13,0%

Gesamtsterblichkeit; doch darf man bei den niedrigen absoluten Zahlen ihrer Fälle nicht weitgehende Schlüsse ziehen, vermutlich sind nicht alle nachfolgenden Fälle jener Autoren, die nur 0% Sterblichkeit hatten, geheilt.

Die Prognose „verschleppter" Fälle, die zur Operation kommen, ist schlecht. Die Sterblichkeit betrug z. B. bei

Hallopeau	über	24	Stunden	Dauer	70%
Parmenter	„	23	„	„	71%
Anschütz	„	24	„	„	81%
Tierny	„	20	„	„	90%
Suermondt	„	72	„	„	100%

Am zweiten, besonders aber am dritten Tage sind die Heilungsziffern also schon sehr niedrig. Diese Fälle haben ja meist zu Darmgangrän oder Peritonitis geführt, besonders, wenn die Invagination nicht mehr zu lösen war.

Ein Überblick über die Gesamtsterblichkeit chirurgisch behandelter Fälle gibt folgende Tabelle:

Tabelle 3.

Von	20	Fällen	starben nach	Burghard	16 = 80,0%
„	40	„	„ „	Suermondt	15 = 37,5 „
„	19	„	„ „	A. Becker	12 = 63,2 „
„	14	„	„ „	Weeks-Delprat	2 = 14,4 „
„	30	„	„ „	Braun	26 = 86,7 „
„	10	„	„ „	Fromme	6 = 60,0 „
„	24	„	„ „	Michaelsen	18 = 75,0 „
„	17	„	„ „	Flesch-Thebesius	16 = 94,2 „
„	31	„	„ „	Brown	20 = 64,5 „
„	16	„	„ „	Hussey	4 = 25,0 „
„	19	„	„ „	Zschau	6 = 31,6 „
„	21	„	„ „	van Rossem	11 = 52,4 „
„	50	„	„ „	Bolling	15 = 30,0 „
Von	311	Fällen	starben	zusammen	148 = 54,0%

Ein trauriges Ergebnis: über die Hälfte aller Kinder mit Invagination erliegt der Erkrankung!

Die Fälle, die eine Darmresektion erfordern, haben natürlich die schlechteste Prognose, nach Michaelson, Brown, A. Becker, Ladd starben alle. Doch kommen auch Säuglinge trotz Resektion zur Heilung. Der Chirurg darf auf die Resektion deshalb nicht verzichten. Dowd hat sogar mit Erfolg bei einem fünf Tage alten Kinde, Pleng sogar bei einem zwei Stunden alten Säugling mit Erfolg ein Stück des Darmes reseziert.

Überhaupt hat die Operation in den ersten Lebensmonaten durchaus nicht immer eine so schlechte Prognose, wie vielfach angenommen wird; das beweisen die Erfolge Cunos, Flints, Gauntletts, Hughes, Irwins, Rottenberg und Schwartz. Immerhin sind junge Säuglinge durch die Invagination natürlicherweise viel gefährdeter, als Kleinkinder, die früh operiert gute Aussichten auf Heilung haben.

Reine Taxisstatistiken von größerem Material finden wir nur bei Hirschsprung und Monrad. Hirschsprung hatte bei 73 unblutig behandelten Kindern 26,2%, Monrad bei 84 unblutig behandelten nur 14,3% Sterblichkeit. Diese günstigen Resultate der beiden Dänen beruhen sicher zum Teil auf frühzeitiger Diagnose, zum Teil auch auf besonderer Geschicklichkeit bei der Taxis. Jedenfalls ist es bemerkenswert, daß keine Methode gleich gute Resultate wie die Monradsche unblutige Methode aufzuweisen hat, die seit Jahrzehnten an großem Material erprobt worden ist.

Die Taxis kann auch bei jungen Säuglingen erfolgreich sein; das zeigen die Fälle von Harder, der bei einem 14 Tage und einem 20 Tage alten Kinde mit Erfolg die Taxis ausführte.

Die Resultate der unblutigen Behandlung sind, je nach der Art der Invagination verschieden. Monrad hatte bei der

Invaginatio	colica	5,3%	Sterblichkeit,
„	ileocoecalis	11,9%	„
„	iliaca	20,0%	„
„	ileocolica	80,0%	„

VIII. Behandlung.

Ziel der Behandlung muß die schnelle, vollkommene und dauernde Desinvagination sein. Sie soll in jedem Falle nur im Krankenhause vorgenommen werden, am besten sofort, wenn die Diagnose gestellt ist. Darüber besteht bei den Autoren keine Meinungsverschiedenheit.

Um so mehr umstritten ist die Frage: primäre Operation oder Taxis (Massage).

Wir müssen versuchen, in jedem Falle den richtigen Weg zu finden. Um zu einer klaren Indikationsstellung zu kommen, erscheint es notwendig, sich zunächst die Technik beider Behandlungsmethoden, ihre Vorteile und Nachteile klarzumachen.

Unter „blutiger" Behandlung verstehen wir die Laparotomie mit Desinvagination, oder mit Resektion und Enteroanastomose (oder Anlegen eines Anus praeternaturalis). Zweifellos gibt es keinen leichteren Weg als direkt unter Kontrolle des Auges die Invagination zu lösen. Für den geübten Chirurgen ist der Eingriff technisch relativ einfach, doch muß die Desinvagination sehr vorsichtig vorgenommen werden. Die Resektion stellt höhere Anforderungen an den Operateur und verlängert die Operation in verhängnisvoller Weise um etwa 20—30 Minuten. Immerhin ist die primäre Operation auf den ersten Blick bestechend, besonders der Chirurg wird sich von vornherein dazu gern entschließen, ja die Mehrzahl von ihnen, besonders in England und Amerika, lehnt kategorisch jeden Versuch unblutiger Behandlung ab (Anschütz, A. Becker, Bell, H. Braun, Camera, Clogg, Entwisle, Gray, Hammer, Harper, Hussey, Jahn, Kimpton, Kredel, Lanmann, Mac Auley, Roth, Vogler, Wilms u. a.) und auch viele Kinderärzte (Czerny, Ibrahim u. a.) schließen sich diesem Standpunkt an. Aber die Eröffnung der Bauchhöhle ist, selbst wenn der Schnitt durch die Bauchdecken 5—6 cm nicht überschreitet (A. Becker), die Eventeration der Därme auf ein Minimum beschränkt wird, das Zerren am Mesenterium vermieden wird, auch wenn möglichst schnell operiert wird, doch ein schwerer Shock für das an sich schon schwerkranke Kind. Besonders Säuglinge vertragen bekanntlich die Laparotomie schlecht. Durch Vorsichtsmaßnahmen während und nach der Operation kann man die Gefahren etwas mindern. Die Gefahr, die bei der Invagination infolge Toxinresorption Shock, Wasserverlust durch Erbrechen besonders groß ist, wird aber noch größer durch die Narkose und die Auskühlung und Austrocknung der Darmschlingen. Möglichstes Warmhalten des Kindes schon vor der Operation und bei der Operation, die Lagerung auf gewärmten Operationstisch sollte nicht versäumt werden. Wir empfehlen außerdem, Säuglingen vor der Operation 100—150 ccm 5% ige Traubenzuckerlösung intramuskulär und in gleicher Menge einige Stunden nach der Operation zu geben. Auch einmalige vorsichtige Magenspülung, Beckenhochlagerung sollten nicht vergessen werden. Die Narkose soll tief sein, so daß Pressen und Vorfallen der Darmschlingen und Erbrechen vermieden wird. Ob Äther und Chloroform besser durch Stickoxydsauerstoffnarkose (Beld) ersetzt werden soll, oder gar ob man Lumbalanästhesie (Bailey) vorziehen soll, scheint noch nicht entschieden zu sein. Während der Operation müssen eventuell regelmäßige Injektionen von Exzitantien (Cardiacol) mithelfen, das Kind über den lebensbedrolichen Kollapszustand hinwegzubringen, dessen Höhepunkt gewöhnlich erst 4—6 Stunden nach der Operation erreicht ist. Immer wieder ist man allerdings erstaunt, wie gut manchmal die in desolatem Zustande vom Operationstisch kommenden Kinder sich erholen, wenn überhaupt noch rechtzeitig operiert ist. Collier macht nach rectaler Darmaufblasung bzw. Infusion im Gebiet des Tumors einen Schnitt durch die Bauchdecken, doch nur so groß, daß der Zeigefinger durchgesteckt werden kann, der bei der Desinvagination nun direkt mithelfen soll.

Die Gefahren der blutigen Schnittbehandlung sind in den letzten Jahrzehnten geringer geworden, seit Asepsis und operative Technik aufs höchste vervollkommnet worden sind, aber sie sind für das junge Kind doch noch so groß, daß man auch heute das alte schon von Hippokrates empfohlene unblutige Verfahren der Desinvagination noch nicht aufgegeben hat. Dieses besteht in der Taxis durch vorsichtige Massage, die durch Einführen von Luft oder Flüssigkeit vom Rectum aus unterstützt werden kann.

Das Einblasen von Luft ist von Cheadle, Easter, Goodwin, Heubner, Pilz, Sutcliff empfohlen, die Technik des Lufteinblasens wird verschieden gehandhabt. Ballons, sogar Fahrradpumpen und andere Instrumente werden dazu verwandt.

Der Wassereinlauf scheint weniger gefährlich zu sein, er wird unter anderen von Collier, Clubbe, Gillett, Harder, Kleinschmidt, Levy, Manning, Monti, Nagel, Porter, Ramm angewandt.

Mit der Luft- bzw. Wasserzufuhr will man von unten einen Druck auf den vorgeschobenen Kopf des Invaginats ausüben und so die Invagination lösen. Calan, Retau haben mit Barium- und Wismuteinläufen in ausgewählten Fällen Erfolg gehabt. Retau und Stephens haben mittels Röntgendurchleuchtung die Massage kontrolliert. Invaginationen, die bis tief ins Rectum reichen, lassen sich gelegentlich allein digital ohne Einläufe und Massage zurückbringen (Jaccaia).

Der Behandlung durch Massage, eventuell kombiniert mit Luft- oder Flüssigkeitsdruck von unten, wird von den Anhängern der Operation zweierlei vorgeworfen, erstens sie sei wegen der Möglichkeit einer Darmperforation, der vermehrten Ödembildung oder Blutung (Anschütz) zu gefährlich, zweitens sie sei in ihrem Effekt schwer zu beurteilen.

Beide Vorwürfe sind zum Teil berechtigt. Durch ungeschicktes Manipulieren kann der Darm geschädigt werden, besonders wenn die Invagination fest eingekeilt oder die Darmwand schon geschädigt ist; Perforationen sind aber sehr selten und nur in vereinzelten Fällen durch zu starkes Einblasen von Luft beobachtet.

Den Autoren, die die Taxis üben, ist es unmöglich, in jedem Falle mit Sicherheit zu sagen, die Invagination sei nun beseitigt. Es gibt Scheinheilungen durch Verschwinden des Tumors. Wird der Mißerfolg der Taxis also verkannt, so entsteht ein sehr unangenehmer Zeitverlust für die nun doch unvermeidliche Operation. Manchmal ist der Mißerfolg leicht zu erkennen: die Koliken kehren wieder, die Physiognomie bleibt peritoneal, der Blutabgang geht weiter. Aber auch ohne diese untrüglichen Zeichen kann eine Invagination ungelöst geblieben sein. Für eine geglückte Desinvagination sprechen drei Symptome, erstens: der Tumor ist endgültig geschwunden, zweitens: man fühlt mit der auf den Bauch gelegten Hand das Eindringen der Luft oder des Wassers vom Rectum aus, drittens: der Bauch wird bei der rektalen Instillation gleichmäßig tympanitisch aufgetrieben.

Ein weiterer Nachteil der Taxis ist, daß sie nicht leicht auszuführen ist. Nicht jeder Arzt besitzt eine geschickte Hand, nicht jeder hat Gelegenheit sich in der Taxis anleiten zu lassen und sie zu üben. Der erste Fall wird ihm die meisten Schwierigkeiten machen.

Die größten Erfahrungen, die besten Erfolge mit der Taxis hat Monrad, der bei seinem Lehrer Hirschsprung diese Methode gelernt hat. In Deutschland ist die Technik der unblutigen Desinvagination auffallend wenig bekannt und, da Monrads Arbeiten über die Invagination in ausländischen Zeitschriften veröffentlicht sind, halten wir es für zweckmäßig, hier genauer auf die Technik einzugehen.

Zur Vorbereitung gehört:

1. Die Blasenentleerung (eventuell Katheterismus).
2. Eine Magenspülung.
3. Tiefe Chloroformnarkose.

Im Augenblick der Bewußtlosigkeit und Bauchdeckenerschlaffung palpiert man in jedem Falle zunächst genau den Tumor. Glaubt man sich über den Sitz der Invagination im Klaren zu sein, so geht man je nach der Art der Invagination verschieden vor.

Bei der Invaginatio colica und ileocoecalis umgreift man mit beiden Händen den Hals der Invagination und komprimiert ihn für ein bis zwei Minuten, um das Ödem und den Blutzufluß zu verringern. Dann faßt man mit der linken Hand den Hals, mit der rechten die Spitze und versucht, das Invaginat aus dem Darm heraus zu ziehen, was zuweilen ziemliche Kraft erfordert. Die Taxis soll im allgemeinen nur 10 Minuten, höchstens 15 Minuten dauern.

Bei der Invaginatio iliaca ist es oft nicht leicht festzustellen, wo der Hals des Tumors sitzt, in diesem Falle umgreift man darum beide Enden des Tumors und zieht vorsichtig nach jeder Seite abwechselnd, bis man die Lösung feststellt. Diese Prozedur darf nur fünf Minuten dauern. Die häufigsten Mißerfolge sind auf Polypen oder Meckelsche Divertikel zurückzuführen.

Nach Beendigung der Taxis kontrolliert Monrad das Ergebnis, indem er einen Wassereinlauf anschließt. Während die Assistenz die Nates komprimiert, pumpt man mit einer Hand das Wasser vorsichtig (mit einer Spritze) in den Darm, die andere Hand legt man flach auf den Leib, um die Art der Verteilung des Wassers zu beurteilen. Man soll auf keinen Fall weiterspritzen, wenn das Wasser wieder zurückkommt, lieber die Injektion nach kurzen Pausen wiederholen. Diese Wasserirrigation nach der Taxis hält Monrad aus dreierlei Gründen für wichtig:

1. um den Erfolg zu bestätigen,
2. um die toxischen Substanzen herauszubefördern,
3. um Wasser zur Verbesserung des Gewebsturgors zuzuführen.

Nach Beendigung der Taxis soll eine straffe breite Binde um den Bauch gelegt werden. Das Kind muß eventuell nach der nicht ganz zu vermeidenden Abkühlung mit Wärmflaschen, Campherinjektionen und subcutanen Kochsalzinfusionen versorgt werden. Die postoperative Flüssigkeitszufuhr soll zunächst nur in kleinen Mengen Wasser bestehen, Opium oder Laxantien sind verboten! Niemals soll mehr als ein unblutiger Desinvaginationsversuch gemacht werden. Monrad hat unter diesen Kautelen in 84 so behandelten Fällen niemals eine Ruptur gesehen.

Auf ein Gefahrenmoment weist Monrad selbst hin, das nach erfolgreicher Lösung in seltenen Fällen droht und auf plötzlicher Resorption von Toxinen beruhen soll: das Entstehen einer echten Intoxikation. Zuweilen bedrohen auch

Krämpfe oder Hyperpyerexie das Leben des Kindes. Von den 84 Fällen Monrads starben drei an diesen verhängnisvollen Folgen der raschen Desinvagination. Diese Monradsche Taxis scheint uns gegenwärtig die geeignetste Form unblutiger Behandlung zu sein und ihre Nachprüfung in Deutschland wünschenswert.

Sind wir nun berechtigt auf die operative Behandlung ganz zu verzichten? Gibt es scharfe Indikationen für die operative und nichtoperative Behandlung? Welche Fälle müssen unbedingt primär operiert werden, welche Fälle dürfen nur unblutig gelöst werden? Welches ist die „Methode der Wahl" im einzelnen Falle?

Es ist schwierig, präzise Antworten auf diese Fragen zu geben. Es bestehen bei der Invagination zu viele unsichere Faktoren, die bei der Indikationsstellung beachtet werden müssen. Jeder Fall ist ein Problem.

Schon das Alter des Kindes ist von Wichtigkeit für die Frage des Bauchschnittes. Bei älteren Kindern darf man sich eher zu diesem Eingriff entschließen.

Die Dauer der Erkrankung, die uns zumeist ziemlich genau bekannt ist, hat ebenfalls Einfluß auf die Wahl der Methode. Verschleppte Fälle dürfen nicht mit Taxis behandelt werden, sie haben freilich auch bei Laparotomie keine guten Aussichten. Unter 36 Stunden Dauer ist die Taxis noch erlaubt bei Invaginatio colica, unter 24 Stunden bei Invaginatio ileocoecalis, unter 12 Stunden bei Invaginatio iliaca. Bei Monrads Fällen, die vor dieser Zeit unblutig behandelt wurden, war die Gesamtsterblichkeit sogar nur 9,5%!

Die Art der Invagination in ihrer Bedeutung für die blutige oder unblutige Behandlung wurde schon bei der Besprechung der Symptome und Behandlung gewürdigt. Die schlechten Resultate mit der Taxis bei der Invaginatio ileocolica zwingen in jedem Falle zur primären Operation (Monrad, H. Finkelstein). Dagegen gelingt die Taxis bei frühdiagnostizierten Fällen von Invaginatio colica meist. Bei der Invaginatio iliaca wird man sich nach einem kurzen vorsichtigen Taxisversuch rasch zur Operation entschließen müssen.

Die äußeren Bedingungen unter denen das Kind erkrankt, lassen zuweilen eine operative Behandlung nicht zu (entlegene Gegend mit Unmöglichkeit, rasch genug einen geeigneten Operateur zu finden, Verweigerung der blutigen Operation durch die Angehörigen), dann muß die unblutige Taxis natürlich versucht werden.

Die primäre Operation ohne irgendeinen Versuch unblutig zum Erfolge zu kommen, wird in Deutschland von der Mehrzahl der Chirurgen und auch der Kinderärzte gefordert. Aber die Zahl der Autoren, unter denen sich auch hervorragende Chirurgen befinden, ist doch nicht gering, die — unzufrieden mit ihren Operationsresultaten — heute doch empfehlen, in jedem nicht verschleppten Falle von Invagination im jungen Kindesalter die Taxis eventuell kombiniert mit rectalem Einlauf zu versuchen und erst dann zu laparotomieren, wenn dieser Weg nicht zum Ziele geführt hat (Bardram, Bessau, W. Braun, Clubbe, L. Finkelstein, Grüneberg, Kleinschmidt, A. Lapy, Lotsch, Lucas, Perthes, Perrin und Lindsey, Rietschel, Suermondt, Wortmann, Zahorsky).

Der Zeitverlust bei erfolgloser Taxis beträgt etwa 15—20 Minuten. Bei vorsichtigem Vorgehen kann in Frühfällen beim Taxisversuch so leicht kein

Schaden angerichtet werden. Mißglückt der Versuch, so wird — unter Ausnutzung der Narkose — sofort anschließend operiert. Ist man nicht ganz sicher, daß die Desinvagination gelungen ist, so darf man höchstens zwei Stunden warten und weiter beobachten, im Zweifelsfalle soll man sich lieber zur Operation entschließen.

Wir glauben, daß man angesichts der schlechten Operationsresultate und der guten Taxisresultate nicht nur berechtigt, sondern auch verpflichtet ist, zu versuchen, wenigstens im Säuglingsalter zunächst ohne Schnitt auszukommen, natürlich unter genauester Würdigung der individuellen Indikationspunkte. Die folgende Tabelle gibt eine schematische Übersicht, welche Fälle operiert, welche unblutig behandelt werden sollen.

Indikationsübersicht.

A.	B.
Operativ sollen im allgemeinen behandelt werden:	Unblutig sollen im allgemeinen behandelt werden:
1. Alle Kinder über einem Jahr.	1. Möglichst alle Säuglinge, jedoch
2. Alle verschleppten Fälle (s. B 2).	2. Nicht verschleppte Fälle, d. h.
3. Alle Fälle von Invaginatio ileocolica.	a) bei Invaginatio colica unter 36 Stunden,
4. Die meisten Fälle von Invaginatio iliaca.	b) bei Invaginatio ileocoecalis unter 24 Stunden,
5. Alle Fälle, bei denen die unblutige Behandlung versagt hat.	c) bei Invaginatio iliaca unter 12 Stunden.
	3. Die Invaginatio colica.
	4. Alle Fälle, bei denen die Operation abgelehnt oder aus äußeren Gründen unmöglich ist.

Verkehrt, ja ein grober Kunstfehler wäre es, die Operation mehr als zwei Stunden aufzuschieben, wenn sich herausstellt, daß die Taxis nicht geglückt ist. Sorgfältige Beobachtung am Krankenbett, große Erfahrung in der Indikationsstellung und geschicktes Operieren sind allerdings notwendig, damit diese Therapie der Invagination im jungen Kindesalter zu besseren Resultaten als die bisher in Deutschland in den meisten Kliniken geübte primär operative Behandlung führt.

Anhang.

Die chronische Invagination verlangt eine gesonderte Besprechung. Trotz mancherlei Ähnlichkeit unterscheidet sie sich in ihrem Verlauf erheblich von dem akuten Prozeß.

Sie bevorzugt nicht das Kindesalter, aber nach der Literatur ist die Ansicht irrig, daß fast nur ältere Kinder und Erwachsene daran erkranken. Nach Kleinschmidts Angaben waren 15% Säuglinge, 30% sonstige Kinder, die übrigen jenseits des Kindesalters. Péhu und Bertroye, Still beobachteten ebenso wie wir mehrere Fälle im Säuglingsalter.

Ihre Ursachen sind naturgemäß ähnliche wie die der akuten Invagination, z. B. Fixation des Coecums (Alexander). Sichere Gründe finden wir aber nur selten (Markey). Der mechanische Vorgang bei ihrer Entstehung muß ein anderer sein, weil die Einbeziehung des Mesenteriums nicht mit Gefäßabklemmung verknüpft ist, und auch kein dauernder Ileus besteht. Bei der Operation

sieht man deshalb oft nur eine leichte Congestion der Darmschlingen (Kleinschmidt). Die Invaginatio ileocoecalis (Péhu und Bertroye) und die Invaginatio colica (Markey) scheint auch bei der chronischen Form zu überwiegen.

Die Symptome sind wenig prägnant, wie allgemein betont wird. Sie sind so unbestimmt, daß sie sehr oft zunächst irreführen.

In typischen Fällen ist der Verlauf etwa folgender: Das Kind erbricht ohne ersichtlichen Grund, meist brüsk wie bei der foudroyanten Form, oft zugleich mit Unruhe, Schreien und Bauchkoliken. Meist steigern sich diese Attacken, die alle paar Wochen oder Monate kurz auftreten, allmählich, verschwinden, dann aber oft wieder gänzlich. Die Schmerzanfälle im Leib sind aber nie so heftig wie bei der akuten Invagination, auch sind die Pausen zwischen den einzelnen Koliken größer. Der Allgemeinzustand des Kindes ist auffallend wenig verändert, nur ist das Kind verdrießlicher, es will nicht spielen, der Appetit wechselt. Die Facies ist nur in schweren Fällen abdominal verändert. Auffallend ist aber die Blässe. Bei längerer Dauer bewirkt der oft gleichzeitig bestehende Durchfall, daß das Kind dystrophisch wird. Die Stühle sind in der Mehrzahl der Fälle dünn, ziemlich schleimhaltig, durchaus nicht immer blutig (Alexander). Das Blut ist, wie wir beobachteten, oft nur mit der Benzidinprobe nachweisbar. Nach Stallmann, Markey, Still fehlt Blut sogar meist völlig im Stuhl. Der Durchfall kann mit Obstipation abwechseln, oder es besteht Neigung zur Obstipation. Der Leib ist weich, ein Tumor nicht immer zu fühlen (Markey, Kleinschmidt). Alexander, Stallmann, Still, wir selbst fanden stets einen Tumor. Charakteristisch ist, daß der meist wurstförmige, bewegliche Tumor bei der Palpation sich verändern kann und nicht druckempfindlich ist. Darmsteifung wird man kaum beobachten können. Die Indicanprobe im Harn, die als diagnostisches Hilfsmittel bei der akuten Invagination überflüssig ist, ist meist positiv, was ja nur abnorme Fäulnis im Darm, nicht kompletten Ileus beweist. Einen völligen Darmverschluß dürfen wir nach den klinischen Zeichen bei der chronischen Invagination auch nicht annehmen. Die röntgenologische Untersuchung wurde in einem unserer Fälle vorgenommen, weil eine sichere Klärung noch nicht erfolgt war. Es fand sich ein Tumorschatten, der genau der Stelle der Invagination entsprach, wie die tags darauf vorgenommene Operation bewies.

Die Diagnose ist in den meisten Fällen sehr schwierig. Viele Fälle bleiben deshalb immer unerkannt. Der Beginn ist meist schleichend, doch ist auch akutes Einsetzen bei den chronisch abklingenden Fällen beobachtet. Das anfängliche Erbrechen kann fehlen (Markey) oder es braucht sich im weiteren Verlaufe nicht zu wiederholen. Die Darmentleerungen sind zwar meist nicht normal (Durchfälle — Verstopfung), doch nicht pathognomonisch, weil das Blut meist fehlt. Um so wichtiger ist die Entdeckung eines Tumors bei schlecht gedeihenden Kindern, die wegen ihrer Entleerungen, des Erbrechens, kolikartiger Zustände, invaginationsverdächtig sind. Seine Beurteilung ist allerdings schwierig, weil er sich unter den Händen ändert, und weil er zeitweilig sogar verschwinden kann. Begreiflich ist es, daß man sich bei fehlenden Ileuszeichen nicht gleich zur Invaginationsdiagnose entschließt.

Differentialdiagnostisch kommen in Frage: Subakute Enteritis (Péhu und Bertroye), Ruhr, Bauchtuberkulose (Schneider, Still), Wandermilz, vergrößerte Gallenblase (Kleinschmidt) und Ascaridenileus.

Die Aussichten, Kinder mit chronischer Invagination am Leben zu erhalten, sind nicht so schlecht, wie bei der akuten Invagination. Die Darmpassage ist nicht völlig aufgehoben, die Blutversorgung des Darmes nur wenig gestört, der Ablauf nicht so stürmisch, meist ohne schwere Koliken, das Kind ist nicht so mitgenommen. Nach Frisch sterben etwa 19%.

Die Dauer der chronischen Invagination kann sich über Monate erstrecken, am häufigsten dauert sie 3—6 Wochen (Still). Auch unbehandelte Kinder haben Aussicht durchzukommen, weil Spontanlösungen bei der chronischen Invagination noch häufiger sind als bei der akuten, bei der das Invaginat viel fester eingekeilt ist. Einer unserer Fälle ($6^1/_2$ Monate alter Junge), der mit den typischen Symptomen erkrankte, heilte spontan nach drei Wochen und ist heute im Alter von $3^1/_2$ Jahren völlig gesund. Aber gefährliche Scheinheilungen (Péhu und Bertroye) kommen vor und besonders häufig Rezidive.

Die Behandlung ist bei der an sich gutartigen Invagination dankbarer, und die Alternative: blutig — unblutig weniger schwerwiegend, sie verdient aber ernste Prüfung. Der Zustand der Kinder ist meist ein so guter, daß man eher die Laparotomie verantworten kann; die chirurgischen Erfolge sind auch viel besser als bei der akuten Invagination. Wir haben selber einen unserer Fälle (im Alter von acht Monaten) chirurgisch desinvaginieren lassen, das Kind ist dauernd geheilt. Trotzdem wird man bei fehlenden Einklemmungserscheinungen einen Repositionsversuch mittels Taxis vorausgehen lassen. Gelingt er nicht, z. B. weil Verklebungen oder Strangbildungen bestehen, so wird man laparotomieren müssen. Der Entschluß zur Operation braucht aber nicht überstürzt gefaßt zu werden, sofern keine alarmierenden Ileuszeichen aufgetaucht sind, weil in manchen Fällen auch ohne Operation sichere Heilung erfolgen kann.

VI. Die Zisternenpunktion.

Von

Karl Eskuchen-Zwickau i. Sa.

Mit 23 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

Literatur 243
I. Einleitung 245
II. Topographische Anatomie der Zisterne 247
III. Die Punktion der Zisterne 251
1. Technik der Zisternenpunktion 251
a) Originalmethoden (Ayer, Eskuchen) 251
b) Modifikationen 261
c) Verschiedenes 264
2. Vorteile der Zisternenpunktion 266
a) Anwendung bei Unmöglichkeit der Lumbalpunktion usw. 266
b) Gute Verträglichkeit (ambulante Anwendung) 267
c) Diagnostische und therapeutische Vorteile 270
3. Nachteile der Zisternenpunktion (Komplikationen, Gefahren) 271
IV. Ergebnisse der Zisternenpunktion 278
1. Physiologische Ergebnisse 278
a) Liquormechanik 278
b) Liquorzusammensetzung 280
2. Diagnostische Ergebnisse 286
a) Liquorbeschaffenheit 286
b) Druck- und Kommunikationsverhältnisse 287
α) Spinaler Block 287
β) Cerebraler Block 291
γ) Zisternaler Block 291
c) Encephalographie 292
d) Myelographie 293
3. Therapeutische Ergebnisse 294
a) Liquorentnahme 294
α) Zur Druckentlastung 294
β) Zur Entfernung von Toxinen 295
b) Spülung der Liquorräume 295
c) Injektion von Seren und Medikamenten 296
V. Indikationsstellung 299
VI. Lumbalpunktion oder Zisternenpunktion 300
Schluß 301

Literatur.

Anton und Schmieden: Zentralbl. f. Chirurg. 1917. S. 193.
Ayer, I. B.: Arch. of neurol. a. psychol. Vol. 4, p. 529. 1920; Vol. 7, p. 38. 1922.
— Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 81, p. 358. 1923.
— Journ. of bone a. joint surg. Vol. 5, p. 18. 1923.
— Arch. of neurol. a. psychol. Vol. 10, p. 420. 1923.

Bakucz: Klin. Wochenschr. Bd. 6, S. 1379. 1927.
Barnewitz: Dermatol. Zeitschr. Bd. 57, S. 253. 1927.
Baumann, W.: Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Bd. 23, S. 77. 1926.
— Münch. med. Wochenschr. 1927. S. 148.
Benedek und v. Thurzó: Münch. med. Wochenschr. 1926. S. 2214.
Bescht, E.: Med. Klinik. 1925. S. 399.
Birkholz, H.: Handbuch der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Bd. 6, S. 1139. Berlin-München: Julius Springer u. F. Bergmann 1926.
Blum, K.: Fortschr. d. Med. Bd. 44, Nr. 4. 1926.
Curschmann, H.: Münch. med. Wochenschr. 1926. S. 1407.
Dawson, W. S.: Journ. of mental science. Vol. 70, p. 376. 1924.
Dielmann, H.: Med. Zeitschr. Jg. 1, 8. Folge. 1927.
Dixon and Halliburton: Journ. of physiol. Vol. 47, p. 215. 1913.
Ebaugh, F. G.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 85, p. 184. 1925.
— Arch. of neurol. a. psychol. Vol. 7, p. 325. 1922.
Emdin, P.: Münch. med. Wochenschr. 1926. S. 1486.
Eskuchen, K.: Dermatol. Kongr. 1923 München. Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 1536.
— Klin. Wochenschr. 1923. S. 1830; 1924. S. 1851; 1925. S. 870.
— Rev. méd. de Hamburgo. 1926. p. 74.
— Fortschr. d. Therapie. 1926. Nr. 21.
— Therapie d. Gegenwart. 1926. H. 11.
Fölsch, F.: Klin. Wochenschr. 1926. S. 1855.
Forestier, I.: Clinique. Jg. 20, S. 37. 1925.
Fremont-Smith and I. B. Ayer: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 88, p. 1078. 1927.
Garkawi, Chr.: Münch. med. Wochenschr. 1926. S. 2028.
Hartwich, A.: Zentralbl. f. inn. Med. 1924. S. 466.
— Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 935.
— Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 85, S. 21. 1925.
Hazama: Münch. med. Wochenschr. 1927. S. 1418.
Herrmann, G.: Beitr. z. ärztl. Fortbild. Jg. 2, Nr. 18. 1925.
Jánossy, J.: Med. Klinik. 1925. S. 55 u. 1000; 1926. S. 136.
— Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 92, S. 273. 1926.
— Orvosképzés. Jg. 16, S. 144. 1926. Ref. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 44, S. 851.
Jüngling: Ergebn. d. Strahlenforsch. Bd. 2, S. 1. 1926.
Kaufmann, E.: Internisten-Kongreß Wiesbaden 1927. Verhandl.-Bericht S. 95.
Kindler: Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 55, S. 87. 1928.
Kölliker: Med. Welt. 1927. S. 82.
Kroiß, O.: Zeitschr. f. Psych. Bd. 86, S. 51. 1927.
Kroiß und Dielmann: Münch. med. Wochenschr. 1926. S. 1227; 1927. S. 966.
Kulenkampff: Zentralbl. f. Chirurg. 1925. Nr. 16.
— Zentralbl. f. inn. Med. 1926. Nr. 15.
Levinson, Greengard and Lifvendahl: Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 32, p. 208. 1926.
Loebell: Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. Bd. 17, S. 443. 1927.
Marko, D.: Magyar Röntgen Közlöny. Vol. 1, p. 26. 1926. Ref. Chirurg. Zentralbl. Bd. 37, S. 11.
Memmesheimer: Münch. med. Wochenschr. 1927. S. 1490.
— Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 25, S. 633. 1928 (Sammelreferat).
Metzger, E.: Dtsch. med. Wochenschr. 1926. S. 1502.
Mitchell and Reilly: Americ. med. science. Vol. 164, p. 66. 1922.
Monrad-Kohn: Norsk magaz. f. laegevidenskaben. Vol. 84, p. 711. 1923. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 32, S. 252.
Nonne, M.: Med. Klinik. 1924. S. 919.
Osann, E.: Dtsch. med. Wochenschr. 1925. S. 1783.
Ottonello, P.: Il Cervello. Jg. 5, S. 297. 1926.
Pappenheim, M.: Klin. Wochenschr. 1927. S. 573.
— Wien. med. Wochenschr. 1927. S. 1240.

v. Payr: Med. Klinik. 1916. S. 841.
Peet, M. M.: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 86, p. 1818. 1926.
Peiper, H.: Ergebn. d. Strahlenforsch. Bd. 2, S. 1. 1926.
Peiper und Klose: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 134, S. 303. 1925.
Pfister, M.: Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 603.
Plaut, F.: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 66, S. 69. 1921.
— Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 10, S. 1186. Berlin: Julius Springer 1927.
Ramrath: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. Bd. 29, S. 93. 1927.
Rauschke: Klin. Wochenschr. 1927. S. 875.
Reuter, F.: Wien. klin. Wochenschr. 1926. S. 1275.
v. Sarbó: Klin. Wochenschr. 1926. S. 841.
Schenk, H.: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 111, S. 724. 1927.
Schönthal: Med. Klinik. 1927. S. 496.
Sicard et Forestier: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tome 38, p. 463. 1922.
Solomon, Thompson and Pfeiffer: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 1014. 1920.
Stahl, R.: Klin. Wochenschr. 1924. S. 1714.
— Zentralbl. f. inn. Med. 1924. S. 617.
Teschler, L.: Dtsch. med. Wochenschr. 1927. S. 192.
Wartenberg, R.: Med. Klinik. 1924. S. 665.
Weed, L.: Journ. of med. research. Vol. 31, p. 21. 1914.
Wegeforth, Ayer and Essick: Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 157, p. 789. 1919.
Weigeldt, W.: Studien zur Physiologie und Pathologie des Liquor cerebrospinalis. Jena: G. Fischer 1923.
Westenhöfer, M.: Schles. Ärztekorresp. 1905. Nr. 19.
— Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 39.
— Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 1687.
Westenhöfer und Mühsam: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. S. 1574.
Woelk: Folia oto-laryngol. I. Tl.: Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol., Otol. u. ihre Grenzgeb. Bd. 15, S. 121. 1927.
Zange, I.: Münch. med. Wochenschr. 1926. S. 1150.
Zange und Kindler: Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. Bd. 12, Tl. 2, S. 150. 1925.

I. Einleitung.

Schon Quincke hatte erwogen, ob man die Cisterna cerebello-medullaris punktieren könnte; er lehnte eine solche Punktion wegen ihrer scheinbaren Gefährlichkeit ab. Und vorerst wurde kein Versuch unternommen, solche Überlegungen auf ihre Berechtigung hin nachzuprüfen. Dagegen wurde von chirurgischer Seite die Gegend der Cisterna cerebello-medullaris wiederholt operativ in Angriff genommen. Und zwar auf verschiedenen Wegen. Murphy (1907), Payr (1911) und Lossen (1914) bahnten sich zwecks Druckentlastung des Gehirns den Weg zur hinteren Schädelgrube durch die Hinterhauptsschuppe. Payr hat dann später (1916) auf gleiche Weise die Eröffnung der Cisterna cerebello-medullaris bei Meningitis serosa acuta traumatica mit gutem Erfolg durchgeführt und die große Bedeutung dieser Operation für die chronischen Formen der umschriebenen serösen Meningitis hervorgehoben. 1905 war aber schon auf Vorschlag von Westenhöfer gelegentlich einer Genickstarreepideme in 4 Fällen die Incision des Ligamentum atlanto-occipitale ausgeführt worden. Westenhöfer berichtete auf der 78. Naturforscherversammlung (1906) über die gesammelten Erfahrungen und empfahl zum Zweck der Druckentlastung im akuten Stadium wie zur Verhütung und Behandlung eines konsekutiven

Hydrocephalus die Incision und Drainage des Ligamentum atlanto-occipitale. 1916 wies er zusammen mit Mühsam erneut auf die Wichtigkeit der „Suboccipitalincision" — in Verbindung mit der Hinterhornpunktion — zwecks Drainage hin. In ähnlicher Weise waren Cushing und Hayens vorgegangen, welche bei Meningitis, Hydrocephalus, Tumor cerebri usw. von der Cisterna cerebello-medullaris aus drainierten, nachdem die Membrana atlanto-occipitalis freigelegt worden war. Allgemeinere Beachtung fanden diese therapeutischen Bemühungen aber erst, nachdem von Anton und Schmieden (1917) eine neue Operationsmethode ausgearbeitet worden war, der sog. „Suboccipitalstich". Hierbei wird die freigelegte Membrana atlanto-occipitalis gefenstert, um dem Liquor einen dauernden Abfluß in das extradurale Gewebe zu ermöglichen. Die Methode hat ihren gesicherten Platz in der Therapie der intrakraniellen Liquorstauung erhalten (Eden, Schloffer, Scheele, Schmieden-Scheele, Auerbach, Wideroe). Das Ziel aller dieser Eingriffe war ein rein therapeutisches, der Eingriff selbst stellte in jedem Fall eine kleinere oder größere Operation dar. Weigeldt war wohl der einzige, der sich dieser Methoden zu experimentellen Zwecken bediente. Zum Zwecke der regelmäßigen Liquorgewinnung kommen sie nicht in Frage.

Die Punktion der Cisterna cerebello-medullaris mit der Nadel ist zur Liquorgewinnung an der Leiche wohl schon frühzeitig — gleich mir — von manchen Untersuchern ausgeführt worden. Beim lebenden Menschen dagegen wurde die Methode aus verständnisvoller Scheu vorerst nicht angewandt, obwohl sie bereits 1908 von Obregia zu diagnostischen Zwecken bei infektiösen Erkrankungen des Gehirns empfohlen worden war.

1913 beschrieben Dixon und Halliburton die occipito-atlantoide Punktion beim Hunde und seit 1914 wurde sie von Weed und anderen amerikanischen Physiologen in ausgedehntem Maße beim Tier (Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten) angewandt. Unabhängig von ihnen hat in Deutschland Plaut eine suboccipitale Punktionstechnik für das Kaninchen ausgearbeitet; desgleichen auch Kasahara, Pette. P. Wegeforth, J. B. Ayer und Ch. R. Essick waren die ersten, welche — auf Grund ausgedehnter Erfahrungen beim Tier — im Jahre 1919 die Punktion der Cisterna cerebello-medullaris am lebenden Menschen vornahmen. Der Titel ihrer Mitteilung lautet: „The Method of Obtaining Cerebrospinal Fluid by Puncture of the Cisterna Magna (Cistern Puncture)". Ayer berichtete 1920 über weitere Erfahrungen und konnte 1923 schon 1985 in Amerika ausgeführte Punktionen zusammenstellen.

Ich hatte keine Kenntnis der damals vorliegenden Arbeiten (die wissenschaftliche Verbindung mit Amerika war noch nicht wieder hergestellt), als ich Mitte 1921 nach langjähriger Erfahrung durch Untersuchungen an Leichen auch an die Punktion am Lebenden heranging. Bis Ende 1922 wurde sie 30mal ausgeführt; 1923 wurden die Ergebnisse in einer kurzen Arbeit zusammengefaßt. Seitdem sind über ein halbes Hundert spezielle Arbeiten über die Methode erschienen; sie hat allgemeine Anerkennung gefunden; ja sie ist von mehreren Autoren gegen die Lumbalpunktion ausgespielt worden.

Wegeforth, Ayer und Essick nannten die neue Methode Zisternen-Punktion (cistern puncture), die gleiche Bezeichnung wurde von mir gebraucht. Abgesehen davon, daß es sonst Brauch ist, die originale Benennung einer

Methode beizubehalten, falls nicht triftige Gründe dagegen sprechen, lassen sich in diesem Fall mehrere Momente anführen, welche für die ursprüngliche Benennung den Ausschlag geben. Die von den nachfolgenden Autoren angewandten Bezeichnungen sind teils irreführend, wie z. B. „Suboccipitalstich" (Nonne), der von Anton-Schmieden für die Fensterung — allerdings nicht zutreffend — gewählte Name; teils bereitet ihre Anwendung sprachliche Schwierigkeiten: Suboccipitalpunktion. Diese an sich schon umständliche Bezeichnung wird praktisch unmöglich, wenn man den lokalisierenden Teil derselben folgerichtig auch sonst anwendet, z. B. Suboccipitalliquor, Suboccipitaldruck usw. Es ist zuzugeben, daß „Suboccipitalpunktion" ein gewisses Analogon zu „Lumbalpunktion" (L.P.) darstellt; Zweckmäßigkeit sollte aber wichtiger sein als theoretische Überlegungen, zumal wenn diese selbst nicht ganz einwandfrei und inkonsequent („Ventrikelpunktion"!) sind. Die Bezeichnung „Zisternen-Punktion" (Z. P.) ist ganz unmißverständlich, sie ist sprachlich glatt ebenso wie das zugehörige Adjektivum „zisternal" und sie genügt für sich allein für alle Bedürfnisse. Man stelle z. B. gegenüber: „intrazisternale Serumbehandlung" und „suboccipitale Serumbehandlung"; die Entscheidung wird nicht schwer sein. Schließlich sollte auch nicht übersehen werden, daß die internationale Literatur die ursprüngliche Bezeichnung längst übernommen hat. Nur in Frankreich hält man noch teilweise an einer anderen Bezeichnung („punction atloido-occipitale") fest.

Zum Werdegang der Z. P. ist noch eine Bemerkung nötig. Westenhöfer glaubt, daß der von ihm vorgeschlagenen Methode keine gerechte Bewertung zu Teil wird. Er sieht keinen prinzipiellen Unterschied zwischen der „Occipitalincision" und der „Occipitalpunktion". Mögen auch die beiden Methoden weitgehend übereinstimmen, ausschlaggebend ist, daß es sich bei der Incision um einen operativen Eingriff handelt, zu dem man sich wohl aus therapeutischen Gründen entschließen kann, während dagegen die Punktion eine Methode darstellt, welche die diagnostische Liquorgewinnung aus der Zisterne gestattet. Westenhöfer berichtet selbst, daß er den Ärzten die Punktion anriet, ohne bei ihnen Erfolg zu haben. Das bleibt bedauerlich, ändert aber nichts an den Tatsachen. Obregias Vorschlag wurde auch nicht befolgt und mir selbst wurde, als ich im Jahre 1917 (!) die Z. P. am Lebenden ausführen wollte, von meinem damaligen Chef die Erlaubnis dazu verweigert.

II. Topographische Anatomie der Zisterne.

Von den Cisternae subarachnoideales kommen nur zwei für eine Punktion ohne Knochendurchbohrung in Betracht. Die Cisterna chiasmatis, welche das Chiasma umgibt, kann durch die von Beriel angegebene Orbitalpunktion erreicht werden. Ich habe diese Methode, welche erhebliche Übung verlangt und wegen der Gefahr der Verletzung von Nerven und Gefäßen nicht ganz unbedenklich ist, vielfach angewandt. Falls die L. P. und die Z. P. kontraindiziert sind und die Ventrikelpunktion nicht in Frage kommt, bleibt auch heute noch als letzte Möglichkeit der Liquorgewinnung die Orbitalpunktion. Man erreicht nicht immer die Cisterna chiasmatii, sondern häufiger irgendeine Stelle des Subarachnoidealraumes.

Erheblich leichter zu erreichen ist dagegen die Cisterna cerebello-medullaris (Cisterna magna). Schon ein Blick auf die Darstellung der Liquorräume scheint zu lehren: hier ist der gegebene Ort für eine Liquorentnahme. Die Cisterna

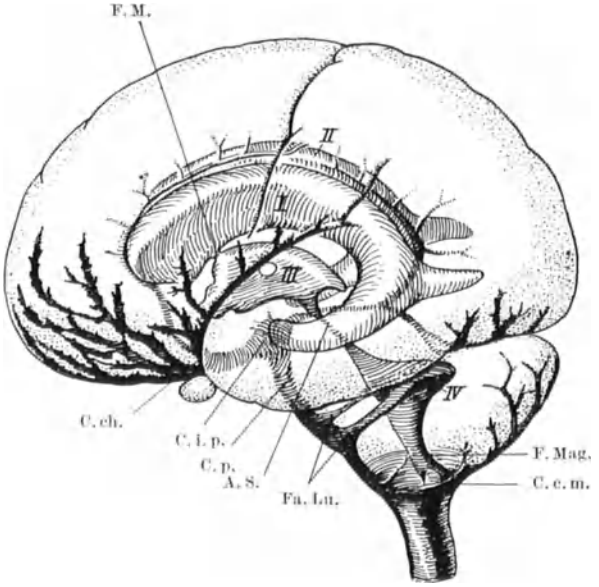


Abb. 1. Optischer Längsschnitt durch das Hirn zur Veranschaulichung der Liquorräume und deren Verbindungen. I. und II. Seitenventrikel. — III. dritter Ventrikel. — IV. vierter Ventrikel. — F. M. Foramen Monroi. — F. Mag. Foramen Magendii. — Fa. Lu. Foramina Luschka. — A. S. Aquaeductus Sylvii. — C. c. m. Cisterna cerebello-medullaris. — C. p. Cisterna pontis. — C. i. p. Cisterna interpeduncularis. — C. ch. Cisterna chiasmatis (Nach Daudy.)

cerebello-medullaris entsteht dadurch, daß die Arachnoidea in den an der Unterfläche des Kleinhirns und der Medulla oblongata gebildeten Winkel nicht eindringt, sondern, von der Pia sich weit abhaltend, ihn überspannt.

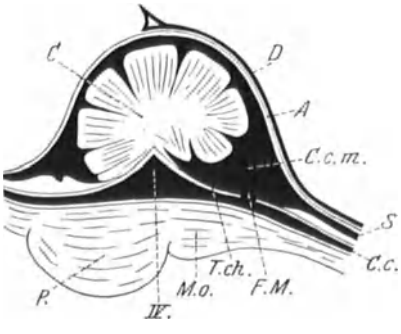


Abb. 2. Wandungen und Umgebung der Cisterna cerebello-medullaris. C. Kleinhirn. — P. Pons. — M. o. Medulla oblongata. — IV. Vierter Ventrikel. — C. c. m. Cisterna cerebello-medullaris. — C. c. Canalis centralis. — S. Subarachnoidealraum. — T. ch. Tela chorioidea. — F. M. Foramen Magendii. — A. Arachnoidea. — D. Dura. (Nach Villinger.)

Der so gebildete subarachnoideale Liquorraum wird also oben vom Unterwurm des Kleinhirns und der Tela chorioidea des IV. Ventrikels begrenzt, vorn von der Medulla oblongata und hinten von den Hirnhäuten (Arachnoidea und Dura) mit dem darüber ziehenden Ligamentum atlanto-occipitale. Auf dem saggitalen Querschnitt resultiert daraus ein gleichschenkeliges Dreieck, dessen Spitze nach unten weist und dessen Basis eine konkave Form hat.

Über die genaue Form der Cisterna cerebello-medullaris gibt es bisher nur wenige Angaben, vor allem auch gehen die Mitteilungen über die Größe noch sehr auseinander. Für die Z. P. wichtig ist natürlich die „Tiefe“ (lichte Weite) der Zisterne, d. h. der Abstand der hinteren (Membrana atlanto-occipitale)

von der vorderen Begrenzung (Medulla oblongata und Tela chorioidea). Da diese beiden Flächen einen spitzen Winkel bilden, nimmt ihr Abstand voneinander kopfwärts zu, rückenwärts aber ab. Hieraus erklärt sich wohl, daß für die Tiefe der Zisterne so verschiedene Zahlen angegeben werden; die extremen Werte sind: 0,25 cm (Elsberg) und 2 cm (Blum). Ich habe als „Tiefe" die Entfernung der Membrana atlanto-occipitale von der Medulla oblongata an der in vorschriftsmäßiger Richtung liegenden, aber bis an die Medulla vorgeschobenen

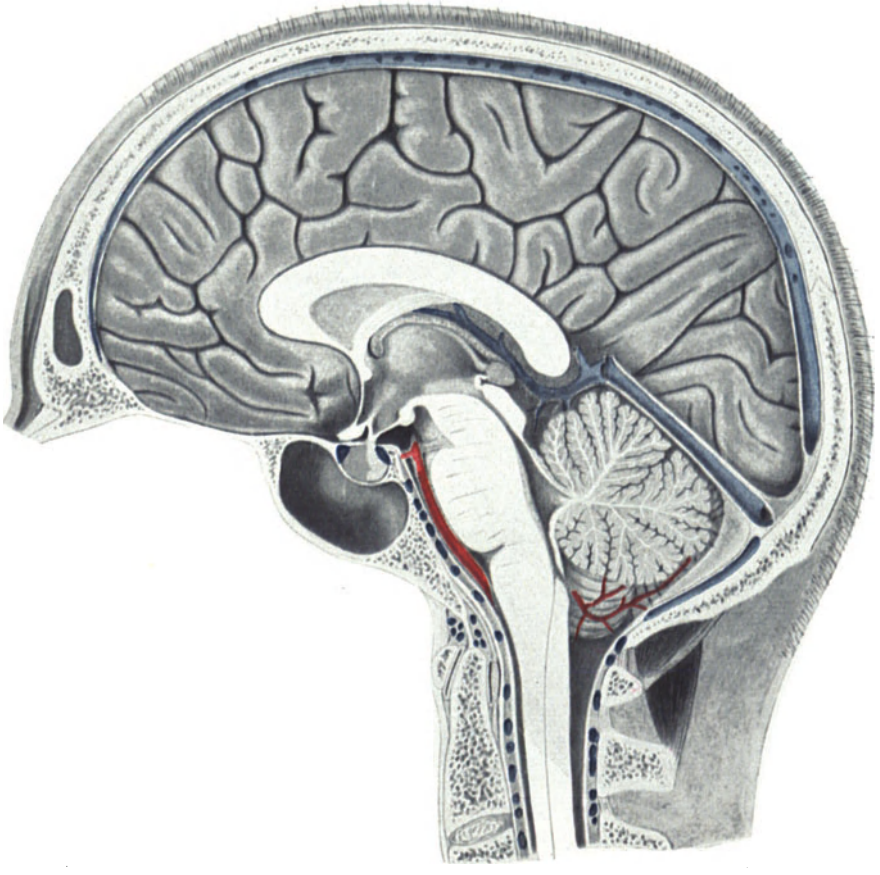


Abb. 3. Topographie der Zisterne. (Nach Fr. W. Müller.)

Punktionsnadel bei Leichen abgemessen. Dabei ergaben sich 1,5 cm als durchschnittlicher Wert. Ayer und Essick geben auf Grund von Schnitten an gefrorenen Leichen ebenfalls 1,5 cm als „Tiefe" (von der Membrana atlanto-occipitale bis zur Medulla) an, desgleichen Sicard 1,5 cm als durchschnittliche Tiefe. Elsberg glaubt, daß die Zisterne zuweilen nur 0,25—0,5 cm tief ist. Blum gibt 1,5—2 cm, Dawson 2 cm an. Nach den Vergleichsmessungen von Fr. W. Müller (Graz), die Zange und Kindler anführen, beträgt die Tiefe (lichte Weite) der Zisterne keineswegs immer 1,5 cm, sondern sie wechselt nicht unbeträchtlich und richtet sich dabei im wesentlichen nach den bei

verschiedenen Menschen recht ungleichmäßigen Sagittaldurchmesser des Foramen magnum.

Die Breite des Trichters, den die Zisterne darstellt, gibt Fr. W. Müller mit 1 bis höchstens 1,5 cm an; Dawson nennt einen transversalen Durchmesser von 5—6 cm. Fest steht jedenfalls, daß die Maße der Zisterne erheblich schwanken können. Es sind unbedingt noch systematische Messungen durchzuführen, um einigermaßen zuverlässige Werte nach Geschlecht, Alter, Größe usw. zu erhalten.

D. Marko hat bei 2 (!) Fällen die mit Lipiodol gefüllte und röntgenologisch festgehaltene Zisterne gemessen („Röntgenanatomie"); die Tiefe betrug im

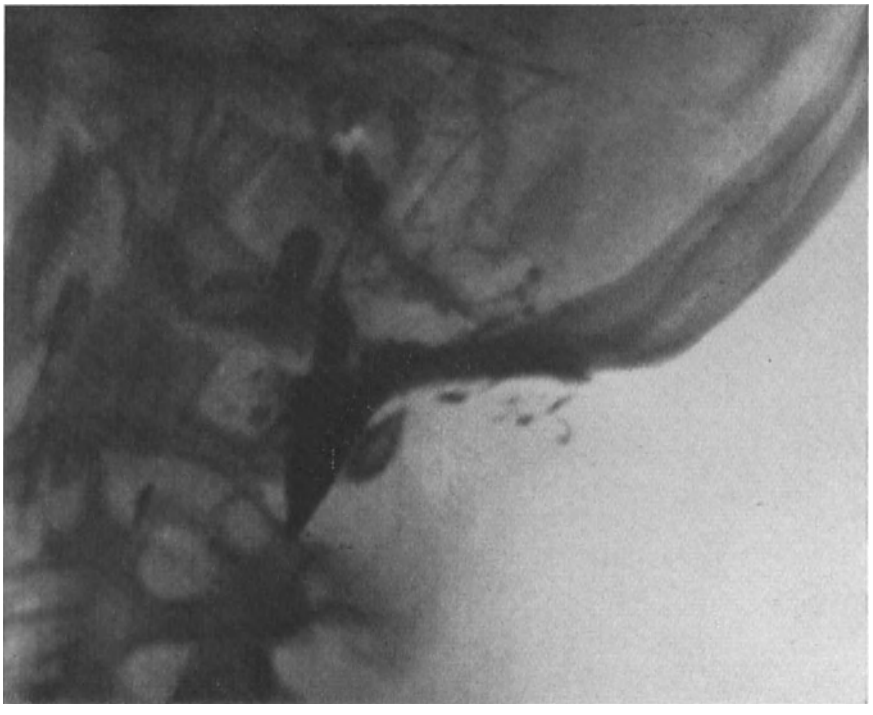


Abb. 4. Röntgenologische Darstellung der Zisterne. (Dauerstopp des gesamten Jodipins bei meningealer Cyste in Höhe des 2. Halswirbels.) (Nach H. Peiper.)

Durchschnitt (!) 1 cm. In dieser Form darf man dem Verfahren keinerlei Wert beimessen, wie ich auf Grund zahlreicher Untersuchungen behaupten möchte. Das injizierte Jodöl beginnt sehr rasch, meist noch während der Injektion, die Zisterne zu verlassen. Nur in Fällen, wo eine Blockierung im Bereich der oberen Halswirbelsäule besteht, kann das Jodöl in der Zisterne längere Zeit oder sogar dauernd verbleiben, und eine vollständige Ausfüllung der Zisterne wäre möglich. Peiper ist in solchen Fällen eine vollständige Dauerfüllung gelungen; er bringt von ihnen sehr schöne Aufnahmen. Den Fassungsraum der Zisterne schätzt er auf 1 ccm. Es käme noch die Jodipinfüllung und Röntgenaufnahme bei Leichen in Betracht. Dieser Methode gegenüber ist aber der Ausguß der Zisterne das einfachere und ergebnisreichere Verfahren.

Die Wandungen der Zisterne werden, wie oben angeführt, von dem Kleinhirn, der Tela chorioidea und der Medulla oblongata mit der aufliegenden Pia einerseits (oben und vorn), von der Arachnoidea samt Dura anderseits (hinten) gebildet. Die Dura ist mit der Membrana atlanto-occipitalis posterior, welche vom hinteren Umfang des Foramen magnum zum Arcus posterior atlantis geht, teilweise fest verwachsen. Die Membran ist dünn und — bei gewöhnlicher Kopfhaltung — schlaff, sie wird von der Arteria vertebralis bei ihrem Eintritt in den Rückgratkanal durchsetzt. Besonders dünn ist der untere mediale dreieckige Teil der Membran. Diese Verhältnisse sind für die Z. P. von Wichtigkeit, da je nachdem, ob man höher oder tiefer punktiert, das Durchstechen der hinteren Zisternenwand mehr oder weniger deutlich zu fühlen ist.

III. Die Punktion der Zisterne.

1. Technik der Zisternenpunktion.

Die von Ayer angegebene Technik der Z. P. unterscheidet sich in einem wichtigen Punkt von meiner Methode. Dieser eine Punkt ist prinzipiell

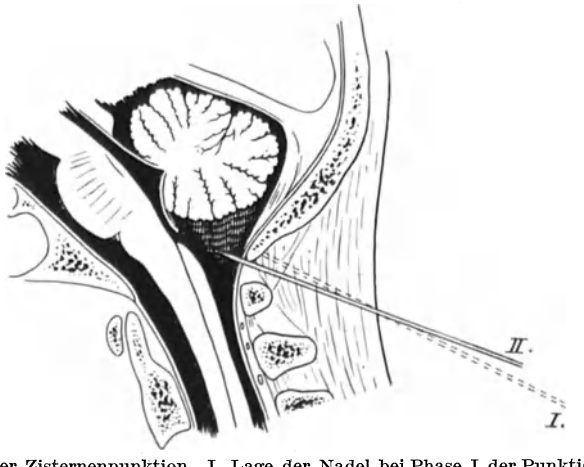


Abb. 5. Schema der Zisternenpunktion. I. Lage der Nadel bei Phase I der Punktion. II. Lage der Nadel bei Phase II der Punktion (Methode Eskuchen).

wichtig; die sonst angegebenen Modifikationen der Punktionstechnik sind von geringerer Bedeutung, so begrüßungswert sie für die Vervollkommnung der Methode auch sein mögen. Der Übersichtlichkeit halber schildere ich nachstehend zuerst eine Z. P. mit meiner Technik, lasse dann erst das prinzipiell Wichtige der Technik Ayers folgen und erörtere die zu den Originalmethoden gemachten Vorschläge und Modifikationen.

Die Z. P. kann im Liegen wie im Sitzen ausgeführt werden; darüber unten Näheres. Ängstlichen oder empfindlichen Patienten gibt man zuvor eine Dilaudidinjektion (Morphium ist zu vermeiden, da es relativ häufig nicht gut vertragen wird und bei Erkrankungen des Zentralnervensystems zu sehr unangenehmen Zuständen führen kann); in den meisten Fällen ist diese Vorbereitung nicht nötig. Abrasieren der Haare in der Suboccipitalgrube ist ebenfalls nicht erforderlich, auch bei Frauen nicht, wenn es unter Umständen auch

angebracht sein kann. Ganz überflüssig ist auch eine Anästhesierung; der vorsichtige Untersucher sollte — ebenso wie bei der L. P. — stets ohne eine solche auskommen. Der Kopf der Patienten wird leicht nach vorn gebeugt, um die Membrana atlanto-occipitale zu spannen; eine zu starke Beugung ist aber zu vermeiden, um die Palpation nicht zu erschweren. Orientierungspunkte sind die Protuberantia occipitalis externa und der Processus spinosus des Epistropheus. Von der Protuberantia palpiert man abwärts bis zu der Stelle, wo

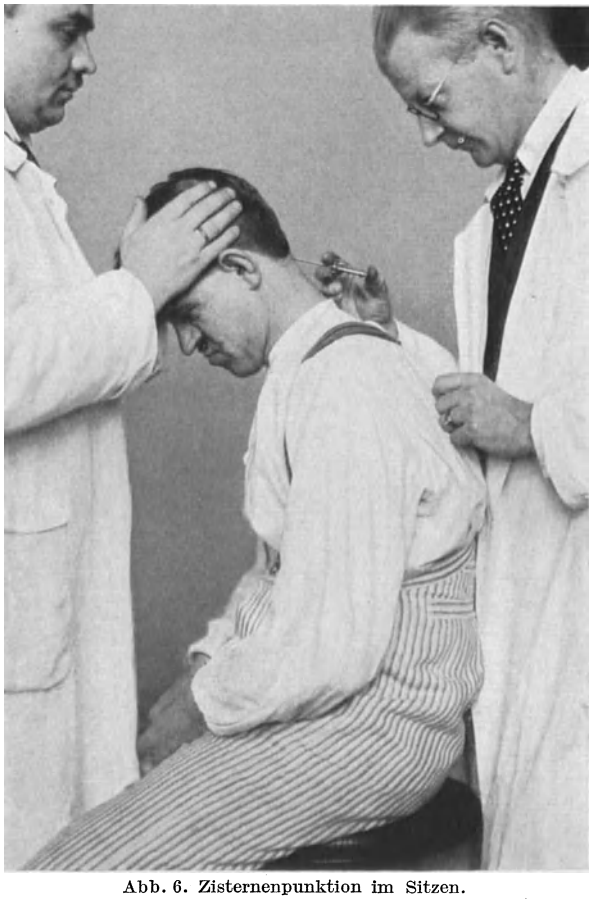


Abb. 6. Zisternenpunktion im Sitzen.

der Finger durch das Ligamentum nuchae vom Knochen abgedrängt wird. Etwa in der Mitte zwischen diesem Punkt und dem Epistropheusdorn liegt die tiefste Stelle der Suboccipitalgrube; hier wird eingestochen. Diese Punktionsstelle ist häufig noch leichter in der Weise zu bestimmen, daß man vom Epistropheusdorn her den Finger in die Grube gleiten läßt, bis er am Occiput aufstößt; setzt man die Fingerkuppe jetzt um ihre eigene Breite wieder zurück, so kann man unmittelbar vor ihr eingehen. Von dem oberen Rand des Epistropheusdorns ist die Einstichstelle etwa 1 cm entfernt. Es ist genau darauf zu achten, daß man in der Mittellinie einsticht und diese Lage beibehält. Die

Spitze der Nadel ist schräg aufwärts gegen das vermutliche Ende der Hinterhauptsschuppe, d. i. den hinteren Rand des Foramen magnum, zu gerichtet. Winkelangaben in Zahlen sind überflüssig, da der Neigungswinkel der Nadel

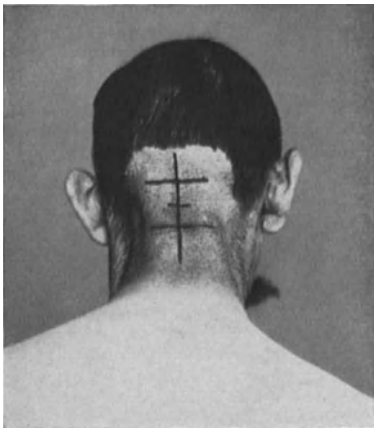


Abb. 7. Markierung der Punktionsstelle.

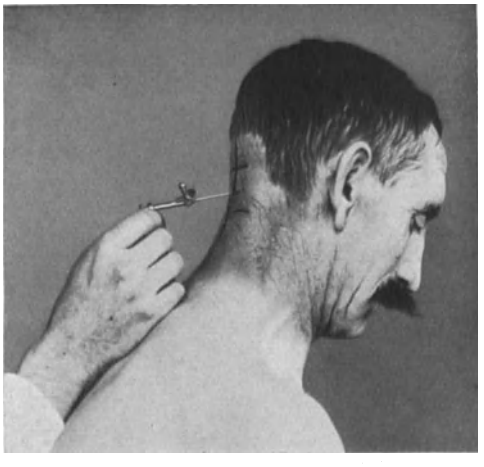


Abb. 8. Zisternenpunktion ist ausgeführt.

je nach den äußeren Verhältnissen (Kopfbeugung, Schädelform, Muskulatur, Fettpolster) erheblich verschieden sein kann. Desgleichen haben Richtungslinien am äußeren Schädel praktisch kaum besonderen Wert.

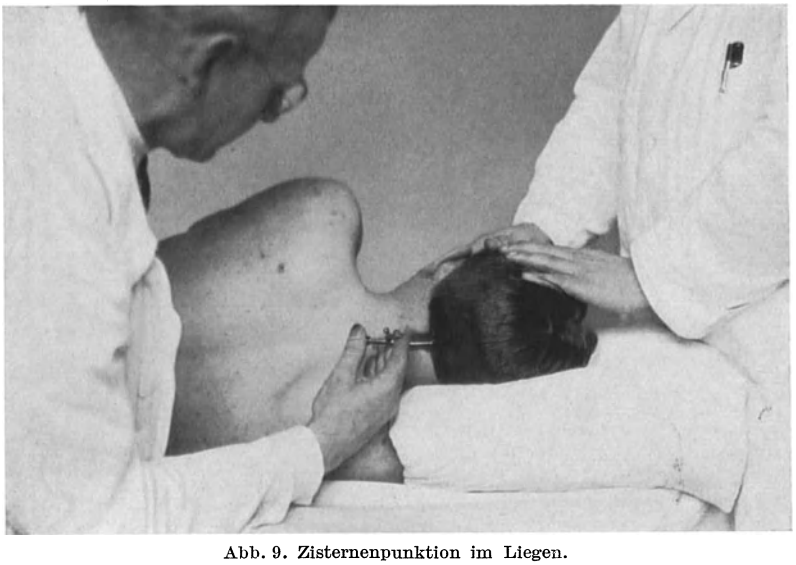


Abb. 9. Zisternenpunktion im Liegen.

Viel wichtiger als alle theoretischen Überlegungen ist die genaue Kenntnis der anatomischen und topographischen Verhältnisse. Das Ziel des Untersuchers soll darauf gerichtet sein, den hinteren Rand des Foramen magnum möglichst sicher zu erreichen und ihn gleichzeitig in einer Richtung zu treffen,

welche ein Vorbeigleiten möglichst leicht gestattet. Das prinzipiell Wichtige der Technik ist die Benutzung des knöchernen Leitpunktes. Dieser Orientierungspunkt muß unter allen Umständen berührt werden.

Die Tiefe, in der die Nadel nach Durchstechen der Haut, des Ligamentum nuchae und der Nackenmuskulatur die Membrana atlanto-occipitale erreicht, kann erheblich wechseln. Sie ist einmal abhängig von der Dicke der genannten Schichten, zweitens von der Einstichstelle und der dadurch bedingten Richtung der Nadel. Durchschnittlich habe ich bei Erwachsenen 4—5 cm gemessen. Bei Kindern und mageren Personen kann man aber schon nach 2—3 cm

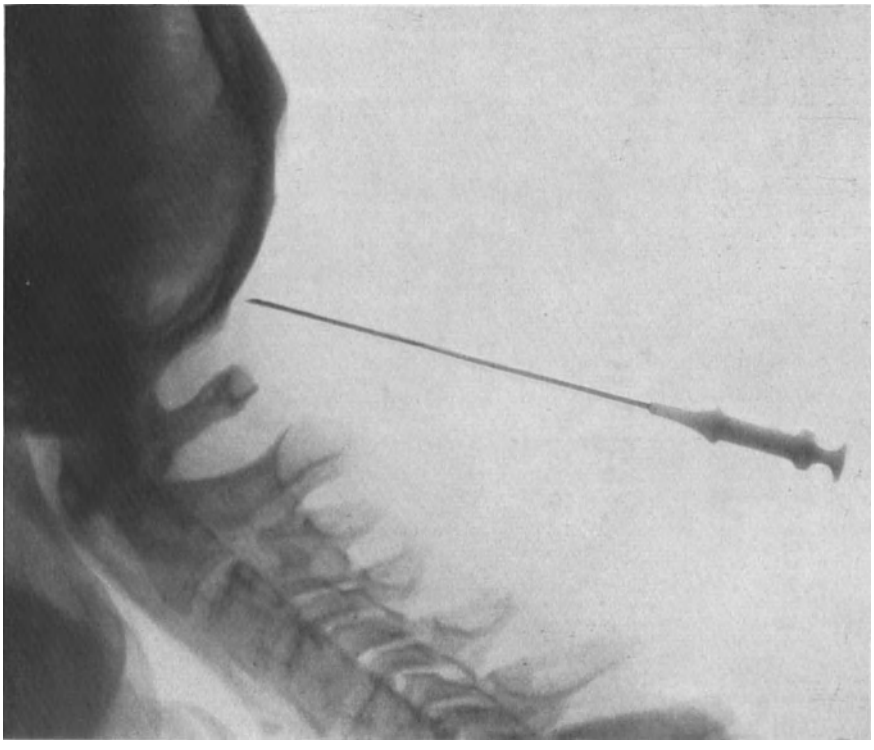


Abb. 10a. Phase I der Punktion: Nadelspitze ist am Occiput aufgestoßen.

die Membran erreichen, andererseits muß man bei fetten oder muskulösen Personen gelegentlich 7—8 cm tief eingehen.

Hat man mit der Nadelspitze den Knochen erreicht, so hebt man den Nadelgriff und tastet sich am Knochen entlang vorsichtig in der Richtung auf das Foramen magnum zu weiter, bis der knöcherne Widerstand plötzlich aufhört und man einen elastischen Widerstand verspürt. In der Praxis ist das viel einfacher, als es nach der Beschreibung den Anschein hat. Man findet sehr bald heraus, in welcher Richtung die Nadel einzustechen ist, um möglichst knapp an den Rand des Foramen magnum zu gelangen. Die Nadelspitze braucht dann nur um ein Geringes verschoben zu werden, um die Membrana atlanto-occipitalis zu erreichen.

Die Nadel hat die Membran an ihrer Anheftungsstelle am Knochen erreicht und empfindet sie als elastischen Widerstand. Sie wird vorsichtig unter „Gegenhalten" weiter geschoben und durchsticht Membran, Dura und Arachnoidea.

Der Untersucher fühlt deutlich, wie die Nadel diese Schicht durchbohrt und plötzlich jeder Widerstand nachläßt: die Nadel ist in die Zisterne eingedrungen. Der Mandrin wird herausgezogen und der Liquor tropft hervor bzw. er kann aspiriert werden.

Die Entfernung, welche die Nadel von der letzten Berührung des Knochens bis zum Eindringen in die Zisterne zurücklegt, ist verschieden. Erreicht man

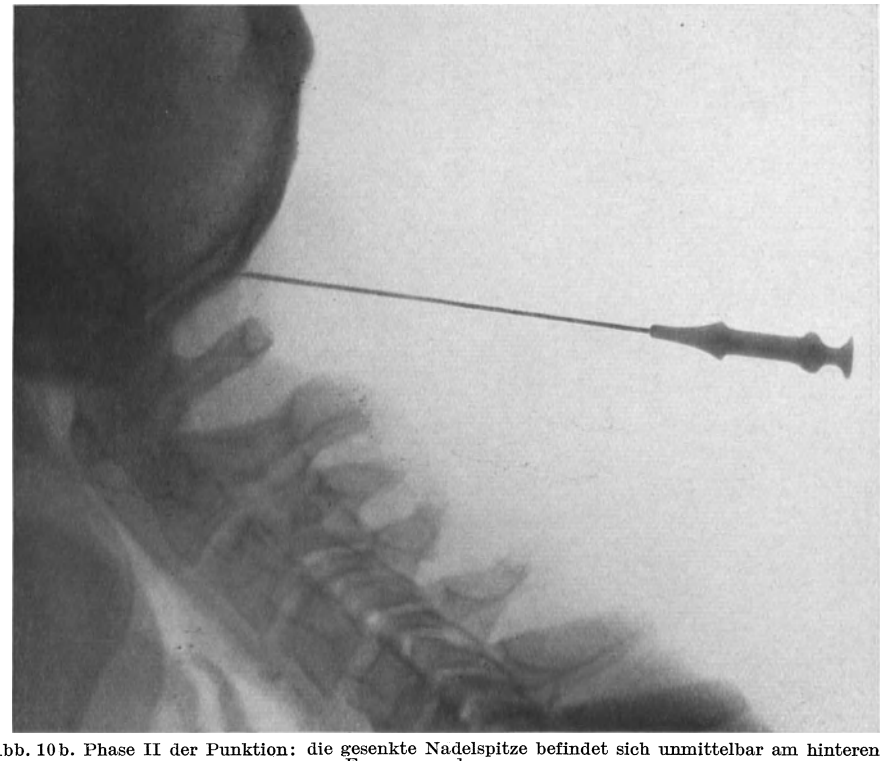


Abb. 10b. Phase II der Punktion: die gesenkte Nadelspitze befindet sich unmittelbar am hinteren Foramenrand.

die Membran unmittelbar an ihrer Anheftungsstelle an dem Knochen, so sind es nur wenige Millimeter. Die Form des Knochens sowie die Wahl der Einstichstelle kann aber bewirken, daß der Weg vom Knochen bis in die Zisterne verlängert wird, da man nicht den unmittelbaren Foramenrand berührt hat. In solchem Falle ist große Vorsicht geboten; man darf die Nadel nur millimeterweise vorschieben, muß genau auf den Gewebswiderstand achten und, falls man die Zisterne nach etwa 1 cm immer noch nicht erreicht hat, die Punktion abbrechen.

Nach der Z. P. hat der Patient, ebenso wie nach der Lumbalpunktion, 24 Stunden Bettruhe zu halten. Horizontale Lagerung ist nicht ratsam; entweder sitzende Haltung oder hochgelagerter Kopf.

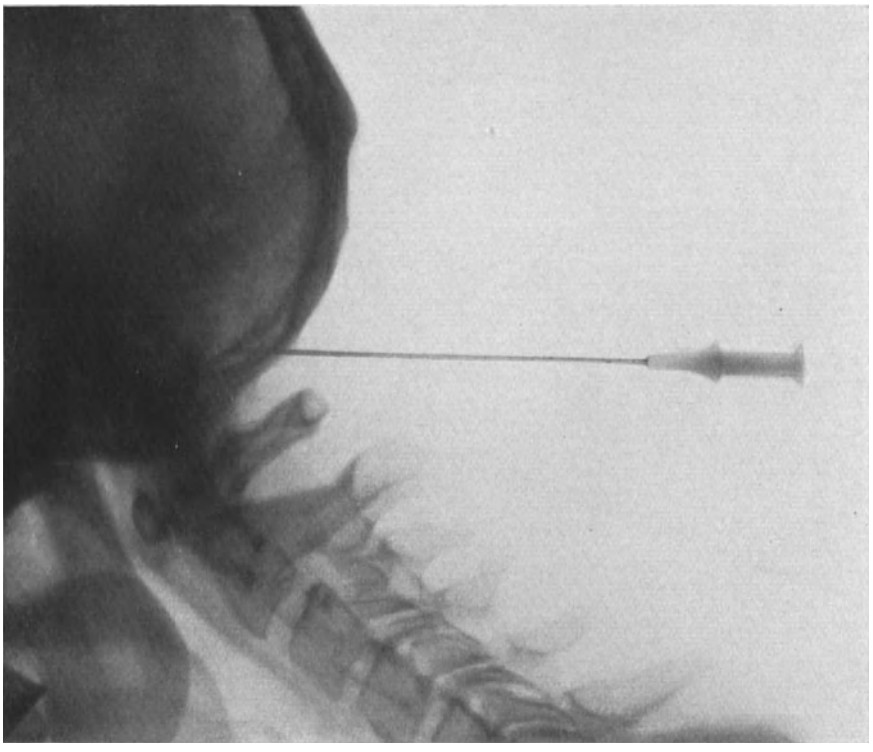


Abb. 10 c. Phase III der Punktion: Nadel in der Zisterne.

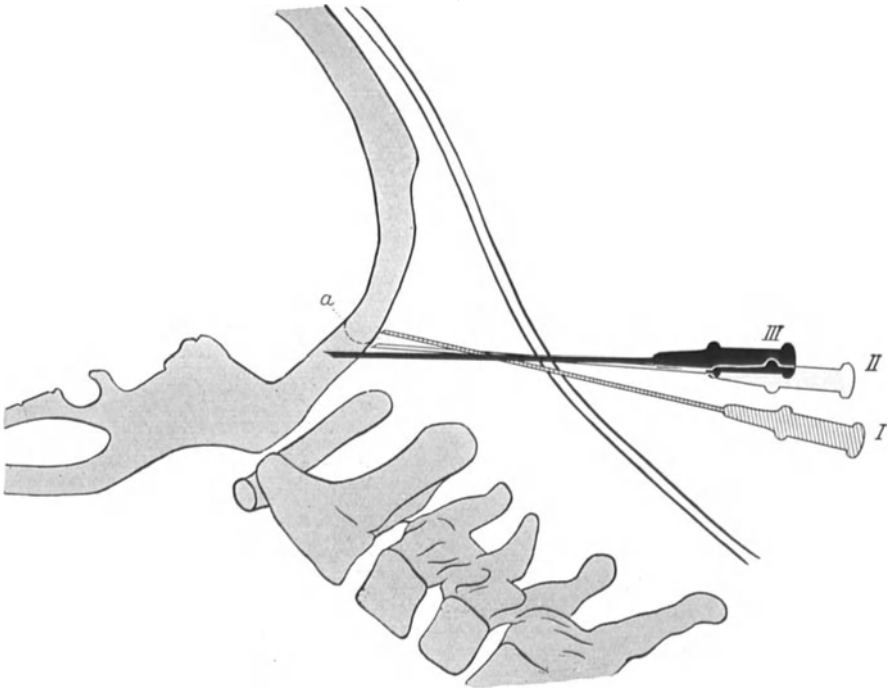


Abb. 11. Die 3 Phasen nebeneinander. I Phase I (Abb. 10 a). II Phase II (Abb. 10 b). III Phase III (Abb. 10 c). a Rand des Foramen magnum.

Man benutzt zur Z. P. eine mittelstarke Lumbalpunktionsnadel von 8, höchstens 10 cm Länge. Die Spitze soll kurz angeschliffen sein. Zu dünne Nadeln sind nicht zu empfehlen, da einmal das Durchstechen der Bänder und Muskeln erheblicheren Widerstand bereiten kann, außerdem aber bei dünner Nadel eine Richtungsänderung im Gewebe unmöglich ist. Die Nadel soll einen Mandrin enthalten, der ein Verstopfen sicher vermeidet und die Kontrolle, ob sich die Nadelspitze bereits in der Zisterne befindet, leicht gestattet.

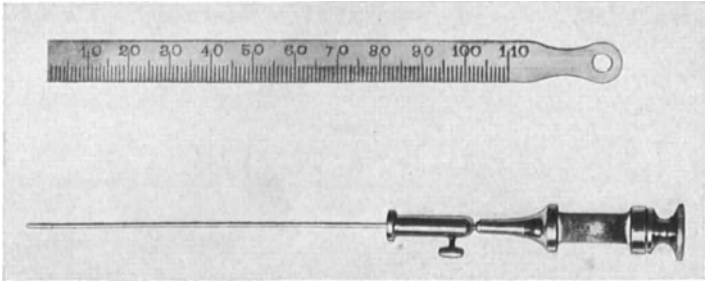
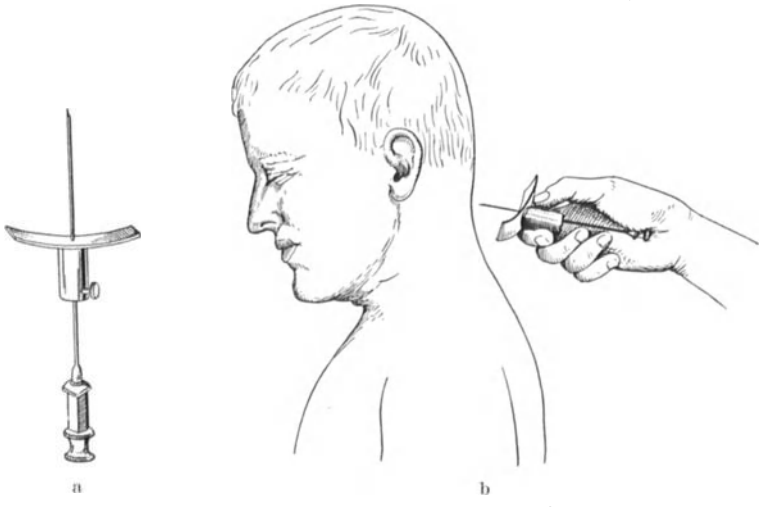


Abb. 12. Nadel nach Osann.

Um jederzeit darüber orientiert zu sein, wie tief die Nadel eingedrungen ist, empfiehlt sich, zumal für den Anfänger, die Benutzung einer Markierung. Graduierte Nadeln sind nicht anzuraten; die Einkerbungen sind oft schlecht



a b

Abb. 13 a und b. Nadelhalter nach Emdin.

zu sehen, sie ergeben einen unerwünschten Widerstand und die Nadeln brechen an den Einkerbungen leicht ab. Als Notbehelf kann man ein Korkstück (Nonne) benutzen, das eine bestimmte Entfernung von der Nadelspitze anzeigt.

Vorzuziehen ist aber die Verwendung des von Osann angegebenen Metallschiebers mit Klemmschraube. Er hat außerdem den Vorteil, daß man nach Erreichen der Zisterne der Nadel durch Vorschieben des Schiebers bis auf die Haut einen gewissen Halt geben kann. Der Nadel Osanns, die leider reichlich

stark ist, ist ein 11 cm langer Maßstab aus rostfreiem Metall (auskochbar) beigegeben. Emdin hat an Stelle des Schiebers eine gabelartige Schutzvorrichtung angegeben.

Sie besteht in der Mitte aus einer runden Metallhülse von 1 cm Durchmesser und 3 cm Länge und ist mit einer Schraube zum Festklammern versehen. Von der Hülse gehen zu beiden Seiten plattenartige Metallbranchen in Form eines Sektors ab; der Halbmesser dieser Branchen gleicht dem Radius eines mittelstarken Halses (etwa 5 cm), ihre Länge seitwärts beträgt je 5 cm. Die Schutzvorrichtung hat den Vorteil, der Hand einen festen Griff beim Durchstechen der Weichteile zu bieten; vor allem aber fixieren die Branchen, indem sie dem Hals zu beiden Seiten fest anliegen, die Punktionsnadel in einer bestimmten Lage.

Auffallenderweise erwähnt keiner der Autoren außer Stahl und Baumann die Vorkehrungen zur Druckmessung. Bei positivem Druck, der ja bei Punktion

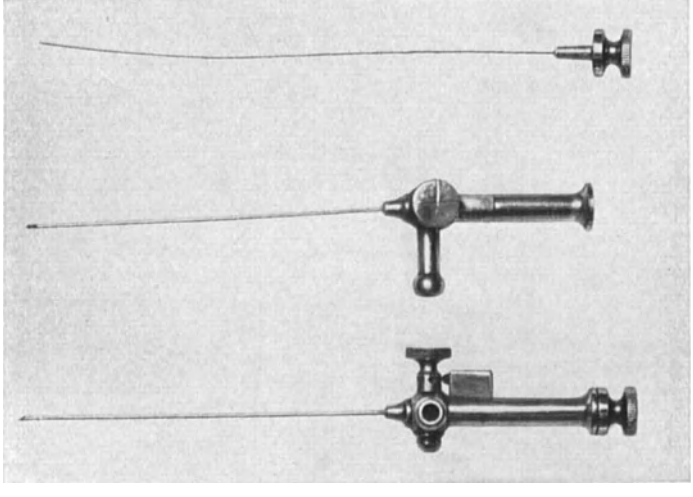


Abb. 14. Punktionsnadel nach Eskuchen mit Dreiwegehahn; obere Nadel („dünn") von 0,77 mm Stärke, untere Nadel („mittelstark") von 0,97 mm Stärke.

im Liegen stets vorhanden ist, wird offenbar nach Herausziehen des Mandrins das zur L. P. benutzte Manometer angeschlossen. Für die Feststellung des negativen Druckes bei Punktion im Sitzen ist das unmöglich, da inzwischen Luft angesaugt wird. Ich benutze daher die von mir angegebene Lumbalpunktionsnadel[1] mit seitlichem Anschluß für Druckmessung und mit Dreiwegehahn. (Stärke der „dünnen" Nadel = 7,7 mm, der „mittel"starken Nadel = 9,7 mm.) Bei der Punktion im Liegen verfährt man genau wie bei der L. P. und stellt nach dem Zurückziehen des Mandrins die Verbindung mit dem Manometer (Steigrohr, besser Kapselmanometer) her. Bei der Punktion im Sitzen, wo in der Regel ein negativer Druck zu erwarten ist, muß man hingegen ein besonderes Manometer benutzen. Es ist leicht herzustellen. An einem Stativ (am besten Bodenstativ) ist ein U-förmiges Glasrohr von etwa 2 mm Weite und 30 cm Schenkellänge befestigt. Zwischen den Schenkeln, die bis zur halben

[1] Hersteller: E. Leitz, Berlin.

Höhe mit Farbflüssigkeit gefüllt sind, befindet sich eine verschiebbare Skala. Vor der Druckmessung wird das Niveau der Manometerflüssigkeit durch Verstellen der ganzen Meßaparatur auf die Höhe der Punktionsstelle in der Zisterne eingestellt (Nullpunkteinstellung). Ein Gummischlauch verbindet Manometer und Punktionsnadel. Nach Umstellung des Dreiwegehahnes steigt bei negativem Druck die Flüssigkeit im rechten, bei positivem Druck im linken Schenkel an. Die Skala wird nun in der Weise verschoben, daß ihr Nullpunkt in gleicher Höhe mit dem unteren Niveau der Flüssigkeit gebracht wird. Man kann dann die Differenz zwischen beiden Säulen ablesen, gleichgültig, ob der Druck positiv oder negativ ist. Voraussetzung für eine exakte Druckmessung ist, daß vor vollständiger Entfernung des Mandrins das Manometer an den Liquor angeschlossen und damit gleichzeitig jede andere Kommunikation verhindert ist. Nach Bestimmung des Anfangsdruckes kann man nach Belieben Liquor entnehmen und zwischendurch immer wieder den Druck durch Umstellung des Dreiwegehahnes kontrollieren.

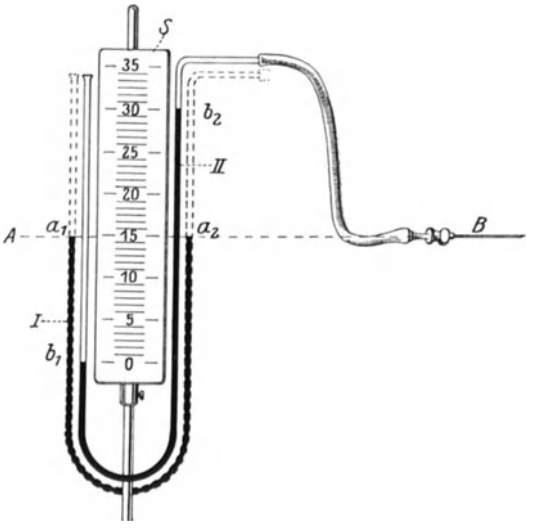


Abb. 15. Manometer zur zisternalen Druckmessung. A—B Einstellung der Manometerspiegel auf die Zisterne. — I. Flüssigkeitssäule auf Nullpunkt ($a_1 - a_2$) vor der Messung. — II. Flüssigkeitssäule nach Herstellung der Verbindung mit der Zisterne (Niveau $b_1 - b_2$). — S. Skala mit Einstellung des Nullpunktes auf den unteren Spiegel (b_1) der Flüssigkeit.

Die Punktion im Sitzen hat den Nachteil, daß, da in der Zisterne normalerweise ein negativer Druck herrscht, man nur durch ein angeschlossenes Manometer oder durch Ansaugen mit der Spritze kontrollieren kann, ob man in der Zisterne ist. Der Liquor tropft bei negativem Druck also auch nicht spontan hervor und muß mit der Spritze entnommen werden. Es gelingt aber, durch Erhöhung des intrakraniellen Druckes auch in der Zisterne einen positiven Druck herzustellen und dadurch den Liquor zum Heraustropfen zu bringen. Das geschieht — ebenso wie beim Queckenstedtschen Versuch — durch Kompression der Halsvenen. Schon das Vorwärtsbeugen des Kopfes kann eine gewisse Venenstauung und dadurch Drucksteigerung bewirken; um genügend Liquor zu erhalten, wäre aber ein dauerndes Vor- und Rückwärtsbeugen des Kopfes

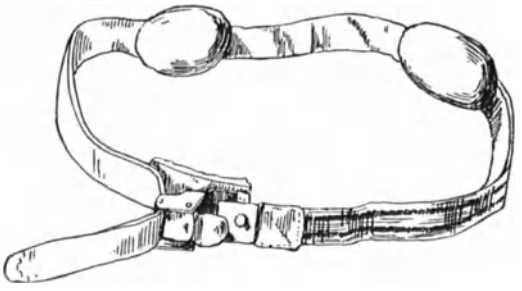


Abb. 16. Halskompressor nach Benedek und v. Thurzó.

nötig. Strecker hat dieses „Liquorpumpen" bei lumbaler Liquorentnahme angewandt. Für die zisternale Liquorgewinnung ist es nicht brauchbar, da dabei allzuleicht eine Verschiebung der Punktionsnadel stattfindet. Man muß also die Venae jugulares direkt komprimieren. Auf diese Weise kann man beliebig viel Liquor gewinnen. Benedek und v. Thurzó nehmen die Kompression der Halsvenen schon vor der Z. P. vor, um in jedem Fall in der Zisterne einen positiven Druck vorzufinden. Sie benutzen dazu eine Staubinde mit zwei Pelotten, welche auf die Venen zu liegen kommen. Der Grad der Stauung wird durch eine Sperrvorrichtung reguliert. Auf diese Weise geht man bei der Punktion im Sitzen des Hauptvorteils der Punktion im Liegen nicht verlustig. Nach Herausziehen des Mandrins tropft — wenn die Nadel in die Zisterne eingedrungen ist — der Liquor spontan hervor.

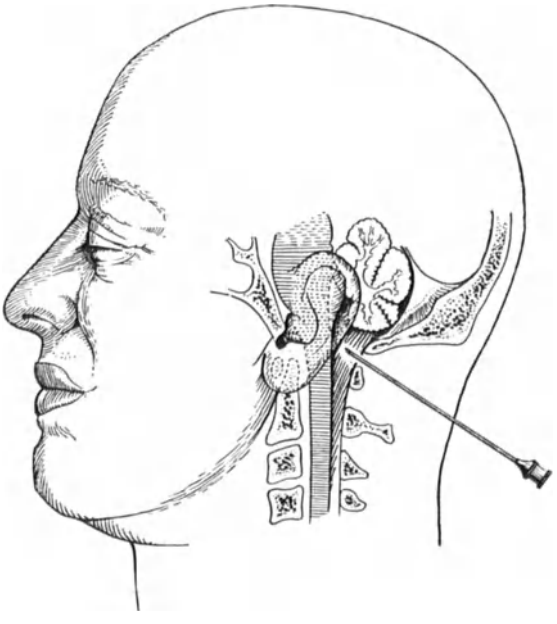


Abb. 17. Schema der Zisternenpunktion nach Ayer.

Der Schwerpunkt meiner Methode ist in der Benutzung eines knöchernen Leitpunktes gelegen. Die Methode Ayers und seiner Mitarbeiter arbeitet ohne einen solchen („direkte" Methode). Ayer palpiert den Dornfortsatz des Epistropheus und sticht die Nadel dicht oberhalb desselben, leicht aufwärts gerichtet ein. Als Richtungslinie dient der Meatus auditorius externus und die Glabella. Das Gefühl des Durchstechens der Membrana atlanto-occipitalis sowie die Länge des zurückgelegten Weges orientiert darüber, ob die Nadel in die Zisterne eingedrungen ist. Beide Faktoren sind unsicher: das Durchstechen der Membran nebst Dura ist durchaus nicht immer deutlich zu spüren, die Strecke von der Einstichstelle bis zur Zisterne kann — wie wir sahen — ganz erhebliche Differenzen zeigen. Allerdings kann man die Sicherheit erhöhen, wenn man durch wiederholtes Herausziehen des Mandrins und Ansaugen kontrolliert, ob man die Zisterne schon erreicht hat.

Zu der Technik von Ayer und mir ist von vielen Autoren Stellung genommen worden. Die Befürworter der Ayerschen Technik heben ihre größere Einfachheit hervor (Pfister, Dawson, Hartwich, Janossy), während die Anhänger meiner Methode (Wartenberg, Nonne, Bescht, Kroiß und Dielmann, Kulenkampff, Osann, Baumann, Blum) deren größere Sicherheit betonen. Dazu möchte ich auf Grund eigener Erfahrungen bemerken: für den erfahrenen Untersucher sind beide Methoden gleich einfach. Er kommt mit meiner Technik ebenso rasch und leicht zum Ziel wie mit Ayers. Für den Anfänger mag meine Technik etwas umständlicher sein; sie ist dafür aber auch sicherer und vor

allem ungefährlicher! Geht man überdies bei Ayers Technik mit aller Vorsicht vor (häufige Kontrolle, ob die Zisterne erreicht ist), so ist sie durchaus nicht weniger umständlich. Doch dürfte grundsätzlich ein geringer Unterschied in der „Einfachheit" überhaupt keine Rolle spielen, wenn die Einfachheit auf Kosten der Sicherheit geht. Daß aber die Ayersche Technik eine größere Gefährlichkeit besitzt, darüber kann kein Zweifel sein. Man muß sich auf Gefühl und Schätzung verlassen und arbeitet ganz im Dunkeln, sobald irgendwelche Abweichungen von der Norm vorliegen. Ich persönlich habe stets ein unbehagliches Gefühl, wenn ich die Z. P. nach Ayers Technik ausführe. Dagegen gibt dem Untersucher die Benutzung des knöchernen Leitpunktes nach meiner Methode mit Recht ein Gefühl der Sicherheit; er ist jederzeit über die Lage der Nadelspitze orientiert und kann — die Kenntnis der topographischen Verhältnisse und die Einhaltung der Vorsichtsmaßregeln vorausgesetzt — ohne jede Gefahr arbeiten. Hinzu kommt, daß nach Ayer die Zisterne an einer seichteren Stelle erreicht wird und daher eine Läsion der Medulla eher möglich ist als beim Durchstechen der Membran an höherer Stelle. Sarbó weist überdies noch darauf hin, daß die Membran in ihrem unteren Teil sehr dünn ist und man sie durchstechen kann, ohne vorherigen Widerstand zu fühlen. Nach allem kann es gar nicht zweifelhaft sein, daß der Ayerschen Methode eine besondere Gefahrenquelle anhaftet. Da diese bei meiner Methode ausgeschaltet ist, wird letztere von den meisten Untersuchern vorgezogen. Sehr viele verlangen sogar unbedingt — gleich mir — die Benutzung des Leitpunktes. Dabei ist es unerheblich, wenn einige von ihnen gewisse Modifikationen der Punktion vorschlagen. Das wichtigste Moment ist die Orientierung am Knochen. Erste Bedingung jeder Methode muß ihre möglichste Ungefährlichkeit sein; alle anderen Forderungen haben dagegen zurückzustehen. Aus diesem Grunde ist für die Z. P. die Benutzung des orientierenden Knochenpunktes unbedingt zu verlangen.

Nach dem Prinzip der „direkten" Methode arbeitet auch Sicard. Die Orientierung erfolgt rein quantitativ nach der Tiefe (3—5 cm). Wartenberg charakterisiert dieses Vorgehen als „völlig ungenügend und verwerflich".

Wartenberg, der sich im übrigen meiner Technik anschließt, wählt eine etwas tiefer gelegene Einstichstelle. Er hebt mit Recht hervor, daß man den Atlas in der Regel nicht palpieren kann und daß der untere knöcherne Rand der Suboccipitalgrube vom Epistropheusdorn gebildet wird. Oberhalb dieses Randes sticht er ein und stützt sich leicht auf den Epistropheusdorn, die Nadel schräg nach oben gegen die untere Fläche des Hinterhauptbeins gerichtet. Bescht hat, um Klarheit zu gewinnen, bei 248 Punktionen abwechselnd einmal nach Wartenbergs und das andere Mal nach meiner Methode punktiert. Er kommt zu dem Schluß, daß meiner Technik der Vorzug zu geben ist. Da man bei ihr etwas höher einsticht, gelangt man mit der Spitze schneller an das Occiput, kommt durch Entlangtasten ohne jedes Hindernis bis an den hinteren Rand des Foramen magnum und kann dann die deutlich federnde Membrana atlanto-occipitalis leicht durchbohren. Wenn man aber nach Wartenberg tiefer (kaudalwärts) eingeht und nun mit der Nadelspitze auf das Occiput zustrebt, so kommt es nicht selten vor, daß man auf dem Wege dorthin das Tuberculum atlantis posterior mit der Nadelspitze berührt, wegen des knöchernen Widerstandes das Occiput vor sich zu haben glaubt, die Nadelspitze infolgedessen

senkt und so in den Raum zwischen Atlas und Epistropheus hineingelangt, statt zwischen Atlas und Occiput. Da an dieser Stelle die Zisterne schon erheblich seichter ist als oben, wird die Gefahr einer Berührung und Verletzung des Rückenmarks vergrößert. Ebenso wie Bescht ist auch mir bei dem Vorgehen nach Wartenberg ein Abirren zwischen Atlas und Epistropheus passiert; wir bemerkten unseren Irrtum erst bei der Röntgenaufnahme, die zufällig vorgenommen wurde.

Kroiß und Dielmann folgen ebenfalls meiner Technik, gehen aber wie Wartenberg unmittelbar oberhalb des Epistropheus ein und richten, nach

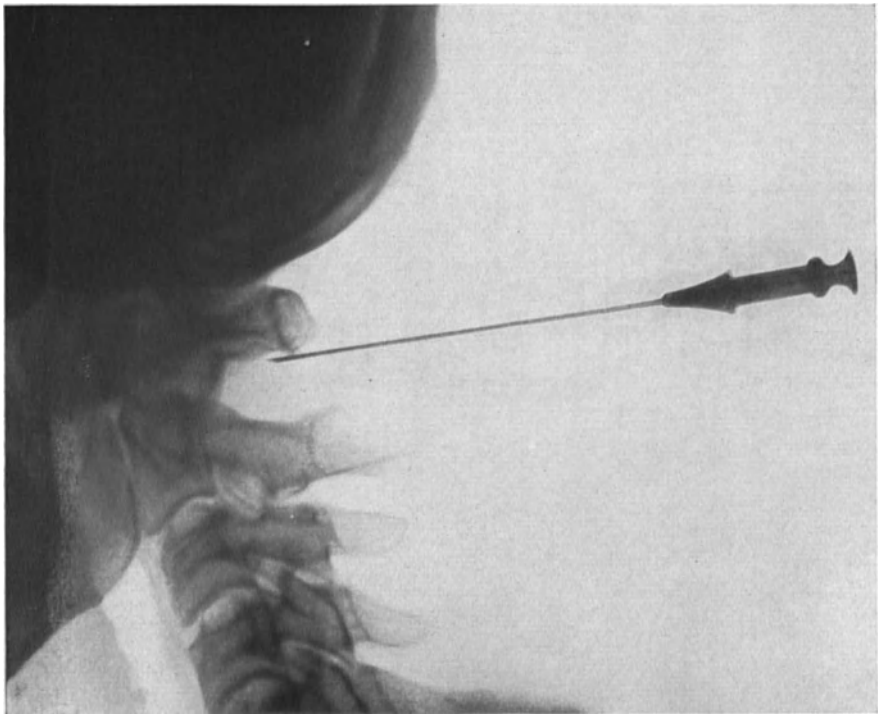


Abb. 18. Punktion mit Einstichstelle nach Wartenberg: Nadelspitze ist am Atlas angestoßen und „verirrt" sich zwischen Atlas und Epistropheus.

senkrechter Durchstoßung der Haut, die Nadel steil gegen das Occiput. Sie wollen dadurch vermeiden, parallel zum Occiput zu stechen; denn dabei könnte der Fall eintreten — namentlich bei geringem Neigungswinkel des Occiput zur Riegerschen Horizontalen und starker Vorwölbung des Occiput nach unten außen —, daß die Spitze der Nadel, wenn sie den tiefsten Knochenpunkt passiert hat, sich durchaus noch nicht im Bereich des Foramen befindet, sondern noch ein gutes Stück davon entfernt ist. Bei steilem Eingehen aber scheint es leichter zu gelingen, den Foramenrand zu „tangieren". Diese Überlegungen sind durchaus richtig und finden durch die praktische Erfahrung ihre Bestätigung. Es ist aber darauf hinzuweisen, daß man auch nicht zu steil eingehen darf. Man trifft sonst leicht das Occiput zu weit vom Foramenrand entfernt; durch Anheben des Nadelgriffes ist aber die Spitze nur in begrenztem Maße in der Richtung

zu ändern, während andererseits bei dem steilen Auftreffen der Nadel auf das Occiput ein Entlanggleiten an ihm unmöglich gemacht ist. In der Regel wird man am sichersten in den Bereich des Foramenrandes gelangen, wenn man der Nadel eine halbsteile Richtung gibt. Bei bestimmten Knochenverhältnissen kann aber ein steileres Eingehen vorteilhafter sein, wie unter Umständen auch gerade das Gegenteil rascher zum Ziele führt. Ein gewisser Nachteil der Methode ist, daß der Weg der Nadel im Gewebe sehr verlängert wird. Ein bedeutsamer Vorzug des steileren Eingehens ist, daß die Nadel in der Richtung des größtmöglichen Durchmessers der Zisterne vordringt und deshalb Verletzungen



Abb. 19. Resultat einer Z. P. nach Wartenberg (Zufallsbefund). Nadel ist unbemerkt zwischen Atlas und Epistropheus geraten; glatter Punktionsverlauf.

des Rückenmarks sicherer vermeidbar sind. Kroiß und Dielmann weisen ferner darauf hin, daß man nach Durchstoßen des „ersten Widerstandes" (der Membrana atlanto-occipitalis) bisweilen an „zweiten Widerstand" gelangt, der sich eigenartig zäh — unelastisch — anfühlt. Es handelt sich wohl um den Sinus, der in manchen Fällen hier verläuft, bzw. um epidurale Venen. Läßt man die Nadel im „zweiten Widerstand" stecken und entfernt den Mandrin, so erhält man Blut, stößt man ganz durch, Liquor, dessen erste Tropfen sanguinolent sind. Geht man durch die beiden Widerstände in einem Zuge und entfernt den Mandrin erst dann, wenn man „im Freien" ist, so erhält man immer klaren Liquor. Auch v. Sarbó weist darauf hin, daß bei Anstechen der das Foramen magnum umgebenden Venengeflechte Blut aspiriert wird. Anstatt weiter vorzudringen, um nach Durchstechen der Dura klaren Liquor zu erhalten, rät er, von vornherein etwas unterhalb des Foramen einzustechen und die

Venen zu vermeiden. Nach meinen Erfahrungen scheint man die Venen bei sehr steilem Eingehen (wie es Kroiß und Dielmann empfehlen) leichter zu treffen.

Unter Umständen kann die Z. P. durch Anomalien der Wirbelsäule erschwert oder unmöglich gemacht werden. Letzteres ist der Fall bei der selten vorkommenden Synostose des Atlas mit dem Hinterhaupt. Sonst aber gelingt es, wie z. B. Abb. 21 zeigt, auch bei schwierigen topographischen Verhältnissen noch, in die Zisterne einzudringen. Es ist selbstverständlich, daß man

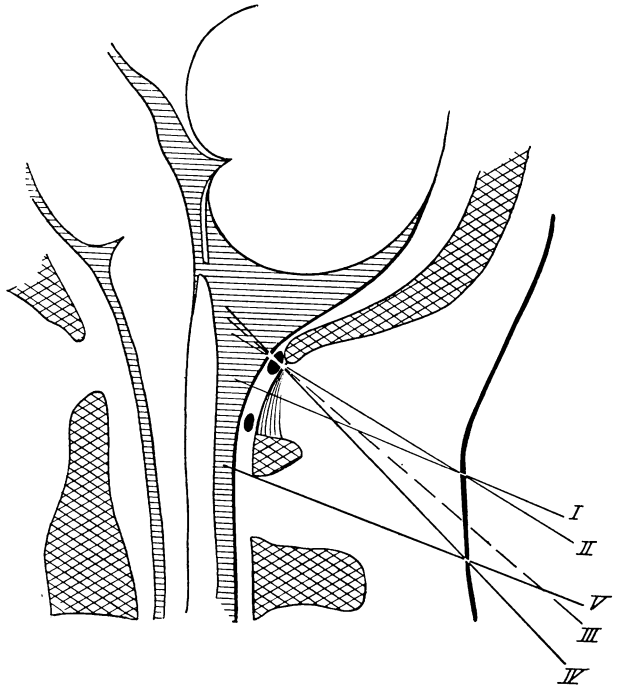


Abb. 20. Richtung der Nadel bei den verschiedenen Methoden. I. nach Ayer: „direkte" Punktion, Einstichstelle: Suboccipitalgrube. II. nach Eskuchen: „indirekte" Punktion, Einstichstelle: Mitte zwischen Occiput und Epistropheus. III. nach Kroiß und Dielmann: wie II, Einstichstelle etwas tiefer, Nadelrichtung möglichst steil. IV. nach Wartenberg: wie II, Einstichstelle unmittelbar oberhalb des Epistropheus. V. Abirren der Nadel zwischen Atlas und Epistropheus bei Punktion nach Wartenberg.

sich in solchen Fällen nicht an eine bestimmte Methode binden kann, sondern sich nach den besonderen Umständen richten muß.

Was das Instrumentarium anbetrifft, so werden allgemein mittelstarke Nadeln mit Mandrin benutzt. Nur Kulenkampff verwendet elastischere Nadeln ohne Mandrins; die Stärke beträgt, ähnlich wie bei unseren „dünnen" Nadeln, 0,7 mm. Die mandrinlose Nadel hat den Vorteil, daß man am Hervortropfen des Liquors sofort erkennt, wenn man in der Zisterne ist. Dieser Vorteil wird aber mehr wie ausgeglichen durch die Möglichkeit der Verstopfung des Lumens bzw. durch die zur Verhütung und Beseitigung notwendigen Maßnahmen. Die Nadeln müssen aus bestem Material und sie sollen nicht unnötig lang sein (am besten 8 cm lang).

Über die Frage, ob man in sitzender Haltung oder bei horizontaler Lagerung punktieren soll, ist fast von jedem Autor geschrieben worden. Es erübrigt sich, auf das Für und Wider näher einzugehen. Soweit nicht die Art der Erkrankung oder der spezielle Zweck der Z. P. eine besondere Lage des Kranken verlangen, kann man die Wahl derselben ganz dem Geschmack des Untersuchers überlassen. Mir persönlich scheint bei der Z. P. im Sitzen ein Abweichen von der Mittellinie weniger leicht möglich zu sein. Sie hat aber den Nachteil, daß bei negativem Zisternendruck der Liquor angesaugt werden muß, wenn man sich nicht des Kompressors von Benedek und v. Thurzó bedient. Manchen Patienten ist die Z. P. im Sitzen zweifellos angenehmer;

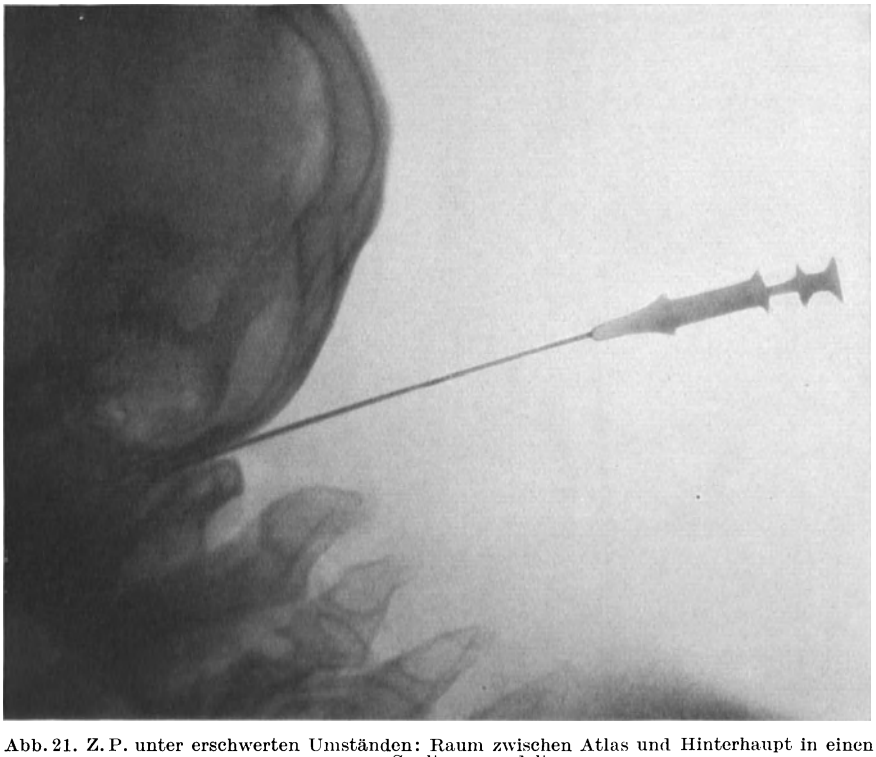


Abb. 21. Z. P. unter erschwerten Umständen: Raum zwischen Atlas und Hinterhaupt in einen engen Spalt verwandelt.

auf beide Weise punktierte Kranke gaben an, daß sie bei der Z. P. im Sitzen sich freier fühlten und weniger das Gefühl hatten, es würde irgend etwas „Besonderes" vorgenommen. Notwendig ist die sitzende Haltung natürlich bei der Z. P. zur Jodipinfüllung; andererseits ist für die Untersuchung der Druckverhältnisse beim spinalen Block die horizontale Lagerung erforderlich. Dringend ratsam ist letztere auch, wenn die Z. P. bei bestehendem Verdacht auf Tumor cerebri vorgenommen wird. Für die Beschaffenheit des Liquors ist es gleichgültig, in welcher Lage punktiert worden ist. Will man die Druckverhältnisse in der Zisterne (ob negativ oder positiv) diagnostisch verwerten, so muß natürlich im Sitzen punktiert werden.

Über die Lagerung der Kranken nach der Z. P. gehen die Vorschläge sehr auseinander. Horizontale Lagerung wird heute allgemein für unnötig, ja

für kontraindiziert erachtet. Da in der Zisterne im Sitzen in der Regel negativer Druck herrscht und infolgedessen das Duraloch in dieser Lage unter keinem Druck steht, fallen die Gründe, welche bei der L. P. wegen der Folgen der „Stichkanaldrainage" die horizontale Lagerung erforderlich erscheinen lassen, bei der Z. P. fort. Im Gegenteil, es würde durch horizontale Lagerung gerade das künstlich hervorgerufen werden, was vermieden werden soll. Steht es aber einerseits fest, daß eine Tieflagerung des Kopfes nach Z. P. unangebracht ist, so darf daraus doch noch nicht geschlossen werden, daß Vorschriften für das Verhalten nach der Z. P. gänzlich überflüssig sind. Denn darüber kann gar kein Zweifel sein, daß die Liquorentnahme durch die Z. P. ebenso wie durch die L. P. einen erheblichen Einfluß auf die Druck- und Zirkulationsverhältnisse im Liquorsystem ausübt. Ob Bewegung und selbst körperliche Arbeit eine ungünstige Wirkung auf diese Verhältnisse haben, mag zweifelhaft sein; sicher ist aber, daß Bettruhe zum mindesten nicht schaden kann. Schon allein aus dieser Überlegung heraus halte ich es für angezeigt, nach der Z. P. eine 24 stündige Bettruhe zu fordern. Und zwar mit hochgelagertem Kopf oder in sitzender Stellung.

2. Vorteile der Zisternenpunktion.

Es waren therapeutische und diagnostische Überlegungen, welche zur Ausarbeitung der Z. P. führten. Es zeigte sich aber sofort, daß diese Methode der Liquorgewinnung eine ganze Reihe von Vorzügen aufwies, welche sie in Wettbewerb mit der L. P. treten ließ. Immer wieder wird von den Untersuchern die Leichtigkeit der Ausführung der Z. P. hervorgehoben, und vor allem der Anfänger ist jedesmal mehr oder minder stark begeistert über die Eleganz der Methode. Mit der Zeit pflegt sich der erste Enthusiasmus dann zu legen und einer kritischeren Würdigung Platz zu machen. Tatsächlich ist die Z. P. technisch nicht schwieriger als die L. P. Wer über die topographischen Verhältnisse im klaren ist, wer insbesondere sich an der Leiche geübt hat und die technischen Vorschriften beachtet, für den ist die Ausführung der Z. P. eine einfache Angelegenheit. Die Punctio sicca ist bei ihr ein ganz seltenes Vorkommnis. Vor allem aber kann man fast mit Sicherheit darauf rechnen, einen Liquor ohne artefizielle Blutbeimengung zu erhalten. Sticht man wirklich einmal den Venenplexus an, so genügt ein geringes Verschieben der Nadel, und man bekommt in der Regel einwandfrei brauchbaren Liquor.

Ferner ist in Fällen, wo Konstitutionsanomalien und Erkrankungen der Wirbelsäule (Kyphose, Skoliose, Spondylitis deformans usw.) die L. P. unmöglich machen, die Liquorgewinnung mittels der Z. P. unbehindert. Desgleichen ist sie ein willkommener Ersatz, wenn starke Ödeme oder schwerer Decubitus die L. P. komplizieren würden.

Eine sehr willkommene Hilfe bedeutet die Z. P. bei solchen Erkrankungen, wo infolge von Verwachsungen und Verklebungen durch die L. P. kein oder nicht genügend viel Liquor erhalten werden kann, sei es zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken. Fast stets gelingt es in solchen Fällen, beliebig viel Liquor aus der Zisterne abzulassen oder abzusaugen. Außerdem ist es angenehm, bei häufigen Punktionen die Punktionsstelle wechseln zu können und nicht auf die Lumbalgegend allein angewiesen zu sein; bei täglich einmaliger oder gar zweimaliger Punktion gerät man sonst leicht in Schwierigkeiten.

Für die Kranken ist offenbar die Z. P. ein weniger unangenehmer Eingriff als die L. P. Mit ganz wenigen Ausnahmen gaben alle Kranken, bei denen beide Punktionen ausgeführt wurden, an, daß sie von der Z. P. weniger verspürt hätten. Man sollte annehmen, es würde ängstliche Kranke mehr aufregen, wenn in der Nähe des Kopfes punktiert wird. Diese Bedenken werden aber vielfach durch die Überlegung ausgeglichen, daß Kranken mit Kopfbeschwerden die Durchführung der Z. P. einleuchtender erscheint als die L. P. Abgesehen haben wir von der Z. P. zugunsten der L. P. in erster Linie bei Unfallneurotikern mit Kopfbeschwerden; bei ihnen entschließen wir uns aber auch zur L. P. nur, wenn sie nicht zu umgehen ist. Manchem Kranken ist die L. P. im Liegen unangenehm oder unmöglich (schwere Dyspnoe); mit der Z. P. hatten wir bei ihnen keine Schwierigkeiten. Bei empfindlichen Kranken, welche bei Einziehen der Lumbalgegend die L. P. verhinderten, ließ sich die Z. P. glatt durchführen. Selbst bei Meningitiskranken war oft die Z. P. leichter möglich als die L. P.; nur selten lagen die Verhältnisse umgekehrt. Auch bei Tetanus — wo auch noch therapeutische Gründe für die Z. P. sprechen — konnte sie regelmäßig angewandt werden. Bei der glatten Z. P. fühlt der Kranke nur beim Durchstechen der Haut einen kurzen Schmerz, den man nötigenfalls durch eine Novocainquaddel vermeiden kann. Unangenehm empfunden wird weiterhin nur, wenn man mit der Nadelspitze unvorsichtig am Occiput herumtastet. Wiederholt finden sich aber Angaben über plötzlichen Schmerz in einem Arm oder in Arm und Bein der gleichen Seite. In diesen Fällen haben die Untersucher es an der nötigen Vorsicht fehlen lassen und sind mit dem Rückenmark in Berührung gekommen. Wie schon erwähnt, ist diese Gefahr besonders dann vorhanden, wenn sich die Nadel zwischen Atlas und Epistropheus verirrt hat. Letzten Endes hängt es natürlich von der Erfahrung und Geschicklichkeit des Untersuchers ab, ob ein Eingriff dem Patienten mehr oder weniger Unannehmlichkeiten bereitet. Unter normalen Verhältnissen bedeuten beide Punktionsmethoden nur einen geringfügigen Eingriff. Liegen aber irgendwelche Komplikationen vor, so dürfte die Z. P. für den Patienten die weniger lästige Methode darstellen. Auf jeden Fall ist die glatte Z. P. einer irgendwie erschwerten L. P. vorzuziehen.

Viel wichtiger als die Einfachheit der Z. P. ist aber ihre gute Verträglichkeit, wichtig für Arzt und Patienten. Übereinstimmend sehen alle Untersucher darin einen der Hauptvorteile der Z. P. Es ist unnötig darauf hinzuweisen, daß auch der gewissenhafteste Untersucher nicht davor geschützt ist, hin und wieder einmal nach der L. P. mehr oder minder unangenehme Folgeerscheinungen beobachten zu müssen. Ich führe eine der letzten Statistiken an: Pappenheim beobachtete unter 481 Lumbalpunktionen 41mal, das ist in $8^1/_2\,\%$, schwere Erscheinungen von Meningismus. Dabei gibt Pappenheim an, daß dieser Prozentsatz noch bedeutend geringer sei als an vielen anderen Orten! Obgleich mir diese Werte — verglichen mit den eigenen Erfahrungen an jährlich über 1000 Lumbalpunktionen — auffallend hoch erscheinen, sehe ich von einer Diskussion darüber ebenso ab wie über jene der Ursachen der postpunktionellen Beschwerden. Mit Recht weist Pappenheim darauf hin, daß bei Benutzung der Doppelnadel nach Wechselmann die Häufigkeit und Stärke der Beschwerden nach L. P. ganz erheblich verringert werden und somit einer der Hauptvorteile der Z. P. sehr an Bedeutung verloren habe. Er macht

aber selbst darauf aufmerksam, daß die Benutzung der Doppelnadel gewisse technische Schwierigkeiten bietet, infolgedessen erhebliche Übung verlange und schließlich noch den Nachteil habe, keine Druckmessung zu gestatten. Der letzte Punkt ist für mich am schwerwiegendsten; denn technische Schwierigkeiten kann man durch Übung überwinden. Untragbar aber erscheint es mir, daß man auf die regelmäßige Druckmessung verzichten soll. Ich gebe zu, daß vielfach die Druckmessung so wenig exakt ausgeführt wird, daß ihre Resultate ernstlich kaum verwertbar sind. Das ist aber kein Einwand gegen die prinzipielle Forderung einer Methode.

In der Regel sieht man nach der Z. P. überhaupt keine Reaktion auftreten, die Patienten bleiben völlig beschwerdefrei. Allgemeinerscheinungen wie Kopfschmerzen stellen sich relativ selten und nur in geringer Stärke ein; schweren Meningismus mit Erbrechen, Schwindel, Nackenstarre, Ohrensausen beobachtet man fast niemals. Nonne beobachtete unter 310 Fällen nur 6 mal Kopfschmerzen und Übelkeit; die Beschwerden waren aber gering und dauerten nicht länger als einige Stunden, höchstens einen halben Tag. Jánossy verzeichnete bei 108 Punktionen nur 2mal Kopfschmerzen, Baumann bei 100 Punktionen ebenfalls 2mal. Kroiß und Dielmann sahen bei 101 Punktionen niemals Beschwerden in irgendwelcher Form. Wir beobachteten, wenn man von den Fällen mit Beschwerden nach Luftfüllung, Seruminjektion, Spülung usw. absieht, bei rund 800 Zisternenpunktionen 2mal stärkere Kopfschmerzen, gelegentlich geringe Kopfschmerzen, niemals Meningismus. Schon aus diesen Angaben ist ersichtlich, wie vorteilhaft die Z. P. der L. P. gegenüber hinsichtlich der Folgeerscheinungen abschneidet. Es kommt aber noch hinzu, daß diese guten Resultate erreicht wurden, ohne daß zum Teil irgendwelche besonderen Vorsichtsmaßregeln beobachtet wurden. So schreiben Kroiß und Dielmann: „Verhaltungsmaßregeln nach der Punktion haben wir nur insofern gegeben, als wir die Kranken aufforderten, sich nicht zu legen; ambulant Punktierte ließen wir ihrer gewohnten Beschäftigung — soweit sie nicht besonders schwere körperliche Arbeit zu leisten hatten — unverändert nachgehen". Ähnlich handelt Baumann: „Es ist das Richtigste, den Kranken überhaupt keine Verhaltungsmaßregeln zu geben, um durch diese Vernachlässigungstherapie von vornherein psychogenen Beschwerden vorzubeugen". Wird dieser Standpunkt auch nicht von allen Autoren geteilt, so stimmen sie doch darin überein, daß strenge Verhaltungsmaßregeln, wie sie bei der L. P. fast allgemein gefordert werden, bei der Z. P. überflüssig sind. Immerhin halten viele Untersucher es für wünschenswert, daß die Punktierten sich schonen oder in geeigneter Lage Bettruhe halten. Nachteile kann nach unseren Erfahrungen die Bettruhe auf keinen Fall haben; wir sind aber durchaus nicht sicher, daß wir ebenso gute Resultate zu verzeichnen hätten, wenn wir weniger vorsichtig gewesen wären. Hinzu kommt, daß wir bei einem großen Teil der Kranken außer der Punktion noch besondere diagnostische oder therapeutische Eingriffe vornahmen, welche möglichste Ruhigstellung nach der Z. P. ratsam erscheinen ließen oder direkt notwendig machten. Auch sei daran erinnert, daß Serien von 100 und 200 beschwerdefreien Punktionen noch durchaus keine Sicherheit geben, daß nun auch die nächste Punktion ohne Beschwerden verlaufen wird. Beweisend werden erst die großen Statistiken sein. Vorläufig stehe ich auf dem Standpunkt, daß Vorsicht niemals schaden kann.

Die gute Verträglichkeit der Z. P. mußte natürlich bald zur Diskussion über die Frage führen, ob die Z. P. zur ambulanten Anwendung geeignet sei. Für diejenigen Autoren, welche schon für die ambulante Durchführung der L. P. eintraten, war die Entscheidung von vornherein gegeben. Die praktischen Erfahrungen und theoretischen Überlegungen sprachen einwandfrei dafür, daß, wenn man die ambulante L. P. für zulässig hält, mit noch größerer Berechtigung die ambulante Z. P. verteidigt werden kann. Eine ganze Reihe von Autoren sieht daher den Hauptvorteil der Z. P. in der Möglichkeit ihrer ambulanten Anwendung. Diesen Standpunkt teilen auch viele Autoren, welche die ambulante L. P. nur mit Einschränkungen zulassen oder völlig ablehnen. Für die ambulante Anwendung der Z. P. treten z. B. ein: Kroiß und Dielmann, Baumann, Stahl, Memmesheimer, Schulze. Bettruhe wird angeraten von Wartenberg und Osann. Direkt abgelehnt wird die ambulante Z. P. — ebenso wie die ambulante L. P. — von mir. Curschmann, aus dessen Klinik die Stahlsche Empfehlung stammte, hat sich, nachdem an seiner Klinik 2 Todesfälle nach Z. P. vorgekommen sind, sehr zurückhaltend über die Z. P. geäußert. Es ist anzunehmen, daß er auch die Stahlsche Auffassung nicht mehr teilt. Natürlich ist die Frage der Gefährlichkeit der Z. P. grundsätzlich zu trennen von der Frage der ambulanten Anwendung. Gegen eine an sich gefährliche Methode brauchen keine Bedenken zu bestehen, sie ambulant zu benutzen. Auf etwaige Gefahren der Z. P. werden wir noch zu sprechen kommen. Im Grunde deckt sich die Frage der ambulanten Z. P. weitgehend mit der Frage der Indikationsstellung zur Z. P. Auch darüber erst späterhin Näheres. Es hängt in erster Linie von der Art des Krankenmaterials ab, ob das Bedürfnis nach einer Methode der ambulanten Liquorentnahme besteht. Bei unserem Material z. B. käme eine ambulante Z. P. überhaupt kaum in Betracht; es handelt sich fast ausschließlich um Schwerkranke in stationärer Behandlung oder um mehrtägige Beobachtungsfälle. Bei den meisten Fällen dient weiterhin die Z. P. nur als Mittel zur Durchführung besonderer diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe, deren ambulante Anwendung gar nicht in Frage kommt. Von Bedeutung ist die Möglichkeit der ambulanten Z. P. wohl nur für das Ambulatorium, und hier wieder in erster Linie für die Liquorkontrolle bei Syphilitikern. Damit wird schon der Kreis der für eine ambulante Z. P. in Betracht kommenden Fälle erheblich eingeschränkt. Da die Liquoruntersuchung stets nur ein diagnostisches Hilfsmittel darstellt, das zur Klärung oder Bestätigung der Diagnose bei besonderen Fällen herangezogen wird, bleiben nur die Fälle übrig, bei denen eine Krankenhausaufnahme an sich unnötig oder aus irgendwelchen Gründen unmöglich ist. Das wird, abgesehen von den zu kontrollierenden Luikern, immer nur ein ganz geringer Prozentsatz sein. Von diesem kommen noch alle Kranke in Abzug, bei denen die reine Liquorentnahme nicht genügt oder bei denen der Verdacht auf eine Komplikation besteht. Es bleiben also nur einige wenige Fälle übrig, bei denen die ambulante Z. P. wünschenswert wäre. Mir ist es noch stets gelungen, jeden Kranken zu punktieren, bei dem ich es für notwendig hielt. Ich halte die ambulante Z. P. für überflüssig, ganz abgesehen davon, daß niemand sich dafür verbürgen kann, daß der Kranke nicht Beschwerden oder Nachteile von der ambulanten Z. P. hat, die ihm bei der „stationären" Punktion erspart geblieben wären. — Daß die Verhältnisse bei der Liquorkontrolle der Lueskranken anders liegen, ist

zuzugeben. Die Liquorkontrolle ist notwendig (ich habe sie schon gefordert, als noch kaum ein Syphilodologe daran dachte) und sie muß möglichst leicht durchführbar sein, wenn sie regelmäßig angewendet werden soll. Hinzukommt, daß es sich um diagnostisch geklärte Fälle handelt und daß die Liquorentnahme von Lueskranken besonders gut vertragen wird. Trotzdem: ebensowenig wie ich mich selbst zu einer ambulanten Z. P. entschließen könnte, möchte ich niemandem ihre Durchführung ohne besondere Vorsichtsmaßregel empfehlen. Es wird sich ohne Schwierigkeit einrichten lassen, daß die ambulant Punktierten den Tag über in geeigneter Lagerung (Sessel, Liegestühle) unter ärztlicher Kontrolle verbleiben und erst nach etwa 6 Stunden, wenn keine Folgeerscheinungen aufgetreten und erfahrungsgemäß auch keine mehr zu erwarten sind, in ihre Wohnung zurückkehren. Auf diese Weise wäre der Vorsicht genüge geschehen und die Liquorkontrolle würde an äußeren Widerständen nicht scheitern können. Bei Sprechstundenkranken, wo eine Krankenhausaufnahme nicht in Betracht kommt, lassen sich die gleichen Vorsichtsmaßnahmen anwenden, wenn man sich nicht zur Punktion in der Wohnung des Patienten entschließt.

Wichtiger als alle äußeren Vorteile der Z. P. ist aber der Umstand, daß sie für sich allein oder in Verbindung mit der L. P. diagnostisch weiter bringen kann. Walter, Weinberg, Cimbal, Eskuchen, Kafka, Matzdorf und Loebell hatten mittels fraktionierter Untersuchung bei Lumballiquores festgestellt, daß die einzelnen Liquorportionen einen verschiedenen Zellgehalt aufweisen können. Am eingehendsten war die Frage der örtlichen Verschiedenheit in der Liquorzusammensetzung aber von Weigeldt behandelt worden. Durch Punktion des Spinalkanals an verschiedenen Stellen sowie durch gleichzeitige Punktion der Ventrikel, der Cisterna cerebello-medullaris und des Spinalkanals konnte Weigeldt feststellen, daß schon normalerweise Unterschiede in der Zusammensetzung des Liquors an den verschiedenen Stellen bestehen. Bei pathologischen Fällen fand er die Liquorbeschaffenheit abhängig von der Art und dem Sitz des pathologischen Prozesses, sowie von der Anreicherung des Lumballiquors durch Sedimentierung. Die praktische Bedeutung der Tatsache, daß der Liquor keine gleichmäßige Zusammensetzung zeigt, sondern daß er lokaldiagnostisch verwertbare örtliche Unterschiede aufweisen kann, lag klar zutage; aber erst durch die Einführung der Z. P. wurde es möglich, sie ohne Gefahr und ohne besondere Schwierigkeit auszunutzen. Die Z. P. gestattet es, aus unmittelbarer Nähe des Gehirns — weiteres darüber unten — Liquor zu erhalten und ihn mit dem durch L. P. gewonnenen Liquor zu vergleichen. Der Unterschied in der Art und Stärke der pathologischen Veränderungen von zisternalem und lumbalem Liquor kann wertvolle lokaldiagnostische Schlüsse erlauben. Unter Umständen kann sogar dem negativen Befund der einen Punktionsstelle ein positiver der anderen gegenüberstehen oder ein diagnostisch nicht auswertbarer Lumballiquor kann in einem deutlicher veränderten Zisternenliquor eine wichtige Ergänzung finden.

Außer über die Zusammensetzung des Liquors vermag die Z. P. ferner Aufklärung über Druck- und Zirkulationsverhältnisse des Liquors zu geben. Dadurch sind nicht nur diagnostische Anhaltspunkte zu gewinnen, sondern vor allem auch physiologische Fragen zu klären oder experimentell zu behandeln.

Weiterhin ist die Z. P. besonders geeignet zur Lufteinblasung zum Zwecke der Encephalographie, und sie ist schließlich unentbehrlich zur Jodipinfüllung zum Zwecke der Myelographie.

Ebenso vielseitig wie die diagnostische ist aber auch die therapeutische Verwendbarkeit der Z. P. Sie kann hier in jedem Fall für die L. P. eintreten und ist überdies auch dann anwendbar, wenn aus den oben angeführten Gründen die Durchführung der L. P. nicht möglich ist. Sie läßt also die therapeutische Liquorentnahme ebenso zu wie die Injektion von Medikamenten und Seren. Für diese besteht dabei noch der Vorteil, daß man sie durch die zisternale Injektion in der Nähe der Medulla und des Gehirns zu bringen vermag. Das kann unter Umständen wegen der Lokalisation des Krankheitsprozesses oder wegen des Angriffspunktes des Medikaments (Coffein, Lobelin) besonders wichtig sein. Schließlich erlaubt die Z. P. in Verbindung mit der L. P. oder der Ventrikelpunktion die ausgiebige Spülung der Liquorräume.

Auf die spezielle Anwendung der diagnostischen und therapeutischen Methoden der Z. P. wird später eingegangen werden.

3. Nachteile der Zisternenpunktion.

Die angeführten Vorzüge der Z. P. sind so mannigfaltig, daß bei einer Entscheidung zwischen L. P. und Z. P. kein Zweifel über das Resultat erwartet werden dürfte. Es wäre ja auch widersinnig, an einer alten Methode festhalten zu wollen, wenn sich eine neue bessere gefunden hat. Vorausgesetzt, daß sie nicht schwieriger und vor allem nicht gefährlicher ist. Nun ist die Z. P. zweifellos eine technisch einfache Methode; sie bereitet dem Patienten weder augenblicklich noch nachträglich besondere Beschwerden, im Gegenteil, sie ist weniger unangenehm als die L. P. und ihre bessere Verträglichkeit wird allgemein hervorgehoben. Wie steht es aber mit den Komplikationen und Gefahren? Die Ansichten über diesen Punkt gehen weit auseinander. Hier nur ein paar Stimmen: Wartenberg: „— daß die Z. P. ein dunkles Arbeiten in der Nähe lebenswichtiger Zentren darstellt, und daß jeder Mißgriff dabei lebensgefährlich werden kann." Pfister: „Das Vorkommnis zeigt, daß durch die Nähe der lebenswichtigen Zentren die Z. P. doch einen erheblich gefährlicheren Eingriff bedeutet als die L. P." Blum: „Denn es darf nicht verschwiegen werden, daß die Z. P. wegen der Nähe der lebenswichtigen Zentren große Gefahren mit sich bringt, wenn man nicht kunstgerecht und behutsam vorgeht." Kroiß und Dielmann: „Es ist selbstverständlich, daß eine Schädigung lebenswichtiger Organe an sich leichter möglich ist, als bei der L. P." Die gleichen Autoren schreiben aber auch: „Die Gefahren der Z. P. scheinen uns im allgemeinen überschätzt zu werden." Und Baumann meint: „— daß die Z. P. eine ebenso leichte, dabei ungefährlichere Methode als die L. P. ist." Noch optimistischer ist Hartwich: „— daß bei Einhalten der gegebenen Vorschriften nicht die geringste Gefahr besteht. Die von Eskuchen angegebenen Gefahren subjektiver Natur, die nicht weiter erörtert werden, kann ich nicht bestätigen."

Bei der Beurteilung der Gefährlichkeit einer Punktionsmethode sind drei Faktoren zu beachten: 1. Befinden sich im Bereich der Punktion Organe, deren Verletzung möglich und gefährlich ist? 2. Ist die mögliche Verletzung dieser Organe abhängig von der Technik und Vorsicht des Untersuchers? 3. Besteht

die Gefahr der Verletzung nur bei Vorliegen anormaler oder pathologischer Verhältnisse? Ein Blick auf die Topographie der Cisterna cerebello-medullaris lehrt uns, daß der Boden der Zisterne vom unteren Teil des Bulbus und vom oberen Cervicalmark gebildet wird; sie liegen der Punktionsstelle gegenüber. Je nach der Wahl der Einstichstelle und der Richtung der Nadel kann diese, wenn man sie den Zisternenraum passieren läßt, in die Medulla oder das Rückenmark eindringen. Dabei sei vorerst davon abgesehen, ob eine solche Verletzung lebensgefährliche Zentren treffen kann. Die Tatsache, daß mittels der Z. P. an regelrechter Stelle eine Verletzung von Medulla und Rückenmark in jedem Falle durchführbar ist, steht fest. Bei der L. P. liegen die Verhältnisse dagegen sehr viel anders. Die üblichen Punktionsstellen liegen in einer Höhe, wo die Nadel nur mehr die Filamente der Cauda equina treffen kann. Es ist sehr schwierig, die vor der Nadel ausweichenden Filamente zu treffen. Hinzukommt aber, daß ein solches Anspießen im schlimmsten Fall eine mehr oder minder starke Störung verursachen, niemals aber das Leben bedrohen kann. Daß dieses bei der Z. P. möglich ist, haben leider schon verschiedene Unglücksfälle bewiesen. — Man müßte eine Punktionsmethode ohne weiteres ablehnen, wenn sie an sich in jedem Fall eine Gefährdung des Kranken bedeutete. Durchaus anders zu beurteilen ist sie aber, wenn richtige und vorsichtige Technik die an sich bestehenden Gefahren vermeidbar machen. Das trifft für die Z. P. zu. Man kann mit vollem Recht sagen: Bei Benutzung der richtigen Technik und bei Beobachtung der vorgeschriebenen Vorsichtsmaßregeln ist die Z. P. eine ungefährliche Methode. Gefährlich wird sie nur in der Hand des ungeschickten und unvorsichtigen Untersuchers. Die Gefahren sind demnach nicht objektiver, sondern subjektiver Natur. — Eine Einschränkung ist allerdings nötig: es gibt Anomalien und Krankheitszustände, bei denen die Z. P. auch in der Hand des geübten und vorsichtigen Untersuchers gefährlich werden kann. Soweit es sich um Zustände handelt, deren Gefährlichkeit bekannt ist, werden sie durch die Kontraindikation von der Z. P. ausgeschlossen. Es bleiben dann nur noch jene seltenen Fälle, bei denen auch der gewissenhafteste Untersucher Schaden anrichten kann, da kein Mahnungszeichen vorhanden ist. Für diese seltenen Fälle bedeutet die Z. P. tatsächlich eine gefährliche Methode. Hier muß sie gegenüber der L. P. zurücktreten, falls überhaupt eine Punktion statthaft ist.

Die größte Gefahr bei der Z. P. besteht darin, daß die Nadel zu weit vorgeschoben wird und die der Einstichstelle gegenüberliegenden Teile der Medulla und des Rückenmarks verletzt. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß diese Gefahr bei der „direkten" Punktion nach Ayer erheblich größer ist als bei meiner Methode, welche eine sichere Orientierung in der Tiefe gestattet. Bei ihr kann es nur dann zu einer Verletzung kommen, wenn die vorgeschriebenen Vorsichtsmaßregeln gröblich außer acht gelassen werden. Wir haben niemals einen derartigen Zwischenfall erlebt. Ich möchte hier gleich erklären, daß mir und meinen Mitarbeitern überhaupt nur der eine noch zu erwähnende Fall (Anstich eines Gefäßes bei Hirntumor) vorgekommen ist; irrtümlicherweise wird mir nämlich ein Todesfall nach L. P. zugeschrieben, über den ich nur berichtet habe. Welche direkten und indirekten Schädigungen möglich sind, ersieht man am besten aus einer Aufstellung der bisher mitgeteilten Zwischenfälle.

Pfister beschreibt einen Fall, bei dem am Ende der Punktion die Atmung aussetzte, die Pupillen sich erweiterten, Cyanose eintrat und der Puls kaum fühlbar war; nach Sauerstoffinhalation gelang es, das Leben des Patienten zu erhalten (es war nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob ein Rückenmarkstumor vorlag). In 2 Fällen von Ayer kam es ebenfalls zu Atemstillstand für wenige Minuten; es handelte sich dabei um Patienten mit Rückenmarkstumoren, so daß eine Ferndruckwirkung, wie sie ja auch bei der L. P. unterhalb eines Tumores vorkommen kann, möglich war. Stahl beobachtete in einem Fall Erbrechen, Nystagmus, rechtsseitige Facialislähmung bei linksseitiger Facialisreizung; die Nadel war nach links abgewichen, kein tödlicher Ausgang. Curschmann teilt 2 Todesfälle aus seiner Klinik mit: in dem einen Fall (epidemische Meningitis im subakuten hydrocephalen Stadium) trat wenige Stunden nach der 2. Z. P. der Exitus ein; die Obduktion ergab eine große örtliche Blutung durch Verletzung eines Gefäßes im Bereich des durch schwartige Verwachsungen fixierten Teils des verlängerten Marks. Über den anderen Fall wird Näheres nicht berichtet. Rauschke erlebte einen Todesfall: Eine Hirncyste hatte die Arteria vertebralis so verdrängt, daß sie nach hinten in das Punktionsgebiet zu liegen kam und anpunktiert wurde, wodurch eine tödliche Blutung entstand. Nonne hatte einen Todesfall innerhalb von 5 Minuten bei einem 79jährigen arteriosklerotischen Mann durch Anstechen der erweiterten und geschlängelten Arteria cerebelli posterior inferior. Infolge der starken Arteriosklerose war eine weitgehende Schlängelung und Verlagerung des Gefäßes eingetreten, so daß es der Nadel den Weg verlegte und sich dann infolge der verlorenen Wandelastizität um die Einstichöffnung nicht schließen konnte; die Folge war Exitus durch Bluttamponade der Zisterne. Über einen besonders genau beobachteten Fall berichtet Reuter: Es handelte sich um einen 14jährigen Knaben mit prämaturer Nahtsynostose im Bereich der Pfeilnaht und teilweise auch der Lambdanaht sowie einen chronischen Hydrocephalus mit ausgesprochenen Erscheinungen gesteigerten Hirndrucks. Bei der Z. P. war zuerst Liquor unter erhöhtem Druck (290 mm Wasser) gekommen; dann versiegte der Liquor und nach wiederholtem Einstich kam Blut. Puls irregulär, zunehmende Cyanose, Exitus etwa 30 Minuten nach der ersten Punktion. Bei der Obduktion fand sich im 4. Ventrikel eine mäßige Menge geronnenen Blutes. Nach Wegspülen des letzteren gewahrte man am Boden des 4. Ventrikels links und rechts von der Eminentia medialis in den Foveae inferiores unterhalb der Striae medullares vier kleine Blutungen. Links unten ließ sich von einer dieser Blutungen ein feiner Stichkanal bis in die Medulla oblongata verfolgen. Reuter nimmt an, daß durch den gesteigerten Hirndruck die Zisterne teilweise komprimiert war; durch die Z. P. wurde die Zisterne vollständig entleert und es kam zum Zisternenblock (Zange und Kindler). „Das Präparat zeigt deutlich, daß mit der Spitze der Punktionsnadel mehrmals eingestochen wurde. Die Spitze der Nadel drang in das Gewebe der Medulla oblongata ein, führte zur vorübergehenden Störung des Atemzentrums, der Tod selbst ist aber erst durch die in die vierte Kammer erfolgte Blutung eingetreten". Jánossy erlebte einen Fall von tödlicher Blutung bei der Punktion eines 14jährigen moribunden Knaben. Da im Punktionsgebiet bei der Sektion keine Gefäßverletzung nachweisbar war, die Punktionsnadel also offenbar kein Gefäß verletzt hatte, faßt Jánossy den Tod als durch Fernblutung nach zu rascher Entlastung hervor-

gerufen auf. Schönthal macht folgende kurze Bemerkung: „Herzstillstand durch Shockwirkung nach Z. P. bei Pneumokokkenmeningitis (Säugling 6 Monate alt)". Metzger hatte folgenden Zwischenfall bei Z. P.: rechtsseitige Ptose, Blicklähmung nach links, Nystagmus, Doppelbilder; innerhalb einer halben Stunde Rückgang der Erscheinungen bis auf den Nystagmus. Levinson, Greengard und Lifvendahl beobachteten in einem Fall (unter 100 Zisternenpunktionen) „Atemstillstand". Simons sah nach einer Z. P. noch nach 5 Wochen Geschmacksstörungen und Sensibilitätsstörungen im Bereich des 2. Cervicalsegmentes. Bescht teilt mit, daß mehrere der Patienten, die er nach der Wartenbergschen Methode punktierte und bei denen er sich mit der Nadelspitze zwischen Atlas und Epistropheus verirrte, einen blitzartig zuckenden Schmerz im Arm und Bein der gleichen Seite kurz nach dem Durchstechen der Dura angaben. Ich berichtete bereits über einen Zwischenfall bei einem Kleinhirnbrückenwinkeltumor mit cerebralem Block (Kommunikationsunterbrechung oberhalb der Zisterne): Bei der Z. P., die bereits zweimal ohne jede Nebenerscheinung durchgeführt worden war, schoß reines Blut in das zisternale und kurz danach auch in das lumbale Manometer; Patient wurde bewußtlos, kam aber, wohl infolge der Absperrung nach oben, mit dem Leben davon. Ähnlich wie in Nonnes Fall muß eine verlagerte Arterie angestochen worden sein. Ferner wurde mir von einem Fall von Hirnödem nach Schädeltrauma berichtet, bei dem unmittelbar nach der Z. P. der Tod durch Einklemmen der Medulla eingetreten war. Sodann hörte ich von einem weiteren Todesfall nach Z. P. infolge schwerer Blutung durch Anstechen eines Gefäßes und von mehreren Zwischenfällen, bei denen die Punktierten aber mit dem Leben davon kamen. F. G. Ebaugh berichtet über 2 Fälle, in denen spinale Venen angestochen wurden; in dem einen Fall kam es nur zu einer kleinen Blutung, im zweiten aber umgab die Hämorrhagie, wie die Sektion zeigte, die ganze Medulla. Fall von H. Steindl siehe am Schluß der Arbeit.

Die Übersicht[1] ergibt, daß drei Arten von Schädigungen bei der Z. P. vorkommen können: 1. Verletzung der Medulla oblongata bzw. des Cervicalmarks, 2. Anstechen eines Blutgefäßes, 3. Hirnabdrängen des Kleinhirns und der Medulla oblongata gegen das Foramen magnum („Zisternenblock"). Die direkte Verletzung der Medulla ist in der Regel nur möglich, wenn eine Unvorsichtigkeit begangen wird. In dem Fall Pfisters hatte der Arzt, nachdem in 6 cm Tiefe noch kein Liquor gekommen war, die Nadel noch weiter vorgeschoben. Ähnlich wird der Vorgang bei den übrigen Fällen gewesen sein. Weniger schwer ist die Schuld des Untersuchers, wenn durch krankhafte Verlagerung die topographischen Verhältnisse erheblich geändert worden sind. Dieser Fall lag bei dem Reuterschen Kranken vor. Immerhin ist auch hier eine wichtige Vorsichtsmaßregel grob verletzt worden: Nachdem der Liquor versiegte, wurde wiederholt und tief im Dunkeln herumgestochen. Als unglückliche Zufälle, gegen welche auch die beste Technik machtlos ist, sind jene Fälle anzusehen, bei denen es aus irgendwelchen Gründen (Arteriosklerose,

[1] Anm. b. d. Korrektur: Von Dielmann erscheint demnächst im „Nervenarzt" eine Zusammenstellung der bisher beobachteten Zwischenfälle. Herr Dr. Dielmann, der mir liebenswürdigerweise Einsicht in sein Manuskript gab, berichtet über einen eigenen Fall, bei dem es durch eine jähe Kopfbewegung einer Patientin im Moment des Eindringens der Nadel in der Zisterne zu einer Schädigung des verlängerten Marks kam.

meningitische Verwachsungen, Hirntumor) zu Gefäßveränderungen oder Gefäßverlegungen gekommen ist (Fälle Nonne, Curschmann, Eskuchen). Eine andere Frage aber ist, ob bei solchen Fällen, in denen auch die einwandfreieste Technik machtlos ist, die Z. P. nicht überhaupt als kontraindiziert angesehen werden soll; darüber später Näheres. Es folgen endlich jene Fälle mit intrakranieller Drucksteigerung (Hydrocephalus, Hirnödem, Tumor, Meningitis), bei denen die zisternale Liquorentnahme ein Herabdrängen vou Kleinhirn und Medulla oblongata in das Foramen magnum bewirkte (Zisternenblock). Dabei kam es dann entweder zu einer Einklemmung der Medulla ohne Verletzung durch die Nadel oder durch die Nadel wurde die Medulla oblongata (Reuter) bzw. ein Blutgefäß (Curschmann) angestochen. Für diese Fälle ist ebenfalls die Frage der Kontraindikation zu erörtern; sie liegt hier aber erheblich schwieriger. Während man für jene Fälle, in denen eine Gefäßveränderung oder -verlegung zu befürchten ist, die Z. P. unbedingt ablehnen wird, ist das bei Erkrankungen mit intrakranieller Drucksteigerung durchaus nicht ohne weiteres zu fordern. Einmal ist es möglich, durch Vorsichtsmaßregeln die Gefahr eines Zwischenfalles herabzumindern: Durch die Lagerung des Kranken (liegend), die Geschwindigkeit der Liquorentnahme, die Druckkontrolle, die Bemessung des zu entnehmenden Liquors ist der Untersucher in der Lage, das Gefahrenmoment bei intrakranieller Drucksteigerung zu verringern. Es gelten hier dieselben Vorschriften wie bei der Vornahme der L. P. in gleichen Fällen. Letztere ist nur insofern von Vorteil, als bei ihr die Verletzung durch die Nadel ausgeschlossen ist. Diese ist aber nicht — oder doch höchstwahrscheinlich nicht — durch das Herabdrängen von Kleinhirn und Medulla an sich bedingt, in der Weise, daß die Organe sich an der Nadel aufspießen, sondern erst das aktive Vorgehen des Untersuchers führt zu den Verletzungen. Durch entsprechende Vorsicht, d. h. durch sofortiges Abbrechen der Z. P. wäre also eine direkte Stichverletzung zu verhindern. Meines Erachtens sind also diese Zwischenfälle bei der Entscheidung der Frage L. P. oder Z. P. nicht zuungunsten der Z. P. zu verwerten.

Wollte man grundsätzlich bei intrakranieller Drucksteigerung die Z. P. ablehnen, so würde man ihre Anwendung außerordentlich einengen. Das gleiche würde aber auch für die L. P. gelten. Es bliebe dann als relativ ungefährliche Methode nur die Ventrikelpunktion oder — mit allerlei Einschränkungen — die Orbitalpunktion. Nun hat sich aber herausgestellt, daß gerade die Z. P. bei intrakranieller Drucksteigerung nicht nur nicht gefährlicher als die L. P., sondern daß sie sogar ungefährlicher als diese ist. Es gilt das sowohl für die Fälle von Hydrocephalus und Hirnödem wie für die Hirntumoren. Verschiedenen Untersuchern fiel von Anfang an auf, daß bei Liquorkongestion aus allgemeinen oder lokalen Ursachen die zisternale Liquorentnahme sich wirksamer als die lumbale zeigte. Dieser bessere Erfolg war nur zum Teil darauf zurückzuführen, daß die zisternale Liquorentnahme ausgiebiger gestaltet werden konnte. Es mußte noch ein anderer Umstand eine Rolle spielen. Schon Wartenberg hatte vermutet, daß „es vielleicht doch möglich sei, mittels der Z. P. selbst bei gesteigertem Hirndruck Liquor aus den Ventrikeln zu holen und so dem gefahrbringenden Überwiegen des Ventrikeldrucks über den Lumbaldruck entgegenzuarbeiten". Kroiß und Dielmann haben dann Versuche angestellt, welche diese Vermutung bestätigen. Sie punktierten wenige Minuten

nach dem Tode in horizontaler Seitenlage einen Seitenventrikel, entnahmen 3—4 cm Liquor, lösten in ihm Farbstoff auf und ließen ihn ganz vorsichtig (ohne die Lage der Leiche und der Punktionsnadel irgendwie zu verändern) wieder in den Ventrikel ein. Bei der sofort angestellten Z. P. (in unveränderter Lage) fand sich schon in den ersten 2—3 cm gefärbter Liquor; nachdem etwas über 20 ccm gefärbten Liquors abgeträufelt waren, erschien plötzlich wieder vollkommen klarer Liquor. Sie folgern daraus: Man erhält also bei der Z. P. zunächst „Ventrikelliquor und dann erst den Liquor aus den übrigen Räumen". Für die Richtigkeit dieser Auffassung ist auch die Beobachtung zu verwerten, daß bei der zisternalen Lufteinblasung sich zuerst die Ventrikel füllen und die basalen Zisternen sowie die cerebralen Subarachnoidalräume nachfolgen, während bei der lumbalen Lufteinblasung die Ventrikelfüllung gleichzeitig mit jener der übrigen Liquorräume, wenn nicht sogar später als diese erfolgt. Ebenso fand Sgalitzer, daß bei lumbaler Injektion von aufsteigendem Jodöl sich hauptsächlich die Zisterne, nicht aber die Ventrikel füllen. Dieser Umstand, daß man bei der Z. P. in erster Linie oder doch zunächst Ventrikelliquor erhält, macht es erklärlich, daß bei bestehender Liquorkongestion die Z. P. therapeutisch wirksamer ist als die L. P., daß vor allem auch unangenehme Zwischenfälle weniger leicht zu erwarten sind und tatsächlich viel seltener vorkommen. Anfangs hatten sowohl Ayer wie ich selbst (Reuter irrt absolut, wenn er schreibt, ich hätte die Z. P. „bei Hirnödem, nach Schädeltrauma und bei Tumoren der hinteren Schädelhöhle empfohlen") die Z. P. für kontraindiziert bei Tumor cerebri gehalten, besonders bei Tumoren der hinteren Schädelgrube, weil wir auf Grund falscher theoretischer Überlegungen bei der zisternalen Liquorentnahme die Gefahr des Zisternenblocks für besonders groß hielten. Bereits Nonne konnte aber darauf hinweisen, daß er bei 13 Fällen von Tumor cerebri und cerebelli keinerlei schädliche Folgen sah; er lehnte deshalb unsere Kontraindikation ab. Auch Jánossy sah keine Komplikationen, rät aber doch, bei unbekanntem Sitz der Geschwulst vorsichtig zu sein. Inzwischen konnte auch ich mich an zahlreichen Fällen überzeugen, daß die Z. P. bei Hirntumor unzweifelhaft gefahrloser ist als die L. P. Wir haben niemals irgendwelche Zwischenfälle erlebt, auch nicht bei Tumoren der hinteren Schädelgrube. Selbstverständlich ist die Z. P. bei Hirntumor kein harmloser Eingriff, und man hat alle Vorsichtsmaßregeln zu beachten.

Zange und Kindler gehen ausführlich auf die Entstehung des „Zisternenblocks" ein. Sobald sich innerhalb der gesamten Hirnmasse einzelne Hirnteile infolge Geschwulstbildung oder Ödems gegeneinander verschieben, die Liquorverbindungswege zwischen Ventrikeln und Subarachnoidalraum dadurch oder durch entzündliche Verklebungen usw. ganz oder auch nur teilweise verlegt werden und sich ein Mißverhältnis zwischen Liquorresorption aus dem Subarachnoidalraum und Liquorergänzung von den Ventrikeln her einstellt, kann sich ein Zisternenblock ausbilden. Ein bereits spontan im Werden begriffener Zisternenblock kann dann bei rascher und reichlicher Liquorentnahme plötzlich vollständig gemacht werden und den Tod des Kranken durch Atemlähmung schon während der Punktion zur Folge haben. Aber auch wenn noch kein Block im Werden war, auch keiner durch die Punktion unmittelbar erzeugt und nur sehr wenig Liquor entnommen wurde, kann doch dadurch eine nachträgliche und allmähliche Blockentwicklung angeregt werden. Nach der

Liquorentziehung, auch nur geringfügiger, können Verschiebungen von Hirnteilen gegeneinander und damit Verlegungen der Ventrikel-Subarachnoidalraum-Verbindungswege folgen, und mögen diese anfangs auch nur beschränkt sein, so können sie doch hinreichen, um jenes Mißverhältnis in der spinalen Liquorergänzung zunächst anzubahnen und dann immer stärker werden zu lassen. So verstehen sich ohne weiteres die gelegentlich bei Hirngeschwülsten einige Tage nach der Punktion plötzlich und unerwartet noch eintretenden Todesfälle. Falls also die Voraussetzungen für die Entwicklung eines Zisternenblocks gegeben sind, ist auch bei der Z. P. größte Vorsicht am Platze. Die Punktion soll im Liegen erfolgen, der Liquor darf nur langsam und in geringer Menge unter sorgfältiger Druckkontrolle entnommen werden, die abgelassene Liquormenge ist durch die gleiche oder sogar eine größere Menge von Ersatzflüssigkeit (NaCl-Lösung od. dgl.) auszugleichen. Ist auch die Gefahr der Entwicklung eines Zisternenblocks in erster Linie bei Hirntumor gegeben, so können doch auch die verschiedensten anderen Prozesse ihn begünstigen: Hydrocephalus, Hirnödem, die verschiedenen Formen der Meningitis, Commotio cerebri usw. Kindler betont aber mit Recht, daß die tatsächlichen Gefahren der Z. P. nicht sehr groß sind, wenn keine technischen Fehler gemacht und alle Vorsichtsmaßregeln beobachtet, vor allem die Zisternenblockzeichen sorgfältig berücksichtigt werden.

Auf Grund der Beobachtungen bei dem erwähnten Todesfall lehnt Curschmann die Z. P. bei subakuter eitriger Meningitis ab. Durch die fixierenden Verwachsungen sei in seinem Fall dem betreffenden Hirnteil die normalerweise vorhandene und praktisch wichtige Möglichkeit für Arterien und Venen, der Punktionsnadel auszuweichen, genommen worden. Hierdurch wurde dann die Verletzung eines größeren Gefäßes möglich. Diese Überlegungen wären also auch auf alle sonstigen Fälle, bei denen es zu Verwachsungen und Verklebungen kommen kann, auszudehnen. Schließt man ferner auf Grund des Nonneschen Falles auch noch alle Fälle mit schwerer Arteriosklerose aus, so gelangt man zu einer ähnlichen Schlußfolgerung wie Memmesheimer: „Sicherlich sind kontraindiziert Fälle mit schwerer Arteriosklerose, Hydrocephalus, subakuter eitriger Meningitis, sowie solche mit Verdacht auf Adhäsionen in der Cisterna magna, mit Papillenödem und Stauungspapille". Memmesheimer ist Syphilidologe und tritt warm für die Z. P. ein — bei den Syphilitikern. Man ersieht hieraus zweierlei (worauf S. 269 schon hingewiesen wurde): 1. ist es unmöglich, die Indikations- und Kontraindikationsstellung für die Z. P. vom Gesichtspunkt einer Spezialdisziplin aus aufzustellen; 2. die Statistiken über die Z. P. enthalten ein ganz verschiedenartiges Krankenmaterial und sind ebensowenig miteinander zu vergleichen wie die Schlußfolgerungen der Autoren. Bei vielen der von Memmesheimer genannten Krankheiten ist gerade die Z. P. für den Neurologen und Internisten von großem Wert. Es ist also zwecklos, alle Erkrankungen, bei denen einmal Zwischenfälle vorgekommen sind oder vorkommen könnten, von der Z. P. auszuschließen. Viel aussichtsreicher ist es, die Z. P. technisch so zu gestalten und alle Vorsichtsmaßregeln dahin zu treffen, daß eine Gefährdung des Kranken unmöglich gemacht bzw. sie auf den geringsten Grad reduziert wird.

Die von Becht erwähnten Sensationen in Armen und Beinen sind durch oberflächlichere Irritation des Zentralnervensystems bedingt. Auch Kroiß

und Dielmann teilen solche eigenartigen Sensationen mit. Ich nehme an, daß bei ihnen in gleicher Weise, wie Bescht das schildert, die Nadel sich zwischen Atlas und Epistropheus verirrt hatte. Es ist selbstverständlich, daß dergleichen Zwischenfälle nicht vorkommen dürfen; sie sind nicht nur eine Unannehmlichkeit für den Kranken, sie bedeuten ein ernstes Warnungszeichen, daß die angewandte Punktionsmethode nicht einwandfrei ist. Wenn einerseits ein Eindringen der Nadel in die Medulla oblongata vollkommen symptomlos verlaufen kann (Peiper, Memmesheimer), so kann es andererseits in nur millimeterweiter Entfernung den Tod bringen. Ein Anstechen des Kleinhirns kommt bei normalen Lageverhältnissen nicht in Frage. Es ist bedeutungslos, wenn dabei kein größeres Gefäß verletzt wird.

Stets sollten bei Vornahme der Z. P., zumal wenn noch besondere Eingriffe damit verbunden werden, die Hilfsmittel zur Hand sein, welche man bei einem Zwischenfall braucht: Campher, Coffein, Lobelin (dieses zur eventuellen zisternalen Injektion), physiologische NaCl-Lösung usw.

IV. Ergebnisse der Zisternenpunktion.

1. Physiologische Ergebnisse.

Mit Hilfe der Z. P. wurde es möglich, eine Reihe von bisher nur theoretisch fundierten oder an Leichen festgestellten physiologischen Verhältnissen am Lebenden zu kontrollieren und wichtige experimentelle Untersuchungen durchzuführen. Insbesondere konnten die Liquormechanik und die Liquorzusammensetzung eingehend studiert werden. Das Bestehen eines negativen Druckes in der Zisterne bei aufrechter Haltung, wie er auf Grund von theoretischen Überlegungen und von Modell- und Leichenstudien (Grashey, Propping, Becher usw.) angenommen war, konnte ich zum ersten Male am Lebenden nachweisen. Auf Grund meiner ersten Untersuchungen nahm ich an, daß beim Gesunden in aufrechter Haltung der zisternale Druck stets negativ ist. Weitere Erfahrungen ließen mich an der Gesetzmäßigkeit dieses Verhaltens zweifeln, da sich auch bei anscheinend gesunden Menschen ein positiver Druck finden konnte. Bisher sind die Druckverhältnisse in der Zisterne noch nicht genügend geklärt, um etwas Endgültiges sagen zu können. Die meisten Untersucher begnügen sich damit, zu beobachten, ob der Liquor spontan hervortropft oder nicht, und danach einen positiven oder negativen Zisternendruck anzunehmen. Für exakte Untersuchungen muß man sich natürlich eines Manometers bedienen, wie es vorn angegeben ist. Meine eigenen Ergebnisse sind folgende: der Anfangsdruck wurde gemessen bei leicht nach vorn gebeugtem Kopf, er bewegte sich zwischen -1 bis -150 mm Wasser. Am häufigsten fanden sich Werte zwischen -40 bis -70 mm. Es wurde dann das Verhalten des Druckes bei extremer Vorwärts- und extremer Rückwärtsbeugung des Kopfes gemessen. Dabei ergab sich ein ganz regelmäßiges Verhalten des Druckes, das im Widerspruch stand zu dem erwarteten Resultat: beim Vorwärtsbeugen sank der negative Druck noch stärker ab (im extremsten Fall von -160 auf -310 mm) oder er blieb fast unverändert (z. B. -80 zu -75 mm) oder er wurde weniger stark negativ (z. B. -50 zu -32 mm) oder endlich es erfolgte ein Ausgleich auf den Nullpunkt (z. B. -90 zu ± 0 mm). In keinem Fall wurde der primär negative

Druck beim Vorwärtsbeugen positiv. Ganz gleichmäßig war auch das Verhalten beim Rückwärtsneigen des Kopfes: regelmäßig erfolgte eine Druckzunahme. Nur vereinzelt blieb der Druck noch weiterhin negativ (z. B. von — 80 auf — 50 mm), meist wurde er positiv (z. B. von — 20 auf + 35 mm). Eine Erklärung für dieses Verhalten wäre folgende: Beim Vorwärtsbeugen wird die Zisterne gedehnt: dadurch Vergrößerung des Raumes und Druckabfall; beim Rückwärtsbeugen wird die Zisterne komprimiert: daher Druckanstieg. In allen Fällen mit primär negativem Fruck erfolgte beim Queckenstedtschen Versuch ein ausgesprochener Druckanstieg. Der primär positive Druck zeigte die verschiedensten Werte zwischen + 1 bis + 350 mm Wasser (letzteres bei einem Hirntumor). Das Verhalten bei Kopfbewegungen zeigte keine Regelmäßigkeit; bald war der Druckanstieg beim Vorwärtsbeugen stärker, bald beim Rückwärtsbeugen (+ 33, nach vorn 130, nach hinten 62 mm, oder aber + 25, nach vorn 40, nach hinten 65 mm).

Von anderer Seite liegen genauere Untersuchungen über die Druckverhältnisse bei aufrechter Haltung kaum vor, insbesondere gar keine über das Verhalten des negativen Druckes. Hartwich gibt nur an, daß er bei Krankheitsfällen im Sitzen positiven Druck fand. v. Sarbó stellte bei 75 organischen Erkrankungen 40mal einen positiven Liquordruck fest und kommt zu dem Schluß, daß derselbe als Zeichen organischer Erkrankungen angesehen werden darf. Kroiß und Dielmann untersuchten nur 32 Kranke im Sitzen. Bei 8 Epileptikern war der Druck stets positiv, bei den übrigen Kranken (meist Schizophrene) waren die Befunde wechselnd. Es erscheint ihnen vorerst noch als zu weitgehend, aus einem positiven Druck auf eine organische Erkrankung zu schließen; eine gewisse Wahrscheinlichkeit lassen sie aber gelten. Auf Grund meiner Erfahrungen bei einigen Hundert Punktionen im Sitzen komme ich zu dem Schluß, daß man vorerst die Druckverhältnisse im Sitzen differentialdiagnostisch nur mit großer Vorsicht verwerten kann. Wohl gibt es eine Reihe von Erkrankungen, bei denen der Druck fast regelmäßig positiv ist (Meningitis, Encephalitis); bei den meisten Leiden aber war das Verhalten durchaus nicht gesetzmäßig. So konnte insbesondere bei den luischen Erkrankungen des Zentralnervensystems der Zisternendruck bald negativ, bald positiv sein. Auf keinen Fall also schließt ein negativer Druck eine organische Erkrankung aus. Ob beim völlig gesunden Menschen der Zisternendruck im Sitzen stets negativ ist, wage ich nicht zu entscheiden. Im ganzen habe ich den Eindruck, daß es tatsächlich zutrifft, und daß bei den Fällen mit positivem Druck doch irgendeine Störung vorliegt.

Erheblich einfacher als im Sitzen sind die Druckverhältnisse im Liegen. Weigeldt hatte durch vergleichende Messungen nachgewiesen, daß bei horizontaler Lagerung der Druck in den Ventrikeln, in der Zisterne und an den verschiedensten Stellen des spinalen Subarachnoidalraumes tatsächlich gleich hoch ist. Fast alle Untersucher haben denn auch bestätigen können, daß zwischen der Höhe des lumbalen und zisternalen Liquordruckes bei freier Kommunikation im Liegen kein Unterschied besteht. Voraussetzung für die Vergleichung beider Werte ist natürlich, daß die beiden Punktionsstellen in genau gleicher Höhe liegen. Wenn Hartwich zisternal wiederholt höhere Druckwerte fand als lumbal, so muß dafür die Lagerung des Kranken verantwortlich gemacht werden. Baumann wiederum stellte in der Zisterne einen um 40 mm

niedrigeren Druck fest (nur 1 Fall untersucht!). Seine Versuchsanordnung war aber unnötig kompliziert und ungenau. Man nimmt zur Druckkontrolle einfach eine gleichzeitige zisternale und lumbale Punktion vor, schließt die Manometer an und wartet ab, bis die beiden Liquorspiegel sich endgültig ruhig eingestellt haben. Bei freier Kommunikation findet man dann in lumbalen und zisternalen Manometer gleiche Druckwerte. Über die diagnostische Auswertung der doppelten Druckmessung folgt das Nähere unten.

Auf eine Beobachtung sei noch hingewiesen, die ich schon in meiner ersten Mitteilung vermerkte; es fällt immer wieder auf, wie ausgesprochen die pulsatorischen Schwankungen des Zisternenliquors sind. Sie sind fast immer stärker als die lumbalen, oft ein Vielfaches größer. So beobachtete ich in dem extremsten Fall zisternal eine pulsatorische Schwankung von 22 mm, während die lumbale nur 6 mm betrug. Auch Hartwich fand die pulsatorischen Schwankungen in der Zisterne stets größer als im lumbalen Subarachnoidalraum. Diese Unterschiede der pulsatorischen Schwankungen sind auch durch tierexperimentelle Untersuchungen bekannt. Sie beweisen, daß in der Zisterne die Amplitude der Liquorwellen größer ist und das Liquorquantum zwischen Schädel und Rückgratshöhle mit stärkeren Druckschwankungen hin- und herpendelt als im Lumbalteil.

Auf die Frage der Liquorbewegung sei hier nicht näher eingegangen. Bemerken möchte ich nur, daß auch bei vollständig ruhiger Haltung lumbal injizierte Farbstoffe auffallend rasch in der Zisterne erscheinen. Wiederholt bestand überhaupt kein Unterschied zwischen den Zeiten des zisternolumbalen und des lumbo-zisternalen Farbübertrittes. Hartwich kontrollierte meine Angaben und kam zu folgendem Resultat: Zwischen dem lumbo-zisternalen und dem zisterno-lumbalen Farbstoffübertritt bestehen keine zeitlichen Unterschiede, einerlei ob es sich um spezifisch leichtere oder schwerere Substanzen handelt. Die Liquorzirkulation spielt bei dem Übertritt keine Rolle, ausschlaggebend sind allein die pulsatorischen und respiratorischen Wellenbewegungen und die Körperbewegungen.

Besonders eingehend ist die Frage studiert worden, ob zwischen der Zusammensetzung des lumbalen und des zisternalen Liquors normalerweise Unterschiede bestehen und welche Schlußfolgerungen sich daraus für die Diagnostik ergeben. Wie schon erwähnt, hatte Weigeldt bereits in eingehenden Studien festgestellt, daß der Liquor in seiner Zusammensetzung an den verschiedenen Stellen des Liquorsystems erhebliche Unterschiede zeigen kann. Es war nun einmal festzustellen, welche Beschaffenheit der Zisternenliquor normalerweise aufweist; sodann mußte geklärt werden, ob bei Krankheitsprozessen die Untersuchung des Zisternenliquors für sich allein oder in Verbindung mit der Untersuchung des Lumballiquors besondere Vorteile bot.

Die Untersuchungen Weigeldts hatten ergeben, daß im Rückenmarkssack eine Schichtenbildung stattfindet. Die Liquorsäule nimmt von cervical nach lumbal an Konzentration zu, was im Eiweißgehalt, spezifischem Gewicht, in den Kolloidreaktionen und gelegentlich auch in der Wa. R. zum Ausdruck kommt. Die Zellverteilung im normalen Liquor ist abhängig von der Sedimentierung der Zellen, von der Auflösungsgeschwindigkeit und Abwanderung der Zellen, von Liquorverschiebungen durch extreme Körperbewegungen, Atmung und Puls, Liquorbildung und Aufsaugung. Normalerweise beträgt

die Zellzahl in den Ventrikeln 0, im Subarachnoidalraum 0—2 Lymphocyten in 1 cmm. Im pathologischen Liquor ist die Zellverteilung außerdem noch abhängig von der Art und dem Sitz des Krankheitsprozesses und der teilweisen oder völligen Verhinderung der Liquorverschiebung durch Adhäsionen, Tumoren usw. Die örtlichen Verschiedenheiten des Liquoreiweißgehaltes sind unter normalen physiologischen Verhältnissen verursacht durch: ständige Bildung eines eiweißarmen, spezifisch leichten Liquors, der aus den Ventrikeln in den Subarachnoidalraum austritt; durch Resorption des Liquors im gesamten Subarachnoidalraum; durch Beimischung eiweißreicherer Flüssigkeit zum ursprünglichen Ventrikelliquor in den Subarachnoidalräumen des Gehirns und Rückenmarks; schließlich durch Liquorverschiebungen infolge Körperbewegung, Atmung und Puls. Unter pathologischen Bedingungen hängt der Eiweißgehalt einer entnommenen Liquorprobe ab: von Art und Sitz des pathologischen Prozesses; quantitativer und qualitativer Liquorbildung; Resorption des Liquors; Beimischung eiweißreicherer Bestandteile zum Liquor, vor allem hervorgerufen durch den pathologischen Prozeß; teilweiser oder völliger Verhinderung der Liquorverschiebungen durch Hindernisse; Liquorverschiebungen bei der Liquorentnahme. Normalerweise betrugen bei Weigeldt die Eiweißwerte im Ventrikel 12,5—16,6 mg%; das spezifische Gewicht betrug 1002, bzw. 1007,3. Hartwich hat mittels kombinierter L. P. und Z. P. das Verhalten der Zellmenge bei Normalfällen kontrolliert. Der Lumballiquor wies nur eine unbedeutend höhere Zellmenge auf als der Zisternenliquor (meist nur 1 Zelle mehr); auffallend sind allerdings die absoluten Zellwerte dieser „Normalfälle": zisternale Zellzahl nie unter 2, lumbale nie unter 3 (ein Fall von Hysterie hatte 5 bzw. 6 Zellen, ein anderer 2 bzw. 5, ein dritter gar 3 bzw. 10 Zellen!). Bei pathologischen Fällen waren die Differenzen zwischen lumbaler und zisternaler Zellmenge viel bedeutender; meist war der Lumballiquor der zellreichere, wiederholt war es aber auch umgekehrt. In keinem Fall jedoch — und das ist von besonderer praktischer Wichtigkeit — waren die Differenzen so groß, daß der eine Liquor einen normalen, der andere einen pathologischen Befund ergab. Teschler hat ebenfalls vergleichende Untersuchungen bei Krankheitsfällen vorgenommen. In jedem Fall übertraf bei ihm die Zellzahl des Lumballiquors jene des Zisternenliquors, und zwar stets um ein Mehrfaches (nähere Zahlenangaben fehlen). Der Ausfall der Globulinreaktionen war ebenfalls im Lumballiquor fast regelmäßig mehr oder weniger stärker als im zisternalen Liquor. Dagegen zeigte die Mastix-Reaktion keine Differenzen. Von besonderer Wichtigkeit ist schließlich das Verhalten der Wa. R. 3 Fälle (sämtlich Tabes) seien daher aufgeführt:

Wa. R.	0,2	0,5	1,0 ccm
zisternal	0	+++	+++
lumbal	++	+++	+++
zisternal	0	0	+
lumbal	0	0	++
zisternal	0	0	0
lumbal	+	+++	+++

Die Tabelle bedarf keiner weiteren Erklärung!

Teschler ist der Ansicht, daß bei der ständigen Durchmischung des Liquors eine stärkere Sedimentierung nicht stattfindet und daher die Differenzen im Globulingehalt wie im Ausfall der Wa. R. einen Rückschluß auf die Lokalisation und die Ausbreitung des pathologischen Prozesses gestatten. Baumann nahm bei 63 Fällen die gleichzeitige Lumbal- und Zisternenpunktion vor und ließ auf Nonne, Weichbrodt, Zellgehalt, Goldsol. R., Hämolysin. R. und Wa. R. hin untersuchen. Leider hat er keine Trennung der normalen von den pathologischen Fällen vorgenommen. Die Ergebnisse lauten: Nonnesche Reaktion übereinstimmend in 82,5%, Differenz in 11 Fällen, davon 9mal L. P. positiv und Z. P. negativ, 2mal umgekehrt. Weichbrodt: Übereinstimmung in 90,5%, in 6 Fällen Differenz, jedesmal Z. P. negativ, L. P. positiv, darunter 1 Paralyse und 1 Lues cerebri! Zellgehalt: in 40 Fällen Differenzen, 15mal war der zisternale, 25mal der lumbale Liquor zellreicher; in keinem Fall war aber der Unterschied derartig, daß normalen Zellzahlen pathologische gegenüberstanden. Bei der Wa. R. fanden sich keine Differenzen; bei der Hämolysin. R. ebenfalls nicht, bis auf 1 Fall von Paralyse (zisternal +, lumbal 0). Die Goldsol. R. endlich war in 11 Fällen ungleich, 10mal zisternal negativ und lumbal positiv, 1mal umgekehrt; der positive Ausfall war aber stets nur sehr schwach (Latenskurve), so daß ihm kein übermäßiges Gewicht beizulegen war. Baumann, der enthusiastisch für die Z. P. eintritt („ein viel einfacherer und ungefährlicherer Eingriff als die L. P.") wollte beweisen, daß kein Grund besteht, „reumütig zur L. P. zurückzukehren". Er kommt zu dem Schluß: „Findet man im Zisternenpunktat eine große wesentliche Differenz gegenüber der klinischen Diagnose, dann wird es sich empfehlen, in solchen ausnahmsweise seltenen Fällen noch außerdem eine L. P. vorzunehmen." — Memmesheimer, der sich auch stark für die Z. P. einsetzt, hat ebenfalls vergleichende Untersuchungen vorgenommen. Er geht aber objektiv an die Klärung der Frage heran. Untersucht wurden 60 Fälle mit 72 Doppelpunktionen. Bei 16 nichtluischen Kranken fanden sich niemals krankhafte Werte; Zellzahlen 9mal lumbal, 2mal zisternal höher; 3mal war die Pandy R. lumbal spurweise positiv, 1mal die Nonne R. Bei 12 Lues-II-Fällen fanden sich ebenfalls im Lumbalpunktat stärkere Ausschläge. In allen Fällen, wo die Z. P. total negativen Ausfall ergab, war auch die L. P. negativ; in keinem einzigen Falle ergab die Z. P. in irgendeiner Reaktion stärkere Befunde als die L. P. Im Zisternenliquor gelegentliche spurweise positive Pandy-Reaktionen und Nonne-Reaktionen waren im Lumballiquor deutlich positiv; bei diesen Fällen fanden sich unten durchweg höhere Zellzahlen und stärkere Ausfällungen bei der Goldsol-Reaktion und in einem Fall bei der Mastix-Reaktion als oben. Die Wa. R. war bei allen Fällen oben und unten negativ. Bei 23 Lues-latens-Fällen war der Unterschied der Reaktionen oben und unten noch deutlicher. 10mal fand sich ein deutlich stärkerer Ausfall der Reaktionen im Lumbalpunktat, besonders in den Fällen, wo der Liquor krankhaft verändert war; und zwar zeigte sich der stärkere Ausfall bei allen Reaktionen. So war mehrfach die Wa. R. zisternal erst von 1,0 ccm ab positiv, während sie lumbal schon von 0,2 und 0,5 ccm ab positiv war. Ähnliche Unterschiede ergaben sich bei den Zellzahlen und bei den Kolloidreaktionen. Noch mehr sprangen die Unterschiede bei den 5 Lues-cerebri-Fällen ins Auge; sie waren um so stärker, je stärker die krank-

haften Veränderungen überhaupt waren. Sehr lehrreich ist folgender malariabehandelter Fall:

		Nonne	Pandy	Zellen	Goldsol	Mastix	Wa. R.
Vor der Kur .	zisternal	(+)	(+)	12	12 210	12 100	ab 1,0 +
	lumbal	(+)	++	20	13 310	13 310	ab 0,5 +
Nach der Kur	zisternal	+	0	2	00 100	01 100	bis 1,0 0
	lumbal	(+)	+	5	01 210	02 310	ab 0,6 +

Wäre der Kranke mit dem Lumbalbefund zur Kur gebracht und zisternal nachpunktiert worden, dann hätte man einen sehr starken Erfolg der Kur konstatieren können. Wäre der Kranke jedoch mit dem zisternalen Befund zur Kur gekommen und lumbal nachpunktiert worden, so hätte durch die Kur sogar eine Verschlechterung der Liquorverhältnisse festgestellt werden müssen! Memmesheimer kommt zu dem Schluß, daß zur Beurteilung des zisternalen Liquors durchschnittlich geringere Normalwerte für die einzelnen Reaktionen eingesetzt werden müssen, als sie für den Lumballiquor üblich sind. So dürften schon spurweise positive Nonne- und Pandy-Reaktionen verdächtig sein; ebenso müßte die normale Zellzahl herabgesetzt werden und bei den Kolloidreaktionen dürften schon Ausfällungen vom Typ 01210 als nicht mehr normal anzusehen sein. Es empfiehlt sich, in Fällen, wo die Z. P. keinen einwandfreien negativen Ausfall ergibt, die L. P. zur völligen Klärung der Liquorverhältnisse heranzuziehen.

Man sieht: Teschler, Baumann und Memmesheimer haben nur zum Teil verschiedene Resultate erhalten, sie kommen aber zu ganz verschiedenen Schlußfolgerungen. Teschler unterstreicht die lokaldiagnostische Bedeutung des Liquorbefundes, Baumann möchte die störenden Differenzen übersehen, Memmesheimer sucht einen Ausweg, ohne den Tatsachen Gewalt anzutun, Ob übrigens die Resultate Baumanns, die mit den Ergebnissen aller sonstigen Untersucher im Widerspruch stehen, einwandfrei zu verwerten sind, muß zweifelhaft erscheinen. Vielleicht hat die Art der Liquoruntersuchung zu irgendwelchen Fehlerquellen geführt, da die Untersuchungen an anderer Stelle vorgenommen worden sind. Wenn man aber von einer Diskussion der Baumannschen Resultate absieht, hat man keine Schwierigkeiten, die Ergebnisse von Teschler und Memmesheimer ebenso wie jene der übrigen Untersucher zu einer zwanglosen Klärung der Frage heranzuziehen. —

Meine eigenen ersten Paralleluntersuchungen — ich habe anfänglich regelmäßig die L. P. und Z. P. nebeneinander ausgeführt — hatten zufälligerweise ergeben, daß sich im Zisternenliquor stets die stärkeren Veränderungen fanden. Ich habe aber niemals behauptet, daß dies nun die Regel sein müßte. Daß ich überhaupt diese einseitigen Resultate erhielt, kann nicht sehr überraschen, da ich fast ausschließlich bei überwiegend cerebralen Erkrankungen punktiert hatte. Ich bemerkte daher ausdrücklich, daß ich rein spinale Erkrankungen nicht untersucht hätte. Auf Grund meiner gesamten Erfahrungen komme ich heute zu folgendem Ergebnis: normalerweise findet sich im Lumballiquor — bedingt durch die von Weigeldt dargelegten Ursachen — häufig ein etwas höherer Zellgehalt als im Zisternenliquor; das braucht aber durchaus nicht immer der Fall zu sein, meist ergibt sich überhaupt kein Unterschied. Das

ist erklärlich, da wir meist doch nur 1 oder gar nur $^1/_3$ Zelle pro cmm im Lumballiquor feststellen können; eine erhebliche Differenz nach unten ist da kaum mehr möglich. Während sich aber lumbal gelegentlich auch 2 Zellen finden, ist das zisternal so gut wie niemals der Fall. In der Regel ergeben sich also zwischen den lumbalen und zisternalen Zellzahlen beim Normalen keine Unterschiede; besteht aber eine Differenz, so finden sich die höheren Zellwerte im Lumballiquor. Durchaus anders liegen die Verhältnisse bei pathologischen Zuständen. Nur in einem Bruchteil der Fälle stimmen bei Zellvermehrung die lumbalen und zisternalen Zahlen überein. Und zwar kann man sagen, daß bei geringer Zellvermehrung die Unterschiede relativ am stärksten sind; je erheblicher die absolute Pleocytose ist, um so geringgradiger ist die relative Differenz zwischen lumbalem und zisternalem Befund. Um so geringer ist auch die praktische Bedeutung dieser Feststellung. Das zeigt sich am deutlichsten bei den diffusen eitrigen Meningitiden. Ob sich zisternal 5000 und lumbal 6000 Zellen finden, ist von nebensächlicher Bedeutung; das wird sofort klar, wenn man beide Zahlen durch 1000 dividiert. Überdies haben wir es bei Fällen, die lange Zeit regelmäßig punktiert wurden (20—30mal), immer wieder erlebt, daß an dem einen Tag die lumbale, am anderen Tag die zisternale Zellmenge die größere war. Natürlich will ich nicht behaupten, daß diese Zelldifferenzen gar nichts zu besagen hätten: sie geben Aufschluß über die Stärke der Liquorveränderungen an Ort und Stelle und zeigen damit das Bestehen von Zirkulationsbehinderung und einen verschiedenen Grad des örtlichen Krankheitsprozesses an. Wie wenig man aber tatsächlich damit anfangen kann, ergibt sich schon aus dem Umstand, daß an gleicher Punktionsstelle die verschiedenen Liquorportionen oft stärkere Differenzen aufweisen als die Liquorproben von verschiedenen Punktionsstellen. — Ganz erheblich anders und wichtiger sind nun aber die Zahlenverhältnisse bei geringer und mittlerer Zellvermehrung. Allerdings kann man auch hier eine Regel aufstellen, und zwar: bei diffusen (cerebrospinalen) Erkrankungen finden sich in der Regel die deutlich höheren Zellwerte im Lumballiquor, seltener sind die lumbalen und zisternalen Werte ziemlich gleich und noch seltener überwiegen die zisternalen Werte um ein weniges. Praktisch wichtig werden etwaige Differenzen erst, wenn an einer Punktionsstelle sich erheblich höhere Zellzahlen ergeben oder wenn gar normalen Zellen der einen Punktionsstelle einwandfrei pathologische der anderen Punktionsstelle gegenüberstehen. Dann können unter Umständen schon geringe absolute Werte von ausschlaggebender Bedeutung sein. Finden sich zisternal die höheren Zellwerte oder sind überhaupt nur hier die Zellen vermehrt, so darf man mit Recht annehmen, daß es sich überwiegend oder ausschließlich um einen cerebralen Prozeß handelt. Viel weniger sicher kann man den analogen Schluß ziehen, wenn die höheren Zellwerte sich im lumbalen Liquor ergeben. Wir haben zahlreiche Fälle mit rein cerebralen und überwiegend cerebralen Erkrankungen beobachtet, bei denen der Lumballiquor mit allen Untersuchungsmethoden einen stärkeren Befund ergab als der Zisternenliquor. Ja, es gab Fälle von cerebralen Erkrankungen mit geringgradigem, aber sicher positivem lumbalen Befund, bei welchen die Untersuchung des Zisternenliquors negativ oder fast negativ ausfiel. Man muß daher vorsichtig sein bei der Auswertung der örtlichen Liquorbeschaffenheit für die Lokaldiagnose. Immer ist im Auge zu behalten, daß die Liquorzusammen-

setzung außer von der Art und dem Sitz des Krankheitsprozesses in starkem Maße noch von anderen Faktoren abhängig ist, in erster Linie von dem Sedimentierungsvorgang. Leider hat Baumann bei seinen Paralleluntersuchungen nur die Resultate der einzelnen Untersuchungsmethoden angegeben. Es wäre interessant gewesen zu erfahren, ob z. B. bei der Paralyse außer der Weichbrodt-Reaktion und Wa. R. auch noch andere Methoden versagt haben. Ich will durchaus nicht bestreiten, daß der örtliche Liquorbefund sehr wichtig ist und große Bedeutung haben kann; wir haben selbst oft große Vorteile von dieser diagnostischen Methode gehabt. Auf die ausschlaggebende Bedeutung, die ihr bei dem Vorliegen von Zirkulationshindernissen zukommt, wird noch besonders eingegangen werden. Hier fallen aber auch jene Faktoren, welche bei freier Liquorkommunikation eine beherrschende Rolle spielen, fort, und der örtliche Liquorbefund darf auf die benachbarten Krankheitsprozesse bezogen werden. Wenn der Sedimentierungs- oder Schichtungsprozeß auch besonders einleuchtend bei der Zellverteilung ist, so liegen die Verhältnisse für die übrigen Liquorbestandteile grundsätzlich nicht anders. Das ist nachgewiesen für den Eiweißgehalt, für die Globulin- und Kolloidreaktionen sowie für die Wa. R. Auch bei ihnen kann der Ausfall im Lumballiquor stärker sein, ohne daß der Krankheitsprozeß sich in der Nachbarschaft befindet. Sind sie im Zisternenliquor stärker oder gar allein dort positiv (wir haben das bei den Kolloidreaktionen niemals, bei der Wa. R. nur selten erlebt), so dürfen sie unbedenklich lokaldiagnostisch verwertet werden. Wir haben auch die verschiedensten sonstigen Liquorbestandteile untersucht, ohne jedoch — bei freier Kommunikation — zwischen lumbalem und zisternalem Liquor Differenzen gefunden zu haben, die über den Bereich der Fehlergrenzen hinausgehen. Das war der Fall bei: Zucker, Kochsalz, Rest-N., Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin; auch die Wasserstoffionenkonzentration zeigte keine Unterschiede. Zu gleichen Resultaten sind auch Ayer und Froment-Smith gekommen; weitere Untersuchungen liegen nicht vor. Die Differenzen, welche wir häufig hinsichtlich des Zuckergehaltes bei Meningitiden fanden, sind auf örtlich verschieden starke Glykolyse bei Bestehen von Verklebungen und Verwachsungen zurückzuführen. Bei Blockierung kann aber, auch ohne daß eine Meningitis besteht, der zisternale und lumbale Zuckergehalt erhebliche Differenzen aufweisen. Dabei war nach unseren Erfahrungen der Zuckergehalt oberhalb der Sperre stets höher als unterhalb, z. B. 77 : 39 mg% und 78 : 42 mg%. — Schließlich kommt noch die Untersuchung auf Bakterien in Frage. Von vergleichenden Untersuchungen ist bisher nichts berichtet worden. Gerade hier aber hat uns die Z. P. wiederholt große Dienste geleistet: Wir konnten in einzelnen Fällen, bei denen im Lumballiquor immer wieder vergeblich nach Bakterien gefahndet wurde, im Zisternenliquor Tuberkelbacillen nachweisen und damit die Diagnose einwandfrei sichern.

Wir sahen, daß die Differenz im lumbalen und zisternalen Liquorbefund lokaldiagnostisch nur dann unbedenklich verwertet werden kann, wenn das Resultat des Zisternenliquors überwiegt. Erheblich wichtiger aber noch ist die Frage, ob ein negativer zisternaler Befund auch die Gewähr gibt, daß keine Erkrankung des Zentralnervensystems besteht, oder — vorsichtiger formuliert —, ob sich bei negativem Zisternenbefund eine lumbale Liquoruntersuchung erübrigt, da auch sie kein anderes Resultat ergeben

würde. Memmesheimer hat auf Grund seiner Paralleluntersuchungen bereits gefordert, daß die L. P. heranzuziehen sei, wenn die Z. P. keinen „einwandfrei negativen" Ausfall ergibt. Er erwähnt gar nicht die Möglichkeit, daß der Zisternenliquor auch einmal völlig negativ sein kann. Auch Baumann gibt zu, daß bei unbefriedigendem zisternalen Befund auf die L. P. zurückzugreifen sei, in „ausnahmsweise seltenen Fällen". Ich habe den Eindruck, daß auch hier das einseitige Krankenmaterial der Untersucher daran schuld hat, daß solche Ansichten geäußert werden.

Nach unseren Erfahrungen kann es, wie schon erwähnt, vorkommen, daß der Zisternenliquor normal erscheint, während sich im Lumballiquor deutliche krankhafte Veränderungen finden.

2. Diagnostische Ergebnisse.

Auf die diagnostischen Resultate ist bei den physiologischen Ergebnissen schon zum Teil eingegangen worden. Die Schlußfolgerung daraus lautet: Bei negativem oder zweifelhaftem Ausfall der lumbalen Liquoruntersuchung kann die Untersuchung des Zisternenliquors unter Umständen ein diagnostisch verwertbares Resultat ergeben. Der Vergleich des lumbalen und zisternalen Resultats kann lokaldiagnostische Schlüsse zulassen. Es ist dabei aber immer zu bedenken, daß der Lumballiquor auch schon bei diffusen und rein cerebralen Prozessen die stärkeren Veränderungen aufweisen kann. Mit Sicherheit lokaldiagnostisch zu verwerten ist nur der stärkere zisternale und ein sehr überwiegender lumbaler Befund. Zieht man grundsätzlich die Z. P. vor und führt sie daher zuerst aus, so muß man stets daran denken, daß der negative Befund eine Liquorveränderung nicht ausschließt und daß die lumbale Liquoruntersuchung ein positives Ergebnis haben kann. Für die Praxis bedeutet das: Bei negativem Ergebnis der zisternalen Liquoruntersuchung ist die lumbale Liquoruntersuchung zu fordern. Eine Ausnahme können nur solche Erkrankungen machen, bei denen erfahrungsgemäß stets der gesamte Liquor verändert zu sein pflegt (Meningitis purulenta, Subarachnoidalblutung usw.). Bei dem Vergleich des zisternalen und lumbalen Liquors ist nun ein wichtiger Umstand zu berücksichtigen: jede Liquorentnahme bedeutet einen gewissen Reiz für die Meningen; experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß ein bei der 1. Punktion normaler Liquor noch tagelang nach der Punktion reaktive Veränderungen (Pleocytose, Globulinvermehrung, Kolloidreaktionen) aufweisen kann. Eine einwandfreie diagnostische Verwertung des Liquors einer zweiten Punktion ist daher nur möglich, wenn dieselbe unmittelbar an die erste Punktion angeschlossen oder wenn dieselbe erst nach einem genügenden Zeitabstand (mindestens 1 Woche) ausgeführt wird.

Auf die Vorteile, welche die Z. P. bei bestimmten Erkrankungen haben kann, ist im allgemeinen bereits eingegangen worden. In erster Linie ist es die Lokalisierung von meningealen Erkrankungen. Zu dem diagnostischen Vorteil kommt ein weiterer: bei Erkrankung der cerebralen Meningen werden bei Anwendung der Z. P. die Keime nicht in den spinalen Subarachnoidealraum verschleppt. Die Verseuchung des Spinalkanals war stets ein schwerwiegender Nachteil der L. P. Namens der Otologen tritt Woelk für die Z. P. in gewissen

Fällen ein (wegen ihrer Gefährlichkeit sieht er in ihr allerdings nicht die Methode der Wahl): Erkrankungen der cerebralen Meningen kann man mit Wahrscheinlichkeit erst dann ausschließen, wenn auch der Liquor in der Nähe des Entzündungsherdes unverändert befunden wird. Ebenso wichtig ist die Kontrolle des Zisternenliquors bei Labyrinthitis mit totalem Funktionsausfall, da man hierbei eventuell noch frühzeitiger den Übergang des Prozesses auf die Meningen erkennen kann als mit Hilfe der L. P. — Für die sonstigen Erkrankungen des Zentralnervensystems genügen betreffs der Liquorbeschaffenheit die allgemeinen Ausführungen.

Auch bezüglich der Druckverhältnisse bei freier Kommunikation ist das diagnostisch Wichtige bereits gesagt. Bei der Punktion im Liegen sind ohne weiteres die Erfahrungen der L. P. zu übertragen. Zu beachten ist bei der Z. P. noch mehr wie bei der L. P., daß der Kopf des Patienten nicht übermäßig stark vorgebeugt werden darf.

Am wertvollsten hat sich die Z. P. unzweifelhaft für die Diagnose der die freie Liquorkommunikation behindernden Prozesse erwiesen: für die verschiedenen Formen der vollständigen oder teilweisen Blöcke, des spinalen, des zisternalen und des cerebralen Blocks. Ayer wie ich haben von vornherein auf die große Bedeutung der Z. P. für dieses Gebiet hingewiesen. Denn durch die Kombination der Z. P. mit der L. P. wurde es ja möglich, den Liquor oberhalb und unterhalb eines vermuteten absperrenden spinalen Prozesses **(spinaler Subarachnoidalblock)** zu untersuchen. Es war auch klar, welche Verhältnisse dabei nachgeprüft werden konnten: 1. die Zusammensetzung des Liquors, 2. das Verhalten des Liquordrucks, 3. der Übertritt von Farbstoffen und Luft. Lange Zeit hatte das „Kompressionssyndrom" (Froin: Xanthochromie und Spontankoagulation; Nonne: Eiweißreichtum neben Zellarmut) als beweisend für das Vorliegen einer spinalen Kommunikationsunterbrechung gegolten. Später wurden mehr und mehr Fälle bekannt, in denen sich dieses Liquorsyndrom auch bei cerebralen Prozessen gefunden hatte. Man forderte daher eine zweite Punktion oberhalb des vermutlichen Blocks und suchte den verschiedenartigen Liquorbefund (unterhalb: Stauungsliquor, oberhalb: mehr oder minder normaler Liquor) diagnostisch zu verwerten. Eine Hauptschwierigkeit war dabei, daß die Punktion oberhalb des Blocks (im cervicalen oder thorakalen Teil der Wirbelsäule) meist sehr mühsam oder ganz unmöglich war, ganz abgesehen von einer gewissen Gefährlichkeit. Es ist allerdings möglich, fast in jeder notwendigen Höhe zu punktieren, wenn man die nötige Erfahrung besitzt. Die Methode kam aber für die allgemeine Anwendung nicht in Frage. Mit der Einführung der Z. P. waren demnach alle technischen Schwierigkeiten beseitigt. Auch konnte man nunmehr sicher sein, daß die obere Punktion wirklich oberhalb eines spinalen Blockes ausgeführt war, wenn er auch noch so hoch saß. In der Tat machte dann die vergleichende Untersuchung des lumbalen und zisternalen Liquors in zahlreichen Fällen allein die allgemeine Diagnose eines spinalen Blockes möglich oder konnte sie sichern. Wenn sich lumbal ein ausgesprochener „Stauungsliquor" fand, der zisternale Liquor aber nur geringe Veränderungen zeigte, war an der Diagnose nicht zu zweifeln. Es fanden sich nun aber Fälle, in denen auch oberhalb des Blockes „Stauungsliquor" bestand (Cushing und Ayer, E. M. Hammes). Ist dieses Verhalten auch eine Seltenheit und kann man auch aus der verschiedenen Stärke

des Liquorbefundes eventuell noch diagnostische Schlüsse ziehen, so ist der Wert des Syndroms doch erheblich gesunken. Zeigt der lumbale und zisternale Liquor keinen Unterschied in der Zusammensetzung, so kann ein cerebraler Prozeß den gesamten spinalen Liquor verändert oder ein spinaler Prozeß unter- und oberhalb des Blockes das „Kompressionssyndrom" hervorgerufen haben.

Es bedeutete eine wichtige Hilfe, als Queckenstedt sein Phänomen mitteilte: Ausbleiben des bei Kompression der Halsvenen normalerweise statt-

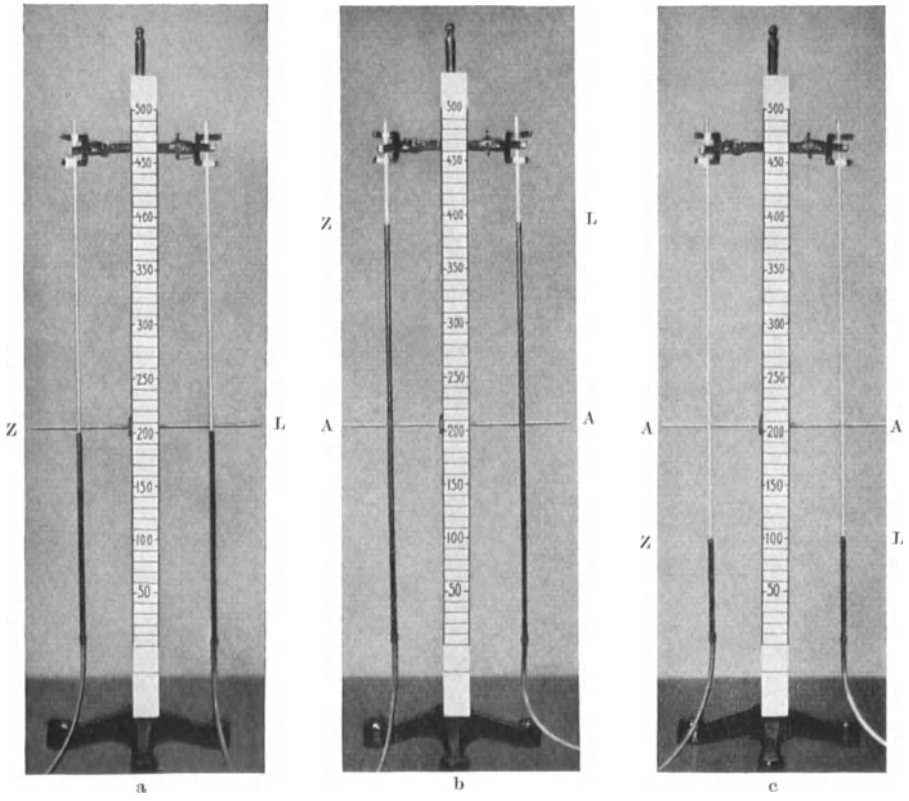


Abb. 22. a—c gleichzeitige zisternale und lumbale Druckmessung bei unbehinderter Kommunikation (Werte in Millimeter Wasser). a Anfangsdruck; zisternal-lumbal = 200. — b Queckenstedtscher Versuch; zisternal-lumbal = 390. — c Enddruck nach lumbaler Liquorentnahme; zisternal-lumbal = 100. — z = zisternal. — L = lumbal. — A—A = Niveau des Anfangsdruckes.

findenden lumbalen Druckanstieges bei Vorliegen eines spinalen Kommunikationshindernisses. Aber auch dieses Symptom erwies sich als nicht absolut beweiskräftig: der Druckanstieg konnte auch bei cerebralen Prozessen ausbleiben; andererseits findet bei unvollständigem Block ein Druckanstieg statt, wenn auch verzögert und abgeschwächt. Der Unterschied gegenüber dem normalen Verhalten kann aber sehr gering und schwer zu beurteilen sein, da auch normalerweise Verzögerung und Abschwächung vorkommt. Immerhin hat die Kombination der Liquoruntersuchung mit der Prüfung des Queckenstedtschen Phänomens diagnostisch Vortreffliches geleistet. Aber erst seit Einführung der Z. P. ist der Queckenstedtsche Versuch zu einem einwand-

freien diagnostischen Hilfsmittel geworden. Denn jetzt kann man den Druck unterhalb und oberhalb des vermuteten Blocks miteinander vergleichen. Aus den Abbildungen ist ohne weiteres das Druckverhalten bei freier und bei unterbrochener spinaler Liquorkommunikation zu ersehen (die Manometer sind zisternal und lumbal angeschlossen und möglichst einander genähert, der Liquor ist zur besseren Sichtbarmachung gefärbt). Beim Gesunden ist im Liegen der zisternale und lumbale Anfangsdruck gleich hoch (a), beim Queckenstedtschen Versuch steigt er in beiden Manometern in völlig gleicher Weise

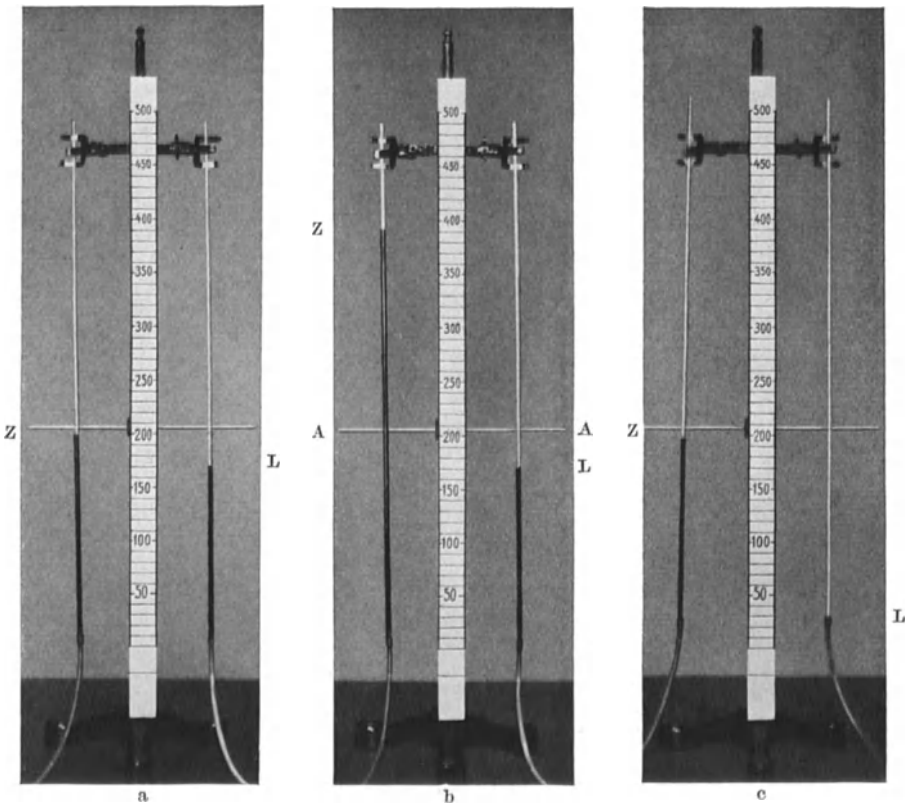


Abb. 23. a—c gleichzeitige zisternale und lumbale Druckmessung bei totalem spinalen Block, Anfangsdruck; zisternal = 200, lumbal = 170. — b Queckenstedtscher Versuch; Druckanstieg nur in der Zisterne (auf 390), Lumbaldruck unverändert = 170. — c Enddruck nach lumbaler Liquorentnahme; zisternaler Druck unverändert wie zu Beginn, Lumbaldruck = 0.

an (b), bei lumbaler Liquorentnahme erfolgt ein ganz gleichmäßiger Druckabfall (c). Ganz anders bei Vorliegen eines spinalen Subarachnoidealblockes: Der Anfangsdruck ist zisternal und lumbal entweder gleich hoch oder er zeigt — und das ist die Regel — mehr oder weniger starke Differenzen, indem der lumbale Druck erniedrigt oder sogar gleich Null ist (a). Beim Queckenstedtschen Versuch steigt nur der zisternale Druck an, während der lumbale Druck ganz unverändert bleibt (b). Andererseits fällt bei der lumbalen Liquorentnahme nur der lumbale Druck ab und der zisternale Manometerspiegel bleibt unverändert auf dem Anfangswert (c). Bei zisternaler Liquorentnahme

würde es umgekehrt sein; dieses Verfahren ist aber weniger empfehlenswert, da das Resultat nicht immer so eindeutig ausfällt wie bei der lumbalen Liquorentnahme. Wir haben nunmehr eine völlig einwandfreie Methode, eine spinale Kommunikationsunterbrechung nachzuweisen. Denn bei intrakranieller Zirkulationsbehinderung zeigen zisternaler und lumbaler Liquordruck ganz gleiches Verhalten, bei verzögertem und abgeschwächtem Phänomen — ohne Vorliegen eines spinalen Blockes — besteht zwischen lumbalem und zisternalem Druck keinerlei Unterschied. Entscheidend ist jetzt nicht mehr das Fehlen oder die Schnelligkeit und der Umfang des lumbalen Druckanstieges, sondern das Verhalten des lumbalen und zisternalen Druckes zueinander (beim Queckenstedt und bei der Liquorentnahme). Es ist nicht nur mit Sicherheit der totale Block festzustellen, auch ein partieller Block kann frühzeitig erkannt werden.

Die Untersuchung der Liquorzusammensetzung und des Druckverhaltens kann noch ergänzt werden durch Untersuchungen über die Möglichkeit des Liquoraustausches. Der Druckausgleich kann nämlich gestört sein, ohne daß der Liquoraustausch völlig unterbunden ist. Injiziert man intralumbal oder intrazisternal 1 ccm Phenolsulfophthalein- oder Indigocarmin-Lösung, so zeigt der an der entgegengesetzten Punktionsstelle entnommene Liquor normalerweise schon nach kurzer Zeit eine Verfärbung, zumal wenn man reichlich Liquor abläßt. Dieser Übertritt der Farblösung fehlt beim Vorliegen eines totalen spinalen Blocks mit innigen Verwachsungen. Bestehen jedoch kleinste Verbindungen, so gelingt nach einiger Zeit ein teilweiser Farbübertritt, auch wenn der Queckenstedtsche Versuch für eine vollständige Kommunikationsunterbrechung zu sprechen scheint. — Anstatt der Farblösung kann man auch Luft benützen. Injiziert man — unter Ablassen einer entsprechenden Liquormenge — lumbal eine genügende Menge Luft, so zeigt normalerweise das zisternale Manometer parallelgehende Druckschwankungen an; außerdem entweichen aus der Zisterne Luftblasen und schließlich läßt sich die Luft in den Ventrikeln nachweisen. Bei totalem spinalem Block bleibt das zisternale Manometer unverändert, es entweicht keine Luft und die Ventrikel bleiben ungefüllt. Liegen nur Verklebungen und leichtere Verwachsungen vor, so kann der Druck der Luft das Hindernis unter Umständen überwinden und die freie Passage wiederherstellen.

Die kombinierte Z. P. und L. P. ermöglicht es uns heute also, auf mehrfache Weise das Bestehen eines spinalen Blockes mit Sicherheit nachzuweisen. Über die unterschiedliche Beschaffenheit des lumbalen und zisternalen Liquors nur wenige Bemerkungen. Unterhalb der Sperre zeigte der Liquor in unseren Fällen meist starke Veränderungen: hochgradige Eiweißvermehrung bei normalem Zellgehalt; Nonne-Reaktion meist erheblich stärker als Weichbrodt. Oberhalb der Sperre war der Liquor meist nur wenig verändert. Bemerkenswert ist aber noch das Verhalten der Goldsol-Reaktion. Man kann bei ihr 3 Kurventypen unterscheiden: 1. Typus mit einem Fällungsmaximum in den vorderen oder mittleren Röhrchen, 2. Typus mit einem nach rechts verschobenen Fällungsmaximum; 3. Typus: Kombination aus 1 und 2 mit zwei Fällungsmaxima (Doppelkurve). Das Fällungsmaximum des Typus 1 geht parallel mit der Stärke der Weichbrodt-Reaktion; außerdem findet nur er sich im Liquor oberhalb der Sperre (zisternal) und im lumbalen Liquor nach Behebung

der Sperre, während Typus 2 und 3 einzig im abgesperrten Liquor vorkommen. Ich sehe die Rechtsflockung als durch Serumeiweißübertritt (infolge Stauung) bedingt an, während die Links- und Mittelflockung durch den lokalen Prozeß selbst hervorgerufen wird. Daher findet nur letztere sich auch oberhalb der Sperre und kann nach Behebung derselben noch unterhalb vorhanden sein, während die erstere fehlt bzw. verschwindet.

Durch Verlegung der Ventrikelverbindungen mit dem cerebralen Subarachnoidalraum (Foramen Magendii und Foramina Luschkae) entsteht der **cerebrale Block** (Ursache: entzündliche Verklebungen und Verwachsungen, Geschwülste der hinteren Schädelgrube und andere raumbeengende Prozesse). Die Kommunikationsunterbrechung liegt also oberhalb der Zisterne; es ist demnach zisternal und lumbal die gleiche Liquorzusammensetzung und das gleiche Druckverhalten zu erwarten. Ein Fall sei als Beispiel angeführt: Rechtsseitiger Kleinhirnbrückenwinkeltumor mit schweren Pyramidenbahnsymptomen. Eine erste kombinierte Punktion ergab an beiden Stellen „Stauungsliquor", doch war die Veränderung des zisternalen Liquors die bedeutend stärkere. Dieser war wasserklar, koagulierte aber kurz nach der Entnahme vollkommen. Queckenstedt war zisternal und lumbal normal. Bei einer 2. kombinierten Punktion (17 Tage später) zeigte sich beim Queckenstedtschen Versuch weder lumbal noch zisternal ein Druckanstieg. Dieses Mal war der Zisternenliquor stark xanthochrom, Koagulation trat aber nicht ein. Lumbal injizierte Farblösung gelangte in die Zisterne, ebenso die eingeblasene Luft, dagegen wurden die Ventrikel nicht gefüllt. Die Kommunikationsunterbrechung oberhalb der Zisterne war damit einwandfrei gesichert. Die stärkere Liquorveränderung in der Zisterne läßt sich durch die Nähe des Krankheitsprozesses erklären. Der unterschiedliche Ausfall des Queckenstedtschen Versuches bei der 1. und 2. Punktion bereitet keine Schwierigkeit: Theoretisch kann die Übertragbarkeit der Drucksteigerung auf die zisternale und lumbale Liquorsäule vorhanden sein oder fehlen; in unserem Falle war sie durch das Fortschreiten des Krankheitsprozesses in der Zwischenzeit erloschen. Die alleinige L. P. hätte in diesem Fall keine Aufklärung gebracht.

Durch Zange und Kindler ist die Aufmerksamkeit auf eine dritte Form des Blockes gelenkt worden, auf den **„Zisternenblock"**, der in der Gegend des Foramen magnum im Gebiete der Cisterna cerebello-medullaris, wo der cerebrale Subarachnoidalraum sich in den spinalen fortsetzt, gelegen ist. Er entsteht dadurch, daß es bei Volumzunahme des Gehirns und der damit verbundenen Hirndrucksteigerung bei Liquorstauung in den Ventrikeln (infolge teilweiser oder völliger Verlegung der Verbindungswege) und gleichzeitiger Entleerung der Zisterne (durch Resorption oder künstliche Entziehung bei der L. P.) durch Einzwängung von Kleinhirn- oder Geschwulstteilen in die Zisterne zur Abriegelung des Subarachnoidealraumes in dieser Gegend kommt. Seine Diagnose stützt sich darauf, daß man bei der Z. P. nach dem Durchstechen der Membrana atlanto-occipitalis und Fühlen dieses Durchstiches beim vorschriftsmäßigen Weiter-in-die-Tiefe-Führen der Nadel nicht auf Liquor, sondern auf andere Massen stößt, also hier eine Punctio sicca bekommt, während bei der L. P. noch Liquor, auch eine mehr oder weniger starke Drucksteigerung erhalten wird oder wenigstens erhalten werden kann. Liegt vollständiger Zisternenblock vor, so läßt sich beim Queckenstedtschen Versuch die im Schädel

erzeugte Drucksteigerung nicht auf die spinale Liquorsäule übertragen, beim unvollständigen dagegen gelingt es noch mehr oder weniger, auch stößt man beim Zisternenstich unter Umständen unmittelbar nach Durchstechen der Membran noch auf etwas, aber nur sehr wenig Liquor, beim Tieferführen der Nadel aber nicht mehr. Zange und Kindler weisen auf die Möglichkeit hin, bei ausgesprochenem Zisternenblock durch Verwendung einer dickeren Nadel Gewebs-, Hirn- oder Geschwulstmassen, die die Zisterne verlegen, auszustechen, mit der Spitze anzusaugen und durch histologische Untersuchung die Ursache des Zisternenblocks näher zu ermitteln. In einem Fall gelang es ihnen, auf diese Weise Kleinhirnteile zu gewinnen. Ich möchte nicht unterlassen, darauf aufmerksam zu machen, welchen Gefahren sich der Untersucher bei diesem Vorgehen aussetzt; der Reutersche Fall ist eine eindringliche Mahnung. Nur in der Hand des sehr erfahrenen Untersuchers mag diese Methode ohne Zwischenfall verlaufen. Zange und Kindler bringen ferner die Beobachtung in Erinnerung, daß unterhalb eines Blockes die pulsatorischen Schwankungen der Liquorsäule im Steigrohr abgeschwächt sein oder — bei totalem Block — vollständig fehlen können. Beim Vergleich der pulsatorischen Schwankungen im zisternalen und lumbalen Liquor ist aber daran zu denken, daß die lumbalen Schwankungen schon normalerweise erheblich schwächer sind als die zisternalen. Bei Vorliegen eines zisternalen Blockes ist zu beachten, daß der lumbale Liquorbefund keinen Aufschluß über etwaige cerebrale Liquorveränderungen geben kann.

Das gilt auch für die Fälle von Hydrocephalus infolge Verschluß des Aquaeductus Sylvii (Tumor, Verwachsungen, Cysticercus usw.). Für seine Diagnose kann an Stelle der L. P. die Z. P. angewendet werden, um den Übertritt von Farbstoff aus den Ventrikeln in den Subarachnoidalraum bzw. umgekehrt oder den Übertritt von Luft in die Ventrikel zu kontrollieren. Die Z. P. bietet hier aber keine grundsätzlichen Vorteile.

Wartenberg hat von vornherein darauf hingewiesen, daß die Z. P. für die Durchführung der **Encephalographie** erhebliche Vorteile gegenüber der L. P. besitzt. Einmal vertragen die Patienten die zisternale Luftfüllung besser als die lumbale, zweitens gelingt die Füllung der Ventrikel mit einer bedeutend geringeren Luftmenge. Auf die Darstellung der Ventrikel kommt es aber in erster Linie an. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß bei der Z. P. in der Hauptsache Ventrikelliquor erhalten wird, weiterhin, daß bei lumbaler Lufteinblasung zuerst die Zisternen der Hirnbasis sich füllen. Demnach ist es verständlich, daß durch die zisternale Lufteinblasung die Ventrikel besonders leicht zu füllen sind und sie der lumbalen Methode überlegen ist. Nonne hat die gleichen Erfahrungen wie Wartenberg gemacht. Er erhielt schon mit 20 ccm Luft gute Ventrikelfüllungen und möchte für die Encephalographie die Z. P. als die Methode der Wahl bezeichnen. Auch wir haben die besten Ergebnisse bei der zisternalen Luftfüllung zu verzeichnen und haben die L. P. zum Zwecke der Ventrikulographie ganz aufgegeben. Nonne nimmt die Lufteinblasung im Sitzen, Wartenberg in Seitenlage vor. Wir haben in der Regel im Sitzen punktiert und gefüllt, um sicher zu sein, daß beide Seiten-Ventrikel die gleiche Füllungsmöglichkeit haben und um zu vermeiden, daß infolge der Technik Differenzen vorgetäuscht werden. Wir sind aber weit davon entfernt, die zisternale Luftfüllung als die einzige Methode der

Encephalographie anzusehen. Wir stehen auf dem Standpunkt Jünglings, daß die Wahl der Methode sich nach dem Zweck zu richten habe, dem die Luftfüllung dienen soll. Besteht kein Verdacht auf Hirntumor, bei dem die lumbale Methode einerseits Gefahren birgt, andererseits mindestens 50% (Jüngling) Versager aufweist, so kann man die lumbale Luftfüllung anwenden, zumal wenn eine Darstellung der Subarachnoidalräume erwünscht ist. Liegen Zeichen eines gesteigerten Hirndruckes vor und beabsichtigt man eine Füllung der Seitenventrikel, so ist die zisternale Luftfüllung vorzuziehen. Man vergesse aber nicht, daß die zisternale Füllung Gefahren bergen und außerdem bei Verlegung der Kommunikation die Ventrikelfüllung unmöglich sein kann. Wir ziehen daher im allgemeinen die direkte Füllung der Ventrikel durch Ventrikelpunktion vor. Sie ist die sicherste Methode und birgt die geringsten Gefahren.

Durch Sicard und seine Mitarbeiter wurde die Z. P. für die Durchführung einer neuen diagnostischen Methode benutzt, welche sich als eines der wertvollsten diagnostischen Hilfsmittel erweisen sollte, für die **Myelographie** mittels der zisternalen Jodipinfüllung. Es erübrigt sich heute, auf die großen Erfolge der Myelographie bei der Lokaldiagnose raumbeengender spinaler Prozesse noch hinzuweisen, und es ist hier nicht der Ort, auf die Ergebnisse der Myelographie einzugehen (vgl. dazu Peiper, Peiper und Klose). Das Prinzip der Methode besteht darin, daß in die Zisterne eine kleine Menge eines spezifisch schwereren Öls, als es der Liquor ist, eingespritzt wird, um es im Subarachnoidalraum herabsinken und an der Stelle einer etwaigen Blockierung arretieren zu lassen und röntgenologisch nachzuweisen. Sicard injiziert bei Seitenlage mit erhöhtem Haupt und Thorax. Ich ziehe mit Peiper und anderen Untersuchern die Injektion am sitzenden Patienten vor. Als Kontrastmittel benutzte Sicard „Lipiodol", eine Verbindung von Mohnöl und Jod (0,54 g pro Kubikzentimeter = 40%ig); mindestens gleichwertig ist das „Jodipin" Merck, eine Verbindung von Sesamöl und Jod (40 und 20%ig). Da das 40%ige Öl bessere Kontraste gibt und nicht stärker reizt als das 20%ige, verwende ich nur das 40%ige Jodipin. Die Z. P. wird in gewohnter Weise vorgenommen mit dünner oder mittelstarker Nadel. Man aspiriert mit der Spritze Liquor (ohne die Myelographie irgendwie zu beeinflussen, kann man ruhig die für die Untersuchungen notwendige Liquormenge entnehmen), setzt dann die mit Jodipin gefüllte Spritze an, injiziert langsam und stetig das Jodöl, wartet einen Augenblick, um ein Nachsickern des Öls aus der zuerst prall gefüllten Zisterne zu vermeiden, und zieht die Nadel rasch zurück (vgl. Abb. 4). Es ist ratsam, das Jodöl vorher mitsamt der Spritze auf Körpertemperatur zu erwärmen; erstens wird es dadurch dünnflüssiger und ist leichter durch dünne Nadeln zu injizieren, zweitens bleiben dann Reizerscheinungen aus. Nach meinen Erfahrungen jedenfalls scheint die Hauptursache für das Auftreten etwaiger Reizerscheinungen in dem nichterwärmten Jodöl zu liegen; seitdem wir dasselbe vorher erwärmen, sehen wir überhaupt keine Reizungen mehr. Es ist ferner darauf zu achten, daß das Öl nicht die kleinste Luftblase enthält. Die Angaben über die Menge des einzuspritzenden Jodöls gehen stark auseinander. Anfänglich injizierten wir 2 ccm, wie auch Peiper vorschlägt. Seitdem wir aber gesehen haben, daß wir mit einer geringeren Menge ebenso gute diagnostische Resultate erhielten und etwaige Reizerscheinungen auch auf die größere Jodölmenge zurückzuführen waren, nehmen wir nur noch 1,0—1,5 ccm Öl. In besonderen Fällen kann man

die Dosis steigern, in anderen dafür aber auch noch weiter heruntergehen. Die Myelographie ist, wie jede diagnostische Methode, individuell zu gestalten. Wichtig ist, daß man gleich mit dem ersten Stich die Zisterne erreicht, da Peiper nachgewiesen hat, daß das vielfach beobachtete Zurücktreten des Jodöls in die Nackenmuskulatur durch ein mehrfaches Durchstechen der Membrana atlanto-occipitalis bedingt ist. Die erste Röntgenaufnahme soll möglichst in unmittelbarem Anschluß an die Jodipinfüllung erfolgen, der Zeitpunkt und die Zahl der weiteren Röntgenkontrollen richtet sich ganz nach dem jeweiligen Befund. Unbedingt nötig ist bei pathologischem Befund eine letzte Kontrolle nach 48 Stunden oder noch später. Über die Schädigungsfrage können wir uns kurz fassen: Ein Fall von Dauerschädigung oder gar ein Todesfall infolge zisternaler Jodipinfüllung ist bisher nicht bekannt geworden. An harmlosen Reizerscheinungen werden beobachtet: leichte Temperatursteigerung, leichte Kopfschmerzen, ischiasähnliche Schmerzen, Schmerzen im Segment des Krankheitsprozesses. Außer der Temperatursteigerung sind alle diese Erscheinungen ein seltenes Vorkommnis. Wir haben bei 140 Myelographien niemals erheblichere Beschwerden gesehen und müssen bei richtiger Indikation und einwandfreier Technik die Myelographie als eine ungefährliche, dabei außerordentlich fruchtbare diagnostische Methode bezeichnen. Allerdings gewinnt man den Eindruck, als wenn die Indikation zu ihrer Anwendung heute gar zu leicht gestellt wird, ehe die klinische Untersuchung alle Möglichkeiten erschöpft hat. Vor allem werden auch die in der L. P. und in der kombinierten L. P. und Z. P. gelegenen Möglichkeiten zur Diagnose des Blockes nicht immer voll ausgenutzt. Es sollte nicht vorkommen, daß eine Myelographie vorgenommen wird in Fällen, wo die Vornahme der L. P. ohne weiteres die Überflüssigkeit ihrer Anwendung erwiesen hätte. Selbstverständlich ist man aber zur Anwendung der Myelographie nicht nur zur Sicherung der Niveaudiagnose berechtigt, sondern zur Feststellung eines Blockes oder eines anderen Krankheitsprozesses überhaupt.

3. Therapeutische Ergebnisse.

a) Liquorentnahme.

Die Z. P. kann in allen Fällen, wo die Z. P. zur therapeutischen Liquorentnahme benutzt wird, für diese eintreten. Also einmal bei den Krankheiten, bei denen die Liquorentnahme zur Druckentlastung vorgenommen wird: bei Hydrocephalus, Epilepsie, Hirnödem (insbesondere nach Trauma), Meningitis serosa, Subarachnoidalblutung und sonstigen mit intrakranieller Drucksteigerung einhergehenden Prozessen. Wir sahen, daß durch die Z. P. in erster Linie Liquor aus den Ventrikeln gewonnen wird; aber auch für die Entleerung der basalen Subarachnoidalräume ist die Punktion der Zisterne günstig gelegen. Die Z. P. bietet daher günstigere Aussichten, größere Liquormengen abzulassen. Hinzu kommt, daß die Wirkung der zisternalen Liquorentnahme häufig eindrucksvoller ist als die der lumbalen. v. Sarbó führt eine Reihe von Fällen an, bei denen die Z. P. auffallend günstige Resultate hatte. Auch bei Hirntumoren kann zur Druckentlastung die Z. P. in Frage kommen. Es ist aber zu bedenken, daß die ausgiebige therapeutische Z. P. hier doch gefährlicher ist als die einfache diagnostische Z. P. Jedenfalls darf die Liquorentnahme nur unter

sorgfältigster Kontrolle des Druckverhaltens geschehen. Wir haben sie in einzelnen Fällen ohne jeden Zwischenfall durchgeführt, ziehen aber die direkte Ventrikelpunktion als völlig risikolose Methode vor.

Häufiger noch als zur reinen Druckentlastung kommt die Z. P. zur Liquorentnahme zwecks Entfernung von Entzündungsprodukten, Krankheitserregern, Toxinen und Giften in Frage. An erster Stelle stehen hier die verschiedenen Formen der Meningitis, bei denen meist gleichzeitig auch ein Überdruck beseitigt werden soll. Jedem Untersucher ist bekannt, wie bald in den meisten Fällen eine ausgiebigere lumbale Liquorentnahme durch das Entstehen von spinalen Verklebungen und Verwachsungen unmöglich gemacht werden kann. Bei der zisternalen Liquorentnahme sind solche Komplikationen erheblich seltener; in der Regel ist die ausgiebige Drainage dauernd möglich. Dabei hat — wie schon erwähnt — die Z. P. den großen Vorteil, daß eine Verseuchung des spinalen Subarachnoidalraumes, die bei der L. P. bisher als unvermeidbares Übel mit in Kauf genommen werden mußte, nicht stattfindet. Daß durch ausgiebige und wiederholte Liquorentnahmen die Encephalitiden günstig beeinflußt werden können, ist erwiesen, vor allem gilt es auch von der Encephalitis epidemica. Hier wird ebenfalls die Z. P. zur ernsthaften Konkurrentin der L. P. Ebenso bei der Behandlung der luischen Frühmeningitis. Curschmann nimmt an, daß bei der Vernichtung der Spirochäten durch Salvarsan große Mengen von Endotoxinen frei werden, mit denen dann der Liquor überladen ist und deren Verminderung durch ausgiebige Punktionen den Hirnhäuten wie dem Gehirn zugute kommt. — Wir sind, wie neuerdings auch Curschmann, stets für ausgiebige Liquorentnahmen bei der Urämie, auch bei der eklamptischen, eingetreten. Wir gingen von der Überlegung aus, daß mit den übrigen Blutsubstanzen (Harnstoff, Kreatinin usw.) auch die hypothetischen Urämiegifte in den Liquor übergehen, um von hier aus das Gehirn anzugreifen. Wie die Dinge aber auch theoretisch liegen mögen, feststeht, daß durch ausgiebige und wiederholte Punktionen schwerste Fälle gerettet werden konnten. Der Liquor wurde einige Male bis zum letzten Tropfen abgelassen bei Ersatz durch Luft und physiologische NaCl-Lösung. Curschmann rät bei einer Reihe von exogenen Vergiftungen zur ausgiebigen Punktion: bei akuter Methylalkoholvergiftung, bei lebensbedrohlichen Fällen von akuter Äthylalkoholintoxikation und bei akuter Hirnschädigung durch Blei. In allen Fällen können nur ausgiebige Punktionen Erfolg haben, da es auf die möglichst vollständige Entfernung der Gifte ankommt. Stets tritt hier die Z. P. in Wettbewerb mit der L. P.

b) Spülung der Liquorräume.

Auch die Z. P. genügt bei der eitrigen Meningitis oft nicht zur genügenden Entfernung des Liquors, selbst nicht bei Zuhilfenahme der Lufteinblasung. In solchen Fällen wird die Punktion an zwei Stellen nötig, um den Liquor vollständig entfernen und die Liquorräume durchspülen zu können. Je nachdem ob es sich um einen überwiegend subarachnoidealen oder um einen vorwiegend ventrikulären Prozeß handelt, ist die Z. P. mit der L. P. oder der Ventrikelpunktion zu kombinieren. Man geht bei der Doppelpunktion wie zur gleichzeitigen Druckmessung bei Blockverdacht vor, schließt aber anstatt der Manometer 2 graduierte Glaszylinder von etwa 200 ccm Inhalt mit eingeschliffenem

Hahn an. Bei der lumbo-zisternalen Spülung befindet sich die Spülflüssigkeit im lumbalen Zylinder, während der zisternale leer ist. Man spült mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung oder Ringerlösung, der man einige Tropfen Farblösung (Indigocarmin) zusetzt, um das Erscheinen der Spülflüssigkeit kontrollieren zu können. Die Graduierung der Zylinder gestattet die Kontrolle darüber, ob auch eine gleiche Menge entleert wird, wie infundiert wurde. Den Einlaufdruck kann man nach Bedarf durch Hochheben des Zylinders regulieren, der Zylinder an der Ablaufstelle ist entsprechend zu senken. Man setzt die Spülung so lange fort, bis die Spülflüssigkeit möglichst klar zum Ablauf kommt, und beschließt sie damit, daß man zur letzten Portion, die im Körper belassen wird, die auch sonst zur Injektion verwendete Menge Serum oder Optochin hinzufügt. Der Spülflüssigkeit kann auch von vornherein Trypaflavin oder Chinin (nach E. Kaufmann: 0,25 Chinin und 0,5 Gummi in 100 ccm einer 0,5%igen Kochsalzlösung mit 0,1% Glucose) zugesetzt werden. Selbstverständlich ist darauf zu achten, daß der Druck während der Spülung keine zu starken Schwankungen zeigt (eine gewisse Druckanwendung ist natürlich gestattet) und daß vor allem bei Abschluß der Spülung keine Druckerhöhung besteht. Bei der ventrikulo-zisternalen Durchspülung läßt man die Spülflüssigkeit in den Ventrikel einlaufen. Es kann natürlich vorkommen, daß statt der lumbalen bzw. ventrikulären Einfüllung die zisternale geeigneter ist. Auch kann man in manchen Fällen mit der Spülung mit alleiniger Benutzung der Z. P. einen genügend guten Erfolg erzielen. In diesem Fall entleert man durch die Z. P. eine maximale Menge Liquor und ersetzt ihn wiederholt durch Spülflüssigkeit. Auf diese Weise ist schon eine ziemlich gute Ausspülung des basalen Subarachnoidalraumes möglich. Das ist von Wichtigkeit, da man in manchen Fällen auf die rein zisternale Spülung angewiesen ist, wenn nämlich durch Blockierung infolge von Verklebungen oder Verwachsungen eine Durchspülung von zweiter Stelle aus nicht möglich ist. Durch die Spülung wird nicht nur der eitrige Liquor entfernt, es wird auch der Ausbildung von Verwachsungen vorgebeugt. Bisher werden die Spülungen scheinbar nicht in dem Umfange angewandt, der ihrer therapeutischen Bedeutung entspricht. Die Erfolge können ganz überraschend sein, zumal wenn man die Spülungen wiederholt. Hatte man früher bei der lumbalen Spülung oft große Schwierigkeiten und mußte das Resultat von vornherein ein unvollkommenes sein, so ist mit Hilfe der Z. P. tatsächlich eine aussichtsreiche Ausspülung möglich, selbst wenn man sich nur auf die reine zisternale Spülung beschränkt.

c) Injektion von Seren und Medikamenten.

Es lag nahe, die Z. P. anstatt der L. P. zur Einführung von Heilmitteln zu benutzen, zumal wenn dieselben in die unmittelbare Nähe des Gehirns gebracht werden sollten. Von vornherein ist daher auch dieser therapeutische Weg beschritten worden (Ayer, Eskuchen, Hartwich, Nonne, Jánossy, Ebaugh, Peet, Pfister usw.). Man kann grundsätzlich alle Medikamente, welche zuvor schon endolumbal gegeben wurden, auch zisternal einverleiben. In erster Linie kommen die verschiedenen Sera in Betracht. Es ist bereits über eine Reihe von Fällen berichtet worden, in denen das zisternal applizierte Meningokokkenserum eine besonders prompte Wirkung zeigte. Die zisternale

Anwendung des Meningokokkenserums wird jetzt wohl von allen Autoren geübt, welche bei der epidemischen Meningitis die Z. P. anwenden. Beschwerden werden nach der zisternalen Injektion nicht häufiger beobachtet wie bei der endolumbalen: am häufigsten wird über Kopfschmerzen geklagt, seltener über Schwindel und Brechreiz. Als Beispiel angeführt für eine intensive Serumtherapie sei nur ein schwerer Meningitisfall von M. M. Peet mit spinalem und ventrikulärem Block: durch 18 Lumbalpunktionen (560 ccm Serum), 6 Zisternenpunktionen (155 ccm Serum) und 4 Ventrikelpunktionen (75 ccm Serum) wurden insgesamt 790 ccm Serum injiziert und der Kranke gerettet. — Besonders eindrucksvoll war uns stets die zisternale Behandlung des Tetanus. Das Serum wurde nach ausgiebiger Liquorentnahme gegeben, gleichzeitig natürlich auch noch intravenös und intramuskulär. Sämtliche Fälle wurden gerettet. —

In besonders großem Umfange ist in Amerika, wo die Methode von Swift und Ellis stets angewendet wurde, während sie in Deutschland rasch wieder in Vergessenheit geraten ist, das salvarsanisierte Serum intrazisternal gegeben worden. Es lag nahe, gerade dieses Mittel, welches möglichst nahe an das Gehirn gelangen sollte, durch die Z.P. zu injizieren. Ebaugh berichtet über 110 auf diese Weise behandelte Fälle von Paralyse: es wurden 1340 Seruminjektionen vorgenommen, die Höchstzahl bei einem Kranken betrug 26. Ich habe die Methode nur bei wenigen Fällen angewandt; die Injektionen wurden ebenso gut vertragen wie die endolumbalen. —

Über die intrazisternale Anwendung von Salvarsan hat bisher nur Pfister berichtet. Er behandelte 5 Fälle von Lues des Zentralnervensystems mit Neosalvarsan, gab, nachdem er je eine intravenöse und intralumbale Dosis hatte vorangehen lassen, zuerst 0,75 mg (mit 40—50 ccm Liquor gemischt) und kam, jede Woche um die doppelte Dosis steigend, bis auf 3 mg pro dosi. Langsamer Abfluß und Zufluß der Flüssigkeit. Außer leichtem Kopfschmerz und leichter Übelkeit mit Temperatursteigerung auf 37,6 Grad wurden keine Reaktionserscheinungen beobachtet. Nonne lehnt bekanntlich die intralumbale Salvarsanbehandlung ab; auch ich habe sie nur anfangs, nachdem Gennerich sie so warm empfohlen hatte, versuchsweise angewandt. Den intrazisternalen Weg habe ich daher nicht benutzt. Für Gennerich selbst aber, der doch durch seine Doppelpunktion das Salvarsan möglichst nahe an das Gehirn heranbringen und das Rückenmark schonen wollte, wäre die zisternale Injektion die ideale Methode gewesen. Es ist mir stets unverständlich geblieben, warum Gennerich diesen einzig logischen Weg nicht beschritten hat. Soweit ich in Erfahrung bringen konnte, wird in Deutschland die zisternale Salvarsaninjektion von niemandem geübt.

Von weiteren Medikamenten, für welche der zisternale Weg in Frage kommt, seien genannt: Optochinum hydrochloricum (10—20 ccm einer 0,2%igen Lösung). In manchen Meningitisfällen war die günstige Wirkung der Optochinbehandlung deutlich, in 2 Fällen brachte es eine schlagartige Besserung, nachdem die Serumbehandlung erfolglos gewesen war. Jánossy hat systematisch bei einer ganzen Reihe von Medikamenten die zisternale Anwendung untersucht, in erster Linie bei Coffein und Lobelin. Er stellte fest, daß bei Gehirnzentra mit normaler Erregbarkeit die wirksame intrazisternale Dosis des Coffeins bei 0,10 g beginnt; bei Verabreichung von 0,20 g können sich schon unangenehme Symptome einstellen. Wenn es sich aber um Zentra mit herabgesetzter

Erregbarkeit handelt, ist die Dosis von 0,10g wirkungslos und die wirksamc Dosis beginnt erst bei 0,20 g. Die wirksame Dosis des Lobelins ist 0,002—0,003 g. Die Wirkung beider Mittel ist fast gleich: Erregung der Oblongatazentra, vor allem Erregung der Atem-, Schweiß- und Brechzentren. Dauer der Wirkung $^1/_2$—2 Stunden. Wenn die Mittel nur zwecks Erregung des Atemzentrums gegeben werden sollen, ist es ratsam, gleichzeitig subcutan Atropin zu verabreichen, um Erbrechen und Schweißausbruch zu vermindern und die günstige Wirkung auf das Atemzentrum zu unterstützen. Die Wirkung des zisternal gegebenen Coffeins übertrifft nicht jene des Lobelins; doch ruft Coffein mehrere unangenehme Nebenerscheinungen (Muskelkrampf, Kopfschmerzen) hervor. Jánossy behandelte je einen Fall von Medinal- und Veronalvergiftung mit intrazisternaler Injektion von Coffein (0,20 g) + Lobelin (0,002 bzw. 0,003 g), einen Fall von akuter Morphiumvergiftung allein mit Lobelin. In allen 3 Fällen prompte Wirkung auf Atmung und Puls, das Cheyne-Stokesche Atmen verschwindet und wird dem Kußmaulschen Typus ähnlich; in den beiden letzten Fällen wirkten die Injektionen lebensrettend. Auch Kulenkampff konnte einen Patienten, bei dem 36 Stunden nach einer Operation zentrale Atemlähmung eintrat und bei dem intravenöse Lobelinjektionen sowie künstliche Atmung ohne jeden Erfolg waren, durch zisternale Injektion von 0,05 g Coffein retten. Wir selbst haben sowohl Coffein wie Lobelin bei zentralen Atemstörungen wiederholt intrazisternal angewandt, teils mit dauerndem, teils — wenn die schädigende Noxe nicht zu beseitigen war — nur mit vorübergehendem Erfolg (z. B. bei Encephalitis und aufsteigender Myelitis). Hazama hat in Tierversuchen nachgewiesen, daß die Wirkung des subcutan injizierten Lobelins 3—4mal langsamer ist als die des intravenös gegebenen, daß ferner die intraspinale Injektion ebenso rasch wirkt wie die intravenöse. Die intraspinale Dosis beträgt jedoch nur $^1/_{10}$ der intravenösen und $^1/_{20}$ der subcutanen. Von allen drei Anwendungsarten hat die intraspinale die längste Wirkungsdauer. Bei asphyktischen Neugeborenen benutzte er 0,2 ccm einer 0,03%igen Lösung. Es ist verständlich, daß die zisternale Injektion eine noch raschere und stärkere Wirkung zeigen muß als die lumbale Applikation, da, zumal bei bewegungslosen benommenen oder bewußtlosen Kranken, der Transport zur Medulla eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt und das Mittel in starker Verdünnung an seinen Angriffsort gelangt. Wenn Stern und Gautier recht haben mit ihrer durch experimentelle Untersuchungen gestützten Behauptung, daß der Weg aller im Gehirn angreifenden Substanzen über den Liquor geht, so ist daraus die praktische Schlußfolgerung zu ziehen, daß solche zentral angreifenden Medikamente intrazisternal anzuwenden sind, wenn es auf rascheste und stärkste Wirkung ankommt. Jánossy hat daher noch Versuche mit Atropin, Kardiazol und Adrenalin angestellt. Kardiazol zeigte dabei eine gute Wirkung, Atropin war meistens, Adrenalin immer wirkungslos. Nach den bereits vorliegenden Erfahrungen ist die intrazisternale Anwendung von geeigneten Medikamenten ins Auge zu fassen überall da, wo eine Lähmung des Atemzentrums droht, z. B. bei Vergiftungen, bei beginnender Oblongatalähmung nach Lumbalanästhesie oder Narkose, bei cerebralen und medullären Entzündungen und sonstigen Schädigungen, bei komatösen Zuständen.

V. Indikationsstellung.

Die Frage der Indikation zur Anwendung der Z. P. ist in den verschiedenen Abschnitten bereits wiederholt erörtert worden. Es genügt daher eine kurze Zusammenfassung dieser Ausführungen: Die absolute Indikation ist gegeben:

1. in Fällen, wo aus irgendwelchen Gründen die L. P. nicht ausführbar ist;

2. in Fällen, wo durch die L. P. kein Liquor zu erhalten ist;

3. in Fällen, wo die L. P. blutvermengten Liquor ergibt, der diagnostisch nicht verwertbar ist;

4. in Fällen, wo die L. P. einen diagnostisch nicht sicher auswertbaren Liquorbefund ergeben hat;

5. in Fällen, wo die Z. P. eine wichtige Ergänzung des lumbalen Liquorbefundes verspricht oder die Lokaldiagnose des Krankheitsprozesses ermöglichen hilft;

6. bei Verdacht auf Bestehen eines spinalen, zisternalen oder zerebralen Blocks;

7. bei Verdacht auf Hirntumor, wenn die L. P. ein größeres Risiko bietet;

8. zur Vornahme der Ventrikulographie, wenn die direkte Ventrikelfüllung nicht in Frage kommt;

9. zur Vornahme der Myelographie:

10. zur therapeutischen Liquorentnahme, wenn die lumbale Entnahme unmöglich, ungenügend oder kontraindiziert ist;

11. zur Spülung der Liquorräume bei eitriger Meningitis;

12. zur Injektion von Seren und Medikamenten, welche möglichst konzentriert oder rasch an das Gehirn oder die Medulla gelangen sollen.

Die relative Indikation ist gegeben:

1. wenn der Patient eine frühere L. P. schlecht vertragen hat oder zu befürchten ist, daß er eine L. P. schlecht vertragen wird;

2. wenn aus äußeren Gründen der Patient sich nach der Punktion nicht die bei der L. P. notwendige Zeit legen kann;

3. wenn ambulante Punktion notwendig ist und wegen der benötigten Druckmessung die Doppelpunktionsnadel nicht verwendet werden kann;

4. zur Vornahme der Encephalographie.

Die Z. P. ist kontraindiziert:

1. bei schwerer Arteriosklerose, wo Schlängelung und Verlagerung der Gefäße zu befürchten ist;

2. bei intrakranieller Drucksteigerung, wenn ein Zisternenblock in Ausbildung begriffen ist, der durch die Liquorentnahme vollständig werden würde;

3. bei Verdacht auf Verlagerungen in der Zisternengegend durch Tumor, Hydrocephalus, Hirnödem usw. oder auf Verwachsungen, so daß bei der Z. P. die Verletzung von Gefäßen oder lebenswichtigen Gehirnteilen zu befürchten ist. — In Fall 2 ist natürlich die L. P. in gleicher Weise kontraindiziert wie die Z. P.

VI. Lumbalpunktion oder Zisternenpunktion?

Noch immer wird die Frage diskutiert: L. P. oder Z. P.? Welche von beiden Methoden ist die bessere, ist die Z. P. als ein Ersatz der L. P. anzusehen? Ich halte diese Fragestellung für gänzlich verfehlt: Es kann sich nicht darum handeln, eine der beiden Methoden grundsätzlich als die bessere hinzustellen und sich mit ihr zu begnügen. Zu einem solchen Schluß kann nur ein Untersucher kommen, der ein bestimmtes einseitiges Krankenmaterial zu untersuchen und zu behandeln hat, bei dem zufällig die Z. P. die überlegene Methode darstellt. Ein anderer Untersucher mit einem ganz anders gearteten Krankenmaterial könnte mit demselben Recht zu einer Verwerfung der Z. P. gelangen. Eine Bewertung der beiden Methoden kann nur in der Weise erfolgen, daß man streng objektiv die technischen Vorteile, die Vorteile für den Patienten, die Gefahrenmomente, die Vorteile für die Diagnose und Therapie der verschiedenen Krankheiten gegeneinander abwägt. Ich kann es mir versagen, die Urteile der verschiedenen Autoren über die Z. P. anzuführen, die einerseits die Z. P. für die „Methode der Wahl" und für einen „viel einfacheren und ungefährlicheren Eingriff als die L. P." halten, andererseits die Z. P. als „zweifellos gefährlicher als die L. P." und als „keinen Ersatz der L. P." bezeichnen. Mit solch allgemeinen Urteilen leistet man der Sache keinen guten Dienst. Und dem Kranken und sich selbst auch nicht. Wer sich für eine einzige Methode prinzipiell entscheidet, wird immer dem Untersucher gegenüber im Nachteil sein, welcher sich die Entscheidung über die Wahl zwischen zwei Methoden offen hält und je nach Lage des Falles diese oder jene Methode anwendet. Mag die eine Methode der anderen noch so sehr überlegen sein, irgendeinen kleinen Vorzug kann letztere unter Umständen doch haben. Zusammenfassend sei hier daher nochmals gesagt, welche Gründe für die Z. P. und welche für die L. P. sprechen; im einzelnen ist das schon vorher erörtert worden. Bei normalen Verhältnissen sind beide Methoden leicht auszuführen, die Z. P. verlangt eine etwas größere Übung. Bei Vorliegen von Komplikationen ist dagegen die Z. P. die technisch einfachere Methode. Die Z. P. hat unbedingt den Voruzg der besseren Verträglichkeit; sie gestattet daher nötigenfalls die ambulante Anwendung. Ein weiterer Vorteil ist die seltenere artefizielle Blutbeimengung. Diesen Vorzügen der Z. P. steht vor allem ihre größere Gefährlichkeit gegenüber. Es handelt sich vorerst nicht um die Gefahren, die durch die Liquorentnahme bedingt sind, sondern um die Gefahren beim Einstechen der Nadel in den zisternalen Liquorraum. Daß unter normalen Verhältnissen eine Verletzung des Zentralnervensystems durch die Z. P. eher möglich ist als durch die L. P., bedarf keiner Diskussion; denn bei der L. P. ist eine solche Verletzung fast unmöglich. Auf jeden Fall kann sie keine erheblichen Folgen haben. Hinzu kommt bei der Z. P., daß bei bestimmten Krankheitszuständen die Verletzung von Gefäßen und Nervengewebe besonders leicht möglich ist; das lehren mehrere Zwischenfälle. Nur in einem Fall ist die Z. P. als die ungefährlichere Methode anzusehen: bei Hirntumor. Auf jene Zustände, bei denen beide Methoden gleich gefährlich sind — infolge der Liquorentnahme — braucht nicht eingegangen zu werden. Bezüglich der diagnostischen Dignität der beiden Methoden muß auf die speziellen Ausführungen verwiesen werden. In der Regel ergeben lumbaler und zisternaler Liquor praktisch den gleichen

Befund; die zisternale Liquoruntersuchung kann eher einmal versagen als die lumbale, gelegentlich ist es aber auch umgekehrt. Für bestimmte Fälle kann die Z. P. allein, viel häufiger aber in Verbindung mit der L. P. von besonderer Bedeutung sein. Unersetzlich ist die Z. P. bei der Myelographie, vorteilhaft kann sie bei der Ventrikulographie sein. Vorteilhaft kann sie ferner bei der therapeutischen Liquorentnahme und zur Vornahme von Spülungen sein. Die Methode der Wahl endlich ist die Z. P. für die Einbringung von Medikamenten in den Liquor.

Schließlich muß noch auf einen Punkt hingewiesen werden, den ich bisher nirgends erwähnt gefunden habe. Nicht alle Kranke kommen in die Klinik oder ins Krankenhaus. Auch nicht alle, bei denen eine diagnostische oder therapeutische Liquorentnahme wünschenswert oder notwendig wäre. Der Praktiker wird sich nötigenfalls wohl entschließen, eine L. P. zu machen, von der Vornahme einer Z. P. wird er sicher Abstand nehmen.

Zusammenfassung: Die Z. P. und die L. P. sind zwei gleichwertige Methoden. Es ist falsch, die eine von ihnen prinzipiell als die überlegene hinzustellen. Für den allgemeinen Gebrauch wird die L. P. ihre alte Vorrangstellung mit Recht behalten. Für besondere Fälle aber und für besondere diagnostische und therapeutische Eingriffe bedeutet die Z. P. eine außerordentlich wertvolle Ergänzung der L. P.; unter Umständen ist die Z. P. der L. P. hier einwandfrei überlegen oder sie ist sogar überhaupt nicht durch diese zu ersetzen. Die Frage: L. P. oder Z. P.? kann immer nur von Fall zu Fall entschieden werden. Wer danach handelt, der wird beide Methoden als wertvolle klinische Hilfsmittel in gleicher Weise zu schätzen wissen und den höchstmöglichen Nutzen von ihnen haben.

Schluß.

Meine Erfahrungen mit der Z. P. erstrecken sich jetzt auf 6 Jahre und auf über 800 Punktionen. Ich habe davon abgesehen, das Material im einzelnen zu analysieren; es bildet die Grundlage meiner Ausführungen. Bei der Auswahl zwischen Z. P. und L. P. habe ich stets den Standpunkt vertreten, wie er oben dargelegt ist. Dabei hat sich ergeben, daß ziemlich gleichmäßig auf 5—6 L. P. eine Z. P. kommt, d. h. von jährlich rund 1000 Punktionen sind rund 150 Z. P. Aus der Literatur sind heute schon weit über 10000 Z. P. zusammenzustellen. Das zeigt, daß die Methode sich endgültig durchgesetzt hat. Die Z. P. hat ihren gesicherten Platz unter den diagnostischen und therapeutischen Hilfsmitteln errungen. Ihre Entwicklung ist damit nicht abgeschlossen, wobei nur an die Frage der intrazisternalen Medikamentenanwendung erinnert sei. Vor allem wird sie auch weiterhin berufen sein, bei der experimentellen Erforschung der normalen und pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis wertvolle Dienste zu leisten.

Nachtrag bei der Korrektur zu S. 274: H. Steindl (Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 209, S. 97. 1928) berichtet über einen Fall von letalem Ausgang einer Z. P.: Tumor des rechten Schläfenlappens, Anstechen der linken Art. vertebral., welche durch die verlagerte Med. oblong. vor die Punktionsstelle gerückt worden war.

VII. Schicksal und Wirkung transfundierten Blutes[1].

Von

G. Kühl-Würzburg.

Inhalt.

Seite

Literatur 302
1. Einleitung 305
2. Kritik der Methoden 308
3. Übersicht über die bisherigen klinischen und experimentellen Transfusionsuntersuchungen 313
4. Eigene Untersuchungen 321
5. Besprechung und Zusammenfassung 335

Literatur.

Adler: Über Urobilin. 1. Klin. Methode der (approximativ-) quantitativen Urobilinbestimmung in den Ausscheidungen des Körpers. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138. S. 309. 1921.

— Über Urobilin. II. Die Urobilinurie des gesunden und kranken Organismus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, S. 302. 1922.

— Eine neue Methode der exakt-quantitativen Urobilinogen-(Mesobilirubinogen-) Bestimmung in Harn und Stuhl. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 154, S. 238. 1927.

Adler und Bressel: Urobilinogenbestimmung in Stuhl und Harn mittels der neueren Extraktionsmethode. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 155, S. 238. 1927.

Ashby: Some data on the range of life of transfused blood corpuscles in persons without idiopathic blood diseases. Med. clin. of North America. Vol. 3, p. 783. 1919.

Barcroft: Neue Milzforschungen. Naturwissenschaften. Bd. 13. S. 325. 1925.

Beck: Die Methodik der Bluttransfusion und die Vermeidung ihrer Gefahren. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 30. 1926.

Bennecke: Über unsere Mißerfolge mit der Bluttransfusion bei der perniziösen Anämie. Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 571.

Bierring: Variations in the number of erythroc. in normal persons. Acta med. scandinav. Vol. 55. 1921.

Bing: Sur le nombre des globules rouges dans le sang capillaire de sujets normaux aux divers points du corps et aux différentes heures de la journée. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 84. 1921.

Blumenthal und Morawitz: Experimentelle Untersuchungen über posthämorrhagische Anämien und deren Beziehungen zur aplastischen Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, S. 25. 1908.

Bogendörfer und Halle: Über reversible Hämolyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 160, S. 199. 1925.

Breitner: Die Bluttransfusion. Wien: Julius Springer 1926.

Brodersen: Das Blut. Handb. d. mikroskop. Anat. d. Menschen. 1927.

---

[1] Aus der Universitätskinderklinik Würzburg: Vorstand Professor Rietschel. (Eingegangen am 24. 4. 1928.)

Bulliard: Modification sanguine aprés transfusion. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 19, p. 80. 1920.
Bürger: Therapeutische Bluttransfusionen. Therapeut. Halbmonatsschr. S. 429. 1921.
Carzot: Sur le mécanisme de hyperglobulie provoqué par le sérum d'animaux en renovation sanguine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1906.
Coenen: Die lebensrettende Wirkung der vitalen Bluttransfusion im Felde auf Grund von 11 Fällen. Münch. med. Wochenschr. 1918. S. 1.
Denecke: Über die Jugendformen der Erythrocyten und ihren Stoffwechsel. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 36, S. 179. 1923.
Eppinger: Hepatolienale Erkrankungen. Wien: Julius Springer 1920.
Esch: Über eine anteoperative Vorbehandlung hochgradiger Anämien durch intramuskuläre Injektionen defibrinierten Menschenblutes. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 2154.
Friedemann und Isaac: Weitere Untersuchungen über den parenteralen Eiweißstoffwechsel, Immunität und Überempfindlichkeit. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 4, S. 830. 1907.
Furukawa: Experimentelle Untersuchungen zur chirurgischen Anämiebehandlung durch Autotransfusion von Blut. Klin. Wochenschr. 1922. S. 723.
Goebel: Über Bluttransfusionen beim Säugling und Kleinkind und deren Wirkungsweise. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 39, S. 258. 1925.
Golting: Die Behandlung der perniziösen Anämie durch Bluttransfusion. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 1641.
Gorter und Halbertsma: Über die Anämiebehandlung bei Kindern mittels Bluttransfusion. Nederlandsch maandschr. v. geneesk. Vol. 9, p. 589. 1920.
— und Halbertsma: Die Indikationen für die Behandlung von Anämien bei jungen Kindern. Ebenda. Bd. 11, S. 579. 1923.
Groß: Die Blutbehandlung der Anämien. Med. Klinik. 1922. Nr. 1.
Halbertsma: Über die Dosierung des Blutes bei der Bluttransfusion. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1922. Nr. 12.
— The amount of blood to be transfused in anemia of children (blood dosage). Americ. journ. of diseases of childr. Vol. 24, p. 269. 1922.
Hansen: Über Transfusion von defibriniertem und Injektion von undefibriniertem Blut. Med. Revue. 1923. p. 345.
Hempel: Erfahrungen mit Bluttransfusionen nach Oehlecker an chirurgischem Material. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 11, 12.
— Bluttransfusionen in der Chirurgie. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 132, S. 7. 1924.
Henning: Experimentelle Untersuchungen über die Milzsperre. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 54, S. 317. 1927.
Hirschfeld und Kenichi Sumi: Über Erythrocytenphagocytose im strömenden Blute nach Milzexstirpation und intraperitonealen Blutinjektionen. Fol. haematol. Bd. 31, S. 73. 1925.
Huber, O.: Über Behandlung schwerer Anämien mit Blutinjektionen. Dtsch. med. Wochenschrift. 1910. S. 1077.
Istamanowa und Tschilipenko: Experimentelle Untersuchungen über Erythropoese. IV. Mitteilung. Über den Einfluß des Blutserums speziell des Milzvenenblutserums auf die Erythropoese. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 53, S. 91. 1926.
Itami: Ein experimenteller Beitrag zur Lehre von der extramedullären Blutbildung bei Anämien. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 76. 1908.
— Über Atemvorgänge im Blut und Blutregeneration. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 62, S. 92. 1910.
Jervell: Untersuchungen über die Lebensdauer der transfundierten roten Blutkörperchen beim Menschen. Act. pathol. et microbiol. scand. Vol. 1, p. 155 u. 201. 1925.
Kambe and Komya: The transfusion experiment with red blood corpuscuscles. Americ. journ. of physiol. Vol. 53, 1. 1920.
Khoor: Über den Wert der Bluttransfusion bei akuten und chronischen Anämien. Zentralblatt f. Gynäkol. 1924. Nr. 31.
Kroogh: Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin: Julius Springer 1924.
Kühl: Experimentelle Untersuchungen über Blutumsatz und Urobilinausscheidung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 103, S. 247. 1927.

Kühl: Experimentelle und klinische Untersuchungen über Bluttransfusionen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 45, S. 581. 1925.
Lichtwitz: Zur Frage der Bluttransfusion und der Anämiebehandlung. Klin. Wochenschrift. 1922. S. 1039.
Lucas and Hoobler: Study of acute secondary anemias in infancy. Amer. Journ. of child. diseases. Vol. 26, p. 291. 1913.
Mansfeld und Orban: Über die Beziehungen von Schilddrüse und Milz zur Blutbildung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97. 1923.
Maximow: Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Handb. d. mikroskop. Anat. d. Menschen. Bd. 2. 1927.
Metis: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung hämolytischen und unveränderten Blutes. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 29, S. 199. 1925.
Meulengracht: Anwendung der Bluttransfusion bei inneren Krankheiten. Bibliotek f. laeger. Vol. 118. 1926.
Meyer, L. F.: Über intraperitoneale Bluttransfusionen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 105. S. 188. 1924.
Morawitz: Die Behandlung schwerer Anämien mit Bluttransfusionen. Münch. med. Wochenschr. S. 767. 1907.
— Über Oxydationsprozesse im Blut. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 298. 1909.
— Einige neuere Anschauungen über Blutregeneration. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 11, S. 277ff. 1918.
— Über Bluttransfusionen. Ber. d. 36. Tagung d. dtsch. Ges. f. Kinderheilk. 1925.
Naswitis: Über Auslösung von Zellvermehrungen durch Wundhormone bei höheren Säugetieren und dem Menschen.
Nather und Ochsner: Erfahrungen mit der Bluttransfusion nach Percy. Untersuchungen über die hämostatische Wirkung der Bluttransfusion. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 132, S. 420. 1924.
— und Hickl: Die Behandlung der perniziösen Anämie (Biermersche Krankheit) mit Bluttransfusion.
Ockel: Über die Polychromasie im roten Blutbild des Säuglings und neue Gesichtspunkte zur Frage der Säuglingsanämie und der Wirkungsweise intravenöser Bluttransfusionen. Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 1356.
Oehlecker: Direkte Bluttransfusion von Vene zu Vene bei perniziöser Anämie. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 895.
Opitz: Über Blutregeneration bei Kindern, insbesondere bei Säuglingen. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24, S. 111. 1922.
— Behandlung kindlicher Anämien mit Bluttransfusion. Klin. Wochenschr. 1923. S. 400.
— Klinische und experimentelle Beweise für die Lebensfähigkeit transfundierter körperfremder Erythrocyten. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 27, S. 376. 1924.
— Wirkungsweise und Anwendung der Bluttransfusionen bei Kindern. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. S. 1248.
— Intraperitoneale Blutzufuhr als Substitutionstherapie bei kindlichen Anämien. Klin. Wochenschr. 1924. S. 784.
— Die Bluttransfusion in der Pädiatrie. Klin. Wochenschr. 1925. S. 2185.
— und Brehme: Zur Frage der quantitaiven Urobilinbestimmung in den menschlichen Exkreten. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, S. 681. 1924.
— und Choremis: Untersuchungen über den Urobilinstoffwechsel bei Kindern, insbesondere nach Bluttransfusionen und im Tierversuch. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 115, S. 23. 1926.
— und Klinke: Eiweißabbaustudien nach Bluttransfusionen beim Menschen. Biochem. Zeitschr. Bd. 149, S. 294. 1924.
— und Metis: Zur Frage der intraperitonealen Bluttransfusion, Tierversuche und Beobachtungen am Menschen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 107, S. 269. 1924.
Perič: Beobachtung über Bluttransfusion bei Säuglingen. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 29, S. 230. 1924.
Pfeiffer, H. und F. Standenath: Über biologische Wirkungen und Folgen der Speicherung des Reticuloendothels. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 37, S. 184. 1923.
Pick und Mautner: Über die durch „Shockgifte" erzeugten Zirkulationsstörungen. Münch. med. Wochenschr. 1915. S. 1141.

Rud: Le nombre des globules rouges chez les sujets normaux et leurs variations dans les divers conditions physiologiques. Acta med. scandinav. Vol. 57. 1922.
Sachs und Widrich: Über die Veränderungen des Blutes nach Bluttransfusion. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 48.
Schrumpf: Die wiederholte Transfusion kleiner Mengen citrierten Blutes. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. S. 533.
Schuhmacher: Methodik und praktische Bedeutung der indirekten und direkten Bluttransfusion. Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 2058. 1924.
Siperstein, David: Intraperitoneal Transfusion with citrated blood. Americ. journ. of dis. of childr. Vol. 29, p. 519. 1925.
Stahl und Bachmann: Zur biologischen Wirkung der Bluttransfusion, besonders bei der perniziösen Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 104. S. 637. 1926.
Stich: Über Bluttransfusionen. Klin. Wochenschr. 1922. S. 977.
Toduranu: Über die Zerstörung arteigener Blutkörperchen beim Meerschweinchen. Münch. med. Wochenschr. 1927. S. 1266.
Weber: Über die Behandlung schwerer Anämien mit Menschenbluttransfusion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 97, S. 165. 1909.
— Über intravenöse Injektionen kleiner Mengen von Menschenblut bei der Behandlung schwerer Anämien. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 1307.
Weicksel: Stoffwechseluntersuchungen bei bluttransfundierten Perniziösen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 102. S. 19. 1925.
— Über den Eiweißstoffwechsel bei perniziöser Anämie nach Bluttransfusionen. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 105, S. 332. 1927.
Wildegans: Die Lebensdauer direkt transfundierter Erythrocyten. Arch. f. klin. Chir. Bd. 139. S. 135. 1926.
Windesheim: Zur Therapie der schweren Anämie. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 2235.
Wörpel: Über die Hämoglobinresistenz bei Anämien. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 104. S. 318. 1927.
Yourewitsch et Teleguine: Recherches sur la réinjection du sang propre du sujet et de l'injection de sang étranger. Methode de lavage de l'organisme animal. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 23, p. 1. 1925.
Zih: Die Wirkung der Milzhormone im Serum anämisierter Tiere. Endocrinologie. Bd. 1. S. 83. 1928.
Zimmermann: Experimentelle Beiträge zur Blutüberpflanzung und Blutresorption. Verlag d. ärztl. Rundschau. München 1921.

1. Einleitung.

Der grundlegende Gedanke für die Anwendung der Bluttransfusion war ursprünglich: durch Zufuhr gesunden Blutes den durch akuten Blutverlust reduzierten Bestand an Blut wieder auf die Norm aufzufüllen. Vorausgesetzt wurde dabei, daß das übertragene Blut lebensfähig und funktionstüchtig vom Empfänger übernommen wird. Erst später wurde, besonders von Morawitz, die Bluttransfusion auch in die Therapie anämischer Zustände anderer Genese (perniziöse Anämie, chronische sekundäre Anämie) eingeführt. Obwohl man zunächst auch hier hoffte, dem anämischen Organismus durch Überpflanzung von körperfremden Blut fehlende wichtige Blutbestandteile — vor allem rote Blutkörperchen — sofort zu ersetzen, so wurden doch, besonders nachdem sich häufig der erwartete günstige Erfolg nicht zeigte, bald Zweifel laut, ob die Bluttransfusion tatsächlich einen echten Ersatz — Substitution — bedeute oder ob die Erfolge, die klinsch zweifellos beobachtet wurden, nicht etwa nur durch eine Reizwirkung auf die blutbildenden Organe zustande komme. Und zwar war es gerade Morawitz, der seine günstige Resultate nicht einer

Substitution, sondern im wesentlichen einem durch die Transfusion ausgelösten Knochenmarkreiz zuschrieb, da er die Besserung nicht sofort, sondern erst einige Tage später eintreten sah. Ihm schlossen sich zunächst fast alle Autoren an und lange Zeit schien die Frage nach der Bluttransfusionswirkung im Sinne der Morawitzschen Auffassung bereits entschieden.

Erst in den letzten 10 Jahren wurde die Anschauung, daß eine echte Substitution für längere Zeit möglich sei, wieder aufgegriffen (Halbertsma, Opitz u. a.) und es bildeten sich dann geradezu zwei Lager in den Auffassungen über die Bluttransfusionswirkungsweise: die einen Autoren sahen in ihr nur einen intensiven Knochenmarksreiz, andere wollten sie als echte Substitution aufgefaßt wissen. Dieser Gegensatz wurde merkwürdigerweise immer schärfer, je mehr die Bluttransfusion in der klinischen Therapie zur Anwendung kam. Nur wenige nahmen einen vermittelnden Standpunkt ein. Dabei lagen nur ganz wenige experimentelle Untersuchungen darüber vor. Die genannten Anschauungen wurden in der Hauptsache aus klinischen Beobachtungen abgeleitet, wobei die als Beweise angeführten an anämischen Patienten gemachten Untersuchungen häufig sehr unzulänglich waren und die gewonnenen Auffassungen stützten sich im wesentlichen auf das günstige bzw. ungünstige therapeutische Resultat. Gänzlich unberücksichtigt blieben meist die doch prinzipiellen Unterschiede zwischen primären und sekundären Anämien, chronischer und akuter Blutungsanämie. Zum Teil lassen sich vielleicht daraus diese Gegensätze erklären.

Eine Hauptgrundlage unserer ganzen Diagnostik des Blutes ist die Tatsache, daß der normale Organismus die Zusammensetzung des peripheren Blutes an rote Blutkörperchen und Hämoglobin außerordentlich zähe konstant erhält. Das kann nur geschehen durch einen sehr feinen Regulationsmechanismus, der die Beziehungen zwischen Blutabbauorganen und dem erythropoetischen System beherrscht. Eine solche Regulation ist eine unbedingte Forderung, da ja nachgewiesenermaßen ein ständiger Zerfall von roten Blutkörperchen, ein Abbau von Hämoglobin stattfindet und andererseits das ganze Leben hindurch die Blutbildungsstätten ihre aufbauende Tätigkeit beibehalten. Zwischen diesen beiden Systemen herrscht für gewöhnlich ein absolut genau ausbalanciertes Gleichgewicht, das nur durch unphysiologische Eingriffe oder durch Erkrankungen durchbrochen wird. Außerdem gibt es aber noch eine Reihe von Umständen, in denen besondere Anforderungen in bezug auf Zahl der roten Blutkörperchen und Mengen des Hämoglobins gestellt werden, denen der gesunde Organismus ohne weiteres sich gewachsen zeigt.

Es sei hier nur auf die von Krogh gemachte Feststellung hingewiesen, daß im ruhenden Muskel etwa 80% der Capillaren geschlossen sind, die bei der Arbeit wegsam werden, also mit Blut gefüllt werden müssen. Das kann zum Teil durch Umlagerung des Blutes von einer Gefäßprovinz in die andere ausgeglichen werden. Doch muß nach den Barcroftschen Untersuchungen außerdem im Organismus ein Speicher für Blut und vor allem für die corpusculären Elemente — die nötige Flüssigkeitsmenge kann jederzeit aus dem Gewebswasser gedeckt werden — vorhanden sein. Barcroft zeigte, daß man die Milz als eine solche Vorratskammer für Blutkörperchen ansehen darf. So können nach ihm Katzen einen Verlust von etwa $^1/_8$—$^1/_5$ ihrer Blutmenge ohne weiteres aus diesem Vorrat decken. Daß die Milz allein ein solches Reservoir ist, ist nicht notwendig anzunehmen. Wahrscheinlich ist auch das Knochenmark imstande, bei Bedarf große Mengen von roten Blutkörperchen in die Blutbahn zu werfen, ohne daß es dabei gleich zu einem Auftreten von Reizformen kommt. Ob andere parenchymatöse Organe, z. B. die Leber, eine ähnliche Nebenfunktion

haben können, ist nicht erwiesen, doch ist das nicht unmöglich, wenn man bedenkt, daß im anaphylaktischen Shock oder durch gewisse Gifte, wie Histamin usw. die Lebervenen vorübergehend völlig für den Kreislauf gesperrt werden können (Pick und Mautner).

Wenn nun diese Organe — allen voran die Milz — physiologischerweise als Reservoir für Blutkörperchen dienen können, so ist mit Wahrscheinlichkeit ebenso anzunehmen, daß sie im Bedarfsfall überflüssige Blutelemente aufnehmen und aus dem allgemeinen Kreislauf zurückziehen können.

Die Aufrechterhaltung der normalen Durchschnittswerte für rote Blutkörperchen und Hämoglobin im peripheren Blut ist also abhängig von drei Faktoren: Neubildung, Abbau, Reserve.

Unter pathologischen Verhältnissen kann es nun von jedem einzelnen dieser Faktoren aus zu einer Verschiebung des Gleichgewichts kommen und außerdem können bei einer solchen Gleichgewichtsstörung zwei oder alle drei Faktoren in verschiedenen Kombinationen in ihrem Funktionszustand verändert sein.

Der einfachste und übersichtlichste Fall ist die akute Blutungsanämie. Es tritt ein einmaliger mehr oder minder großer Verlust von Blut ein. Der gesunde Organismus wird zunächst seine Reserven einsetzen, dann wird das erythropoetische System seine Tätigkeit erhöhen. Der Abbau bleibt davon wohl unbeeinflußt. Nach kürzerer oder längerer Zeit wird das Gleichgewicht wieder hergestellt sein.

Nun ist aber das periphere Blutbild nur bedingtermaßen ein Spiegel des Funktionszustandes des blutbildenden Systems: es ist bekannt, daß erst hochgradige Knochenmarksreize im peripheren Blut in Erscheinung treten, wenn man nicht feinere Untersuchungsmethoden, von denen weiter unten zu sprechen sein wird, heranzieht.

Trifft z. B. ein Blutverlust einen Organismus mit einem Knochenmark, das bereits vorher nahe an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit arbeitete, so verschieben sich die Verhältnisse in dem obigen Beispiel sofort ganz erheblich. Das Gleichgewicht wird nicht mehr erreicht, im Gegenteil, es verschlechtert sich zusehends, denn das Knochenmark kommt mit seiner Produktion dem Abbau nicht mehr nach, arbeitet immer überstürzter, schickt unreife Formen ins Blut, die einer um so früheren Zerstörung verfallen, und es entsteht ein Circulus vitiosus, der sich in einer fortschreitenden Anämisierung äußert, wie man sie in vielen klinischen Fällen auch tatsächlich beobachten kann.

Bei der sog. aplastischen Anämie liegt die Knochenmarksfunktion danieder und hält dem Abbau nicht das Gleichgewicht [1].

Bei der perniziösen Anämie liegt umgekehrt fraglos eine gesteigerte Blutzerstörung vor, wobei auf den Streit, ob primär oder sekundär, hier nicht eingegangen werden soll. Gleichzeitig besteht aber eine ganz enorme Reizung der Blutbildungsstätten.

Schon diese kurze Gegenüberstellung zeigt, daß wir bei jedem therapeutischen oder experimentellen Eingriff in diesen Kreis: Blutbildung, Blutabbau, Reserve auch unter scheinbar übersichtlichen Verhältnissen mit individuellen Verschiedenheiten und in noch stärkerem Ausmaße mit unter Umständen gänzlich verschobenen funktionellen Verhältnissen in den diesbezüglichen Organen rechnen müssen.

Die Bluttransfusion stellt nun einen solchen Eingriff dar. Wäre sie eine lebensfähige Transplantation, so würde sie in dem oben aufgestellten

[1] In echten Fällen der aplastischen Anämie scheint allerdings auch der Abbau gegenüber der Norm reduziert zu sein. Ich untersuchte unter Morawitz einen Fall, dessen Urobilinausscheidung gegen die Norm erheblich vermindert war (nicht veröffentlicht).

Kreis eine Vermehrung der sofort verfügbaren Reserven bzw. des Gesamtbestandes bedeuten, wirkte sie lediglich als intensiver Reiz auf das hämatopoetische System, so würde sie direkt in die Blutneubildung eingreifen.

Diese beiden Möglichkeiten geben nach dem oben Gesagten eine solche Fülle von Kombinationsmöglichkeiten, daß die Beurteilung klinisch-therapeutischer Erfolge außerordentlich erschwert wird und vor allem die daraus jeweils gezogenen Schlußfolgerungen auf die Wirkungsweise der Bluttransfusion sehr verschiedenartig ausfallen. Es können aber auch noch andere Umstände dazu beitragen, aus klinsch experimentellen oder tierexperimentellen Untersuchungsergebnissen zu anfechtbaren und sogar zu falschen Schlußfolgerungen zu kommen: nämlich die jeweils angewandten Untersuchungsmethoden und deren Bewertung.

Es ist deshalb nötig die üblichen und möglichen Methoden, die zur Lösung der Frage nach der Bluttransfusionswirkung angewandt wurden, einer Kritik zu unterziehen, ihre Leistungsfähigkeit und ihre gegenseitigen Ergänzungsmöglichkeiten zu umgrenzen.

2. Kritik der Methoden.

Die meist angewandte Methode, um über den Verbleib zugeführten Blutes Aufschluß zu gewinnen und die auch im klinischen Versuch am leichtesten durchführbare ist die Zählung der roten Blutkörperchen.

Es wird dabei vorausgesetzt, daß 1. die Verteilung der roten Blutkörperchen in den verschiedenen Gefäßbezirken stets konstant bleibt; 2. daß die zugeführten roten Blutkörperchen sich gleichmäßig in der Empfängerblutmenge verteilen und die nicht corpusculären Elemente des zugeführten Blutes in kurzer Zeit aus der Blutbahn verschwinden und nur die roten Blutkörperchen zurückbleiben.

Ein Schluß auf den Gesamtbestand der roten Blutkörperchen in einem Organismus aus Zählungen im Capillarblut wäre nur unter der Voraussetzung exakt, wenn einerseits das System, in dem das Blut kreist, völlig geschlossen wäre — also weder ein Zuwachs noch eine Abwanderung stattfinden könnte — und andererseits innerhalb dieses Systems die Verteilung der roten Blutkörperchen absolut gleichmäßig wäre.

Das ist aber durchaus nicht der Fall: es besteht nach dem oben Gesagten die Möglichkeit, daß aus dem Knochemnark jederzeit große Mengen roter Blutkörperchen in das kreisende Blut geworfen werden, daß in der Milz bzw. im ganzen blutabbauenden Apparat ebensolche Mengen aus dem Kreislauf zurückgehalten werden können. Dadurch allein sind Schwankungen innerhalb weniger Minuten bei sonst gleichen Entnahmebedingungen theoretisch möglich.

Eine andere Fehlerquelle liegt in der verschiedenen Verteilung der roten Blutkörperchen in den einzelnen Gefäßgebieten. Dabei soll ganz abgesehen werden von der Frage, ob die Verteilung im Capillarblut, Venen- und Arterienblut unter bestimmten Bedingungen aneinander angenähert werden kann.

Nonnenbruch und Bogendörfer haben im Anschluß an Krehl, Sahli, van den Velden, Becker, Naegeli und Alder vergleichende Untersuchungen im Capillar- und Venenblut angestellt und gleichzeitig verschiedene äußere Bedingungen geändert — Warmbad, Schwitzbad, Wasserzufuhr — und kamen

zu dem Ergebnis, daß ohne besondere Kautelen recht erhebliche Differenzen zu beobachten waren, die nur unter ganz bestimmter Vorbehandlung annähernd auszugleichen sind. K. Bierring fand Tagesschwankungen bis zu einer Million im cmm. H. I. Bing vergleicht die Zählresultate im Blut, aus dem Ohrläppchen entnommen und solche aus der Bauchhaut — also Capillarblut aus zwei verschiedenen Gefäßbezirken — und stellt Differenzen bis zu 2,2 Millionen (!) fest. Außerdem erhält er auch Unterschiede unter verschiedenen äußeren Bedingungen, z. B. vor und nach der Mahlzeit. Die letzteren Angaben werden allerdings von Rud bestritten.

Soviel scheint jedenfalls festzustehen, daß die Verteilung der roten Blutkörperchen, wie auch rein überlegungsgemäß zu erwarten, in den verschiedenen Gefäßprovinzen keine absolut gleichmäßige ist und daß, wie weiter unten noch auszuführen ist, erhebliche Verschiebungen vorkommen. Trotzdem wäre mit gewissen Einschränkungen die Methode brauchbar, wenn das Verhältnis der Blutkörperchenzahl innerhalb der einzelnen Gefäßgebiete unter allen Umständen parallel ginge. Das scheint unter einfachen Bedingungen offenbar der Fall zu sein; denn sonst wäre nicht zu erklären, daß die Blutkörperchenzahl bei ein und demselben Individuum, unter stets gleichen Bedingungen entnommen, innerhalb gewisser Schwankungen doch relativ konstant gefunden wird. Man darf also trotz der geäußerten Bedenken aus der im Capillarblut gefundenen Zahl der roten Blutkörperchen einen allerdings vorsichtigen Schluß auf den Gesamtbestand der roten Blutkörperchen ziehen, solange man nicht unter Bedingungen arbeitet, die irgendwie das Gleichgewicht im Gefäßsystem oder in der Blutverteilung stören (Hofmeier).

Diese Störungen im Gleichgewicht sind von vornherein bei allen akuten Eingriffen oder bei pathologischen Vorgängen im erythropoetischen und erythrolytischen Apparat in ganz ausgeprägtem Maße anzunehmen.

Es sei wieder von dem Schema Neubildung — Reserve — Abbau ausgegangen. Wir müssen zunächst versuchen, über die Größenordnung der Leistungsfähigkeit jeder dieser drei Komponenten wenigstens annähernde Vorstellungen zu gewinnen.

Wetzel nahm genaue Messungen bzw. Wägungen der Gesamtmenge des roten Knochenmarkes vor und fand die Größe des Markorganes etwa 1420 ccm beim Erwachsenen, also annähernd so groß wie die Leber. Mechanik gibt eine noch größere Zahl, nämlich durchschnittlich 2600 g oder 4,6% des Körpergewichtes, an. Selbst wenn man nur die erste, niedrigere Zahlenangabe zugrunde legt, kann man sich als möglich vorstellen, daß Mengen von roten Blutkörperchen aus dem Knochenmark in das kreisende Blut geworfen werden können, die eine Erhöhung von 2—3 Millionen im mm^3 entsprechen, ohne daß pathologische Reizformen nachweisbar sind.

Ferner sind nach den erwähnten Barcroftschen Untersuchungen Verschiebungen möglich durch die Blutkörperchenreserve in der Milz.

Tatsächlich macht man die Beobachtung, daß nach einem großen Aderlaß, der nach der umgekehrten Berechnung, die Halbertsma und Opitz für die Zunahme der roten Blutkörperchen nach Transfusion anstellen, eine Verminderung der roten Blutkörperchen um 2—3 Millionen veranlassen müßte, diese Zahl nie gefunden wird, sondern die roten Blutkörperchen einen viel höheren Wert aufweisen.

Wir haben also eine Reserve, die sich nach Barcroft etwa in Höhe von $^1/_8$—$^1/_5$ der Gesamtblutmenge bewegt (beim Menschen vielleicht weniger), wobei nur die Milz als Organ für eine solche in Betracht gezogen ist. Wie schon gesagt, kommen auch noch andere Organe hierfür in Frage.

Eine weitere Ersatzmöglichkeit ist die Neuausschüttung von roten Blutkörperchen aus dem Knochenmark, die sich etwa in der gleichen Größenordnung bewegt oder aber noch wesentlich höher einzuschätzen ist. Dabei bräuchte man das noch nicht einmal als Neubildung im strengen Sinn des Wortes zu bezeichnen, denn zunächst liegt doch wahrscheinlich im Knochenmark eine große Zahl reifer Blutkörperchen abfuhrbereit da. Doch soll gar nicht der Versuch gemacht werden, hier streng zu unterscheiden, da diese beiden Möglichkeiten: Lagerung reifer Blutzellen im Knochenmark — also „Reserven"— und echte „Neubildung" von roten Blutkörperchen vorerst gar nicht zu trennen sind.

Bei der Bewertung von Transfusionsuntersuchungen mit Hilfe der Blutkörperchenzählung sind diese Möglichkeiten in jedem Fall zu berücksichtigen und man muß durch geeignete Methoden gleichzeitig die Tätigkeit des Knochenmarkes kontrollieren und das Vorhandensein einer Reserve in Rechnung setzen. Wie das geschehen kann, soll weiter unten noch ausführlich besprochen werden.

Neben der Blutkörperchenzählmethode wurde fast immer die Verfolgung des Hämoglobinwertes als einfaches Verfahren, um Änderungen im Blutbefund festzustellen, herangezogen. Blutkörperchenzahl und Hämoglobinwert gehen aber nicht parallel, wie schon längst bei bestimmten Anämieformen bekannt ist. Diese Tatsache hat ja gerade dazu geführt, die Inkongruenz im Verhältnis rote Blutkörperchen: Hämoglobin als wichtiges Diagnostikum in Form des Färbeindex aufzustellen. Daraus könnte man schließen, daß die Verfolgung des Hämoglobinwertes für unsere Fragestellung überflüssig wäre. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Es ist eine alte Erfahrung, daß es bei Anämien viel leichter ist, die roten Blutkörperchen in die Höhe zu treiben als den Hämoglobinwert. Letzterer hinkt bei der Reparation anämischer Zustände erheblich nach. Umgekehrt sieht man unmittelbar nach einer Bluttransfusion meist ein Emporschnellen des Hämoglobinwertes, das nicht von einer entsprechenden Blutkörperchenvermehrung begleitet ist. Bei Besprechung der Versuche werden wir die Bedeutung dieser Erscheinung noch zu erklären haben.

Um die Tätigkeit des Knochenmarks zu kontrollieren, gibt es mehrere Verfahren, die alle dahin zielen, über die Zahl der neugebildet ins strömende Blut geschickten roten Blutkörperchen quantitativen Aufschluß zu erhalten.

Die meist gebräuchliche, aber auch gröbste Methode, ist die Verfolgung des morphologischen Blutbildes und die Zählung der darin gefundenen unreifen Formen. Das Vorhandensein von zahlreichen Normoblasten oder gar noch jüngeren Elementen spricht immer für einen starken Reizzustand des Knochenmarks. Doch hört die Leistungsfähigkeit dieser Methode auf, wo es sich um Knochenmarksreize handelt, die nicht stark genug sind, derartige Formen ins strömende Blut zu bringen.

Mehr leistet die Zählung der polychromatischen Zellen im Verhältnis zur Zahl der Normalzellen. Auch die polychromatischen stellen junge, nicht ausgereifte rote Blutkörperchen dar, und ihr Vorkommen zeigt einen aus-

gesprochenen Knochenmarksreiz an. (Das Vorkommen von Alterspolychromasie in Blutergüssen darf hier außer Betracht bleiben.)

In der gleichen Richtung ist die Zahl der vitalfärbbaren oder besser subvitalfärbbaren roten Blutkörperchen zu verwerten. Diese gibt vielleicht einen noch feineren Maßstab für überstürzte Blutneubildung als die Polychromasie.

Wesentlich mehr leistet offenbar eine andere biologische Methode: die Sauerstoffzehrung des Blutes, wie sie von Morawitz angegeben wurde.

Diese beruht auf der Beobachtung, daß junge eben aus dem Knochenmark ins strömende Blut entlassene rote Blutkörperchen noch einen nachweisbaren eigenen Sauerstoffverbrauch, also eine „Atmung" haben, während das bei älteren roten Blutkörperchen nicht mehr der Fall ist. Dieser O_2-Verbrauch ist meßbar als „Sauerstoffzehrung" und gibt vergleichbare Anhaltspunkte über die Mengen der jeweils im Blut vorhandenen jungen roten Blutkörperchen; und zwar ist ein Schub junger roter Blutkörperchen aus dem Knochenmark mit Hilfe dieser Methode auch dann noch nachweisbar, wenn die morphologischen Methoden längst versagen, also auch dann, wenn der Knochenmarksreiz so gering war, daß die Reaktion noch in physiologischer Form zum Ausdruck kommt. Ich konnte wiederholt beobachten, daß bei Zunahme der roten Blutkörperchen auf einen Knochenmarksreiz hin die O_2-Zehrung nachweisbar anstieg, ohne daß die Zahl der polychromatischen und vitalfärbbaren sich vermehrte. In diesen Fällen hat man also ein durchaus leistungsfähiges Knochenmark anzunehmen.

Man muß sich bei diesen Methoden darüber klar sein, daß die dabei festgestellten morphologisch veränderten roten Blutkörperchen in nachweisbarer Menge pathologische Erscheinungen sind, also nur dann auftreten, wenn die physiologische Leistungsfähigkeit des Knochenmarkes überschritten wird. Damit ist auch gleichzeitig die Schwäche dieser Methoden gekennzeichnet: sie geben nämlich nicht nur Aufschluß über die tatsächliche Leistung des Knochenmarkes — also etwa annähernd quantitativ über die Zahl der neu aus dem Knochenmark ausgeschwemmten roten Blutkörperchen —, sondern sie sind gleichzeitig ein Spiegel der Leistungsfähigkeit bzw. Leistungsunfähigkeit desselben, gestellten Anforderungen normal zu entsprechen. Ein durchaus leistumgsfähiges Knochenmark wird einen Reiz unter Umständen mit keiner dieser morphologisch nachweisbaren Formen beantworten, ein an der Grenze der Insuffizienz arbeitendes auf den gleichen Reiz sofort mit pathologischen Formen reagieren. Die Reizschwelle für pathologische Reaktionen ist im letzteren Falle niedriger. Man darf also bei Anwendung dieser Methoden nicht außer acht lassen, daß ihre Ergebnisse von mehreren Dingen zugleich abhängen, die bei gleichem Endresultat völlig verschieden sein können: dem augenblicklichen Zustand der Leistungsfähigkeit — Suffizienz oder Insuffizienz —, der Reaktion mit pathologischen oder an der Grenze des pathologischen stehenden Formen und der Reizgröße. Das Ergebnis geht also nicht einfach parallel der tatsächlichen Neuausschüttung roter Blutkörperchen aus dem Knochenmark.

Für die O_2-Zehrung gilt im Prinzip das gleiche wie für die morphologischen Methoden. Man ist also, um über den Funktionszustand des Knochenmarkes annähernden Aufschluß zu erhalten, auf die gleichzeitige Anwendung mehrerer Methoden angewiesen.

Der einfachste Weg, um über das Schicksal transfundierten Blutes etwas zu erfahren, schien der, die Abbauprodukte des Blutes im Stoffwechselversuch quantitativ zu verfolgen.

Von der Tatsache ausgehend, daß das Hämoglobin zu Gallenfarbstoff verarbeitet und dieser im Darm in Urobilinogen und Urobilin umgewandelt wird, hat man neuerdings die Urobilinogen- bzw. Urobilinausscheidung nach dem Vorgang von Eppinger zur Bestimmung des Blutumsatzes herangezogen. Die Hauptschwierigkeiten lagen dabei in den Urobilin- bzw. Urobilinogenbestimmungsmethoden.

Die Normalausscheidungszahlen werden, je nach der Methode, mit der gearbeitet wurde, so verschieden angegeben, daß man diese Verschiedenheit nur durch die Unzulänglichkeit der Methodik erklären kann. Es wurden gerade in den letzten Jahren immer wieder Verfahren ausgearbeitet, die sich zu Reihenuntersuchungen eignen sollten, doch scheint der Erfolg sehr zweifelhaft. Die spektrophotometrische Urobilinogenbestimmung ist für lange dauernde Stoffwechselversuche zu kompliziert. Adler gab eine einfache „Methode zur annnähernd quantitativen Urobilinbestimmung" an, die zunächst sehr brauchbar schien. Opitz und Brehme fochten die Eichtabellen Adlers sehr bald an und stellten andere Ausgangszahlen auf, die aber nach einer neuen Arbeit von Adler ebensowenig Anspruch auf Richtigkeit machen können wie die von ihm früher selbst aufgestellten[1]. Adler arbeitete neuerdings ein colorimetrisches Verfahren zur Urobilinogenbestimmung aus, das an sich recht gut zu sein scheint. Doch haften ihm, wie allen Urobilinogenbestimmungsmethoden sämtliche Mängel an, die sich aus der leichten Umwandlungsfähigkeit des Urobilinogens in Urobilin ergeben. Im Stoffwechselversuch, der in diesem Fall wochenlang durchgeführt werden muß, ist es fast unmöglich, Stuhl und Urin jeweils sofort zu verarbeiten; außerdem sind vor der eigentlichen Extraktion eine ganze Reihe von Manipulationen nötig, so daß man nie sicher ist, wieviel Urobilinogen dadurch bis zur eigentlichen Wertablesung im Colorimeter verloren geht bzw. zu Urobilin umgewandelt ist. Zudem kommt Adler mit dieser Methode zu Werten, aus denen sich eine Lebensdauer der roten Blutkörperchen von 170—200 Tagen ergäbe, also einer Zahl, die wieder so sehr von allen bisherigen Vorstellungen abweicht, daß man bis zur Bestätigung auf anderem Wege die praktische Verwendbarkeit dieses Verfahrens ebenso bezweifeln darf, wie alle bisherigen, die ja im Prinzip den gleichen Grundgedanken — Gallenfarbstoffe und deren Umwandlungsprodukte zu erfassen — haben.

Abgesehen von diesen methodischen Schwierigkeiten ist es aber noch strittig, ob die Urobilinausscheidung überhaupt einen quantitativen Maßstab für die Blutzerstörung darstellt. Es ist wohl sicher erwiesen, daß das Urobilin bzw. Urobilinogen noch einen inneren Kreislauf hat, über dessen Weg und Größe man noch keine sicheren Vorstellungen hat. Solange diese Lücke besteht, ist es vielleicht besser, die Urobilinausscheidung nur grob qualitativ zu bewerten und sie nicht zum Ausgangspunkt quantitativer Berechnungen zu machen. Ob die Behauptung Whipples, daß Bilirubin-Urobilin sich nicht ausschließlich aus dem Blutfarbstoff herleiten, sondern aus einem überall im Körper vorkommenden „Pigmentkomplex" stammen, soll nicht näher erörtert werden. Wenn das zuträfe, würden ja alle Versuche, auf diesem Weg den Hämoglobinabbau zu bestimmen, an sich illusorisch.

Weiter hat man versucht, die Stickstoffausscheidung nach Bluttransfusion heranzuziehen, um über den Verbleib des Transfundats Aufschluß zu erhalten. Diese Methode ist von vornherein ganz unsicher in ihren Ergebnissen; denn man darf nicht vergessen, daß jede parenterale Eiweißzufuhr von einer vermehrten N-Ausscheidung gefolgt ist, die den zugeführten Betrag an N überschreitet (Friedemann und Isaac). Zudem ist das Verhältnis Plasmaeiweiß: Blutkörpercheneiweiß so ungünstig für das letztere, daß man schon sehr

[1] Nur nebenbei möchte ich hier die Frage aufwerfen, ob es denn überhaupt prinzipiell richtig ist, zur quantitativen Bestimmung einer „Pyrrolschmiere" (Fischer), ausgerechnet das reinste Urobilinogenpräparat zum Vergleich zu nehmen!

große Mengen transfundieren muß, um mit der auf die roten Blutkörperchen entfallenden Eiweißmenge über die Fehlergrenze des N-Stoffwechselversuches hinauszukommen, zumal ja das Hämoglobineiweiß dabei nicht völlig miterfaßt wird. Außerdem ist festgestellt, daß verschiedene Anämieformen (perniziöse Anämie, Botriocephalusanämie) in manchen Stadien übermäßig N ausscheiden, im Remissionsstadium N ansetzen (Weicksel).

Auch die Verfolgung des intermediären Eiweißstoffwechsels, wie sie von Opitz und Klinke angewandt wurde, führte zu keinem eindeutigen Ergebnis, zeigte im Gegenteil, wie diese Autoren selbst aussprechen, daß „es nicht möglich sei, aus dem Stoffwechselversuch allein den Transfusionseffekt zu beurteilen, denn die Schwankungen im intermediären Stoffwechsel geben innerhalb gewisser Grenzen keinen Maßstab für die Größe des Zerfalls, noch dafür, ob Plasma- oder Erythrocyteneiweiß zerstört wird."

Vielversprechend schien ein zuerst von Ashby angegebenes Verfahren: es beruht darauf, daß die transfundierten roten Blutkörperchen im Empfängerblut mittels Agglutination durch ein vorher bekanntes agglutinierendes Serum, das die Empfängererythrocyten aber nicht agglutiniert, nachgewiesen werden sollen.

Ashby findet mit dieser Methode Agglutination noch etwa 4 Wochen, Jervell 1 bis 2 Monate, Hotz 6 Wochen, Wearn 59—119 Tage, Moons 15—30 Tage nach der Transfusion und diese Autoren schließen daraus, daß das Transfundat so lange erhalten bleiben kann. In vielen Fällen, besonders bei großen Transfusionen (Jervell), konnte der Blutuntergang dagegen schon nach wenigen Tagen festgestellt werden. Im ganzen kommen Ashby und Jervell zu der Anschauung, daß ein Untergang in Reprisen stattfinden soll: ein Teil der transfundierten roten Blutkörperchen geht sofort zugrunde, ein weiterer nach etwa 3 Wochen. Neuerdings wird die Zuverlässigkeit dieser Methode bestritten und die Agglutination auf andere als solche spezifisch auf die transfundierten roten Blutkörperchen gerichteten Umstände zurückgeführt (Vorhandensein von Isoagglutininen usw. [Wildegans]).

3. Übersicht über die bisherigen klinischen und experimentellen Transfusionsuntersuchungen.

Im folgenden soll zunächst versucht werden, einen kritischen Überblick über die bisherigen Untersuchungsresultate auf diesem Gebiet zu geben, wobei auch klinische und klinisch-experimentelle Arbeiten mit einbezogen werden sollen, um aus einer Gegenüberstellung Anhaltspunkte für eine neue Fragestellung zu gewinnen.

Der grundlegende Gedanke für die Anwendung der Bluttransfusion bei anämischen Zuständen war, wie schon gesagt: Zufuhr gesunden Blutes als Ersatz für die dem kranken Organismus fehlende Menge.

Die Kontrolle des Erfolges erstreckte sich im wesentlichen auf die Zählung der roten Blutkörperchen, die Bestimmung des Hämoglobinwertes und vor allem auf den klinischen Erfolg. Die Transfusion wurde teils mit defibriniertem Blut, teils mit Citratblut und in wenigen Fällen durch direkte Gefäßnaht gemacht. Die Resultate waren verschieden: Erfolge und Mißerfolge halten sich ungefähr das Gleichgewicht. Das ist nicht weiter verwunderlich, wenn man bedenkt, daß technische Mängel noch nicht behoben, die heute allgemein angewandten Vorproben mit Gruppenbestimmung noch nicht bekannt waren. Shockwirkung,

Hämoglobinurie, Temperatursteigerungen waren häufige Begleiterscheinungen und trübten das Bild. Immerhin wurde von fast allen früheren Autoren beobachtet, daß der endgültige Erfolg der Transfusion nicht sofort, sondern erst nach einigen Tagen in Erscheinung trat und die von Morawitz vertretene Ansicht, daß die Wirkung in einem intensiven Knochenmarksreiz bestehe, erhielt von allen Seiten bis in die letzte Zeit Bestätigung (Bennecke, Coenen, Bulliard, Golting, Stich, Ödön Khoor, Lucas und Hoobler, Kühl, Nather und Ochsner, Perič, Rosenbaum, Thezner, Sachs und Widrich u. a.).

Andererseits brachte eine Reihe von Autoren (Halbertsma, Opitz, Siperstein, Ockel u. a.) Gründe für die Auffassung bei, daß die Bluttransfusion eine Substitutionstherapie sei und die Blutkörperchen lebens- und funktionsfähig in den Bestand des Empfängerorganismus übernommen würden.

Gestützt wurde diese Behauptung wieder im wesentlichen durch Untersuchungen an kinischem Material. Die Methoden waren Blutkörperchenzählung und Hämoglobinbestimmung. Die transfundierten Mengen waren erheblich größer, die klinischen Erfolge standen mit verbesserter Technik außer Frage.

Halbertsma, Gorter und Halbertsma führten zahlreiche Transfusionen an klinischen Fällen mit guten Erfolgen aus und schlossen daraus auf Erhaltenbleiben der roten Blutkörperchen. Sie berechneten die zu erwartende Zunahme der roten Blutkörperchen durch die Transfusion derart, daß zur Erhöhung der roten Blutkörperchen des Empfängers um 1 Million im cmm 15 ccm Blut pro kg Körpergewicht zugeführt werden müßten. Die roten Blutkörperchen-Zählungen wurden aber nur unmittelbar vor und nach der Transfusion vorgenommen, Stunden- und Einzeltagsprotokolle fehlen. Die Zunahmen der roten Blutkörperchen nach den Transfusionen entsprachen aber durchaus nicht immer der Berechnung. Z. B. fanden sie von 21 Fällen 4 mal Übereinstimmung, 9 mal weniger als berechnet (bis 1,2 Millionen), 6 mal mehr als berechnet (bis 1,3 Millionen).

Opitz berichtete in einer ersten Mitteilung über eine große Zahl von Bluttransfusionen, die alle an Säuglingen oder Kindern mit alimentären und postinfektiösen Anämien ausgeführt wurden. Die angewandte Methodik bestand ebenfalls in der Hauptsache in Verfolgung der Blutkörperchenzahl und des Hämoglobinwertes, der Zahl der Normoblasten, sowie des weißen Blutbildes.

Die dabei erzielten klinischen Erfolge sind so ausgezeichnet, daß sie der beste Beweis für die große Bedeutung der Transfusionstherapie sind. Dagegen ist meines Erachtens der Beweis, daß die roten Blutkörperchen bei der Transfusion erhalten bleiben, in den mitgeteilten Protokollen nicht geführt.

Die Berechnung der pro Kubikmillimeter durch Transfusion zugeführten roten Blutkörperchen geschieht im Anschluß an Halbertsma. Am Tage vor der Transfusion und nach derselben wird der Blutbefund in der angegebenen Weise erhoben. Dabei findet Opitz in einer Reihe seiner Versuche die rote Blutkörperchenzahl durch die Transfusion annähernd um die errechnete Menge nach der Transfusion erhöht. In einer ganzen Reihe von Fällen bleibt aber die Vermehrung hinter der zu erwartenden Steigerung ganz erheblich zurück, in anderen übersteigt sie den errechneten Betrag um fast das Doppelte. Gleiche Wirkung wurde gesehen, ob Vollblut oder gewaschene Erythrocyten oder eingedicktes Blut verwendet wurde.

Es liegen also keineswegs durchaus quantitative Verhältnisse vor, nicht einmal annähernd, sondern die Ergebnisse sind sehr verschieden. Ebenso unregelmäßig ist das Verhalten der Normoblasten. In manchen Fällen sinkt ihre Zahl nach der Transfusion, in manchen ist sie gesteigert. Es ist also nicht die Regel, daß man nach einer Transfusion die roten Blutkörperchen annähernd um die zugeführte Menge gesteigert findet; ebensowenig wie nach jeder Transfusion die Reizformen aus dem Blutbild verschwinden oder abnehmen. Nicht weniger verschiedenartig ist das Verhalten der Thrombocyten.

Weiter ist in einer ganzen Anzahl der Opitzschen Versuche aus den Tabellen klar ersichtlich, daß auch am 2. Tage nach der Transfusion die roten Blutkörperchen weiter ansteigen, um am 3. Tag wieder zu sinken. Die Verwertbarkeit dieser Versuche leidet ferner dadurch, daß in einer Reihe von Fällen die Transfusionen sich in Abständen von 2—3 Tagen folgen. Manchmal ist in diesen Zwischentagen die rote Blutkörperchzahl schon fast wieder auf den Ausgangswert gesunken.

Dieses Verfahren der gehäuften Bluttransfusionen ist zweifellos außerordentlich günstig für den klinischen Erfolg; zur Beantwortung der Frage nach dem Schicksal des Transfundates sind sie aber schlechterdings unbrauchbar, denn diese Versuche laufen nicht zu Ende, sie werden vorher durch einen zweiten Versuch in ihrem Ablauf gestört. Ganz willkürlich ist es, aus Versuchen, in denen erst 3—5—7 Tage nach der Transfusion wieder ein Blutbefund erhoben wird, auf das Erhaltenbleiben der transfundierten roten Blutkörperchen zu schließen. Hier ist doch überhaupt nicht mehr zu entscheiden, wieviel von einer eventuell vorgefundenen Vermehrung auf überlebende rote Blutkörperchen und wieviel auf Reizwirkung oder sonstige Faktoren zu beziehen ist. Aus diesen Untersuchungen ist jedenfalls kein Beweis für das Erhaltenbleiben der roten Blutkörperchen abzuleiten.

Auch die Beobachtung, daß häufig, ja sogar meistens nach Transfusionen die Reizformen im morphologischen Blutbild geringere Zahlen aufweisen, kann nicht als solcher Beweis angesprochen werden, wie wir später noch sehen werden.

Dennecke stellte schon früher fest, daß die Reizformen im Blut in manchen Fällen nach der Transfusion abnehmen, in anderen aber zunehmen und bringt das mit Recht mit dem jeweiligen Funktionszustand des Empfängerknochenmarks in Zusammenhang. Ockel schließt ähnlich wie Opitz aus der Abnahme der Reizformen und der Polychromasie auf Überleben des Transfundates, obwohl er die Zunahme der roten Blutkörperchen erst 2—4 Tage nach der Transfusion findet, wie seinerzeit Morawitz u. a. und neuerdings Schumacher, Rosenbaum, Oehlecker u. a.

Stahl und Bachmann, die zahlreiche Transfusionen an Fällen von perniziöser Anämie mit einer von ihnen ausgearbeiteten Methode, die das transfundierte Blut besonders gut vor irgendwelchen Schädigungen schützt, ausführten, mußten feststellen, daß die Zahlen der zugeführten und dann im Blut wiedergefundenen roten Blutkörperchen sehr große Differenzen nach oben und unten aufwiesen. In einem extremen Fall überstieg die tatsächliche Zunahme die rechnungsmäßig erwarteten Werte um das Drei- und Vierfache. Zu gleichen Zahlen kam Wörpel. Auch Opitz fand gelegentlich überschüssige Vermehrung bis zum Doppelten. Lichtwitz erreichte durch intravenöse Injektionen von nur 20—40 ccm Blut jeweils Steigerungen um etwa 1 Million roter Blutkörperchen innerhalb weniger Stunden. Hempel, der ebenfalls für die Substitutionstheorie eintritt, fand umgekehrt in einigen Fällen nach Transfusion keinerlei Besserung des Blutbefundes, ohne nachweisbare Zeichen eines Blutzerfalls, ebenso Halbertsma, der mehrere Male sogar eine Verschlechterung konstatierte und zwar zweimal bei Fällen mit sehr großer Milz. Stahl zog Flüssigkeitsverschiebung in Erwägung, hielt aber diese Erklärung nicht für ausreichend, weil sonst ja die Hämoglobinwerte parallel der roten Blutkörperchenzahl steigen oder fallen müßte, was aber nicht der Fall ist. Man kann fast immer beobachten, daß die Hämoglobinzunahme relativ viel höher ist unmittelbar nach Transfusionen, als sie der roten Blutkörperchenzunahme entspricht. Es wurde deshalb auf eine mögliche Mitwirkung der Milz als Reservoir roter Blutkörperchen hingewiesen. Stahl und Bachmann fanden weiter eine vorübergehende Senkung der roten Blutkörperchenwerte in den Tagen nach den Transfusionen. Die vitalfärbbaren roten Blutkörperchen nahmen nach der Transfusion ab, um dann wieder anzusteigen, wobei allerdings die Zahlen an den einzelnen Tagen ziemlich starke Schwankungen zeigten. Stahl und Bachmann nahmen neben dem sofortigen Einsetzen regulatorischer Organe durch Reiz auf das Knochenmark ein längeres Erhaltenbleiben der transfundierten roten Blutkörperchen an (1—3 Wochen) und bezogen die durch die Transfusion bewirkte Schonung des Knochenmarks auf das Erhaltenbleiben des Transfundates.

Im ganzen nimmt Stahl einen vermittelnden Standpunkt ein und schreibt der Reizwirkung einen großen Teil des Erfolges neben der von ihm angenommenen Substitutionswirkung zu.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Goebel; nur betont dieser die Reizwirkung noch stärker. Das Wesen der Wirkung sieht er darin, „daß zunächst die transfundierten roten Blutkörperchen die volle Funktion wie körpereigene erfüllen. Aber nach kürzerer Zeit setzt eine vermehrte und verbesserte Blutregeneration ein, die die bleibende Heilung bewirkt."

Kambe und Komiya anämisierten Kaninchen durch Blutentziehungen von 20—30 ccm pro Kilogramm. Diese erholten sich innerhalb etwa 2 Wochen wieder zum Ausgangswert, während welcher Zeit Anisocytose, Polychromasie bestand und basophil punktierte rote Blutkörperchen, sowie Normoblasten gefunden wurden. Durch Bluttransfusion konnte diese Knochenmarksreaktion aufgehoben werden, und zwar war es gleichgültig, ob frisches Blut verwendet wurde oder ob das Blut auf Eis aufbewahrt wurde. Selbst 20 Tage altes defibriniertes Blut und über 30 Tage altes Citratblut hatten diese günstige Wirkung! Und die Verfasser schließen daraus, daß auch diese lange aufbewahrten Erythrocyten ihre volle Lebensfähigkeit behalten haben! Wie wir später sehen werden, ist das Versuchsergebnis durchaus möglich, der daraus gezogene Schluß, daß die roten Blutkörperchen noch nach 30tägiger Aufbewahrung im Eisschrank lebensfähig vom Empfänger übernommen werden sollen, ist aber doch durchaus unwahrscheinlich.

Verfasser selbst versuchte seinerzeit die Lebensdauer des Transfundates durch Verfolgung der Urobilinausscheidung im Stuhl und Urin zu beantworten. Gleichzeitig wurden rote Blutkörperchenzahl, Hämoglobinwert und die Sauerstoffzehrung bestimmt. Wie schon bei Besprechung der Methoden gesagt, wurde inzwischen das Adlersche Urobilinbestimmungsverfahren, das damals angewandt wurde, von Adler selbst als nicht quantitativ richtig bezeichnet. Die von mir damals gefundenen quantitativen Beziehungen zwischen Transfusionsmenge und Urobilinausscheidung — die Urobilinausscheidung wurde mit einer Ausnahme in allen Fällen höher als die Zufuhr an Farbstoff gefunden — bestehen also in dieser Form nicht. Immerhin sind die Versuche qualitativ insofern zu verwerten, als eben tatsächlich nach der Transfusion eine gegen die Vorperiode um das Mehrfache gesteigerte Urobilinausscheidung gefunden wurde. Gleichzeitig wurde in den Tagen nach der Transfusion sowohl im Tierversuch als auch in den klinischen Fällen eine vermehrte O_2-Zehrung festgestellt mit langsamer Zunahme der roten Blutkörperchen und des Hämoglobin. Ich zog daraus den Schluß, daß die Transfusion lediglich als Reiz auf das Knochenmark wirkt und das Transfundat sehr rasch innerhalb 1—5 Tagen abgebaut wird. Für die perniziöse Anämie wurde eine besondere Erklärung gegeben, weil hier das Verhalten der O_2-Zehrung anders war.

Diese Ergebnisse und Schlußfolgerungen wurden von Opitz und Choremis später angegriffen auf Grund von im Prinzip gleichartigen Untersuchungen an Kindern und an Hunden. Dabei arbeitete Opitz mit einer von ihm selbst modifizierten Methode der Adlerschen Urobilinbestimmung; der Hauptunterschied lag in der Verwendung verschiedener Ausgangspräparate für die Eichung der Vergleichswerte. Opitz kam zu wesentlich niederen Zahlen, etwa $^1/_5$—$^1/_6$ der Adlerschen. Nach den neuen Arbeiten von Adler hat, wie schon erwähnt, auch diese von Opitz modifizierte Methode keinen Anspruch auf quantitative Richtigkeit. Man kann demnach auch deren Ergebnisse nur qualitativ verwerten. Opitz und Choremis fanden mit einer Ausnahme in allen klinischen Fällen, ebenso wie ich, eine vermehrte Urobilinausscheidung nach Transfusion, nur entsprechend den verschiedenen Eichtabellen quantitativ wesentlich niedrigere Zahlen, während die Versuche an Hunden wechselnde Ergebnisse hatten, die Opitz auf die Ungeeignetheit des Hundes als Versuchstier in diesen Fragen und auf nicht passende Spender-Empfänger zurückführt. Aber auch auf Citratplasma tritt einmal eine vermehrte Urobilinausscheidung auf.

Nach all diesem glaube ich, daß, wie schon früher gesagt, die Urobilinausscheidung, solange wir keine einwandfreie Methode zur quantitativen Urobilinbestimmung haben, keine brauchbare Unterlage zur Entscheidung dieser Frage ist.

Noch weniger eindeutige Resultate lieferte die Verfolgung der N-Ausscheidung nach Transfusionen, was eigentlich zu erwarten war, wenn man bedenkt, daß die N-Ausscheidung von vielen äußeren Umständen beeinflußt wird. Führt an sich jede parenterale Eiweißzufuhr zu einer überschüssigen N-Ausscheidung (Friedemann und Isaacs), so ist bei Zufuhr von Mengen, wie sie zur Bluttransfusion nötig sind, unter Umständen ähnliches zu erwarten. Umgekehrt weiß man, daß z. B. bei perniziöser Anämie an sich in der Remission N angesetzt und im Rezidiv vermehrt ausgeschieden wird. Die Ergebnisse sind dementsprechend auch ganz verschieden.

So fand Bürger in 12tägigen Perioden nach Transfusion eine Mehrausscheidung von N, die weniger beträgt als die dem zugeführten Blut entsprechende N-Menge, also eine N-Retention. Weicksel stellte in den Tagen nach der Transfusion eine entsprechend der Zufuhr vermehrte N-Ausfuhr fest und schloß daraus, daß die roten Blutkörperchen zunächst zwar ihre Funktion erfüllen, dann aber in etwa 3—4 Tagen völlig zerstört und ausgeschieden werden. Opitz und Klinke, die die gleichen Untersuchungen anstellten, kamen zu keinem eindeutigen Ergebnis. Zwar meinten sie, daß die vermehrte U+-Ausscheidung im Urin im wesentlichen durch die Plasmakomponente bedingt sei, mußten aber zugeben, daß aus dem Stoffwechselversuch allein der Transfusionseffekt nicht beurteilt werden könne. Auch die von ihnen verfolgten Schwankungen im intermediären Eiweißstoffwechsel führten zu keinem Ergebnis. Immerhin glauben die beiden Verfasser in ihren Resultaten einen Beweis zu sehen, daß der größte Teil zugeführter fremder roter Blutkörperchen sich lebensfähig erhalten kann.

a) Intraperitoneale Blutinfusion.

Noch ungleich schwieriger zu beurteilen sind die Ergebnisse nach intraperitonealer Blutzufuhr.

v. Recklinghausen hatte gezeigt, daß corpusculäre Elemente, wie Milchfettkügelchen, Rinderblutkörperchen, ferner Tusche, Zinnober usw. intraperitoneal injiziert, sich in den mediastinalen Lymphdrüsen und im Ductus thoracicus wiederfinden ließen. Zimmermann hatte weiter gefunden, daß bei Kaninchen und Meerschweinchen körpereigenes Blut mitunter schon nach zwei Stunden aus der Bauchhöhle resorbiert war, körperfremdes dagegen noch nach 4 Tagen in Resten, und zwar mit Zerfallserscheinungen der roten Blutkörperchen nachweisbar war. Opitz und Metis gingen deshalb von dem Gedanken aus, daß intraperitoneal injizierte arteigene rote Blutkörperchen auf dem gleichen Weg resorbiert und unverändert und funktionsfähig in den allgemeinen Blutkreislauf gelangen könnten.

Als Maßstab für den Übertritt der intraperitoneal injizierten roten Blutkörperchen in den Empfängerkreislauf wurde wieder die rote Blutkörperchenzahl und der Hämoglobinwert verfolgt, im übrigen für die zu erwartende Zunahme die gleiche Berechnung angestellt wie in den früheren Untersuchungen. Dabei fanden diese Autoren in ihren 11 Tierversuchen 3mal Übereinstimmung, 4mal mehr rote Blutkörperchen als berechnet und 4mal weniger (bis 0) als erwartet. In den klinischen Fällen waren die Resultate ähnlich, nämlich 2mal 100%, einmal 140%, 5mal weniger als 100% (bis 37%). In einer Reihe nicht näher mitgeteilter Fälle blieb der Erfolg überhaupt aus. Die Zeit des Resorptionsbeginnes wird mit 6 Stunden bis 3 Tagen, das Resportionsmaximum nach 3—4 Tagen angegeben., Dabei besteht keine Parallelität zwischen Hämoglobinwert und Blutkörperchenzahl. Meistens findet anfangs eine Erhöhung des Hämoglobins statt, die von keiner entsprechenden Zunahme der roten Blutkörperchen begleitet ist. Zur Erklärung dieser Inkongruenz wird vermutet, daß die „hämoglobinreicheren, also spezifisch schwereren roten Blutkörperchen" rascher resorbiert werden als die anderen. Aus den Versuchen wird gefolgert, daß auch beim Menschen die intraperitoneal zugeführten fremden

roten Blutkörperchen vollzählig im kreisenden Blut erscheinen können und sich dann ebenso, wie intravenös zugeführte, verhalten, daß also die intraperitoneale Infusion die intravenöse unter Umständen ersetzen könne. Siperstein machte etwa gleichzeitig ähnliche Versuche wie Opitz, und zwar auf Grund der von Lesage gemachten und von Ruh und McClelland bestätigten Feststellung, daß nach intraperitonealer Zufuhr rote Blutkörperchen im Ductus thoracicus nachgewiesen werden können. Er vertritt ebenfalls den Standpunkt, daß intraperitoneal applizierte rote Blutkörperchen intakt auf dem Lymphweg in den Kreislauf gelangen und stellt, da nach intraperitonealer Infusion keine Knochenmarksreizerscheinungen auftreten, diese der intravenösen Transfusion an die Seite. Jedoch fand er in mehreren Fällen noch lange nach der Infusion Blut in der Bauchhöhle, während sie in anderen schon nach 10—15 Stunden frei von Blut war. Auch weitere Untersuchungen von Metis, der durch Vergleich der Wirkung intraperitoneal injizierten Vollblutes mit der von Lackblut Lebensfähigkeit der roten Blutkörperchen beweisen wollte, können einen solchen Beweis nicht erbringen.

L. F. Meyer fand bei einigen Fällen, die zur Obduktion kamen, soweit noch Blut in der Bauchhöhle nachweisbar war, die roten Blutkörperchen zumeist in Stechapfelform erhalten. Bei Jaksch-Hayemscher Anämie stieg nach intraperitonealer Infusion die rote Blutkörperchenzahl zwar an, doch meist nur um $^1/_3$ bis $^1/_2$ der berechneten Menge. Auch gehen die Werte innerhalb 2—3 Tage wieder zurück, wenn auch nicht ganz auf den Ausgangswert. Dabei verminderten sich die Reizerscheinungen von seiten des Knochenmarkes im Laufe der nächsten Wochen. Bei Intoxikationen waren die Erfolge noch zweifelhafter, sogar zur Verminderung der roten Blutkörperchen kam es, was ja zum Teil durch die raschere Resorption des Serums erklärt werden könnte. Immerhin glaubt L. F. Meyer die intraperitoneale Infusion der intravenösen an die Seite stellen zu können, doch seien zu einem endgültigen Urteil noch weitere Beobachtungen nötig.

Rosenbaum fand 8 Tage nach intraperitonealer Infusion mehrere Male noch erstaunlich große Mengen eingedickten Blutes in der Bauchhöhle, ebenso Keller in einem Fall.

Es liegt auf der Hand, daß hier noch viel schwerer als bei der intravenösen Zufuhr, wo das Blut doch direkt in den Empfängerkreislauf gelangt, zu entscheiden ist, was Reizwirkung ist und was etwa durch Resorption auf dem Lymphwege übernommene rote Blutkörperchen sind. Mit der einfachen Blutkörperchenzählung und der Hämoglobinbestimmung ist diese Frage überhaupt nicht zu beantworten.

Systematische Untersuchungen über die Resorptionsgeschwindigkeit von Blut aus der Bauchhöhle führte Toduranu am Meerschweinchen aus. Die roten Blutkörperchen nahmen nur ganz langsam in der Bauchhöhle ab, und zwar zunächst durch Phagocytose, später durch Zerstörung infolge Hämolysierung. 3 ccm Blut eines Meerschweinchens, in dessen eigene Bauchhöhle gebracht, beanspruchen 3 Wochen zur Resorption. Bei der Zerstörung scheint das Reticuloendothel eine Rolle zu spielen, nachdem bei dessen Blockierung die Resorption noch mehr verlangsamt wurde.

Hirschfeld und Kenichi Sumi stellten an verschiedenen Tierarten fest, daß in die Bauchhöhle injizierte rote Blutkörperchen zwar sehr rasch auf dem Lymphweg resorbiert und ins Blut übergeführt werden, daß sie aber dort sofort phagocytiert werden. Schon 10 Minuten nach intraperitonealer Blutinjektion konnten sie Erythrophagocytose im Kreislauf nachweisen, an der sich Monocyten und neutrophile Leukocyten beteiligten. Die Menge der phagocytierenden Zellen betrug bis zu 16% und sie verschwanden erst etwa 2 Wochen nach der Injektion wieder.

Diese Feststellungen machen es noch weniger wahrscheinlich, daß so große Blutmengen, wie sie die angeführten Autoren verwandt haben, in kurzer Zeit ungeschädigt auf dem Lymphweg in den Kreislauf gelangen und dort funktionsfähig weiterleben.

b) Intramuskuläre und subkutane Blutinjektion.

Bei intramuskulärer und subcutaner Applikation von Vollblut kann man von vornherein nicht annehmen, daß nennenswerte Mengen von roten Blutkörperchen

— wenn überhaupt — intakt in den Kreislauf kommen. Trotzdem müssen derartige Untersuchungen in den Kreis dieser Besprechungen mit einbezogen werden, gerade weil die intakte Übernahme roter Blutkörperchen in den Kreislauf — also echte Substitution — gar nicht in Frage kommt, und daran am sichsersten die mögliche Größe einer Reizwirkung studiert werden kann.

Nun ist es ja längst bekannt, daß intramuskuläre Blutinjektionen in Mengen von 10—20 ccm in klinischen Fällen oft außerordentlich guten Erfolg bringen und zu einer erheblichen Vermehrung von roten Blutkörperchen und Hämoglobin führen (Weber, Schrumpf, O. Huber, Esch, Windesheim u. a.). Diese Wirkung kann nur durch einen Reiz auf die blutbildenden Organe erklärt werden, der nach Ansicht der meisten Autoren durch die dabei entstehenden Zellzerfallsprodukte ausgelöst wird.

So hat nach Carzot Serum von Aderlaßtieren die Fähigkeit, an normalen Tieren die roten Blutkörperchen zu vermehren („Hämopoietine"), was von Gibelli später bestätigt wurde. Itami konnte seinerzeit in Tierversuchen zeigen, daß nach Aderaßanämien, bei denen intraperitoneal Lackblut zugeführt wurde, in der Milz sich sehr rasch kleine Blutbildungsherde entwickelten, während bei der einfachen Regeneration nach Aderlaß — also ohne Lackblutzufuhr — solche nicht auftraten. Er zog daraus den Schluß, daß aus den zerfallenen roten Blutkörperchen Substanzen frei werden, die die Entstehung sekundärer Blutbildungsherde anregten. Später wiederholte A. Groß diese Tierversuche Itamis am Menschen, indem er anämischen Patienten intraglutaeal hämolysiertes Blut injizierte. Er sah davon sogar in Fällen, bei denen Injektionen von defibriniertem Blut keine Wirkung mehr hatten, einen prompten Erfolg. Allerdings führte er die Wirkung auf die Zufuhr des gelösten Hämoglobins und des darin enthaltenen Eisens zurück.

Naswitis ging von der Haberlandtschen Feststellung aus, daß bei Pflanzen der Reiz zur Zellteilung von Abbauprodukten der mechanisch verletzten oder getöteten Zellen ausgeht, die als „Wundhormone" fungieren und versuchte einen ähnlichen Vorgang beim Säugetier festzustellen. Zu diesem Zweck entnahm er Hunden 30 ccm Blut, defibrinierte es und machte es durch Gefrieren und wieder Auftauen hämolytisch. Dieses hämolysierte Blut injizierte er nun dem gleichen Tier wieder intravenös. Dadurch erzielte er einen Anstieg der roten Blutkörperchen von $^1/_2$ Millionen im Kubikmillimeter in 24 Stunden, 2 Millionen nach 48 Stunden, 2,5 Millionen nach 96 Stunden, also eine ganz erhebliche Steigerung. Mit undefibriniertem hämolysierten Blut betrug die Steigerung innerhalb 24 Stunden 1 Million. Schließlich übertrug er diese Versuche auch auf den Menschen und erreichte bei einem Diabetiker nach Injektion von 50 ccm hämolysierten Blutes von eben diesem Patienten eine Verbesserung der Blutkörperchenzahl um 1,5 Millionen, nach 9 Tagen um 2 Millionen im Kubikmillimeter. Kontrollversuche derart, daß einem Tier 30 ccm Blut entnommen und sofort wieder unverändert in die Venen injiziert wurden, führten, wie ja auch zu erwarten, zu keiner Veränderung.

Furukawa prüfte diese Versuche an anämisierten Kaninchen nach, und zwar mit intramuskulärer Injektion und konnte sie durchaus bestätigen. Er erhielt in allen Fällen eine Steigerung von 0,5 bis über 1 Million rote Blutkörperchen innerhalb 24 Stunden.

Diese Versuche sind für unsere Fragestellung deshalb wichtig, weil sie zeigen, daß Blutkörperchenvermehrungeu unter Bedingungen, in denen von einer Substitution nicht die Rede sein kann, möglich sind und zwar in einem Ausmaß, wie wir sie bei intravenöser Transfusion nur bei Verwendung großer Blutmengen finden.

Zusammenfassend ist über die bisherigen Untersuchungen zur Bluttransfusionswirkung folgendes zu sagen:

1. Der klinische Erfolg steht in vielen Fällen außer Frage; in anderen Fällen bleibt jeder Erfolg aus.

2. Die Blutkörperzählung vor und nach Transfusionen zeigt, daß nicht ein einfaches Auffüllen des Empfängerblutes durch die Spenderblutkörperchen stattfindet, sondern daß der Zuwachs etwa zu gleichen Teilen überschießend über die errechnete Zahl oder hinter dieser zurückbleibend ist; selbst Verminderungen kommen vor. Ferner sinken die roten Blutkörperchen häufig in den Tagen nach der erfolgreichen Transfusion vorübergehend, um erst dann wieder zu steigen, oder sie weisen von vornherein einen stetig zunehmenden weiteren Anstieg auf.

Im Verhalten der Blutkörperchenzahl ist also kein Beweis für oder gegen Substitution zu sehen.

3. Der Hämoglobinwert geht nicht parallel mit roten Blutkörperchen-Zahl, steigt vielmehr meist kurz nach der Transfusion steil an, sinkt dann auf einen mittleren Wert, der wieder unabhängig von weiterer Blutkörperchenzunahme lange Zeit die gleiche Höhe behält. Dieses Verhalten spricht gegen eine Substitution, denn hier müßten Blutkörperchenzahl und Hämoglobinwert wenigstens annähernd parallel gehen.

4. Im morphologischen Blutbild findet man meistens eine Abnahme der Reizformen, im weitesten Sinn, einschließlich polychromatischen und vitalfärbbaren roten Blutkörperchen, seltener eine Zunahme. Das spricht gegen Reizwirkung.

Daß durch intraperitoneale Infusion und schon durch Injektion kleinster Blutmengen vorhandene Reizerscheinungen von seiten des Knochenmarkes unterdrückt werden können, spricht wiederum nicht dafür, daß diese Wirkung durch Substitution veranlaßt ist.

5. Die Urobilinausscheidung zeigt in fast allen untersuchten Fällen eine Zunahme, was auf einen Abbau des Transfundates hindeutet. Doch sind die darauf gerichteten Untersuchungen infolge methodischer Mängel nicht quantitativ, sondern nur qualitativ verwertbar, bringen also keine endgültige Entscheidung.

6. Die Angaben über die N-Ausscheidung nach Transfusionen sind gänzlich widersprechend, die Methode ist aus den angeführten Gründen nicht verwertbar.

7. Man erreicht durch intraperitoneale Blutzufuhr unter Umständen den gleichen klinischen Erfolg, was zu der Behauptung führte, daß die roten Blutkörperchen funktionsfähig resorbiert werden.

8. Der gleiche Erfolg kann durch kleinste Transfusionsmengen, durch intramuskuläre Injektion von Blut und — sogar noch besser — durch Lackblutinjektion erreicht werden.

Es kann also von einer Lösung der Frage noch nicht die Rede sein. Dies um so weniger, wenn man die eingangs angestellten Überlegungen zur Verwertung und Beurteilung der Versuche heranzieht. Die allermeisten Untersuchungen wurden an klinischem Material mit Anämien verschiedenster Genese angestellt. Wendet man auf diese das Schema: Neubildung – Abbau – Reserve an, so muß von vornherein gesagt werden, daß die Störungen in diesem Kreis bei jedem einzelnen Fall an einem anderen Punkt gelegen sein konnten, daß man es also bei scheinbar gleichartigen klinischen Fällen trotzdem mit einer Unzahl von Kombinationen zu tun hatte und deshalb einen einheitlichen Ablauf der Transfusionswirkung gar nicht erwarten durfte.

Welche Wichtigkeit dem Funktionszustand der an der Regulierung dieser drei Komponenten beteiligten Organe beizumessen ist, dafür einige Beispiele, wie ich sie in der Literatur vorfand:

Oehlecker teilt zwei Fälle von perniziöser Anämie mit, bei denen in schon benommenen Zustand eine große Bluttransfusion ausgeführt wurde, mit einem glänzenden Augenblickserfolg. Am 3. Tage trat nun wieder eine Verschlechterung ein und am 5. bzw. 6. Tag kamen die beiden Patienten ad exitum. In beiden Fällen ergab die Obduktion: „Aplastische Form der perniziösen Anämie, das Knochenmark war so gut wie vollständig in Fettmark umgewandelt." Morawitz berichtet über einen Fall von aplastischer Anämie, bei dem zweimalige Transfusion ohne Erfolg blieb. Auch hier ergibt die Obduktion völlige Atrophie des Knochenmarks. Hempel sah bei Osteomeyelitis, Opitz bei myeloischem Chlorom und bei generalisiertem Lymphdrüsensarkom keinerlei Transfusionseffekt. Nach Meulengracht, Jervell u. a. bleibt bei Leukämien jeder Erfolg einer Transfusion aus.

Man ist versucht, diese sämtlichen Fälle von einem Gesichtspunkt aus zu betrachten, nämlich: in all diesen Fällen handelt es sich um Erkrankungen, die das Knochenmark betreffen oder in denen dasselbe in seiner Funktion empfindlich geschädigt oder von vornherein überhaupt nicht mehr leistungsfähig ist, wie in den Fällen von Oehlecker und Morawitz, wo die Obduktion einen entsprechenden Befund ergab.

Für die Leukämien ist bekannt, daß bei der myeloischen Form das Mark seines erythropoetischen Anteiles in so hohem Grade verlustig gehen kann, daß es fast nur noch aus Leukocytenjugendformen besteht; bei akuten Lymphadenosen findet man andererseits Umwandlung in das tiefrote, sog. „splenoide" oder „pulpöse" Mark.

Gerade diese Fälle zeigen deutlich, daß hier das transfundierte Blut nur ganz kurze Zeit die Funktion des körpereigenen übernehmen konnte und, da die Möglichkeit des Nachschubes aus dem Knochenmark nicht gegeben war, die Transfusionswirkung nur eine Augenblickswirkung sein konnte.

4. Eigene Untersuchungen.

Nach diesem Überblick über die neuere Literatur stehen wir vor der Tatsache, daß die Untersuchungsergebnisse Inkongruenzen aufweisen, die die verschiedenen Autoren zu teilweise ganz gegensätzlichen Schlußfolgerungen veranlaßten.

Stehen schon den reichlich vorhandenen klinischen Erfolgen recht häufige Versager gegenüber, so kann man diese letzteren auf die individuell verschiedene Reaktionsfähigkeit der einzelnen Patienten zurückführen. Immerhin scheinen nach allem ganz bestimmten Systemerkrankungen die Hauptzahl dieser Mißerfolge zu veranlassen.

Doch abgesehen von diesen Fällen ist auch in den scheinbar unkomplizierten Anämiefällen ein so verschiedenartiges Verhalten nach der Transfusion zu konstatieren, daß man sie nicht ohne weiteres unter einem Gesichtspunkte erklären kann.

Der ganze Mechanismus der Bluttransfusionswirkung scheint also wesentlich komplizierter zu sein, als daß man ihn auf die einfache Formel „Substitution oder Reiz" bringen kann.

Die berichteten Ergebnisse stimmen so wenig überein, daß es nötig schien, zunächst einmal davon auszugehen, die einzelnen Bedingungen, unter denen ein zahlenmäßig erfaßbarer Erfolg der Bluttransfusion festgestellt werden kann, zu studieren und unter welchen Bedingungen ein Erfolg ausbleibt. Gelang es, darin auch nur in wenigen Punkten Klarheit zu gewinnen, so bestand Aussicht, auch die scheinbar widersprechenden bisherigen Untersuchungsergebnisse unter einem Gesichtspunkt zu vereinigen und die Gesetzmäßigkeit ihrer Divergenz aufzuklären.

Darauf gerichtete Untersuchungen mußten sich selbstverständlich auf das Tierexperiment erstrecken, da man nur hier einigermaßen gleichmäßige, reproduzierbare Bedingungen schaffen konnte.

Ausgegangen wurde von dem eingangs gebrauchten Schema „Neubildung, Reserve, Abbau".

Es galt, abgesehen von den bereits obengenannten größtenteils anatomischen Unterlagen die mögliche Größe dieser Faktoren auch am lebenden Tier, mit den bei der Kontrolle der Bluttransfusionswirkung angewandten Methoden zu verfolgen.

Im einzelnen waren folgende Fragen zu beantworten:

1. Welche Verschiebungen im peripheren Blut sind unter bestimmten Bedingungen möglich, ohne daß dem Organismus neues Blut zugeführt wird?

2. Kann der Organismus eine größere Menge zugeführter roter Blutkörperchen aus dem Kreislauf entfernen und in welcher Zeit?

3. Kann man die eventuelle Eliminierung überschüssiger roter Blutkörperchen verzögern?

4. Kann der Organismus eine größere Menge transfundierter roter Blutkörperchen in seinen Kreislauf aufnehmen und dort längere Zeit halten?

Methodik.

Die Versuchsanordnung bei den einzelnen Versuchsreihen ist jeweils dort genau angegeben und besprochen.

Als Methoden zur Verfolgung der im peripheren Blut eintretenden Veränderungen wurden angewandt:

1. Die Zählung der roten Blutkörperchen. Die Blutentnahme geschah unter Beachtung stets gleicher Entnahmebedingungen aus dem Ohr. Die Zählung erfolgte in der Bürkerschen Zählkammer. Gültig waren nur gut übereinstimmende Werte aus 2 bis 3 verschiedenen Pipetten.

2. Die Bestimmung des Hämoglobins nach Sahli.

3. Die Zahl der weißen Blutkörperchen.

4. Die Zahl der vitalfärbbaren roten Blutkörperchen nach dem Verfahren von Vital, Abrami und Brudé (nach Stahl).

5. Der Refraktometerwert im Serum mit dem Pulfrichschen Eintauchrefraktometer.

6. Die Sauerstoffzehrung nach Morawitz. Die O_2-Bestimmungen wurden in 1ccm Blut im van Slykeschen Blutgasanalysenapparat ausgeführt.

Die in den Tabellen angegebenen Zehrungswerte zeigen den Verbrauch an Sauerstoff in Prozenten des ursprünglich bei maximaler Sättigung vorhandenen Sauerstoffs an, wobei der auf die Leukocyten entfallende Anteil bereits in Abzug gebracht ist.

Die Differenzierung des weißen Blutbildes ergab keinerlei verwertbaren Gesetzmäßigkeiten, so daß von dessen Aufnahme in die Tabellen abgesehen wurde.

Bei allen Blutentnahmen wurde besonderer Wert darauf gelegt, daß das Blut gut ausfloß und keinerlei Stauung vorlag.

Grundsätzlich wurden nur ungebrauchte Tiere bei den Transfusionsversuchen verwendet, Spender und Empfänger möglichst von gleichem Wurf. Wir haben auch niemals Shockwirkung, Temperatursteigerungen oder Hämoglobinurie nach unseren Transfusionen gesehen.

Wie an anderer Stelle ausgeführt, zeigen die roten Blutkörperchen nach Transfusionen Zunahmen, die nur sehr von ungefähr mit den errechneten Werten zusammentreffen. Häufig bleibt der Zuwachs hinter dem erwarteten bedeutend zurück manchmal übersteigt er ihn um ein beträchtliches, bis fast zum doppelten und dreifachen der errechneten Menge. Zur Erklärung besonders der letzteren Beobachtung ist die Feststellung von Barcroft herangezogen worden, daß die Milz u. a. ein Reservoir roter Blutkörperchen darstelle und daß diese Reserven durch die Transfusion unter Umständen mobilisiert werden (Stahl). Normalerweise ist dieses Rerservoir abgesperrt und sendet seinen Inhalt nur bei Bedarf aus.

Nach Barcroft wird diese Milzsperre vom Zentralnervensystem aus reguliert, was von Henning mit anderer Methodik bestätigt wurde. Diese Milzsperre ist nach Henning z. B. bei starker Abkühlung des Tieres so absolut, daß man die Milz anschneiden kann, ohne daß es zu einer Blutung kommt.

Die folgenden Versuche gingen von dem Gedanken aus: ist die Milz tatsächlich ein Reservoir von roten Blutkörpchen, so ist zu erwarten, daß durch Aufhebung der Milzsperre mittels Ausschaltung der zentralen Regulierung durch Narkose die in der Milz zurückgehaltenen roten Blutkörperchen zum mindesten teilweise in den allgemeinen Kreislauf gelangen und so die Blutkörperchenzahl erhöhen.

Die Versuchsanordnung war folgende: Das Tier wurde ohne Narkose aufgebunden und nach 30 Minuten bei völliger Ruhelage des Tieres der Blutbefund erhoben. Sodann bekam es Urethan (1 g pro kg subcutan). Alle Manipulationen am Tier wurden auf das unumgänglich nötige beschränkt, die Temperatur durch rectale Messungen kontrolliert und konstant gehalten.

Tabelle 1. Urethannarkose — Bewegung — Wärme.

Zeit	Bemerkungen	Rote	Weiße	Hglob.	Vitalf. auf 1000 R. Bl.	Refr.
8^{00}	Vor der Narkose . . .	5,2	14 600	70	20	5,783
8^{30}	1 g Ureth. pro kg subc.					
10^{00}	in tiefer Narkose . . .	6,11	7 200	75	21	4,572
10^{07}	3′ passive Bewegung . .	6,60	7 200	75	9	4,855
10^{10}						
10^{20}		6,20	14 400	80	10	4,877
14^{00}	noch 0,5 g Urethan. pro kg					
14^{30}		6,10	14 400	75	18	4,855
15^{12}	3 Min. passive Bewegung					
15^{15}		6,6	14 200	80	3	4,942
15^{25}		6,14	19 200	75	12	5,139
16^{25}	Temp. rect. 38,3 . . .	10′ künstliche Wärmezufuhr				
16^{35}	„ „ 38,8 . . .					
16^{40}		6,00	8 800	70	15	4,746
18^{00}		6,03	10 600	70	4	5,031
	48^{h} nach Narkose . . .	5,56	10 800	70	14	5,575

Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, verursachte die Urethannarkose tatsächlich einen Blutkörperchenanstieg von 5,2 auf 6,1 Millionen, also fast um 1 Million pro cmm.

Weiterhin wurde versucht, die Milzsperre durch passive Bewegungen des Tieres noch weiter zu durchbrechen. Drei Minuten lang durchgeführte Beugung der Hinterbeine und des Rumpfes des Tieres veranlaßten eine weitere Steigerung der roten Blutkörperchen um $^1/_2$ Million. Dieser Erfolg klang nach etwa 15 Minuten wieder ab. Erneute Bewegung hatte das gleiche Resultat.

Steigerung der Körpertemperatur um 0,5° durch künstliche Wärmezufuhr (Wärmesonne) machte keine Veränderung.

Das Verhalten des Hämoglobins geht ungefähr parallel der Blutkörperchenzahl, aber doch nicht ganz genau.

Interessant ist das Verhalten des Refraktionswertes im Serum: Er fällt zunächst in der tiefen Narkose ab und bleibt während der ganzen Dauer derselben ziemlich niedrig, zeigt aber dabei Schwankungen, die annähernd umgekehrt wie die der Blutkörperchenwerte verlaufen. Es findet also offenbar zunächst ein erheblicher Wassereinstrom in das Blut statt — soweit man das aus dem Refraktometerwert ableiten darf — gleichzeitig mit der Mobilisierung der Blutkörperchenreserve, vielleicht veranlaßt durch die Gefäßerweiterung auf Grund der Narkose und damit Strombetterweiterung, die eine Vermehrung auch der Gesamtblutmenge verlangt. Das würde aber nichts anderes heißen, als daß wir bei dieser Versuchsanordnung mit der Blutkörperchenzählung gar nicht die ganze tatsächlich in Aktion getretene Blutkörperchenreserve erfassen, sondern nur einen Teil; in Wirklichkeit wäre die ausgeworfene Blutkörperchenmenge noch wesentlich größer, denn die „Konzentration der Blutkörperaufschwemmung" hätte ja durch den Wassereinstrom abgenommen.

Daß es sich tatsächlich um Reserven und nicht um Neubildung handelt, darf man aus dem Verhalten der Vitalfärbung schließen: die Zahlen der vitalfärbbaren auf je 1000 rote Blutkörperchen verlaufen genau in der umgekehrten Richtung wie die Zahlen der roten Blutkörperchen. Der Zuwachs der roten Blutkörperchen stammt also nicht aus einer Neuausschüttung aus dem Knochenmark, sondern es muß sich — um es ganz primitiv auszudrücken — um „alte" rote Blutkörperchen handeln. Man könnte daraus weiter schließen, daß die in der Milz abgelagerten Reserveblutkörperchen ältere zum Abbau bestimmte rote Blutkörperchen sind, die nur im Bedarfsfalle noch einmal in die Blutbahn gelangen.

Im Prinzip das gleiche Ergebnis hatte eine weitere Versuchsreihe, in der die Milz in tiefer Narkose freigelegt und dann mit der Hand ausgepreßt wurde.

Tabelle 2. Urethannarkose — Milzauspressung.

Zeit	Bemerkungen	Rote	Weiße	Hglob.	Vitalf.	Refr.
8^{45}	Vor der Narkose . . .	4,74	7 400	75	8	6,746
10^{30}	in tiefer Narkose . . .	5,94	7 000	80	13	6,228
11^{50}	Laparatomie	5,95	5 500	—	1	5,946
12^{00}	während Milzauspressung	6,44	7 500	—	3	6,055
12^{30}		7,49	5 400	90	21	6,098
17^{00}		7,17	4 800	90	—	5,902
10^{00}	22 h nach Milzauspressung	6,44	7 200	70	23	6,358
	48 h „ „	6,00	3 300	70	11	7,221
	72 h „ „	5,63	4 500	70	—	6,509
	96 h „ „	5,55	4 100	70	14	—

Tabelle 3. Urethannarkose — Milzauspressung.

Zeit	Bemerkungen	Rote	Weiße	Hglob.	Vitalf. auf 1000 R. Bl.	Refr.	O_2-Zehrung red. rel. %
7^{45}	Vor Narkose . . .	4,68	6700	65	11	7,006	24,0
9^{15}	Tiefe Narkose . . .	6,14	5400	80	10	7,070	31,0
10^{00}	Laparatomie, Milzauspressung						
10^{00}	unmittelbar nach Milzauspressung . . .	5,69	3000	85	19	6,358	—
10^{30}	30′ n. Milzauspressung	**6,29**	3300	85	**23**	6,984	19,0
12^{00}	2^h „ „	5,60	4400	**90**	—	7,351	—
16^{00}	4^h „ „	6,11	4400	90	21	6,941	—
	24^h „ „	5,49	5000	80	21	6,984	28,1
	48^h „ „	5,17	6700	80	7	7,330	22,6
	72^h „ „	4,61	4500	60	11	6,845	26,0
	96^h „ „	4,26	4400	60	10	7,092	—

Zunächst sieht man wieder die Zunahme der roten Blutkörperchen in tiefer Narkose. Die Laparotomie als solche macht keine weitere Steigerung. Auch während der Milzauspressung ist die Blutkörperchenzunahme noch gering und erreicht erst etwa 30 Minuten später ihren Höhepunkt. Hier ist in Tab. 2 gegen den Ausgangswert vor der Narkose eine Steigerung von nicht weniger als fast 3 Millionen pro cmm zu verzeichnen. In Tab. 3 ist zwar der Anstieg nach der Milzauspressung nicht so hoch, doch hat hier die Narkose allein offenbar schon eine stärkere Mobilisierung der Reserve veranlaßt, nämlich 1,5 Millionen im cmm.

Das bemerkenswerte an diesen Versuchen ist nun die Tatsache, daß auch nach 48 Stunden, wenn also die Narkosewirkung sicher fast ganz abgeklungen ist, die roten Blutkörperchen ihren Ausgangswert noch nicht erreicht haben. Hier muß also noch ein anderer Faktor dazugetreten sein. Dieser könnte darin bestehen, daß die durch die manuelle Auspressung geschädigte Milz nicht mehr imstande war, die Reserve, nachdem kein Bedarf, veranlaßt durch die Narkose, mehr da war, zurückzuziehen und in sich aufzunehmen. Das ist aber nicht sehr wahrscheinlich; denn es fällt schon schwer sich die Zunahme der roten Blutkörperchen mit etwa 3 Millionen pro cmm nur aus der Milz zu erklären. Einen Schluß läßt hier vielleicht das Verhalten der Vitalfärbbaren zu, das anders ist als in Versuch 1. Diese steigen nämlich nach der Milzauspressung etwas an.

Nun ist aus den Untersuchungen von Carzot, Istamanowa und Tschilipenko, Zih bekannt, daß Injektionen von Milzvenenblut — besonders von Milzvenenblut giftanämisierter Tiere — beim Normaltier einen vorübergehenden Blutkörperchenanstieg verursachen, und man hat daraus geschlossen, daß beim Abbau der roten Blutkörperchen in der Milz Stoffe entstehen, die auf das Knochenmark hormonartig einen Reiz zur Neubildung ausüben, daß also die Milz im Abbau der roten Blutkörperchen gleichzeitig die Regulation der Knochenmarksfunktion mitbeherrscht.

Diese Beobachtungen auf unseren Versuch angewandt, ließen also die Vermutung zu, daß bei der Milzauspressung gleichzeitig mit der Blutkörperchenreserve derartige Stoffe mitausgepreßt und in vermehrter Menge in die Blutbahn geschafft wurden und so eine Doppelwirkung entstehen konnte, die sich aus Mobilisierung der Milzreserve und Neuausschüttung aus dem Knochenmark zusammensetzt.

Diese Feststellungen sind für unsere Fragestellung in verschiedener Hinsicht wichtig. Wir gewinnen nämlich umgekehrt wie bei den Barcroftschen Ausblutungsversuchen eine wenn auch nur ungefähre Vorstellung von der Größe der normalerweise vorhandenen Blutkörperchenreserve. Andererseits ist man veranlaßt, diesen Begriff „Reserve" nicht so einfach zu fassen, wie es nach den Barcroftschen Versuchen geschehen konnte. Die Blutkörperchenzunahme in dem einen Versuch um etwa 3 Millionen im cmm kann man sich, wie gesagt, nicht allein aus Depotbeständen in der Milz erklären. Diese Zahl steht mit der tatsächlichen Milzgröße doch in einem deutlichen Mißverhältnis. Das, was nach diesen Versuchen als „Reserve" imponiert, setzt sich offenbar aus mehreren Komponenten zusammen: außer der Milz darf die Beteiligung des Knochenmarks als naheliegend in erster Linie angenommen werden. Zuerst ist daran zu denken, daß auch im Knochenmark — dessen Größe, wie wir gesehen haben, die der Milz um ein Mehrfaches übertrifft — zwar nicht, wie in der Milz alte, jedoch noch funktionsfähige rote Blutkörperchen gestapelt sind, sondern daß hier ein noch ungebrauchter Vorrat von reifen Formen bereit liegt oder — wenn man diese Annahme nicht machen will — das Knochenmark normalerweise imstande ist, seine Produktion in kürzester Zeit zu vervielfältigen. Ob dabei auch eine Entlassung junger Formen, die mittels der Vitalfärbung nachweisbar sind, oder die O_2-Zehrung nennenswert steigern, stattfindet, wird nach dem früher Gesagten davon abhängen, wie groß der gesetzte Reiz und dem entsprechend der Bedarf ist und wie groß die individuelle Leistungsfähigkeit des betroffenen Knochenmarks ist.

Nur nebenbei sei erwähnt, daß auch die Narkose mit ihrer Wirkung auf den Gefäßtonus eine Rolle spielen kann, wenn man heranzieht, daß von anatomischer Seite (Maximow) für den Übertritt der roten Blutkörperchen aus ihrer Bildungsstätte in die vorbeziehenden Venen Gefäßwandspannungsänderungen als auslösend angenommen werden.

Die Tatsache, daß in wenigen Stunden oder sogar Minuten die Blutkörperchenzahl in dem genannten Ausmaß steigen kann, ist wichtig für die ganze Beurteilung von Bluttransfusionsversuchen überhaupt. Denn wir sehen daraus ja, daß solche Steigerungen möglich sind, ohne Zufuhr von Blutkörperchen von außen durch Transfusion. Man ist also gar nicht gezwungen, jede Vermehrung roter Blutkörperchen, wie wir sie nach Transfusionen sehen, ohne weiteres auf das Erhaltenbleiben des Transfundates zu beziehen. Man kann sich vorstellen, daß diese Reserven dabei eine große Rolle spielen.

Dagegen kann man einwenden, daß die Transfusion ja praktisch nur bei Anämien gemacht wird und daß man beim anämischen Organismus diese Reserven von vornherein — wenn überhaupt noch vorhanden — zum mindestens als sehr gering und praktisch bedeutungslos annehmen dürfe. Doch scheint das bei der einfachen Blutungsanämie nicht so sehr der Fall zu sein, wie der folgende Versuch (Tabelle 4) zeigt.

Ein normales Kaninchen wurde durch ausgiebigen Adernlaß anämisiert, so daß die roten Blutkörperchen von 5,64 Millionen auf 3,13 absanken.

12 Stunden später war diese Zahl noch unverändert (3,15), das Knochenmark also noch nicht sichtbar in Tätigkeit getreten. Die tiefe Urethannarkose bringt wieder einen Anstieg um 650 000 im cmm mit entsprechender Hämoglobinsteigerung und hier zugleich eine deutliche Vermehrung der vitalfärbbaren.

Tabelle 4. Anämie — Urethannarkose.

Zeit	Bemerkungen	Rote	Weiße	Hglob.	Vitalf.
	Aderlaß von 65 ccm aus der Carotis				
	5′ nach Aderlaß	**3,13**	—	35	—
8^{45}	vor Narkose	3,15	6100	30	22
10^{30}	Tiefe Narkose	**3,77**	5200	40	59
12^{30}		3,66	4700	40	21
16^{30}		3,41	6300	40	33
	1 Tag nach Narkose . . .	2,83	4600	40	—
	3 „ „ „	3,26	3300	40	59

Letzteres darf wohl dahin gedeutet werden, daß in diesem Fall die Aufbringung der Reserve, die nach Abklingen der Narkose wieder verschwindet, unter starker Beteiligung des Knochenmarkes geschieht, da ja ein Teil der Reserve — vorwiegend wohl der in der Milz gelagerte — bereits beim Aderlaß mobilisiert werden mußte. Der Versuch zeigt, daß auch im anämischen Zustand noch eine „verschiebliche Reserve" vorhanden ist, die offenbar nur unter ganz bestimmten Verhältnissen eingesetzt wird und die nicht ohne weiteres in der Blutbahn verbleibt.

War somit festgestellt, daß der normale Organismus über eine Reserve verfügt, mit deren Hilfe er imstande ist, die Zahl der Blutkörperchen im strömenden Blut in kürzesten Zeiträumen bei Bedarf wesentlich zu erhöhen, so war in einer weiteren Versuchsreihe zu überprüfen, ob er fähig ist, überschüssig von außen zugeführte rote Blutkörperchen aus der Blutbahn zu entfernen. Zu diesem Zwecke wurde gesunden Kaninchen mit normaler Blutkörperchenzahl Blut transfundiert und fortlaufend der Blutbefund kontrolliert.

Hier war nur zu bestätigen, was ich bereits in früheren Untersuchungen festgestellt hatte und was auch bei klinischen Transfusionen häufig beobachtet wurde (Ockel, Rosenbaum, Sachs und Widrich u. a.).

Tabelle 5. Superposition intravenös.

Zeit	Bemerkungen	Rote	Weiße	Hglob.	Vitalf.
8^{45}	Spender	7,03	13 500	90	—
				Empfänger 2 800 g	
9^{15}	Empfänger	**6,94**	14 900	100	3
9^{30}	60 ccm Blut intravenös . .				
9^{40}	10′ p. transf.	7,84	8 000	100	
10^{30}	1 h „ „	8,51	10 700	115	10
11^{30}	2 h „ „	8,45	17 000	115	
13^{30}	4 h „ „	7,54	15 300	100	
17^{30}	8 h „ „	**6,46**	10 300	110	5

Der Höchstwert an roten Blutkörperchen wird etwa 1—4 Stunden nach der Transfusion erreicht. In dieser Zeit muß also der größte Teil des zugeführten Blutplasmas aus der Blutbahn abfiltriert sein. Nach 8—10 Stunden ist regelmäßig der Ausgangswert der roten Blutkörperchen wieder erreicht, das Transfundat im peripheren Blut nicht mehr nachweisbar.

Es erhebt sich nun die Frage: wohin geht dieses überschüssig zugeführte Blut? Es lag nahe an die Milz zu denken, die ja physiologischerweise ein Ablagerungsplatz für rote Blutkörperchen ist.

In einem weiteren Versuch wurde deshalb die Milz während der Transfusion freigelegt, so daß eine etwaige Volumenzunahme derselben einwandfrei zu beobachten war.

Vor der Transfusion war die Milz schmal, nach allen Richtungen leicht zu biegen, die Konsistenz nicht sehr fest, eher etwas schlaff. Während der Blutinfusion nahm ihr Volumen deutlich sichtbar zu, sie schwoll an, richtete sich in geringem Maße selbst von der Unterlage auf und war schließlich prall und fest.

Tabelle 6. Superposition mit Milzfreilegung in Urethannarkose.

Zeit	Bemerkungen	Rote	Weiße	Hglob.	Vita.	Refr.	red. rel. O_2—Zehr. %
8^{00}	Spender	5,14	4100	60	1	6,57	4,5
7^{30}	Empfänger vor Nark. .	5,80	3600	75	5	6,27	0,4
			Milzfreilegung in Urethannarkose				
9^{45}	65 ccm intravenös direkt						
10^{00}	15′ p. transf.	7,40	3300	90	11	7,02	—
10^{45}	1 h „ „	7,70	4200	90	3	7,01	
11^{45}	2 h „ „	7,01	5900	90	—	6,78	21,05
13^{45}	4 h „ „	8,00	8500	100	3	6,42	
17^{45}	8 h „ „	8,47	5800	90	—	6,38	
	24 h „ „	6,07	5500	85	7	5,90	22,8
	48 h „ „	5,88	4800	75	14	6,401	
	72 h „ „	6,73	2600	70	—	6,185	22,8
	96 h „ „	6,65	3600	70	4	—	—
	6 Tg. p. transf. . . .	5,70	8400	75	8	6,854	12,5

Das Protokoll dieses Versuches muß besonders besprochen werden, da dessen sonstiger Ablauf zu falschen Schlußfolgerungen verleiten könnte. Wir haben hier eigentlich eine Kombination von mehreren Versuchen nebeneinander: Zunächst wurde der ganze Versuch in Urethannarkose ausgeführt (wegen der notwendigen Laparotomie). Das erklärt die hohe Blutkörperzahl schon 15 Minuten nach der Transfusion, zu welcher Zeit das Serum des zugeführten Blutes sicher noch nicht abfiltriert sein konnte gegenüber dem Ausgangswert, der vor der Narkose erhoben wurde. Die auf die Transfusion zu beziehende Zunahme der roten Blutkörperchen setzt erst in den nächsten Stunden ein.

Außerdem fand durch das Hervorziehen der Milz sicher eine Milzauspressung, wenn auch nur geringen Grades statt, so daß eine weitere Wirkung auf das Knochenmark entsprechend den vorstehend geschilderten Versuchen gesetzt wurde. Wieweit die Milz durch die Freilegung geschädigt wurde, ist nicht feststellbar. Jedenfalls zeigt diesser Versuch den gleichen Ablauf wie der mit einfacher Urethannarkose und Milzauspressung ausgeführte ohne die Superposition von Blut. Auch dort haben wir erst nach 24—48 Stunden, wenn also Urthanwirkung + Milzirritation durch Auspressung mit ihren Folgeerscheinungen abgeklungen sind, wieder den Ausgangswert. Daß hier eine Wirkung auf das Knochenmark stattgefunden hat, ist aus dem Verhalten der O_2-Zehrung zu ersehen, die von 0 auf 22,8% ansteigt, um erst nach 9 Tagen wieder den Ausgangswert zu erreichen.

War nun die Milz allein der Ort, wohin die zugeführten roten Blutkörperchen aus der Blutbahn zurückgezogen wurden, so mußte das verhindert oder wenigstens verzögert werden können, wenn man die Transfusion am milzlosen Tier ausführte.

Zu diesem Zweck wurde nichtanämischen Tieren am Vortage der Transfusion in tiefer Urethannarkose die Milz entfernt. Die Transfusion wurde am Vormittag des nächsten Tages in der gewöhnlichen Weise ausgeführt.

Das Versuchsergebnis war nun derart unerwartet, daß drei derartige Versuche näher mitgeteilt werden sollen.

Tabelle 7. Superposition am milzlosen Tier.

Zeit	Bemerkungen	Rote	Weiße	Hglob.	Vitalf.	reduzierte O_2-Zehrung %	
7^{30}	Spender	4,40	8600	60	10	7,0	Milzexstirpation am Tage vorher
8^{00}	Empfänger	5,00	15200	70	17	13,7	
9^{30}	55 ccm Blut direkt intravenös						
9^{40}	10′ p. tr.	5,39	19800	75	41	—	
10^{00}	30^{h} „ „	5,22	19200	65	33	—	
10^{30}	1^{h} „ „	5,41	17600	75	36	—	
11^{30}	2^{h} „ „	5,16	18800	70	64	31,8	
13^{30}	4^{h} „ „	4,92	—	70	34	—	
17^{30}	8^{h} „ „	4,74	18000	70	44	—	
9^{30}	24^{h} „ „	5,10	10800	70	24	17,5	
	48^{h} „ „	5,01	9600	70	14	—	
	96^{h} „ „	5,06	9800	70	—	—	

Tabelle 8. Superposition am milzlosen Tier.

Zeit	Bemerkung	Rote	Weiße	Hglob.	Vitalf.	Refr.	reduzierte O_2-Zehrung %	
7^{30}	Spender	4,21	5300	65	34	5,836	—	Milz exstirpiert am Tage vorher.
8^{00}	Empfänger . . .	5,80	17600	80	3	6,984	—	
9^{30}	60 ccm Blut intravenös direkt							
9^{45}	15′ p. trsf. . . .	5,10	9000	80	12	7,740	—	
10^{30}	1^{h} „ „	5,21	15500	80	15	7,351	—	
11^{30}	2^{h} „ „	5,55	10200	70	43	7,459	26,4	
13^{30}	4^{h} „ „	5,44	10300	70	46	6,703	—	
17^{30}	8^{h} „ „	5,60	11800	70	21	6,660	—	
	24^{h} „ „	5,03	7500	75	56	7,265	26,8	
	48^{h} „ „	5,23	11300	70	12	6,444	—	
	72^{h} „ „	5,27	16400	70	11	6,725	—	
	5 Tage p. trsf. . .	5,26	10000	70	30	7,222	26,6	

Tabelle 9. Superposition am milzlosen Tier.

Zeit	Bemerkung	Rote	Weiße	Hgol.	Vit.	Refr.	Red. O_2-Zehrung %	
7^{30}	Spender	4,00	6200	60	23	7,308	8,2	
8^{00}	Empfänger	6,21	7600	75	23	7,679	31,7	Milz exstirpiert am Tage vorher.
9^{30}	100 ccm Blut intravenös							
9^{45}	15′ per transf.	4,27	4200	70	14	6,422		
10^{30}	1 h „ „	4,56	6600	70	—	6,228		
11^{30}	2 „ „ „	4,51	5200	70	14	5,858	23,7	
13^{40}	4 „ „ „	4,70	2600	75	8	5,902		
17^{30}	8 „ „ „	4,58	4900	75	8	6,180		
	24 „ „ „	4,80	4200	75	10	—		
	48 „ „ „	4,92	5300	75	14	6,22	17,2	
	5 Tg. „ „	5,09	8700	70	2	7,697	26,3	

Die roten Blutkörperchen sinken in zweien dieser Versuche nach der Transfusion sogar unter dem Ausgangswert, und zwar nicht nur vorübergehend, sondern sie bleiben auch in den nächsten Tagen auf diesem reduzierten Wert. Der Anstieg in den Stunden nach der Transfusion ist so geringfügig, daß er kaum ins Gewicht fällt, den Ausgangswert nur im ersten Versuch um ein weniges übersteigt, jedenfalls aber in gar keinem Verhältnis zur transfundierten Blutmenge steht. Im Versuch 7 und 8 steigen die Vitalfärbbaren deutlich an, im Versuch 9 verhalten sie sich umgekehrt. Auch die O_2-Zehrung zeigt keine Gleichmäßigkeit. Dieses Ergebnis schien so unerklärlich, daß man unbedingt nach Fehlerquellen in der Versuchsanlage suchen mußte.

Zunächst fiel schon auf, daß Spender und Empfänger, die bei der Auswahl zum Versuch jeweils vorher auf ihren Blutbefund untersucht wurden, vor der Milzexstirpation ungefähr gleiche Werte zeigten und dann unmittelbar vor der Transfusion die Empfänger so viel höhere Werte aufwiesen. Daß Blut mit niedrigeren Werten überpflanzt wurde, hätte aber theoretisch nicht wesentlich sein können, denn wenn die Blutflüssigkeit abfiltriert wird, die roten Blutkörperchen in der Gefäßbahn bleiben, so hätte das Endresultat doch eine Vermehrung beim Spender sein müssen.

Nach Ausschaltung aller sonstigen Möglichkeiten kam als einzige Ursache die zeitliche Aufeinderfolge von Milzexstirpation und Bluttransfusion in Frage. Es wurden deshalb andere Versuche gemacht, in denen die Transfusion erst mehrere Tage nach der Milzentfernung ausgeführt wurde. Hier fand man nun, wie Tab. 10 u. 11 zeigen, einen ganz anderen Verlauf.

Tabelle 10. Superposition am milzlosen Tier.

Zeit	Bemerkung	Rote	Weiße	Hglob.	Vit.	Refr.	Red. O_2-Zehrung %	
8^{00}	Spender	6,28	7800	75	—	7,761	10,8	
9^{00}	Empfänger	**5,29**	16600	75	29	7,740	7,0	Milzexstirpation 8 Tage vorher.
9^{30}	65 ccm Blut intravenös							
9^{40}	10′ per transf.	5,60	13600	75	12	7,372		
10^{30}	1 h „ „	6,15	21600	80	3	7,135		
11^{30}	2 „ „ „	6,52	16800	80	12	7,351	8,8	
13^{30}	4 „ „ „	6,00	26000	80	12	7,588		
17^{30}	8 „ „ „	6,81	19600	90	24	7,804		
	24 „ „ „	6,59	26600	80	30	7,891	12,7	
	72 „ „ „	**5,16**	25200	75	20	7,826	7,6	

Tabelle 11. Superposition am milzlosen Tier.

Zeit	Bemerkung	Rote	Weiße	Hglob.	Vitalf.	Refr.	reduz. O_2-Zhg. %	
7^{30}	Spender	4,97	9600	75	16	5,531	22,3	
8^{00}	Empfänger . . .	5,70	9200	70	37	5,814	24,5	Milz exstirpiert 4 Tage vorher
9^{45}	95 ccm Blut direkt intravenös							
9^{50}	10′ p. trsf. . . .	6,03	5200	75	6	6,422	13,0	
10^{40}	1h „ „ . . .	7,34	2600	85	9	6,984		
11^{40}	2h „ „ . . .	7,31	6600	85	18	7,286	23,4	
13^{40}	4h „ „ . . .	6,07	7000	70	23	5,967		
17^{40}	8h „ „ . . .	5,53	6800	80	8	5,727		
	24h „ „ . . .	6,76	8800	85	7	7,999	2,9	
	48h „ „ . . .	7,33	8800	80	16	6,768		
	72h „ „ . . .	6,26	8400	80	3	6,163	11,8	
	96h „ „ . . .	**5,70**	6600	75	6	—	7,4	

Der Anstieg der roten Blutkörperchen vollzieht sich ähnlich wie bei der Superposition am Normaltier, doch wird der Ausgangswert nicht, wie dort nach 8 Stunden, sondern erst nach 72 Stunden, also 3 Tagen wieder erreicht. Es war also zweifellos eine deutliche Verzögerung der Entfernung der roten Blutkörperchen aus der Blutbahn festzustellen. Versuch 11 zeigt zwar stärkere Schwankungen, doch dürften hier auch Wasserverschiebungen mitspielen, wie der Refraktionswert zeigt.

Das merkwürdige Ergebnis der Versuche 7, 8, 9 bedarf nun noch der Erklärung. Wie gesagt, wurde hier die Milzexstirpation am Vortage der Transfusion ausgeführt und zwar in einer für eine Laparotomie notwendigen tiefen Urethannarkose. Dabei war vergessen worden, den Tieren nach der Operation die Blase zu entleeren, so daß das Urethan nicht aus dem Körper entfernt — es wird im Urin ausgeschieden — und zum Teil von der Blase aus wieder zurückresorbiert wurde. Die Folge davon war, daß die in früheren Versuchen geschilderte Narkosewirkung bestehend in einer Vermehrung der roten Blutkörperchen eintrat, also die Mobilisierung der Reserve stattfand und auch nach der Entfernung der Milz zur Zeit der Transfusion noch ganz oder teilweise bestand. Durch die Zufuhr von Blut in immerhin beträchtlicher Menge (etwa $^1/_3$ der Gesamtblutmenge) trat eine Verdünnung des Narkoticums mit entsprechender Senkung der Narkosewirkung auf, und damit ein Verschwinden der Reserve samt der durch die Transfusion zugeführten Blutmenge. Diese Versuche sind deshalb so interessant trotz des Versuchsfehlers, weil sie darauf hinweisen, daß — wie schon auf Grund anderer Versuche (Tab. 2) darlegt — die Milz nicht allein der einzige Stapelplatz von roten Blutkörperchen sein kann, sondern daß auch noch andere Organe an der Aufbringung der Reserve beteiligt sein müssen und dem entsprechend auch an der Entfernung überschüssiger roter Blutkörperchen aus der Blutbahn Anteil haben.

Es war also noch ein weiterer Schritt zu tun: es mußte untersucht werden, ob es gelingt, die Entfernung der roten Blutkörperchen aus dem kreisenden Blut noch auf anderem Wege als durch die chirurgische Entfernung der Milz zu hemmen.

Bekanntlich ist in der Milz der Abbau der roten Blutkörperchen Aufgabe bestimmter phagocytierender Zellen, die dem reticulo-endothelialen System zugehören. Schon v. Kupffer betonte die Fähigkeit der später nach ihm benannten Sternzellen der Leber Erythrocyten, besonders nach Bluttransfusionen zu phagocytieren und zu Pigment zu verarbeiten. Es lag deshalb nahe zu vermuten, daß die sonst im Organismus vorhandenen Zellen des reticuloendothelialen Systems nach Wegfall der Milz in bestimmten Grenzen, deren Funktion übernehmen und zwar auch hinsichtlich der Zerstörung roter Blutkörperchen.

Von diesem Gedanken ausgehend, wurde im nächsten Versuch angestrebt, das Reticulo-Endothel durch Farbstoffspeicherung zu blockieren, um zu sehen, ob dadurch eine Verzögerung der Entfernung superponierten Blutes zu erreichen sei. In Versuch 12 wurde das Tier in den Tagen vor der Transfusion mit Trypanblau vorbehandelt (s. Tab. 12).

Nach der Transfusion steigen die roten Blutkörperchen an, haben aber nach 24 Stunden noch nicht ganz den Ausgangswert erreicht, bleiben auch am 2. und

3. Tag in dieser Höhe, wobei gleichzeitig eine kleine Steigerung mit Vermehrung der Vitalfärbbaren eintritt und erst nach 5 Tagen ist der Ausgangswert unterschritten.

Tabelle 12. Superposition bei Reticuloendothelblockade.

Zeit	Bemerkung	Rote	Weiße	Hglob.	Vitalf.	Refr.	red. rel. O_2-Zhg. %	
7^{30}	Spender . . .	5,60	9800	70	13	7,95	5,7	
8^{30}	Empfänger . .	**5,41**	9000	70	5	6,18	14,0	
9^{30}	70 ccm Blut intravenös, direkt							22. 8. 0,04 Trypanblau subc.
9^{40}	10′ p. trsf. . .	6,33	5300	80	8	6,67	7,0	23. 8. 0,02 „ subcut.
								0,02 „ intraperit.
10^{30}	1^h „ „ . .	6,51	9200	90	17	7,67	—	24. 8. 0,03 „ subcut.
								0,03 „ intraperit.
11^{30}	2^h „ „ . .	6,00	12500	95	6	6,87	15,0	
13^{30}	4^h „ „ . .	6,24	7100	85	10	6,01	—	Am 25. 8. ist die ganze sichtbare Haut und Schleimhaut blau verfärbt.
17^{30}	8^h „ „ . .	6,06	6600	85	—	6,55	—	Blutserum ist blau gefärbt.
9^{30}	24^h „ „ . .	5,60	6800	75	31	6,55	7,0	
	48^h „ „ . .	5,87	6600	75	51	6,61	—	
	72^h „ „ . .	5,67	7300	80	16	—	—	
	5Tg.„ „ . .	**5,14**	6500	75	—	6,42	7,6	

Es sei hier zunächst nur kurz gesagt, daß tatsächlich eine gewisse Hemmung des Abbaues durch die Endothelblockade erreicht werden zu können scheint. In später zu schilderndern Versuchen wird darauf noch einmal zurückzukommen sein.

In einer weiteren Versuchsreihe war zu prüfen, ob beim anämischen Tier transfundiertes Blut funktionsfähig einfach als Ersatz für das körpereigene erhalten bleibt.

Diese Versuche wurden in der Weise ausgeführt, daß einem normalen Kaninchen in Lokalanästhesie aus der Carotis eine genau abgemessene Menge Blut entnommen wurde. Danach wurde der Blutbefund erhoben und im unmittelbaren Anschluß daran dem Tier die gleiche Menge Blut eines anderen Tieres intravenös einverleibt. Blieb das Blut erhalten, so mußte der Blutstatus dadurch auf seine Höhe vor dem Aderlaß gebracht werden und durfte sich in der Folgezeit nicht nennenswert verändern.

Tabelle 13. Ersatz bei akuter Blutungsanämie mit Ringerspülung.

Zeit	Bemerkungen	Rote	Weiße	Hglob.	Vitalf.	Refr.	reduz. relat. O_2-Zehrung %
Vor-	Spender	4,89	6 800	60	—	6,271	—
her	Empfänger . . .	4,69	—	75	—	—	—
8^{30}	Empfänger . . .	120 ccm Blut in Portionen von je 20 ccm durch Ringerlösung ersetzt					
9^{00}	Empfänger nach Aderlaß . . .	**3,26**	6 800	55	10	3,412	24,20
9^{20}		95 ccm Blut direkt intravenös					
9^{30}	10′ nach Transf. .	4,35	4 400	65	40	5,073	—
10^{20}	1^h „ „ .	4,34	6 800	65	20	5,031	—
11^{20}	2^h „ „ .	4,64	8 200	70	38	4,833	—
13^{20}	4^h „ „ .	4,16	8 200	55	—	4,463	—
17^{20}	8^h „ „ .	4,28	14 200	65	50	5,031	—
9^{20}	24^h „ „ .	5,13	9 200	65	50	—	28,00
9^{20}	48^h „ „ .	**3,76**	13 600	50	—	5,422	**47,20**
9^{20}	72^h „ „ .	3,54	14 200	50	—	5,139	—
9^{20}	96^h „ „ .	4,35	14 200	55	44	5,902	73,00

Tabelle 14. Ersatz bei akuter Blutungsanämie mit Normosalersatz.

Zeit	Bemerkungen	Rote	Weiße	Hglob.	Vitalf.	Refr.	reduz. relat. O_2-Zehrung %
	Spender	5,00	10 200	80	31	6,768	15,30
	Empfänger . . .	**5,50**	6 800	70	23	6,314	—
8^{45}	Empfänger . . .	55 ccm Blut entnommen und durch 55 ccm Normosal ersetzt					
9^{00}	Empfänger . . .	**4,07**	3 200	55	52	3,654	15,90
9^{30}		60 ccm Blut direkt intravenös					
9^{40}	10′ p. Transf. . .	5,48	7 200	70	36	5,400	**30,50**
10^{30}	1^h „ „ . .	**6,10**	5 200	80	32	5,509	—
11^{30}	2^h „ „ . .	6,10	5 200	70	28	5,814	—
13^{30}	4^h „ „ . .	6,10	12 600	70	16	—	—
17^{30}	8^h „ „ . .	5,54	17 000	70	5	5,248	—
9^{30}	24^h „ „ . .	4,68	15 200	60	34	—	20,00
	48^h „ „ . .	**4,57**	6 800	50	47	5,880	19,60
	72^h „ „ . .	3,56	12 600	45	45	6,184	—
	96^h „ „ . .	5,00	8 800	60	101	5,902	—

Tabelle 15. Ersatz bei akuter Blutungsanämie.

Zeit	Bemerkung	Rote	Weiße	Hgl.	Vitalf.	Refr.	reduz. relat. O_2-Zehrung %	
	Spender . . .	4,76	3700	75	11	5,575	—	Spender 2700 g
	Empfänger . .	5,26	2900	70	—	6,184	—	Empfänger 2300 g
8^{30}	Empfänger . .	Aderlaß von 65 ccm aus der Carotis						
8^{45}	Empf. n. Aderlaß	4,54	2300	60	19	5,139	22,0	
9^{30}	65 ccm Vollblut direkt intravenös							
9^{40}	10′ p. trsf. . .	**5,71**	2300	90	5	6,336	—	
11^{30}	2^h „ „ . . .	5,43	7300	90	9	6,120	15,5	
13^{30}	4^h „ „ . . .	5,65	6200	80	12	6,444	—	
17^{30}	8^h „ „ . . .	5,57	5300	70	7	7,934	—	
	24^h „ „ . . .	**5,18**	6300	75	19	7,567	**31,5**	
	48^h „ „ . . .	4,69	4200	70	21	6,032	—	
	72^h „ „ . . .	4,27	4300	60	21	6,228	**31,0**	
	96^h „ „ . . .	4,30	4200	60	—	6,180	—	

Tabelle 16. Ersatz bei akuter Blutungsanämie.

Zeit	Bemerkung	Rote	Weiße	Hgl.	Vitalf.	Refr.	reduz. relat. O_2-Zehrung %	
	Spender . . .	5,26	2900	70	—	6,184	—	Spender 2300 g
	Empfänger . .	4,76	3700	75	11	5,575	—	Empfänger 2700 g
	Empfänger . .	Aderlaß von 65 ccm aus der Carotis						
	nach Aderlaß . .	**4,63**	1000	60	11	5,400	13,5	
10^{00}	65 ccm Citratblut intravenös							
10^{10}	10′ p. trsf. . .	4,95	3000	75	16	5,313	—	
12^{00}	2^h „ „ . . .	**5,39**	6300	75	19	5,378	—	
14^{00}	4^h „ „ . . .	5,27	5600	75	8	4,812	—	
18^{00}	8^h „ „ . . .	4,96	6700	65	7	4,812	—	
	24^h „ „ . . .	**4,91**	4700	65	17	5,357	15,0	
	48^h „ „ . . .	**4,20**	4700	50	14	5,466	—	
	72^h „ „ . . .	4,22	2800	60	11	5,487	14,2	

Tatsächlich hatten wir nun folgende Ergebnisse: In einem Versuch (Tab. 13) war 2 Stunden nach der Transfusion der ursprüngliche Blutstatus vor dem

Aderlaß ungefähr erreicht. In allen anderen Versuchen überstieg die Zahl der roten Blutkörperchen den Vorwert um etwa $^1/_2$ Million. Unter gleichzeitigem Anstieg der Vitalfärbbaren unter O_2-Zehrung innerhalb 24 Stunden ist spätestens nach 48 Stunden ein Wert erreicht, der ungefähr dem Ausgangswert nach dem Aderlaß entspricht, wenn man bedenkt, daß ja inzwischen auch eine mehr oder minder starke Neubildung stattgefunden hat, wie durch das Verhalten der Vitalfärbung und der O_2-Zehrung angezeigt wird.

Wie wir früher gesehen haben, hat auch der durch Aderlaß anämisierte Organismus noch eine gewisse Reserve. Aus der Mobilisierung dieser allerletzten Reserve ist vielleicht der in diesen Versuchen gefundene Überschuß von etwa $^1/_2$ Million zu erklären.

Die Eliminierung des Transfundates aus der Gefäßbahn geht hier zweifellos etwas langsamer vor sich als bei der Superposition. Andererseits wird die Neubildung roter Blutkörperchen durch die Transfusion nur für Stunden eingeschränkt, um schon nach 24 Stunden höchste Werte zu erreichen. Alles spricht gegen ein Erhaltenbleiben des transfundierten Blutes über eine Zeit von etwa 48 Stunden hinaus. Es kann also von einer wirklichen Substitution nicht die Rede sein. Hinsichtlich einer eventuellen Reizwirkung durch die Transfusion haben wir nur eine vorübergehende Abnahme der Knochenmarkstätigkeit, gemessen an O_2-Zehrung und Zahl der vitalfärbbaren roten Blutkörperchen festzustellen, im Anschluß daran sogar eine Verstärkung.

Auch die von Stahl diskutierte Möglichkeit, es könnte das Transfundat erhalten bleiben und der Rückgang des Blutbefundes auf den Abbau körpereigener minderwertiger roter Blutkörperchen zurückzuführen sein, ist damit widerlegt. Denn bei unserer Anordnung waren ja in keiner Weise minderwertige rote Blutkörperchen vorhanden. Auch das Verhalten der Vitalfärbbaren und der O_2-Zehrung spricht gegen eine solche Annahme.

Wieder war nun zu versuchen, ob es gelingt, die beim anämischen Tier ja an sich nicht so stürmische Eliminierung des Transfundates noch weiter zu verzögern.

Tabelle 17. Milzexstirpation und Endothelblockade, schwach anämisiertes Tier.

Zeit	Bemerkungen	Rote	Weiße	Hglob.	Vita.	Refr.	red.-rel. ^{0}2-Zhg. %	
7^{30}	Spender . .	4,88	4 800	75	28	6,098	15,4	Spender 3 200 g
8^{30}	Empfänger .	4,15	6 300	55	12	6,293	33,7	Empfänger 2 100 g
9^{30}	50 ccm Vollblut intravenös, direkt.							Vorbehandlung:
9^{40}	10′ p. trsf. .	4,36	6 000	65	31	6,444	—	Milzexstirpation 28. 10. 27.
10^{30}	1^h „ „ .	4,17	6 500	70	24	6,379	—	4. 11. 0,02 Trypanblau subc.
11^{30}	2^h „ „ .	4,78	5 700	65	22	6,055	15,2	5. 11. 0,02 „ „
13^{30}	4^h „ „ .	5,63	5 700	65	27	6,638	—	6. 11. 0,04 „ „
17^{30}	8^h „ „ .	5,50	6 500	65	26	6,898	—	7. 11. 0,04 „ „
9^{30}	24^h „ „ .	4,88	6 200	—	13	7,308	12,6	Kleine Aderlässe:
	48^h „ „ .	5,15	3 900	65	29	7,265	32,7	4. 11. 15. ccm } Blut
	72^h „ „ .	4,41	5 200	65	24	6,703	23,8	5. 11. 20. „ } entnommen
	96^h „ „ .	4,53	4 000	65	18	6,703	—	7. 11. 15. „ }
	6 Tg. „ „ .	4,14	4 100	65	15	6,697	21,0	Blutserum blau verfärbt
								Serum nicht mehr blau

Tab. 17 zeigt einen Versuch, indem das Tier durch kleine Aderlässe — allerdings nur schwach-anämisiert worden war. Außerdem war ihm die Milz entfernt worden und weiter war es mit subcutanen Injektionen von Trypanblau vorbehandelt worden.

Wie nach den früheren Versuchen zu erwarten war, wurde die Entfernung des Transfundates verzögert und zwar ist erst nach 3 Tagen der Ausgangswert wieder erreicht. Auch die Sauerstoffzehrung kehrt nach vorübergehender Senkung durch die Transfusion in dieser Zeit auf ihren Anfangswert zurück.

5. Besprechung und Zusammenfassung.

Auf Grund unserer Untersuchungen haben wir die gestellten Fragen wie folgt zu beantworten:

1. Der normale Organismus verfügt über eine ganz erhebliche „verschiebliche Reserve" an roten Blutkörperchen, die sich mit Wahrscheinlichkeit aus zwei Teilen zusammensetzt: der eine bestehend aus alten roten Blutkörperchen, die bereits in der Milz abgelagert sind, der andere bestehend aus neuen, noch nicht im Kreislauf gewesenen Blutkörperchen, die aber reif und abfuhrbereit im Knochenmark liegen. Die Mobilisierung dieser Reserven durch irgendwelche Eingriffe (Narkose, Milzauspressung usw.), kann Verschiebungen im Gehalt des peripheren Blutes an roten Blutkörperchen bis zu 3 Millionen im cmm veranlassen.

Auch der anämische Organismus hat noch eine solche Reserve, wenn auch vielleicht in geringerem Ausmaß.

2. Der normale Organismus ist imstande, durch Transfusion überschüssig zugeführte rote Blutkörperchen innerhalb 8 Stunden aus dem kreisenden Blut zu entfernen.

3. Diese Eliminierung aus dem Kreislauf wird wenigstens zum Teil durch die Milz bestätigt; durch Ausschaltung der Milz wird sie bis zu 72 Stunden verzögert. Außerdem scheint das gesamte reticulo-endotheliale System dabei eine Rolle zu spielen; man erzielt durch Blockierung desselben mittels Farbstoffspeicherung einen ähnlichen Erfolg wie durch die Milzexstirpation.

Es wurde mit Absicht zunächst der Ablauf der Transfusion beim Normaltier, also die Superposition von Blut studiert. Hier sind die Bedingungen für das Erhaltenbleiben der körperfremden Blutkörperchen am ungünstigsten, weil ja keinerlei Mangel daran besteht. Man konnte also hier am besten die Fähigkeit des Organismus, überschüssige Blutelemente aus dem kreisenden Blut zu entfernen, feststellen und — in groben Umrissen — untersuchen, welche Organe daran beteiligt sind.

4. Im Prinzip das gleiche Ergebnis hatten die Versuche an anämischen Tieren. Auch hier ist das transfundierte Blut nach einer bestimmten Zeit im Empfängerblut nicht mehr nachweisbar. Zwar verläuft die Entfernung der Spendererythrocyten aus dem Kreislauf etwas langsamer als bei der Supperposition von Blut am Normaltier; aber dieser Zeitraum (24—48 Stunden) ist andererseits so kurz, daß man nicht von einer wirklichen Substitution sprechen kann, selbst nicht in dem günstigsten Fall von akuter Blutungsanämie mit sofortigem Ersatz des Verlustes durch Fremdblut.

Durch Milzexstirpation und Endothelblockade wird die Eliminierung wieder verzögert.

Diesen experimentellen Feststellungen stehen gegenüber die doch zahlreichen Erfolge, die die Transfusionstherapie aufzuweisen hat, die von der einen Seite als Substitutions-, von der anderen als Reizwirkung erklärt werden. Es ist auch im Tierexperiment die günstige Wirkung der Bluttransfusion auf die Erholung anämischer Tiere so einwandfrei, daß sie nicht übersehen werden kann.

Gegen die Anschauung, daß die Bluttransfusion nur als Reiz wirkt, wird vor allem ins Feld geführt, daß die Zahl der Knochenmarksreizformen von roten Blutkörperchen nach der Transfusion, besonders dann, wenn der therapeutische Erfolg sich einstellt, zurückgeht; das weiter gerade bei Anämien, bei denen das Blutbild eine maximale Knochenmarksreizung anzeigt, z. B. bei der perniziösen Anämie, die Annahme einer weiteren Reizwirkung durch Transfusion, um zu einem therapeutischen Erfolg zu gelangen, geradezu unlogisch erscheint.

Besonders bei der perniziösen Anämie kann man nach Transfusionen eine deutliche Besserung des morphologischen Blutbefundes in Richtung einer Verminderung der Reizformen feststellen. In einem von mir genau durchuntersuchten Fall war auch die O_2-Zehrung dementsprechend herabgesetzt. Nach einer in den 48 Stunden nach der Transfusion maximal vermehrten Urobilinausscheidung ging diese im weiteren Verlauf unter den Wert der Vorperiode zurück.

All das veranlaßte mich damals den Erfolg der Transfusion bei perniziöser Anämie nicht einer Reizwirkung, sondern einer Hämolysehemmung zuzuschreiben. Auch Morawitz vertritt die Anschauung, daß bei der perniziösen Anämie die therapeutische Wirkung einer Transfusion weder auf Reiz noch auf Substitution beruht, sondern auf Verzögerung der Blutmauserung.

Was gegen ein funktionstüchtiges Erhaltenbleiben der Spenderblutkörperchen im Empfängerorganismus — also gegen Substitution — spricht, ist an anderer Stelle bereits auseinandergesetzt. Neben den dort mitgeteilten Untersuchungen anderer Autoren sprechen auch unsere jetzigen Versuche gerade für das Gegenteil, nämlich, daß der Organismus offenbar, selbst unter günstigsten Bedingungen, gar nicht fähig ist, zugeführte fremde rote Blutkörperchen lebensfähig in seinen Bestand aufzunehmen.

Das ist auch durchaus erklärlich, wenn man bedenkt, daß gerade die roten Blutkörperchen Zellen von allerhöchster Differenzierung sind, die — kernlos — im Interesse ihrer Funktion kaum mehr einen eigenen Stoffwechsel haben, also zu einer Transplantation an sich höchst ungeeignet sind.

Die Zufuhr von Aufbaumaterial kann allein ebenso wenig als ausschlaggebend angenommen werden.

In dem wiederholt gebrauchten Schema Neubildung-Reserve-Abbau würde nach der Reiztheorie durch Transfusion die Neubildung, nach der Substitutionstheorie die Reserve bzw. der ganze Bestand vermehrt werden.

Die Möglichkeit, daß der Angriffspunkt der Bluttransfusionswirkung die dritte Komponente, also der Abbau sein könnte, wurde bisher nur für die perniziöse Anämie diskutiert.

Es erhebt sich nun die Frage, ob in den mitgeteilten Untersuchungen Anhaltspunkte dafür vorliegen, die dazu berechtigen, die für den speziellen Fall der perniziösen Anämie geäußerte Anschauung zu verallgemeinern.

Es ist gezeigt worden, daß durch Ausschaltung der Milz, eines wichtigen Abbauorganes für rote Blutkörperchen die Entfernung des Transfundates verzögert wird, daß der gleiche Erfolg zu verzeichnen ist, wenn man die Funktion des reticulo-endothelialen Systems durch Farbstoffspeicherung herabsetzt.

Wir haben also folgende Tatsache: die bei der Superposition am Normaltier in wenigen Stunden, beim anämischen Tier in längstens 24—48 Stunden bewerkstelligte Wegschaffung der körperfremden rote Blutkörperchen wird verlangsamt. Dabei geschieht aber noch etwas Anderes, was für die Reparation einer Anämie von ausschlaggebender Bedeutung ist: die Abbauorgane sind durch die notwendige Entfernung des körperfremden Materials beschäftigt, die körpereigenen roten Blutkörperchen werden geschont. Die aus dem Knochenmark neu eingeschwemmten Blutkörperchen vermehren den Bestand im kreisenden Blut, der jetzt durch den „anderweitig beschäftigten" Abbaumechanismus keinen weiteren Verlust hat. Das kreisende Blut hat also, um einen Vergleich zu gebrauchen, so lange die Abbauorgane mit Entfernung des körperfremden Materials beschäftigt sind, nur „Einnahmen" und keinerlei „Ausgaben", denn diese werden durch das Transfundat gedeckt, der „Bestand" an roten Blutkörperchen nimmt langsamer oder schneller zu. Die Schnelligkeit der Bestandszunahme hängt dann im wesentlichen von der Leistungsfähigkeit des Knochenmarkes ab.

Mit dieser Auffassung werden eine Reihe von Widersprüchen erklärt, von denen schon die Rede war: so die Abnahme der Reizformen der roten Blutkörperchen, die in vielen Fällen festzustellen ist, die aber nur vorübergehend ist; man muß nur beachten, daß wie früher auseinandergesetzt, die Zahl der Reizformen einschließlich der polychromatischen und vitalfärbbaren Blutkörperchen nicht etwa Aufschluß über die tatsächliche Zahl neuer roter Blutkörperchen gibt, sondern nur den Funktionszustand des Knochenmarks anzeigt. In dem Augenblick, wo durch Verminderung des Abbaues das Knochenmark eine, wenn auch nur vorübergehende Schonung erfährt, wird es seine Leistung verbessern, d. h. bei gleicher Produktionszahl wird die Ausschüttung unreifer Formen eingeschränkt werden. In der gleichen Weise erklärt sich der Rückgang der O_2-Zehrung, ebenso wie die Tatsache, daß deren Werte nicht genau parallel der Zahl der vitalfärbbaren gehen, daß nämlich die O_2-Zehrung sehr bald wieder ansteigt, während die vitalfärbbaren sich nicht entsprechend vermehren.

Erklärlich wird weiter, daß die Zunahme der roten Blutkörperchen nach der Transfusion zunächst einen rasch erreichten kurzen Gipfel, der auf das Transfundat zurückzuführen ist, aufweist, dann Rückgang auf annähernd den Ausgangswert und erst darnach eine erneute langsame Vermehrung. Auch die selbst beim anämischen Organismus noch vorhandene „Reserve" spielt hier sicher eine Rolle. Daß dabei die Zunahme nicht quantitativ den errechneten Werten entspricht, in anderen Fällen eine zufällige Übereinstimmung besteht, ist nicht verwunderlich.

Auch die weitgehende Unabhängigkeit des Hämoglobinwertes von der Blutkörperchenzahl, sein plötzliches Ansteigen wird verständlich, wenn man dazu die Möglichkeit heranzieht, daß das Hämoglobin

der in den Abbauorganen verarbeiteten transfundierten roten Blutkörperchen an die körpereigenen hämoglobinarmen adsorbiert werden kann.

Dafür, daß das möglich ist, sprechen die Untersuchungen von Bogendörfer und Halle, denen es gelungen ist, Hämoglobin und Stromata verschiedenen Blutes zu „künstlichen roten Blutkörperchen", die morphologisch von gewöhnlichen nicht zu unterscheiden waren, zu vereinigen. Damit könnte auch die verschiedentlich aufgestellte Behauptung (Morawitz Wildegans u. a.), man könne unter Umständen die hämoglobinreicheren Spendererythrocyten noch tagelang mikroskopisch im Empfängerblut erkennen, eine Erklärung finden.

Gerade bei intraperitonealer Vollblut- als auch Lackblutinfusion fällt auf, wie stark der Hämoglobinwert schon nach wenigen Stunden ansteigt, während die roten Blutkörperchen erst nach 3—6 Tagen eine entsprechende Vermehrung zeigen.

Weiter zeigen die oben mitgeteilten Fälle, in denen die Bluttransfusion unwirksam blieb oder nur für 1—2 Tage wirkte und bei denen die Obduktion eine völlige Atrophie des Knochenmarkes ergab, wie wichtig es ist, daß die Funktion des Knochemarks — wenn auch nur in geringem Ausmaß — erhalten ist, wenn überhaupt eine Transfusionswirkung zustande kommen soll. In solchen Fällen kann die Transfusionswirkung eben nur so lange dauern, bis das Transfundat entfernt ist, in den angeführten Fällen also 48—72 Stunden.

Die Tierexperimente von Heß, in denen es ihm gelungen ist, durch fortgesetzte intravenöse Zufuhr kleiner Blutmengen eine Polyglobulie zu erreichen, kann man dahin auffassen, daß durch die immer erneute Zufuhr fremden Blutes die Abbauorgane dauernd mit der Wegschaffung dieses körperfremden Materiales beschäftigt waren, so daß das eigene Blut geschont wurde und es bei annähernd unveränderter Knochenmarkstätigkeit schließlich zu einer Polyglobulie kam.

Auch die oben erwähnten Erfolge von Kambe und Komiya, die 30 Tage (!) im Eisschrank aufbewahrtes Citratblut „noch lebensfähig" transfundierten, sind in der gleichen Weise verständlich, ebenso die mit mehreren Tage alten gewaschenen roten Blutkörperchen (Opitz, Yourewitsch und Teleguine).

Umgekehrt hat Robertson durch Injektion kleinster Blutmengen bei seinen Versuchstieren auch die geringsten Zeichen regenerativer Knochenmarkstätigkeit unterdrücken können.

Opitz hat in seinen zuerst mitgeteilten Fällen mit den in kurzen Abständen gehäuften Transfusionen im Prinzip nur das gleiche getan und erreicht, wie Heß in den erwähnten Versuchen.

Wie hat man sich nun den Ablauf einer Bluttransfusion im einzelnen vorzustellen?

Durch die Transfusion wird unmittelbar die Gesamtblutmenge des Empfängers vermehrt um das Transfundat. Durch Mischung des Empfängers- und Spenderblutes kann sich die „Konzentration der Blutkörperchenaufschwemmung" rein rechnungsmäßig zunächst nur um ein geringes nach oben verändern. Erst im Laufe von 1—3—4 Stunden wird die überschüssige Blutflüssigkeit aus der Gefäßbahn abfiltriert und die roten Blutkörperchen erreichen ihre größte Zahl. Daß diese Zahl häufig nicht der Berechnung entspricht, liegt daran, daß auch der anämische Organismus noch über eine gewisse bewegliche Reserve verfügt, die durch die Transfusion mobilisiert werden kann oder daß umgekehrt die Abbauorgane einen Teil oder das ganze Transfundat sofort in sich aufnehmen. Im Verlauf von weiteren 4—8—24 Stunden sind die zugeführten Erythrocyten

aus dem kreisenden Blut verschwunden, sie sind von den Abbauorganen aufgenommen und verfallen dort der Zerstörung. Dadurch ist das gesamte hämolytische System vorübergehend „abgesättigt" und die Zerstörung körpereigener roter Blutkörperchen sistiert für die Dauer der Wegschaffung des körperfremden Materials. Durch diese vorübergehende Schonung der körpereigenen roten Blutkörperchen wird, selbst wenn das Knochenmark seine Tätigkeit nicht erhöht, der Bestand an Blutkörperchen bereits vermehrt. In Wirklichkeit wird aber, wenn auch kaum vor 10 bis 24 Stunden nach der Transfusion die Knochenmarkstätigkeit beschleunigt, und zwar ausgelöst durch den notwendig gewordenen Abbau des Transfundates, denn die Zerfallsprodukte roter Blutkörperchen üben ja eine stimulierende Wirkung auf das Knochenmark aus. Durch diese beschleunigte Tätigkeit des Knochenmarks — bei immer noch bestehender Abbauminderung der eigenen Blutkörperchen — erfolgt nun ein zweiter Anstieg der roten Blutkörperchen in den Tagen nach der Transfusion, der je nach dem Funktionszustand des Knochenmarks und der Abbauorgane entweder nach kurzer Zeit aufhört oder langsam bis zur völligen Reparation weitergeht.

Der unmittelbare Erfolg einer Transfusion besteht also darin, daß das bei jeder Anämie — ganz gleich welchen Ursprungs — bestehende Mißverhältnis zwischen Neubildung und Abbau ins Gleichgewicht gebracht wird, und zwar dadurch, daß vorübergehend durch das Transfundat sozusagen eine „Blockierung des hämolytischen Systems" mit Schonung der körpereigenen Blutkörperchen stattfindet. In der damit gewonnenen Zeit hat das hämatopoetische System die Möglichkeit sich zu erholen und seine Tätigkeit durch den stimulierenden Reiz der Abbauprodukte sowohl als auch vielleicht durch Zufuhr von Baustoffen zu regulieren.

Von dieser Auffassung aus und unter Zugrundelegung des Schemas Neubildung—Reserve—Abbau werden sämtliche beobachteten Erfolge und Mißerfolge nach Transfusionen verständlich. So wird einerseits der durch die Wegschaffung des Transfundates gewonnene Zeitraum zur Erholung nur dann einen Erfolg ermöglichen, wenn das Knochenmark noch in bestimmten Grenzen leistungsfähig ist. Die Größe dieses Zeitraumes ist andererseits abhängig vom Funktionszustand der Abbauorgane und davon, ob die zugeführte Blutmenge genügt, den Abbau für einige Zeit zu beschäftigen. So sieht man z. B. bei der perniziösen Anämie unter Umständen keinen Erfolg: der Abbau erfolgt zu rasch — oder das Eintreten einer Remission: die Transfusion genügte, um den Abbau körpereigenen Blutes vorübergehend bis zur Erholung zu hemmen.

In diesem Zusammenhang mag ein an unserer Klinik vor einigen Jahren genau beobachteter Fall (Tab. 18) angeführt werden.

Es handelte sich um das $2^1/_2$jährige Kind eines Kollegen, das ganz plötzlich innerhalb von 4 Tagen schwer anämisch wurde. Eine Ursache der Anämie konnte nicht festgestellt werden. Viermalige Transfusion von 150—205 ccm Blut brachte nicht den geringsten Erfolg; jedesmal war am nächsten Tag das gesamte Transfundat verschwunden, der sichtbare Erfolg dauerte nur 1—2 Stunden. Erst nachdem Argoflavin, das ja ein in den Reticulo-Endothelien speicherbares Präparat ist, zweimal gleichzeitig mit der Transfusion infundiert wurde, besserte sich der Blutbefund deutlich — das erstemal geht er noch einmal fast auf den Ausgangswert zurück.

Tabelle 18. Akute schwerste Anämie unbekannter Ursache.
Waldemar K., $2^{10}/_{12}$ J. 13500 g.

Datum	Rote	Weiße	Hglob.	Eos.	Myelo.	Jgdl.	Stab	Segm.	Lymph.	Mono.	Normobl.	Bemerkungen
23. 10. 25	1.4	31 000	30	1	6	6	17	29	40	1	9 300	
24. 10.	Intraperitonal 80 ccm defibr. Blut (Sp.: Mutter)											
25. 10.	Intravenös 150 ccm Blut (Sp.: Vater)											
27. 10.	1.0	23 800	22	1	7	9	18	32	31	2	2 400	
27. 10.	Intravenös 160 ccm (Sp.: Vater)										2 Megalobl.	
29. 10.	1.2	30 500	25	4	7	6	8	30	43	2	4 500	
30. 10.	Intravenös 220 ccm (Sp.: Vater)										2 Megalobl.	
2. 11.	1.2	37 000	25	1	2	5	9	33	49	1	2 200	Unmittelbar nach Transfusion ist das Kind „wie neu belebt".
2. 11.	Intravenös 150 ccm (Sp.: Mutter)											
5. 11.	—	40 200	20	1	5	10	22	26	33	2	6 000	
5. 11.	0.015 Argoflavin in 30 ccm Ringer und 220 ccm Blut intravenös (Sp.: Vater)											
7. 11.	2.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
10. 11.	1.5	18 100	28	1	4	1	11	30	50	3	1 800	
10. 11.	0.02 Argoflavin + 30 ccm Ringer und 220 ccm Blut intravenös (Sp.: Vater)											
14. 11.	2.3	9 000	40	3	1	2	6	42	43	3	270	
19. 11.	2.3	7 500	40	2	—	2	8	22	61	5	525	
26. 11.	2.8	6 500	40	3	—	—	4	25	57	11	—	
8. 12.	3.2	8 200	60	3	—	—	7	20	62	8	—	
3. 1. 26	4.5	11 000	80	10	—	—	8	31	44	7	—	

In den nächsten Wochen stieg er dann ohne weitere Transfusion auf den Normalwert. Dieser Fall ist in seinem ersten Verlauf geradezu den oben mitgeteilten Versuchen — Anämie + Endothelblockade — an die Seite zu stellen.

Bei den aplastischen Anämien ist der Vorgang der gleiche, obwohl es zunächst ganz anders scheint. Umgekehrt wie bei den Anämien mit gesteigertem Abbau liegt hier eine verminderte Neubildung oder verminderte Ausschüttung aus dem Knochenmark („Knochenmarkssperre" Denecke), vor. Aber wieder besteht das Mißverhältnis zwischen Abbau und Neubildung. Hier liegt der Schwerpunkt der Transfusionswirkung neben der zeitweisen Schonung zweifellos auch in der durch den notwendigen Abbau des Transfundates bedingten Stimulierung der Neubildung. Die Transfusion veranlaßt entweder direkt durch die plötzliche kräftige Knochenmarksdurchblutung oder durch die Abbauprodukte des Transfundates die Durchbrechung der „Knochenmarksperre". Denecke weist bereits daraufhin, daß bei aplastischer Anämie nicht immer eine Knochenmarksinsuffizienz vorliegen muß, sondern daß auch lediglich eine Sperre für die Ausschwemmung der neugebildeten Elemente vorliegen kann.

Die Wirkungsweise ist bei der intraperitonealen und bei der intramuskulären Blutinfusion im Prinzip die gleiche. Nur geht hier der Abbau entsprechend den Resorptionsverhältnissen langsamer vor sich. Die unmittelbaren Erfolge sind dementsprechend weniger einheitlich. Die intramuskuläre Injektion muß notwendigerweise versagen bei allen Formen von Anämien, in denen der Abbau sehr beschleunigt ist, weil dann die zugeführte Blutmenge meist nicht genügt, um eine vorübergehende Abbaublockierung zu bewerkstelligen. Sie wird dann

von gutem Erfolg sein, wenn es sich um träge Regeneration handelt und die stimulierende, vielleicht hormonartige Wirkung der Zerfallsprodukte erwünscht ist.

Die intraperitoneale Infusion dürfte in ihrer Erfolgsmöglichkeit etwa in der Mitte zwischen intravenöser und intramuskulärer Blutapplikation stehen.

Zusammenfassend können wir also sagen:

Nach den mitgeteilten Untersuchungen zusammen mit den Ergebnissen anderer Autoren werden die bisher widersprechenden Beobachtungen und Anschauungen über die unmittelbare Wirkung der Bluttransfusion verständlich und erklärt durch folgende Auffassung:

Wir gingen von der Tatsache aus, daß der normale Blutbestand aufrecht erhalten wird von dem Zusammenwirken dreier Faktoren: der Neubildung, dem Abbau, der Reserve. Danach ist jede Anämie als der Ausdruck eines Mißverhältnisses zwischen Neubildung und Abbau aufzufassen. Dabei kann im einzelnen Fall einmal eine verzögerte Neubildung, im anderen ein vermehrter Abbau das Primäre sein, immer aber ist das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Faktoren gestört.

Wir haben gesehen, daß weder der normale noch der anämische Organismus imstande ist, zugeführtes Blut für längere Zeit lebensfähig zu übernehmen.

Die Bluttransfusion muß also notwendig ihre erste Wirkung auf die Neubildung oder auf den Abbau oder auf diese beiden Faktoren entfalten. Das wird je nach der Art der Anämie jeweils graduell nach beiden Richtungen verschieden sein. Immer aber ist das Primäre die Hemmung der Hämolyse körpereigener roter Blutkörperchen durch die vorübergehende Blockierung des hämolytischen Systems durch das zu zerstörende Transfundat und erst sekundär tritt der stimulierende Effekt auf das hämatopoetische System ein, wobei die Zufuhr von Baumaterial aus den zerstörten transfundierten roten Blutkörperchen eine gewisse Rolle spielen kann.

Voraussetzung ist ferner, daß das Knochenmark einen gewissen Grad von Leistungsfähigkeit besitzt.

Es soll ausdrücklich betont werden, daß diese Auffassung lediglich das unmittelbare Schicksal und die sofortige Wirkung der Transfusion zum Gegenstand hat.

Es wäre eine viel zu mechanische Betrachtungsweise, wollte man dieser in Zeit von wenigen Stunden oder Tagen ablaufenden ersten Wirkung allein den sich anschließenden, im Laufe von Wochen eintretenden klinischen Reparationserfolg zuschreiben. Die Transfusion schafft damit offenbar nur die Tendenz zur Heilung. Für den endgültigen Heilungserfolg soll damit keine Erklärung gegeben werden. Das wird auch so lange nicht möglich sein, als wir nicht bis ins einzelste alle Vorbedingungen für das Zustandekommen der verschiedenen Anämieformen kennen. Hier spielen wahrscheinlich andere Faktoren, wie etwa die gleichzeitig mit der Transfusion erfolgende Zufuhr von bestimmten Stoffen, die vitamin- oder hormonartig auf die Funktion des gesamten hämatopoetischen und hämolytischen Apparates wirken, eine ausschlaggebende Rolle.

VIII. Über die Encephalitis epidemica in Japan[1].

Von

Renjiro Kaneko und **Yoshio Aoki**-Fukuoka (Japan).

Mit 12 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

Literatur 343
Einleitung 351
I. Historisches 352
II. Epidemiologie 358
1. Encephalitis epidemica A 358
2. Encephalitis epidemica B 359
Bevorzugtes Klima und Jahreszeit, S. 359. — Entstehungs- und Verbreitungsmodus des Krankheitstypus B, S. 361. — Endemisches Verhalten, S. 362. — Alter, S. 363. — Geschlecht der Kranken, S. 365. — Beruf und Stand der Kranken, S. 366. — Veranlassende Momente der Encephalitis B, S. 367.
III. Ätiologie 367
1. Encephalitis epidemica A 367
2. Encephalitis epidemica B 368
Die Spirochäten als Erreger der Encephalitis B 368
Die im Untersuchungsmaterial gefundenen Bakterien 370
Ein filtrierbares Virus (?) als Erreger der Encephalitis und die tierexperimentellen Ergebnisse bei diesem Krankheitstypus 379
IV. Pathologische Anatomie 388
V. Symptomatologie 395
1. Encephalitis epidemica, Typus A 395
Inkubationszeit, S. 396. — Prodome und Anfangsstadium der Krankheit, S. 396. — Fieber, S. 398. — Störungen der Psyche und des Sensoriums, S. 399. — Meningitische Erscheinungen und der Befund der Cerebrospinalflüssigkeit, S. 401. — Augensymptome, S. 403. — Lähmungserscheinungen außerhalb der Augen, S. 404. — Reizsymptome am Bewegungsapparat, S. 404. — Muskeltonus, S. 405. — Reflexe, S. 406. — Verhalten der Sensibilität usw., S. 406. — Befund der Brust- und Bauchorgane, S. 406. — Blutbefund, S. 407. — Harnbefund, S. 408. — Verhalten des vegetativen Nervensystems, S. 408.
2. Encephalitis epidemica, Typus B 408
Krankheitsbeginn und allgemeiner Verlauf, S. 408. — Fiebertypus, S. 413. Störungen des Sensoriums und der Psyche, S. 415. — Meningeale Erscheinungen, S. 416. — Befund der Cerebrospinalflüssigkeit, S. 420. — Motorische und sensible Erscheinungen, S. 424. — Augensymptome, S. 426. — Bulbäre

[1] Aus der I. medizinischen Klinik (Vorstand: Prof. Dr. R. Kaneko) der Kaiserlichen Kyushu-Universität zu Fukuoka, Japan.

Seite

und spinale Symptome, S. 427. — Reflexe, S. 430. — Spannungszustand der Muskulatur, S. 431. — Störung des vegetativen Nervensystems, S. 432. — Blutbefund, S. 434. — Verdauungsorgane, S. 437. — Zirkulationsorgane, S. 438. — Respirationsorgane, S. 438. — Harnbefund, S. 438. — Hautsymptome, S. 439.

VI. Krankheitsverlauf 439
1. Encephalitis epidemica A 439
2. Encephalitis epidemica B 439
VII. Nachkrankheiten und Komplikationen 441
1. Encephalitis epidemica A 441
2. Encephalitis epidemica B 444
VIII. Atypische Krankheitsformen 445
IX. Prognose 448
X. Diagnose 451
XI. Therapie 454
Schlußwort 455

Literatur.

Aibara: Über die im Sommer 1924 in Nagano auftretende epidemische Encephalitis. Ikai-Jiho. Sept. 1924. Nr. 1572.

— Über die Behandlung des Tremor als eine Resterscheinung der Encephalitis lethargica. Chiryo oyobi Shoho. Jg. 4, Nr. 1. 1923.

Aoki, K. Kondo und Tazawa: Über den Erreger einer der lethargischen Encephalitis ähnlichen Erkrankung, die gegenwärtig in verschiedenen Orten epidemisch auftritt. Ikai-Jiho. Sept. 1924. Nr. 1571.

— — 2. und 3. Mitteilung. Nippon no Ikai. Jg. 14, Nr. 34. Sept. 1924.

— — 4. Mitteilung. Tokyo Iji Shinshi. Okt. 1924. Nr. 2390.

— Über den Erreger der Encephalitis lethargica bei gegenwärtiger Epidemie. Ikai-Jiho. Okt. 1924. Nr. 1577.

Aoki, Y.: Über eine Art von Stäbchenbakterium, das aus dem Hirn von an Encephalitis erkrankten Kaninchen isoliert wurde. Nippon Naikagakkai Zasshi 1927.

— Klinische Beobachtungen über die sporadisch-endemisch auftretende Encephalitis epidemica, Typus B, in Fukuoka. In der Festsitzung der I. med. Klinik der Kyushu-Universität am 28. Jan. 1928 vorgetragen. Veröffentlichung wird demnächst erscheinen.

— Hatano und Matsumura: Experimentelle Studien über die Encephalitis epidemica, Typus B. Nippon Naikagakkai Zasshi 1927.

Aoyama: Encephalitis epidemica beim Kinde. Jika Zasshi. Nr. 315 und Chiryo Shimpo. 1926. Nr. 449.

Arai: Nacherkrankungen der Encephalitis lethargica. Jikken Iho. Jg. 10, Nr. 120. 1924.

Arima: Erfahrungen über die Encephalitis epidemica in unserer Klinik. Jikken Iho. 1925. Nr. 124.

Asayama: Ein Fall von Encephalitis lethargica. Chiba Igakkai Zasshi. Bd. 3, Nr. 3. 1925.

Ashizawa: Histologische Untersuchungen über zwei postencephalitische Parkinsonismusfälle. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 26, Nr. 6. 1926.

— Kalkablagerung an der Gefäßwand im Gehirn bei Encephalitis epidemica. Tokyo Igakkai Zasshi. Bd. 36, Nr. 5. 1922.

— Pathologische Anatomie der Encephalitis lethargica. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 22, Nr. 9. 1923.

Chuin: Über die gegenwärtig in Hyogo epidemisch auftretende Encephalitis. Ikai-Jiho. 1926. Nr. 1676.

— Über die Therapie der Encephalitis epidemica. Hyogoken Igakkai Zasshi. 1926.

— R. Mori, Yoshida und Shiozawa: Ein Bericht über die Forschungsergebnisse der sog. lethargischen Encephalitis in Hyogo. Tokyo Iji Shinshi. Sept. 1924. Nr. 2388; Ikai-Jiho. Okt. 1924. Nr. 1574; Jji Kohron. Okt. 1924. Nr. 638.

Economo, C. v.: Encephalitis lethargica. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 19.
Endo und Kanada: Über eine spontane Encephalitis beim Kaninchen. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 27, Nr. 8. 1927.
Fujii: Über die Encephalitis lethargica. Nippon Iji Shimpo. 1922. Nr. 40.
Fukamachi: Pathologisch-histologische Untersuchungen der Leber bei der Encephalitis epidemica. Keio Igaku. Bd. 7, Nr. 2. 1927; Nippon Byorigakkai Zasshi. 1926.
Fushiki: Der Befund der Cerebrospinalflüssigkeit bei der Encephalitis epidemica in Kagawa im Jahre 1924. Nisshin Igaku. April 1925. (Supplementheft.)
Futaki: Über die Unterschiede der epidemischen Meningoencephalitis und der Encephalitis lethargica in diesem Sommer. Ikai-Jiho. Nr. 1572; Tokyo Iji Sinshi. 1924. Nr. 2388.
— Über die Meningoencephalitis epidemica im Jahre 1924 und Encephalitis lethargica. Chiryo oyobi Shoho. 1924. Nr. 56.
Gesundheitsamt: Encephalitis epidemica. Jahresbericht des Gesundheitsamtes. 1924.
Hagi: Charakterveränderung nach der Encephalitis lethargica. Rinsho Igaku. Jg. 15, Nr. 6. 1927.
Hanaoka: Eine kleine Epidemie der Encephalitis epidemica. Hemiplegischer Typus und eklatante Wirkung von „Yukirin". Chiryo Yakuho. Nr. 230.
Hara: Das Blutbild bei der sog. Encephalitis epidemica in Okayama und seiner Umgebung. Okayama Igakkai Zasshi. 1927. Nr. 448.
Harada: Bakteriologische Untersuchungen über den Erreger der sog. epidemischen Encephalitis in Osaka und seiner Umgebung. Eiseigaku Densenbyogaku Zasshi. Bd. 20, Nr. 6. 1925.
Hayashi: Klinische Betrachtungen über die Encephalitis epidemica im Jahre 1925. Jika Zasshi. 1927. Nr. 327.
Hiraga: Über die sog. Encephalitis lethargica im Kindesalter. Jikken Iho. Jg. 6, Nr. 70. 1920.
Iimura: Eine epidemiologische Beobachtung über eine epidemisch auftretende encephalitisähnliche Erkrankung. Ikai Jiho. 1924. Nr. 1572.
Ikeda: Über die Encephalitis (bei der Epidemie im letzten Jahre). Jika Zasshi. 1921. Nr. 254.
— Krankheitsfälle von Encephalitis epidemica. Tohoku Igakkai Zasshi. Bd. 8, Suppl.-Heft. 1925.
Imano: Zwei Fälle von Encephalitis lethargica (epidemica). Gunidan Zasshi. 1925. Nr. 148.
Inada, R.: Encephalitis lethargica. Naikagaku Zasshi. Bd. 18, Nr. 1. 1921.
— Encephalitis epidemica. Jikken Iho. 1922. Nr. 92—94.
— Über eine der cerebrospinalen Meningitis ähnliche Erkrankung. Jikken Iho. Bd. 6, Nr. 61. 1919.
Inada, Susumu: Chronische epidemische Encephalitis. Shindan to Chiryo. Bd. 13, Nr. 6. 1926.
Irizawa: Über die Meningitis cerebrospinalis. Jikken Iho. Bd. 6, Nr. 61. 1919.
— Über die Encephalitis lethargica. Jikken Iho. Bd. 6, Nr. 66. 1920.
— und Kamimura: Encephalitis lethargica. Jikken Iho. 1926. Nr. 145.
— und Nagai: Encephalitis lethargica. Jikken Iho. 1926. Nr. 145.
Ishii: Studien über die grampositiven Diplokokken. Nippon Biseibutsugakkai Zasshi. Bd. 21. Nr. 4. 1927.
— Bakteriologische und serologische Befunde bei der Erforschung der Encephalitis epidemica in Kagawa im Jahre 1924. Nisshin Igaku. April 1925. Suppl.-Bd.
Ishikawa, Seiichi: Über die Behandlung der Encephalitis epidemica und ihrer Nachkrankheiten. Juzenkai Zasshi. Bd. 29, Nr. 11. 1924.
— und S. Okamoto: Der Krankheitsverlauf eines Encephalitisfalles mit Schwangerschaft. Chiryo oyobi Shoho. 1925. Nr. 69.
Ito, Tsuchiya und Chujo: Studien über den Erreger der lethargischen Encephalitis. Nippono Ikai. Bd. 14, Nr. 41. Okt. 1924.
— Studien über den Erreger der Encephalitis epidemica (lethargica). Saikingaku Zasshi. 1925. Nr. 349 u. 352.
Iwai: Encephalitis lethargica. Chosen Igakkai Zasshi. 1927. Nr. 78.
Izeki: Über die Leberfunktion bei Erkrankungen des extrapyramidalen Bewegungssystems. Nippon Naikagakkai Zasshi. Bd. 13, Nr. 5. 1925.

Kagawa: Über 4 Fälle von Encephalitis epidemica in Kagawa. Rinsho Igaku. Jg. 12. Nr. 6.
Kakinuma: Encephalitis epidemica. Shindan to Chiryo. 1926. Nr. 153.
— Über eine gegenwärtig in der Gegend von Okayama epidemisch auftretende akute encephalitisähnliche Erkrankung. Ikai Jiho. 1924. Nr. 1572.
Kamada: Über die Encephalitis lethargica. Rinsho Igaku. Bd. 8, Nr. 4. 1920.
Kamo: Über die Encephalitis lethargica. Jikken Iho. 1922. Nr. 98.
Kaneko: Über eine Art von epidemischer Encephalitis in Japan. Naikagaku Zasshi. Bd. 23—24. 1924—1925.
— Über die sog. epidemische Encephalitis in Japan. Okayama Igakkai Zasshi. 1925. Nr. 424.
— Unterschiede zwischen der sog. Encephalitis epidemica und der bisherigen Encephalitis lethargica. Shinkaigaku Zasshi. Bd. 25, Nr. 10. 1925.
— Tagawa, Ihara, Tsuda, Ryoji, Hara Ohmori und Namba: Ein Bericht über eine akute Hirnerkrankung in der Gegend von Okayama. Ikai Jiho. Sept. 1924. Nr. 1572—1573.
Karasawa: Über die Encephalitis lethargica. Shonika Zasshi. 1921. Nr. 26.
— Über die Encephalitis lethargica. Jika Zasshi. 1922. Nr. 266.
Kashiwado: Encephalitis lethargica. Tokyo Iji Shinshi. 1920. Nr. 2183—2184.
— Encephalitis epidemica (lethargica). Nishin Igaku. Okt. 1921.
Kato, Denzaburo: Über die Encephalitis epidemica (lethargica). Igaku Chuō Zasshi. Bd. 20, S. 81—93. 1922.
— K.: Encephalitis lethargica. Juntendo Iji Kenkyukai Zasshi. 1921. Nr. 561.
— Y., T. Kimura, K. Wada und Miyoshi: Über eine fieberhafte Hirnerkrankung in Okayama und Kagawa. Seiikai Zasshi. 1924. Nr. 478. Ikai Jiho. Sept. 1924.
— Toyojiro: Postencephalitischer Parkinsonismus. Eine vergleichende Betrachtung von extrapyramidaler Bewegungsstörung mit pyramidaler. Tokio Iji Shinshi. 1927. Nr. 2507.
Katsumata: Über die Epidemie der Encephalitis epidemica in Tokushima, Okayama und Kagawa. Ikai Jiho. 1924. Nr. 1574.
Katsurada: Über die Meningitis cerebrospinalis epidemica, eine besondere Bemerkung über eine epidemische Erkrankung, die im Jahre 1912 in Okayama und deren Umgebung auftrat. Nisshin Igaku. Jg. 2, Nr. 5. 1913.
Kawakami: Veränderungen von Gehirn und Rückenmark bei Encephalitis epidemica. Nippon Byorigakkai Zasshi. Jg. 15. 1925 und Igaku Chuō Zasshi. Bd. 24, Nr. 1.
Kawamura: Demonstration eines Präparates über Encephalitis epidemica. Tokyo Iji Sinshi. 1924. Nr. 2390.
— Ein Referat über die pathologische Anatomie und die pathogenetische Forschung der Encephalitis epidemica. Hokuetsu Igakkai Zasshi. Bd. 39, Nr. 6. 1924.
— Imai und Hattori: Über eine Form von Meningitis epidemica cerebrospinalis. Tokyo Iji Shinshi. 1918. Nr. 2087 u. 2088.
Kawasaki: Über eine gegenwärtig in Niigata epidemisch auftretende Hirnentzündung. Juzenkai Zasshi. Bd. 24, Nr. 12. 1919.
Kikuchi und Ogawa: Über den Gaswechsel und vegetative Funktion beim Parkinsonismus. Nippon Naikagakkai Zasshi. 22. Tagung 1925.
Kimura, O.: Pathologisch-histologische Diagnose der lethargischen Encephalitis. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 22, Nr. 1. 1924.
— und Sei. Kimura: Histologische Untersuchungen über verschiedene Meningitiden und über Hirnveränderungen bei der Grippe. Nippon Byorigakkai Zasshi. Bd. 10. 1920.
Kimura, Ren. und Ishii: Studien über den Erreger der Encephalitis epidemica. (I. Mitt.). 1. Über die spirochätenartigen Fäden. 2. Über die grampositiven Diplokokken. Eiseigaku Densenbyogaku Zasshi. Bd. 20, Nr. 6. 1925.
— — Mikroskopische Dunkelfeldbefunde beim Studiem der Encephalitis epidemica in Kagawa. Nishin Igaku. April 1925. Suppl.-Bd.
— und S. Mori: Encephalitis-Studien der Kyoto-Universität. Iji Kohron. Okt. 1914. Nr. 646.
Kinoshita und Yasuhiro Ishii: 3 Fälle von Encephalitis lethargica. Osaka Igakkai Zasshi. Bd. 19, Nr. 4. 1920.

Kioto-Forschungsteilnehmer (Kuroda, Furuya, Fushiki, Nagai, Ishii, S. Mori, H. Kobayashi, Saheki, Watanabe und Kimura). Über Encephalitis lethargica, die in Kagawa im Jahre 1924 epidemisch auftrat. I. vorläufige Mitteilung. Ikai Jiho. Nr. 1572 und Tokio Iji Shinshi. Sept. 1924. Nr. 2388.

— Studien über Encephalitis lethargica. II. vorläufige Mitteilung. Ikai Jiho. Nr. 1574 und Iji Kohron. Okt. 1924. Nr. 638.

— Studien über Encephalitis lethargica. III. vorläufige Mitteilung. Tokio Iji Shinshi. 1924. Nr. 2396.

Kitayama, Kikuzawa und Ihara: Pathologische Anatomie der sog. Encephalitis epidemica. Okayama Igakkai Zasshi. 1925. Nr. 421 und Nippon Naikagakkai Zasshi. Bd. 13, Nr. 11. 1925.

Kobayashi, R., Izawa und Kokuchi: Studien über das Virus der Encephalitis epidemica in Toyama und Tokyo im Jahre 1925. Saikingaku Zasshi. 1926. Nr. 363.

Kojima und M. Ono: Untersuchungen über die Ätiologie der epidemischen Encephalitis. I. Eiseigaku Densenbyogaku Zasshi. Bd. 20, Nr. 6. 1925.

Kokuchi, Chuta: Über die Augensymptome bei der Encephalitis lethargica. Tokyo Iji Shinshi. 1920. Nr. 2182.

Komatsu und Yamazaki: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Encephalitis epidemica in Tokyo und der Umgebung im Jahre 1924. Saikingaku Zasshi. 1925. Nr. 349.

Kriegsministerium (Medizinalamt): Berichte über Encephalitisfälle im Heere im Jahre 1924. Gunidan Zasshi. 1925. Nr. 144.

Kure, S.: Charakterveränderung durch die Encephalitis lethargica. Geibi Iji. 1924. Nr. 330.

Kuroda: Über die Epidemie der Encephalitis lethargica in diesem Jahre. Kyoto Iji Eisei Zasshi. 1924. Nr. 367.

— — Furuya und Fushiki: Klinische Untersuchungen über die Encephalitis epidemica in Kagawa im Jahre 1924. Nisshin Igaku. April 1925. Suppl.-Heft.

Kurose: Pathologisch-anatomische Befunde bei experimentellen Untersuchungen der sog. Encephalitis epidemica. Shinkaigaku Zasshi. Bd. 25, Nr. 10. 1925.

Kusuda: Über Encephalitis lethargica. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 19, Nr. 5. 1920.

Kuwabara und Kimura: Über die Encephalitis lethargica in Nagoya. Chuō Igakkai Zasshi. Bd. 27, Nr. 2. 1920.

Maruyama: Über zwei Fälle von Encephalitis lethargica. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 20, Nr. 7. 1921.

Matsubara: Über das Frühsymptom bei Encephalitis epidemica. Jikken Iho. Jg. 11, Nr. 23. 1925.

Matsueda: Eigene Erfahrungen wurden den Verfassern mündlich mitgeteilt.

Matsui, Kionari: Vier Fälle von Encephalitis epidemica. Rinsho Igaku. Jg. 12, Nr. 6 und Nippon Naikagakkai Zasshi. Bd. 12, Nr. 7. 1925.

— Sute.: Ein Überblick über die epidemische Encephalitis in Toyama. Ikai Jiho. 1924. Nr. 1572.

Matsuo, B.: Erörterungen über die Fälle von Encephalitis epidemica. Zicchiika to Rinsho. Bd. 2, Nr. 12. 1925.

— I.: Encephalitis lethargica. Jikken Iho. 1924. Nr. 116.

Midzushima, Nin und Shita: Drei Fälle von Encephalitis lethargica. Chosen Igakkai Zasshi. 1925. Nr. 59.

Miura: Krankheitsfälle zum Beispiel der Encephalitis epidemica. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 22, Nr. 7. 1923.

— Über die Encephalitis epidemica. Sinkeigaku Zasshi. Bd. 22, Nr. 4. 1923.

— Beiträge zur Kasuistik der Encephalitis lethargica. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 19, Nr. 4. 1920.

— Encephalitis lethargica. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 19, Nr. 2. 1920.

Miwa: Über eine Art von epidemischer Hirnerkrankung. Rinsho Igaku. Jg. 7, Nr. 12. 1919.

Miyake, K.: Psychische Symptome bei Encephalitis lethargica. Ikai Jiho. 1925. Nr. 1589 bis 1595.

— Demonstration der Hirnpräparate der sog. Paralysis agitans und des encephalitischen Parkinsonismus. Tokyo Iji Shinshi. 1924. Nr. 2400.

Mizawa, Keigi: Ein Fall von Encephalitis lethargica, bei dem hängender Kopf und rhythmische Muskelzuckungen im Schlaf als Nacherscheinungen zurückgeblieben waren. Tokyo Iji Shinshi. 1922. Nr. 2264.
— Ken.: Beiträge zur Kenntnis der Muskelrigidität nach epidemischer Encephalitis und der Schüttellähmung. Insbesondere Beobachtungen über die Beziehung zwischen Muskelrigidität und Mageninnervation. Tokyo Igakkai Zasshi. Bd. 39, Nr. 10. 1925.
Mori, Rho: Histologische Untersuchungen über die Encephalitis epidemica. Nippon Biseibutsugakkai Zasshi. Bd. 20, Nr. 14. 1926.
— S., H. Kobayashi, Saheki und Ishii: Pathologische Anatomie der Encephalitis epidemica. Nisshin Igaku 1925. Suppl.-Bd.
— — — Watanabe und Ishii: Tierexperimentelle Studien über die Encephalitis epidemica, insbesondere ihre pathologisch-anatomischen Befunde. Nisshin Igaku. April 1925.
Morihisa, u. a.: Avitaminose B beim encephalitischen Parkinsonismus. Nippon Naikagakkai Zasshi. 1927.
Morinaka und Ohnaka: Über die Encephalitis lethargica. Mansen no Ikai. 1926. Nr. 67.
Murayama: Über eine in diesem Sommer epidemisch auftretende, der Meningitis cerebrospinalis ähnliche Erkrankung. Jikken Iho. 1919. Nr. 61.
— Epidemische Meningoencephalitis (heutige sog. lethargische Encephalitis). Ikai Jiho. 1924. Nr. 1572.
Nagai: Encephalitis epidemica und Peroxydasereaktion. Jika Zasshi. 1925. Nr. 304.
— und Ishii: Blutbefund bei der Encephalitis epidemica im Jahre 1924 in Kagawa. Nisshin Igaku. April 1925.
Nagasawa: Über die Epidemie einer akuten Hirnentzündung. Jikken Iho. 1919. Nr. 63.
Naito: Klinische Betrachtungen der epidemischen (lethargischen) Encephalitis. Tohoku Igaku Zasshi. Bd. 6. 1922.
— Über die beachtenswerten Symptome bei der Encephalitis lethargica. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 21. 1922.
Nakamura, Shotaro: Choreatischer Typus der sog. Encephalitis epidemica. Fukuoka Ikadaigaku Zasshi. Bd. 18, Nr. 3. 1925.
Namba: Über die abortive Form der sog. epidemischen Encephalitis. Okayama Igakkai Zasshi. 1925. Nr. 421.
— Ein Fall von sog. Encephalitis epidemica, der im April auftrat. Abhandlung erscheint demnächst.
Narabayashi: Über die Encephalitis epidemica beim Kinde. Chiryo oyobi Shoho. 1926. Nr. 74 u. 78.
Narita: Ein Fall von Encephalitis lethargica. Shizuokaken Igakkai Kaiho. 1920. Nr. 57 u. 58.
Niwa und Matano: Epidemische Encephalitis in diesem Sommer und klinische und pathologisch-anatomische Befunde der in der Klinik behandelten Erkrankungsfälle. Kiotofuritsu Ikadaigaku Zasshi. Bd. 99. 1924.
Nishi: Statistische Betrachtung über 23 Fälle von Encephalitis lethargica mit Resterscheinungen in Kagoshima. Kagoshima Igaku Zasshi. 1927. Nr. 37.
Nishibe: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die experimentelle Encephalitis beim Kaninchen und über die idiopathische Encephalitis beim Kaninchen. Jikken Igaku Zasshi. Bd. 10, Nr. 1. 1926 und Verhandl. d. japan. pathol. Gesellschaft. 1926.
Nishino: Ätiologie, Symptome, Diagnose und Therapie der Encephalitis epidemica. Kinsei Igaku. Bd. 9, Nr. 12. 1922.
— und Kawakami und Kobayashi: Untersuchungen über die Encephalitis epidemica in Toyama. Ikai Jiho. Sept. 1924. Nr. 1571.
— Über die Nacherkrankung bei der Encephalitis epidemica. Jikken Iho. Jg. 11, Nr. 121. 1924.
Oda: Über die vegetativen Störungen nach der akuten epidemischen Encephalitis. Chiryo oyobi Shoho. Jg. 6, Nr. 6. 1925.
Ogawa, M.: Über 2 Fälle von Encephalitis lethargica. Gunidan Zasshi. 1923. Nr. 142.
— S.: Frühdiagnose der Encephalitis epidemica und Augensymptome. Jikken Iho. 1924. Nr. 121.

Ohguma: Veränderungen der Gliazellen bei der Encephalitis epidemica, insbesondere über Gliaknotenbildung. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 28, Nr. 3. 1927.
Ohguma: Über die Pathogenese des Parkinsonismus. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 27, Nr. 3. 1926.
Ohkubo: Encephalitis epidemica in Tokushima. Chiryo oyobi Shoho. 1925. Nr. 59.
— Leukocytenzahl bei Encephalitis epidemica acuta. Jikken Iho. 1924. Nr. 120.
Ohmori: Über die Funktionsprüfung der Leber bei der Encephalitis epidemica und bei ihren Resterscheinungen. Nippon Naikagakkai Zasshi. Bd. 13, Nr. 7. 1925 und Okayama Igakkai Zasshi. 1927. Nr. 447.
Ohmoto: Klinische und anatomische Befunde bei einem Encephalitisfall, der mit Dickdarmkatarrh erkrankte und mit Lethargie und Exitus verlief. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 27, Nr. 1. 1926.
Ohno: Über die diesmalige lethargische Encephalitis. Rinsho. Bd. 1, Nr. 10. 1924.
Ohsato: Encephalitis lethargica. Juzenkai Zasshi. Bd. 29, Nr. 8. 1924.
— Wirkung des Urotropins bei Encephalitis epidemica. Ikai Jiho. 1924. Nr. 1572.
Ohsika: 2 Fälle von epidemischer Encephalitis. Nippon Naikagakkai Zasshi. Bd. 12, Nr. 12. 1925.
Ohtahara: Ein Fall von Encephalitis lethargica. Kenyokai Zasshi. 1920. Nr. 148.
Ohtani: Nachkrankheiten der epidemischen Encephalitis. Chinsei Iho. 1924. Nr. 201.
— und Harada: Statistische Beobachtung der Encephalitis epidemica. Jika Zasshi. 1924. Nr. 287.
Oka: Vorführung eines Kranken, der tabische Symptome als Resterscheinungen der epidemischen Encephalitis zeigte. Nippon Naikagakkai Zasshi. Bd. 12, Nr. 8. 1924.
Okano: Ein kleines Verfahren über die Behandlung einer encephalitisartigen Erkrankung bei der Epidemie in Kagawa. Rinsho. Bd. 1, Nr. 10. 1924.
Ono: Über die Leber- und Pankreasfunktionen beim Parkinsonismus. Tokyo Iji Shinshi. 1925. Nr. 2435.
Onodera: Encephalitis lethargica. Fukuoka Ikadaigaku Zasshi. Bd. 13, Nr. 2. 1920.
Ozawa: Ein Fall von Muskelataxie als Nachkrankheit der Encephalitis epidemica. Rinsho Igaku. Jg. 12, Nr. 1. 1924.
Sagara und Asahi: Liquor- und Blutbefund bei der Encephalitis epidemica. Juzenkai Zasshi. Bd. 29, Nr. 11. 1924.
Saito: Nachheriger Verlauf der epidemischen encephalitischen Fälle bei Kindern, die im Jahre 1924 mitgeteilt wurden. Jika Zasshi. 1927. Nr. 327.
Sakai, S.: Über die lethargische Encephalitis in Hainan. Chosen Igakkai Zasshi. 1925. Nr. 58.
— W.: Ein Fall von Encephalitis lethargica. Kinsei Igaku. Bd. 10, Nr. 1. 1923.
Sasada und Okamoto: Klinische Beobachtungen über die im Frühherbst 1924 in der Sendaigegend aufgetretene epidemische Encephalitis. Tohoku Igaku Zasshi. Bd. 8, Nr. 2. 1925.
Sassa: Eine besondere Erkrankung mit Zeichen der Epidemie. Jikken Iho. 1919. Nr. 60.
Sata, Y.: Lumbalpunktion bei der Encephalitis epidemica. Chiryo oyobi Shoho. Jg. 4, Nr. 1 u. 2. 1923.
— Therapie der epidemischen Encephalitis. Therapie. Jg. 4, Nr. 2. 1927.
Sato, Takeshi: Augensymptome bei Encephalitis epidemica. Tohoku Igaku Zasshi. Bd. 8. 1925. Suppl.
— Kinya: Über eine fieberhafte Erkrankung, die im Jahre 1917 in Nagoya und der Umgebung auftrat. Koseikan Ijikenyukai Zasshi. Bd. 35, Nr. 2 u. 3. 1918.
— Akira und Yoshimatsu: Ist das ein spezifisches Zeichen bei Encephalitis lethargica? Jikken Iho. Bd. 8, Nr. 94. 1922.
— Akira: Topische Hirndiagnose mittels des Blutbildes. Jika Zasshi. 1925. Nr. 304.
Shibata und Inoue: Über die Leberfunktion bei Erkrankung des extrapyramidalen Bewegungssystems. Verhandl. d. jap. Kongr. f. inn. Med. 1924.
Shima: Über die Encephalitis lethargica. Namman Igakkai Zasshi. Bd. 8, Nr. 3. 1921.
Shimazono: Encephalitis lethargica. Rinsho Igaku. Bd. 8, Nr. 3. 1920.
— Encephalitis epidemica. Jikken Iho. 1924. Nr. 121.
Shimidzu: 3 Fälle von Encephalitis epidemica mit Muskelzuckungen als Resterscheinungen. Jikken Iho. 1922. Nr. 99.

Shionoya: Über eine Art von Meningitis in diesem Sommer bei der Epidemie. Jikken Iho. 1919. Nr. 61.
Shoji: Encephalitis epidemica und Augensymptome. Ikai Jiho. 1924. Nr. 1572.
Suzuki: Sektionsfälle von Encephalitis epidemica. Rinsho Igaku. Jg. 12, Nr. 6. 1924.
Tadara: Über die in diesem Sommer in Kagawa epidemisch aufgetretene Encephalitis. Ikai Jiho. 1924. Nr. 1572.
Takahashi: Ein Symptom der Encephalitis lethargica. Über den Blickkrampfanfall. Jikken Iho. Jg. 12, Nr. 33. 1925.
Takaki: Studien über den Erreger der Encephalitis epidemica bei der Epidemie 1924. I. Mitteilung. Nisshin Igaku. Jg. 14, Nr. 12. August 1925; Shinkeigaku Zasshi. Bd. 25, Nr. 8. Sept. 1925 und Eiseigaku Densenbyogaku Zasshi. Bd. 20, Nr. 6. Juli 1925.
— Studien über den Erreger der Encephalitis epidemica. Verhandl. d. jap. Kongr. f. inn. Med. Jg. 22. April 1925.
— Studien über den Erreger der im Jahre 1924 epidemisch auftretenden Encephalitis. Nishin Igaku. August 1925.
Takano: Meningitis cerebrospinalis epidemica spuria und X-Krankheit. Ikai Jiho. 1924. Nr. 1572.
— Über die Meningitis cerebrospinalis epidemica in Japan. Nisshin Igaku. Jg. 7, Nr. 6. 1918.
Takeda: Klinische und statistische Betrachtung der Encephalitis epidemica in Hyogo. Verhandl. d. jap. Kongr. f. inn. Med. 22. Tagung 1925.
— Krankheitstypen und Differentialdiagnose der Encephalitis epidemica. Jikken Iho. Jg. 14, Nr. 158. 1927.
Takenaka: Encephalitis lethargica. Tokyo Iji Shinshi. 1924. Nr. 2388.
Takeno: Experimentell-pathologische Studien über die sog. Encephalitis. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 25, Nr. 5. 1925.
— Über die Pathologie der sog. epidemischen Encephalitis. Okayama Igakkai Zasshi. 1925. Nr. 421.
Takeshita: Encephalitis lethargica bei Neugeborenen. Chinsei Iho. 1923. Nr. 198.
Tanaka: Über die Encephalitis lethargica in Japan. Nippon no Ikai. 1919. Nr. 303.
— Zur Kenntnis der Encephalitis lethargica. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 19, Nr. 2. 1920.
Tani: Encephalitis epidemica. Jikken Iho. 1926. Nr. 144.
— Trypaflavinbehandlung der Encephalitis epidemica. Chiryo oyobi Shoho. Jg. 7, Nr. 80. 1926.
Tomiiri und Sasa: Über 4 Fälle von gegenwärtig epidemisch auftretender Encephalitis. Rinsho Igaku. Jg. 12, Nr. 6. 1924.
Tomozawa: Der Blutbefund bei einer akuten encephalitisähnlichen Erkrankung während der Epidemie in diesem Sommer 1924. Okayama Igakkai Zasshi. 1925. Nr. 426.
Tsuda: Studien über die Erregerfrage der sog. epidemischen Encephalitis. Nippon Naikagakkai Zasshi. Bd. 13, Nr. 7. 1925.
— und Ohmori: Über das Wesen der cerebrospinalen Meningitis, die im letzten Jahre in Okayama und der Umgebung epidemisch auftrat. Okayama Igakkai Zasshi. 1923. Nr. 398.
— — Der Liquorbefund bei der sog. Encephalitis epidemica. Okayama Igakkai Zasshi. 1924. Nr. 421.
Tsuji: Über eine epidemische Hirnerkrankung. Ikai Jiho. 1924. Nr. 1572.
Uchiyama, K.: Pathologisch-histologische Untersuchungen der im Jahre 1924 in Tokyo epidemisch auftretenden Encephalitis. Igaku Chuō Zasshi. Bd. 24, Nr. 17—19. 1927.
— Demonstration des Sektionsmaterials der Encephalitis epidemica. Rinsho Igaku. Jg. 12, Nr. 6. 1924.
Uchiyama, T.: Übertragungsversuche der Encephalitis epidemica im letzten Jahre auf das Tier. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 35, Nr. 4. 1925.
— Pathologische Vergleichung der epidemischen Encephalitis letzten Jahres mit der lethargischen voriger Epidemie. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 25, Nr. 5. 1925.
— Über die Encephalitis epidemica bei der Epidemie 1924. (Pathologisch-histologische Untersuchungen.) Shinkeigaku Zasshi. Bd. 25, Nr. 5. 1925.
Ueki: Ein Fall von akut verlaufendem Parkinsonismus. Nippon Naikagakkai Zasshi. Bd. 12, Nr. 8. 1924.

Uematsu: Trypaflavinbehandlung der Encephalitis epidemica. Therapie. Jg. 2, Nr. 7. 1925.
Ueno: Über ein Symptom der sog. lethargischen Encephalitis. Juzenkai Zasshi. Bd. 29, Nr. 11. 1924.
Ujihara und Rokkaku: Über die Encephalitis lethargica. Kinsei Igaku. Bd. 8, Nr. 4. 1921.
Utsuno: Eine der cerebrospinalen Meningitis ähnliche Erkrankung. Jikken Iho. 1919. Nr. 61.
Wada: Klinische Betrachtungen über 41 Fälle von Encephalitis lethargica. Shinkeigaku Zasshi. Bd. 19, Nr. 5. 1920.
— Über eine cerebrospinale Erkrankung, die in diesen Tagen in Osaka epidemisch auftrat. Osaka Igakkai Zasshi. Bd. 17, Nr. 2. 1920.
Wago und Suga: Über den Erreger der in Shonai und Yamagata epidemisch aufgetretenen lethargischen Encephalitis. Ikai Jiho. Okt. 1924. Nr. 1574.
Wake: Pathologisch-histologische Befunde bei der Encephalitis epidemica. Chugai Iji Shimpo. 1925. Nr. 1096.
— Über die pathologische Anatomie der Encephalitis epidemica. Tokyo Igakkai Zasshi. Bd. 40, Nr. 12. 1926.
Wakui: Über die Encephalitis lethargica. Jikken Iho. Jg. 6, Nr. 67. 1920.
Watanabe, Ishii und Kobayashi: Die Encephalitis in Kagawa. Übertragungsversuche auf das Tier und die Erregerfrage. Nisshin Igaku. April 1925; Eiseigaku Densenbyogaku Zasshi. Bd. 20, Nr. 6. 1925.
Yabe und Komatsu: Forschungen über den Erreger der epidemischen cerebrospinalen Meningitis und der der Encephalitis lethargica ähnlichen Erkrankung. Saikingaku Zasshi. 1922. Nr. 316.
— — Bakteriologische Untersuchungen über die im letzten Jahre epidemisch aufgetretene typische und atypische cerebrospinale Meningitis. Verhandl. d. japan. Kongr. f. inn. Med. Jg. 8, Nr. 1. 1920.
Yagasaki: Über die Cerebrospinalflüssigkeit bei der Meningoencephalitis epidemica. Jikken Iho. Jg. 10, Nr. 120. 1924.
Yamada, Shiro, Nakamura und Gejo: Encephalitis epidemica, besonders ihre bakteriologische Untersuchungen. Nippon no Ikai. Bd. 14, Nr. 35. Sept. 1924.
— — — und Osato: Encephalitis epidemica. Juzenkai Zasshi. Bd. 29, Nr. 11. 1924.
Yamada, Seiei: Encephalitis lethargica in Mito. Jikken Iho. Jg. 6, Nr. 12. 1920.
— Motoi: Eine Art von epidemischer cerebrospinaler Meningitis. Jikken Iho. 1919. Nr. 61.
— Über Verbreitung der Encephalitis. Jikken Iho. 1924. Nr. 120.
— Therapie des postencephalitischen Parkinsonismus. Rinsho Igaku. Jg. 15, Nr. 2. 1927.
— Shiro: Klinische Beobachtung der Encephalitis epidemica. Chiryo oyobi Shoho. 1924. Nr. 57.
Yanagawa: Statistische Beobachtung der Encephalitis epidemica (lethargica) im Kindesalter. Osaka Igakkai Zasshi. Bd. 22, Nr. 10. 1923.
— Über die Encephalitisfälle im Kindesalter, bei denen eine familiäre Infektion angenommen wird. Jika Zasshi. 1923. Nr. 283.
Yano: Über Encephalitis lethargica. Nippon Naikagakkai Zasshi. Bd. 8, Nr. 9. 1920.
Yokota: Über die sog. Encephalitis lethargica. Nippon Byorigakkai Zasshi. Bd. 10. 1920.

Namen der japanischen Zeitschriften nebst ihrer deutschen Übersetzung.

Chiba Igakkai Zasshi	Zeitschr. d. Chibaer med. Gesellschaft.
Chinsei Iho	Chinseier ärztliche Mitteilungen
Chiryo oyobi Shoho	Therapie und Rezept.
Chiryo Shimpo	Neue therapeutische Berichte.
Chiryo Yakuho	Therapeutisch-pharmakologische Mitteilungen.
Chosen Igakkai Zasshi	Zeitschr. d. Koreaner med. Gesellschaft.
Chugai Iji Shimpo	Chugai medizinische Zeitschrift.
Chuō Igakkai Zasshi	Zeitschr. d. Chuōer med. Gesellschaft.
Eiseigaku Densenbyogaku Zasshi	Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten.
Fukuoka Ikadaigaku Zasshi	Veröffentlichungen der med. Fakultät zu Fukuoka.

Geibi Iji	Medizin in Geibi.
Gunïdan Zasshi	Veröffentlichungen der Militärärzte.
Hokuetsu Igakkai Zasshi	Zeitschr. d. med. Gesellschaft zu Hokuetsu.
Hyogoken Igakkai Zasshi	Zeitschr. d. med. Gesellschaft zu Hyogo.
Igaku Chuō Zasshi	Zentralblatt für Medizin.
Ikai Jiho	Nachrichtenblatt für Medizin.
Iji Kohron	Die Medizin in der Kritik.
Jika Zasshi	Zeitschrift für Kinderheilkunde.
Jikken Iho	Mitteilungen für praktische Medizin.
Juntendo Iji Kenkyukai Zasshi	Zeitschrift des Juntendo Hospitals.
Juzenkai Zasshi	Zeitschrift der Juzen Gesellschaft.
Kagoshima Igaku Zasshi	Med. Zeitschrift in Kagoshima.
Keio Igaku	Medizin in Keio. (Keiō-Universität.)
Kenyokai Zasshi	Zeitschrift d. Kenyokai.
Kinsei Igaku	Medizin der Neuzeit.
Kiotofuritsu Ikadaigaku Zasshi	Zeitschr. d. med. Universität zu Kioto-fu.
Koseikan Ijikenkyukai Zasshi	Zeitschr. d. Ges. f. Medizinforschung im Koseikan Hospital.
Kyoto Iji Eisei Zasshi	Zeitschr. für Medizin und Hygiene in Kioto.
Mansen no Ikai	Medizinwelt in der Mandschurei und Korea.
Naikagaku Zasshi	Zeitschr. für innere Medizin.
Namman Igakkai Zasshi	Zeitschr. d. med. Ges. in der Südmandschurei.
Nippon Biseibutsugakkai Zasshi	Zeitschr. d. japan. mikrobiologischen Gesellschaft.
Nippon Byorigakkai Zasshi	Verhandl. d. japan. Kongr. f. pathol. Anatomie.
Nippon Naikagakkai Zasshi	Verhandl. d. japan. Kongr. f. innere Medizin.
Nippon no Ikai	Medizinwelt in Japan.
Nisshin Igaku	Moderne Medizin.
Okayama Igakkai Zasshi	Zeitschr. der Okayamaer med. Gesellschaft.
Osaka Igakkai Zasshi	Zeitschr. der Osakaer med. Gesellschaft.
Rinsho	Klinik.
Rinsho Igaku	Klinische Medizin.
Saikingaku Zasshi	Zeitschrift für Bakteriologie.
Seiikai Zasshi	Zeitschrift der Sei-i-Gesellschaft.
Shindan to Chiryo	Diagnose und Therapie.
Shinkeigaku Zasshi	Zeitschrift für Neurologie.
Shizuokaken Igakkai Zasshi	Med. Zeitschrift von Shizuokaken.
Shonika Zasshi	Zeitschrift für Kinderheilkunde.
Tokyo Igakkai Zasshi	Zeitschrift der Tokyoer med. Gesellschaft.
Tokyo Iji Shinshi	Tokyoer medizinische Wochenschrift.
Tohoku Igakkai Zasshi	Zeitschrift d. Tohokuer medizinischen Gesellschaft.

Einleitung.

Bekanntlich ist der Name „Encephalitis lethargica", die spätere „Encephalitis epidemica" von Economo in Wien im Jahre 1917 in die Medizin eingeführt worden, wenn auch die Krankheit selbst schon im Altertum auftrat. Seit der eingehenden Beschreibung Economos wurde die Aufmerksamkeit der Forscher so stark auf die Krankheit hingelenkt, daß darüber eine enorm große Literatur in den letzten zehn Jahren entstanden ist.

Eine Krankheit, die im Jahre 1919 in Japan auftrat und der Economoschen ziemlich ähnlich war, bezeichnete Kiyoschi Tanaka als „Encephalitis lethargica". Seitdem widmete man in Japan sich dem Studium dieser Krankheit mehr und die Veröffentlichungen nahmen an Zahl und Umfang zu. Schon lange gab es in Japan eine akute Hirnerkrankung, die eine hohe Mortalität zur Folge hatte und wegen ihrer meningitischen Erscheinungen „Meningitis

cerebrospinalis epidemica" genannt wurde. Diese Krankheit war schon früher epidemisch in Japan aufgetreten, doch wütete sie im Jahre 1924 äußerst heftig, so daß seit dieser Zeit manche japanischen Forscher die Krankheit auch als „epidemische Encephalitis" bezeichnet haben.

Der eine Autor dieser Abhandlung, Kaneko, war damals Direktor der I. medizinischen Universitäts-Klinik in Okayama, einer Stadt, die gerade im Zentrum der Epidemie lag, und somit bot sich ihm die beste Gelegenheit, eine große Anzahl von Kranken zu untersuchen und zu beobachten. Die Ergebnisse seiner klinischen Untersuchungen hat Kaneko schon damals mit seinen Schülern in der japanischen Zeitschrift „Ikai-Jiho" veröffentlicht.

In den letzten zwei Jahren konnten wir in der Stadt Fukuoka und deren Umgebung auch eine ziemlich große Anzahl derselben Krankheitsfälle beobachten und bestätigen, daß die erwähnte Krankheit nicht nur epidemisch, sondern sporadisch oder sporadisch-endemisch fast stets in bestimmter Jahreszeit aufzutreten pflegt, und daß sie ein so charakteristisches Krankheitsbild zeigt, daß wir jetzt wenigstens vom klinischen Standpunkt aus diese Krankheit getrennt von der gewöhnlichen Encephalitis behandeln müssen, worauf schon Inada, Futaki und andere hingewiesen haben. Wir nannten diese von uns gefundene Erkrankung „Encephalitis epidemica Typus B", gegenüber der von Economo beschriebenen und bei uns hauptsächlich auch in der kalten Jahreszeit meistens sporadisch oder höchstens in kleiner Epidemie auftretenden Krankheit, die wir als „Encephalitis epidemica Typus A" bezeichneten.

Gelegentlich unseres diesmaligen Aufenthaltes in Europa möchten wir das gesamte Ergebnis unserer Untersuchungen, sowie die einschlägige japanische Literatur mitteilen, um dadurch die europäischen Forscher aufmerksam zu machen, da wir der Überzeugung sind, daß man durch Vergleichen unserer Krankheitsform mit der der europäischen zur Klärung der Encephalitisfrage wesentlich beitragen könne.

I. Historisches.

Wie bereits erwähnt, taucht der Name „Encephalitis lethargica s. epidemica" im Jahre 1919 zuerst in Japan auf. Doch ist es fraglich, ob es sich bei der von Tanaka beschriebenen Erkrankung wirklich um die Economosche Krankheit handelt; denn die Krankheit trat meistens im August und September auf und zeigte einen akuten, stürmischen, mit hohem Fieber begleiteten Verlauf. Die Augensymptome, die bei epidemischer Encephalitis so häufig beobachtet werden, so daß sie als eins der Hauptmerkmale gelten können, waren sehr wenig ausgeprägt. Im gleichen Jahre und zur selben Jahreszeit traten in verschiedenen Gegenden Japans kleinere und größere Epidemien gleicher Art auf. Vorläufig wollen wir diese Erkrankung der „Encephalitis epidemica Typus B" zurechnen.

An dieser Stelle möchten wir auch auf die Veröffentlichungen vieler japanischer Forscher über Encephalitis epidemica hinweisen.

Im Gegensatz zu der Encephalitis Typus A, die man erst kürzlich entdeckt hat, können wir die Geschichte der Encephalitis Typus B sehr weit zurück verfolgen.

Nach Takano hatten wir folgende Epidemien der Encephalitis epidemica Typus B bei uns in Reihenform:

1. Im Sommer und Herbst 1871—1873 (Meiji 4—6): Eine kleine Epidemie in Kyoto-Osakagegenden; die Krankheitserscheinungen waren ähnlich wie bei Meningitis cerebrospinalis epidemica, aber vornehmlich waren alte Leute betroffen; die Mortalität war hoch.

2. Im Frühherbst 1873 (Meiji 6) in Fukuoka und Midzuma: Eine kleine Epidemie mit 80—90% Mortalität.

3. Im Juli-Oktober 1901 (Meiji 34) in den Gegenden Idzumi, Wakayama, Kakegawa, Yokohama, Nagoya und Akashi: Eine ziemlich große Epidemie, auch hier eine große Mortalität mit Bevorzugung der Leute hohen Alters; meningitische Erscheinungen waren vorhanden, doch wurden auch mit Koma einhergehende, lokalisierte Hirnsymptome beobachtet.

4. Im August-November 1903 (Meiji 36) in Tokyo: Die Krankheitserscheinungen dieser Epidemie wurden etwas genauer mitgeteilt: Wenn auch die meisten Symptome denen der epidemischen cerebrospinalen Meningitis identisch waren, war doch die Cerebrospinalflüssigkeit stets klar und Weichselbaumsche Bacillen wurden niemals gefunden. Deswegen trat die Ansicht in den Vordergrund, daß es eine wesentlich von der echten cerebrospinalen Meningitis verschiedene Erkrankung der Meningen, kurz eine Abart gibt.

5. Im August-Oktober 1907 (Meiji 40) wieder eine Epidemie in Tokyo: Auch hier waren meningitische Erscheinungen zu konstatieren; trotzdem war der Liquor und die Bacillen von Weichselbaum nicht nachweisbar.

6. Im September 1909 (Meiji 42) in Tokyo: Das gleiche Ergebnis wie vor.

7. Im August-Oktober 1912 (Meiji 45 also Taisho 1) herrschte eine ziemlich große Epidemie in den Provinzen Okayama, Hiroshima und Shimane u. a. Während dieser wurden von Katsurada und Takano etwas genauere Untersuchungen angestellt. Katsurada hat auf Grund des anatomischen Befundes die Erkrankung als einen besonderen Typus der akuten Poliomyelitis ant. aufgefaßt, während Takano hauptsächlich vom epidemiologisch-klinischen Standpunkt aus sie für eine besondere Form der epidemischen cerebrospinalen Meningitis — Meningitis cerebrospinalis epidemica spuria — hielt. Katsurada hat dabei in 3 Sektionsfällen besonders in den Vorderhörnern des Rückenmarks entzündlich-degenerative Veränderungen gefunden. Der Grund Takanos für die Abtrennung dieser Krankheit von der cerebrospinalen Meningitis ist folgender:

a) Jahreszeit der Epidemie: Während die epidemische cerebrospinale Meningitis in der kalten Jahreszeit vorherrscht, wird eben erwähnte Krankheit (s. o.) fast immer im Spätsommer und im Frühherbst beobachtet. Zu dieser Zeit ist es in Japan immer noch ziemlich heiß, wenn auch die starke Hitze etwas nachgelassen hat.

b) Alter der Kranken: Während von der epidemischen Cerebrospinalmeningitis besonders die Jugendlichen befallen waren, so bevorzugte diese Krankheit den Menschen im vorgerückten Alter.

c) Ausbreitung der Krankheit: Bei dieser Krankheit ist die Ausbreitung nicht so exzentrisch wie bei der epidemischen Cerebrospinalmeningitis, sondern

dicht sporadisch, wenn man sich so ausdrücken darf. Keine Anzeichen kontagiöser Infektion waren bei der Epidemie vorhanden. Zwei oder noch mehr Krankheitsfälle in einer Familie waren eine Ausnahme.

d) Die Liquorbeschaffenheit: Die Allgemeinsymptome und der Krankheitsverlauf sind bei dieser Krankheit der Meningitis cerebrospinalis epidemica sehr ähnlich. Die Mortalität ist ebenfalls sehr hoch. Die Behandlung mit dem Meningokokkenserum war ebenso eklatant wie bei der epidemischen Meningitis. Doch ist der Liquor ganz klar und enthält nachweislich keine Bakterien.

Von dieser Epidemie an wird die Krankheit also als etwas wesentlich anderes als die epidemische Cerebrospinalmeningitis betrachtet, wenn auch der alte Name noch allgemein gebraucht wird und der größte Teil der Ärzte sie für dieselbe hielt.

8. Mitte August und Anfang September in der Niigata Provinz 1916 (Taisho 5): Über diese Epidemie haben Kawamura, Hattori und Imai berichtet. Der Verlauf war mit Reizerscheinungen der Meningen sehr akut. Die Mortalität war hoch, und zwar betrug sie 61,5%.

Bei einer Sektion fanden vorgenannte Autoren die Cerebrospinalflüssigkeit eitrig getrübt. Mikroskopisch ließen sich aber hauptsächlich große und kleine Rundzellen und ganz spärlich polynucleäre Leukocyten nachweisen. Der Liquor war nicht nur mikroskopisch, sondern auch kulturell und sogar tierexperimentell ganz keimfrei. Die Verfasser wollten daher die Trübung des Liquors als eine Besonderheit hervorheben, während sie im übrigen der Ansicht waren, eine Meningitis cerebrospinalis epidemica spuria vor sich zu haben.

9. Sommer bis Herbst 1917 (Taisho 6) in Nagayoa und seiner Umgebung: Diese kleine Epidemie ist von Kinya Sato mitgeteilt. Die Krankheitsausbrüche wurden von Ende Juni bis Ende September beobachtet. Bei dieser Epidemie war es sehr auffallend, daß nur Jugendliche im Alter von 15—20 Jahren von der Krankheit befallen wurden. Die Prognose war gut; die Mortalität betrug nur 10%, wenn auch die Krankheitserscheinungen manchmal mit hohem Fieber ziemlich stürmisch waren. Reizerscheinungen der Meningen und Hirnsymptome waren nur leichtgradig, die Kranken waren weder lethargisch, noch komatös, sondern meist nur somnolent, oder sie hatten leichte Erregungszustände mit Delirien und Halluzinationen; auch war der Liquor ganz klar und nicht infektiös.

Das Wesen dieser Krankheit war unklar. Das Krankenalter und die Prognose waren bei dieser Epidemie etwas anders als bei unserer sog. Encephalitis epidemica B. Wie wir aber später zeigen werden, existieren viele leichte und abortive Formen von der Encephalitis B, welche besonders bei Jugendlichen beobachtet wurden. Vorläufig nehmen wir daher eine Epidemie von Encephalitis B an, während Sato hier eine einfache Meningitis vermutet.

10. Eine ziemlich große Epidemie im Sommer und Herbst 1919 (Taisho 8): Eine große Anzahl von Kranken wurden in Tokyo, Nagano, Kofu, Osaka, Fukuoka, Okayama, Niigata u. a. und deren Umgebung gemeldet, wenn auch ganz exakte Zahlen nicht angegeben wurden.

Bei dieser Epidemie wurde das Wesen der Krankheit wieder von verschiedenen Seiten diskutiert. Irizawa war der Meinung, daß wieder eine Art von

epidemischer Meningitis eine Epidemie machte, und daß sie bei der Epidemie immer klaren und keimfreien Liquor zeigt, während beim Auftreten der Krankheit in sporadischer Form eine für sie typisch getrübte und keimhaltige Flüssigkeit zu konstatieren ist. Inada dagegen behauptete, man müsse in der Epidemie eher eine selbständige Erkrankung sehen, welche symptomatologisch mehr einer akuten Encephalitis entspricht, als der epidemischen Meningitis. Doch war Inada weit entfernt, sie mit der Encephalitis lethargica für identisch zu halten. Über diese Epidemie liegen noch viele Mitteilungen vor.

Wenn auch die Kliniker sich darin ganz einig waren, daß es sich bei der betreffenden Erkrankung nicht um Meningitis handelte, so waren sie über das Wesen der Krankheit geteilter Meinung. Utsuno vermutete, daß es zwei Arten von Meningitis gebe. Miwa faßt sie als eine Art von epidemischer Hirnerkrankung auf und Nagasawa hat sie der nichteitrigen hämorrhagischen Encephalitis von Strümpell und Oppenheim zugerechnet. Kawasaki war der Meinung, daß es eine Art von parenchymatöser Entzündung des Hirns unbekannter Natur gibt.

Miwa berichtet über 6 interessante Fälle, da bei diesen die Prognose günstig und der Verlauf der Krankheit kurz war. Trotzdem wurden dabei auch sehr heftige Erkrankungen beobachtet, die aber schon nach 1—2 Wochen fast abgeklungen waren. Sato hat deshalb eine günstige Prognose stellen können, weil seine Patienten meist Jugendliche waren, auch Miwa hat die Erkrankung nur bei Kindern festgestellt. Also braucht man sich nicht darüber zu wundern, wenn man weiß, daß jüngere Kranke eine viel bessere Prognose haben als ältere. Andere Forscher haben die Krankheitserscheinungen nicht näher behandelt.

Wenn noch keine eindeutige Erklärung über das Wesen dieser Krankheit gegeben werden konnte, so steht doch fest, daß diese Erkrankung mit der Meningitis nicht identisch ist, so hat doch Kiyoshi Tanaka im Oktober desselben Jahres die Krankheitsfälle in Nagano als Encephalitis lethargica im Sinne Economos zum ersten Male mitgeteilt, wie wir schon eingangs erwähnten. Also scheint es uns ganz berechtigt zu sein, in den meisten Fällen von Tanaka die Encephalitis B zu erblicken. Da taucht nun die Frage auf, warum so viele Erkrankungen vom Typus A im Winter desselben und des nächsten Jahres mitgeteilt wurden, daß wir in den Mitteilungen, die dem Bericht von Tanaka folgten, eine ziemlich große Anzahl solcher Fälle hatten. Hierauf kommen wir später noch einmal zurück.

11. Eine große Epidemie wütete im Jahre 1924: Es war im Sommer dieses Jahres sehr heiß und trocken; von Mitte August an, wo gerade die Hitze abzufallen beginnt, trat die Krankheit auf. In wenigen Wochen wurde eine derartige Anzahl von Kranken- und Todesfällen gemeldet, daß nahezu eine panikartige Furcht die Bewohner befiel. Im September nahmen die Fälle schon erheblich ab und waren im Oktober so gut wie erloschen, wenigstens in den Gegenden, wo die Epidemie ihren Herd hatte; die Epidemie war zwar kurz, aber dafür um so heftiger. Kaneko bezeichnete sie ausdrücklich als eine „sturmähnliche oder blitzschlagähnliche" Epidemie.

Die Krankenzahl ist nicht genau anzugeben; die folgenden angeführten Zahlen sind dem Bericht des Ministeriums des Innern entlehnt.

Tabelle 1.

Provinz	Anfang der Epidemie	Krankenziffer bis zum 5. Sept.	Krankenziffer bis zum 15. Sept.	Krankenziffer bis zum 29. Sept.	Krankenziffer der ganzen Epidemie	Gesamtzahl der Todesfälle	Mortalität in %
Kagawa	Anfang August	1797	1936	1963	1973	1189	60,26
Hyogo	Ende August	445	647	725	826	545	65,98
Toyama	Ende Juli	521	702	712	712	438	61,52
Okayama . . .	Anfang August	581	634	654	656	462	70,43
Tottori	Mitte Juli	291	402	420	423	210	49,65
Tokushima . .	Anfang August	277	312	316	324	222	68,52
Hiroshima . . .	Mitte August	67	134	181	279	203	72,76
Ihime	Mitte August	34	234	254	263	148	56,27
Nagano	Anfang August	75	168	193	202	100	49,50
Akita	3. September	1	37	105	156	94	60,26
Yamaguchi . .	Mitte Juli	?	108	129	145	89	61,38
Fukuoka . . .	Anfang August	48	94	112	121	59	48,76
Shimane . . .	—	—	72	105	108	74	68,52
Aomori	—	—	3	78	103	61	59,22
Kochi	Ende Juli	—	84	99	101	11	10,89
Restliche 32 Provinzen . . .	—	66	309	503	559	264	47,23
Gesamt-Japan .	—	4427	5873	6547	6949	4169	59,99

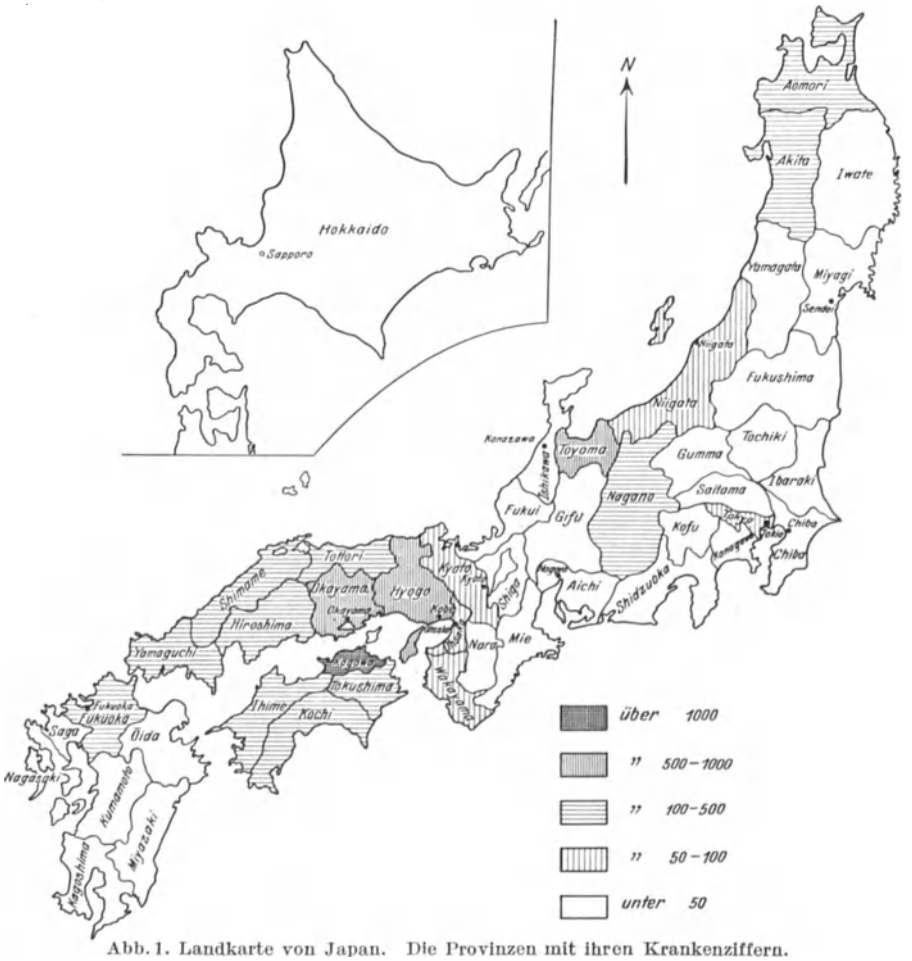


Abb. 1. Landkarte von Japan. Die Provinzen mit ihren Krankenziffern.

Bei dieser Epidemie waren die verseuchten Orte, wie aus der Tabelle ersichtlich, ziemlich weit in Japan verbreitet. Insbesondere war die Verseuchung in den Provinzen Kagawa, Okayama, Hyogo, einem Teil von Shikoku und Chugoku, die früher schon häufig heimgesucht waren, so heftig, daß man den Herd der Epidemie dort suchen könnte. Diese Provinzen liegen mehr im Südwesten Japans und haben ein relativ heißes Klima. Doch blieb das nordöstliche Gebiet Japans mit seinem gemäßigten Klima nicht ganz verschont. So gehören Toyama, Nagano, Akita und Niigata zu diesem Bezirk. Hier war wiederholt Verseuchung beobachtet worden. In einem Teil von Nordostjapan hat die Epidemie sich etwas verspätet.

Nach Abklingen dieser Epidemie erschienen zahlreiche Arbeiten hierüber, und es wundert uns nicht, daß die Literatur über Klinik, Ätiologie, Anatomie usw. der epidemischen Encephalitis seither erst bei uns sich findet, wenn wir wissen, wie sehr diese Epidemie gewütet hat.

Die ersten Mitteilungen finden sich im September desselben Jahres.

Nishino und seine Mitarbeiter teilten klinische und anatomische Befunde der in Toyama von ihnen beobachteten Krankheitsfälle mit und hielten die Krankheit ohne Bedenken für Encephalitis epidemica, indem sie in 2 Sektionsfällen grob anatomisch eine regressive Veränderung in den Linsenkernen, in der Nähe des vorderen Schenkels der inneren Kapsel, im Putamen, symmetrisch in beiden Seiten konstatierten. S. Matsui, der auch in Toyama die Kranken beobachtete, glaubte die Krankheit als einen Typus der epidemischen Encephalitis diagnostizieren zu dürfen, wenn er auch sich nicht dafür entscheiden konnte, ob diese Encephalitis wirklich mit der Economoschen identisch ist. Die Autoren vieler anderer Veröffentlichungen faßten die Krankheit als Encephalitis epidemica auf, trotzdem sie auch verschiedene Unterschiede zwischen beiden erkennen konnten, worauf wir später noch einmal unsere Aufmerksamkeit richten wollen. Tsuji hielt allein noch an einer besonderen Form von cerebrospinaler Meningitis fest, auf Grund von 35 von ihm beobachteten Fällen. Kakinuma konnte 21 Fälle der Krankheit in der 2. medizinischen Klinik der Okayama-Universität (Daigaku) dort selbst beobachten und schloß auf Grund klinischer und pathologisch-anatomischer Untersuchungen, daß diese Krankheit weder mit der epidemischen cerebrospinalen Meningitis noch der Encephalitis epidemica übereinstimmt, wenn sie auch anatomisch mehr der Encephalitis gleiche. Kaneko konnte bei dieser Epidemie 54 Krankheitsfälle in der 1. medizinischen Klinik zu Okayama beobachten und 8 Obduktionen im pathologisch-anatomischen Institut der Universität ausführen und kam mit seinen Mitarbeitern zu der Ansicht, daß die Krankheit von der Meningitis ganz verschieden, von der Encephalitis in wesentlichen Punkten nicht scharf abzugrenzen ist. Kaneko konnte vom klinischen Standpunkte aus die Erkrankung von der Economoschen gut trennen, aber er sah keinen Grund, beide Krankheitsformen scharf zu trennen. Er konnte also zwischen den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei beiden Erkrankungen keine grundsätzlichen Unterschiede finden, obwohl er auch kleine Verschiedenheiten in Lokalisation und Art der Veränderungen konstatieren konnte.

Also ist bei dieser Epidemie die Annahme einer Meningitis ausgeschlossen, und es blieb nur die Frage übrig, ob es sich bei dieser Krankheit wirklich um die Encephalitis Economos handelt, wenn auch manche Forscher sie, wie gesagt,

als eine akute Form der epidemischen Encephalitis auffaßten. Trotzdem wurden Verschiedenheiten zwischen beiden bemerkt. Futaki richtete seit den letzten großen Epidemien seine Aufmerksamkeit auf das Wesen dieser Krankheit und behauptete entgegen der Meinung obiger Forscher, man hätte hier eine neue Erkrankung vor sich, zum Beweise führt er 12 verschiedene Punkte bei beiden Krankheitsformen an. Er nannte diese Form „Meningoencephalitis epidemica". Murayama und Takaki schlossen sich seiner Meinung an. Kaneko betonte in seinen späteren Veröffentlichungen stets, diese meist epidemisch und endemisch auftretende Erkrankung wenigstens bis zur Klärung ihrer Ätiologie müsse als eine besondere Form der Encephalitis epidemica betrachtet werden. Er hat diese Krankheitsform Encephalitis B genannt gegenüber der schon bekannten Encephalitis.

Nachdem die Encephalitis B seit dieser großen Epidemie als eigener Krankheitstyp erkannt war, wurde diese Form von vielen Forschern genauer studiert, wie wir in den folgenden Kapiteln schildern werden.

Wir haben also im obigen Bericht die bisherigen in der Literatur mitgeteilten Epidemien der genannten Krankheitsform besprochen. Aber diese Encephalitis-B scheint uns nicht nur epidemisch, sondern sporadisch oder sporadisch-endemisch jedes Jahr in bestimmten Gegenden aufzutreten. Z. B. in der Provinz Okayama war diese Krankheit schon seit langem jedes Jahr beobachtet worden, auch in Fukuoka konnten wir 1926 und 1927 eine große Zahl von Krankheitsfällen feststellen, über die wir an anderer Stelle noch berichten werden. Außerdem haben Chuin aus Hyogo, Tani aus Yamaguchi und Morinaka und Ohnaka aus Korea Krankheitsfälle sämtlich von 1926, mitgeteilt.

II. Epidemiologie.

1. Encephalitis epidemica A.

Daß die Encephalitis A in Japan häufig vorkommt, erhellt daraus, daß wir eine große Zahl encephalitischer Parkinsonismus-Fälle in unseren Kliniken in den letzten Jahren beobachten konnten. Der Parkinsonismus tritt hauptsächlich bei Encephalitis A auf, wie wir noch später zeigen werden. Akute und subakute Formen der Encephalitis A sind ebenfalls nicht selten zu treffen. Da diese Form aber seit ihrem Bekanntwerden keine nennenswerte Epidemie zeigte, hat man ihr nicht die gleiche Beachtung geschenkt, wie der Encephalitis B, und darum ist auch die Zahl der Fälle vom Typus A nicht so zahlreich. Im ganzen konnten wir rund 223 Fälle in der Literatur zählen, was naturgemäß nur ein Teil des ganzen Krankenmaterials ist. Darunter ist die Zahl der von Wada mitgeteilten Fälle am größten; er allein beobachtete 41 Fälle in der kalten Jahreszeit im Winter 1919 bis Frühling 1920. Außerdem sind viele Fälle gerade in dieser Zeitperiode von anderen Forschern behandelt worden. Die Epidemie von Encephalitis B im Sommer und Herbst 1919 haben wir schon erwähnt. B. Matsuo gab an, er habe in der Universitätsklinik Onoderas in Kyushu 43 Krankheitsfälle behandelt; es läßt sich aber schwer sagen, ob alle Fälle der Encephalitis A angehören. Also tritt die Encephalitis A in Japan in kleinen, lockeren Epidemien und häufig auch sporadisch auf, nie wurde aber eine so große pandemische Epidemie wie bei der Encephalitis B beobachtet.

Die Encephalitis A ist also ziemlich weit verbreitet, denn nach den vorliegenden Mitteilungen sind Erkrankungen dieser Art im sehr kalten Norden, wie in Hokkaido, und in subtropischen Gegenden, wie in Kyushu, vorgekommen. Aus Korea und der Mandschurei sind ebenfalls Fälle bekannt geworden. Aus Formosa haben wir bisher noch keine Angaben über Encephalitis A erhalten. Im Hauptlande sind aus Tokyo, Osaka, Kyoto, Niigata u. a. m. Erkrankungsfälle gemeldet worden.

Die Krankheit tritt vorzugsweise im Winter und im Frühling auf, bevorzugt also genau so wie die europäische Encephalitis die kalte Jahreszeit. Unter 94 Fällen, die wir in der japanischen Literatur ausfindig machen konnten, traten weitaus die meisten in der kältesten Zeit, Dezember — Februar, auf, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht.

Tabelle 2.

Monat	Erkrankungsfälle	Monat	Erkrankungsfälle
Januar	31	Juli	1
Februar	24	August . . .	2
März	5	September .	—
April	—	Oktober . . .	3
Mai	3	November . .	8
Juni	—	Dezember . .	17
		Insgesamt	94

Außer den in der Tabelle angeführten Fällen wurden 41 von Wada in der Zeit von Dezember bis März, 11 von 32 von Naitos im Januar und 4 Fälle von Kusuda von Dezember bis April beobachtet.

Alter und Geschlecht: Kashiwado hat aus der japanischen Literatur unter den behandelten Fällen 46 Männer und 25 Frauen gefunden, Wada hatte unter 41 selbst behandelten Fällen 27 Männer und 14 Frauen, meistens im mittleren Alter. Wir konnten aus den 147 Fällen der Literatur folgendes ermitteln.

Tabelle 3.

	bis 10 Jahre	11—20 Jahre	21—30 Jahre	31—40 Jahre	41—50 Jahre	51—60 Jahre	über 60 Jahre	Insgesamt
Männer .	6	23	30	23	10	5	2	99
Frauen .	4	14	14	9	3	2	2	48
Insgesamt	10	37	44	32	13	7	4	147

Also kommt die Encephalitis A vorwiegend im jugendlichen Alter vor; Männer werden häufiger von der Krankheit befallen als Frauen. Das Verhältnis ist ungefähr 2 : 1. Es ist unbestimmt, ob einige Berufe von der Krankheit besonders bevorzugt werden. Angehörige der Arbeiterklasse und Studenten erkrankten am häufigsten. Die Encephalitis A tritt also meist sporadisch auf, wenn aber dennoch epidemisch, so nur in kleinem Umfange und die Verbreitung ist nicht exzentrisch.

2. Encephalitis epidemica B.

a) Bevorzugtes Klima und Jahreszeit.

Die Krankheit tritt, wie schon erwähnt, im Sommer und im Frühherbst auf, und zwar um so häufiger, je heißer der Sommer ist, bevorzugt ist der Monat

August. In Japan ist die Hitze im allgemeinen Ende Juli und Anfang August am größten, hat aber Mitte August ihren Höhepunkt überschritten. In diese Zeit fällt beinahe regelmäßig der Krankheitsausbruch, wenngleich vereinzelte Fälle auch schon früher auftreten. Am Tage ist es immer noch sehr heiß, doch sind die Nächte schon ziemlich kühl. Man nennt in Japan gerade diese Zeitperiode „Zansho", d. h. zurückbleibende Hitze. Also tritt dieser Krankheitstypus erst am Anfang des Zansho auf, um bald größere oder kleinere Ausbreitung anzunehmen. Im September und Oktober sieht man auch noch Krankheitsfälle, jedoch nur spärlich. Im November ist das Auftreten der Krankheit eine große Seltenheit. Wenn die Temperaturen nach großem Sturm oder Regenfällen stark fallen, pflegt die Krankheit zu erlöschen. Im Frühling und Frühsommer ist dieser Krankheitstypus ebenfalls selten. Namba hat einmal aus unserer Klinik einen Mitte April 1925 aufgetretenen Fall von Encephalitis B mitgeteilt. Im Jahre 1924 war die Verseuchung zumal in den besonders heimgesuchten Gegenden, wie Okayama, Kagawa, Tokushima u. a. ganz charakteristisch im August im Entstehen begriffen und erreichte Mitte August oder etwas später ihr Maximum, wie aus nachstehender, den Statistiken von Iimura und Katsumata entnommenen Tabelle hervorgeht.

Tabelle 4. Erkrankungsfälle innerhalb von je 5 Tagen.

Provinz (1924)	1.—5. August	6.—10. August	11.—15. August	16.—20. August	21.—25. August	26.—30. August	31. Aug. bis 5. Sept.	Insgesamt
Toyama . .	54	158	213	149	62	19	1	656
Okayama .	—	18	139	225	159	54	29	614
Tokushima .	18	125	102	29	17	5	3	299
Insgesamt .	72	301	454	403	238	78	33	1569

In diesen Gegenden war die Erkrankungsziffer im Juli und September sehr klein, während in anderen weniger verseuchten Gegenden, wie Akita, Aomori u. a. die Epidemie besonders deutlich verspätet auftrat, wie schon

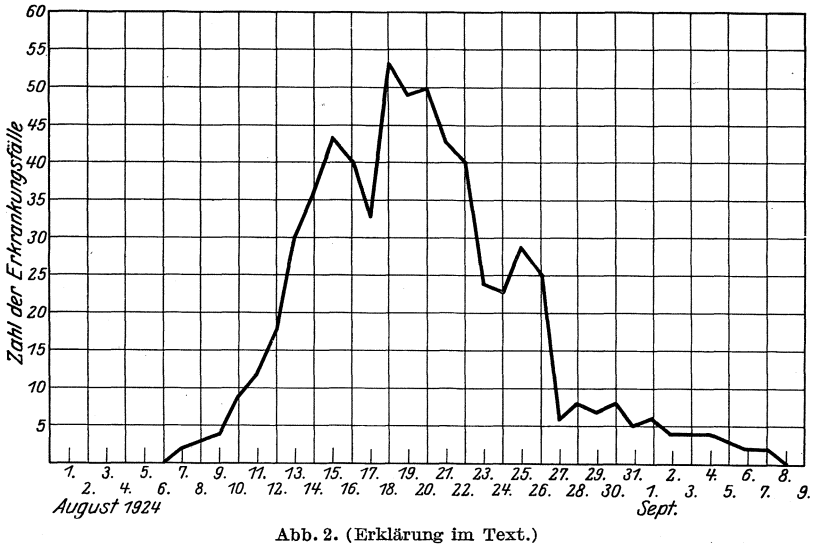


Abb. 2. (Erklärung im Text.)

Tabelle 2 zeigte; letztere Gegenden gehören zu Nordostjapan. Abb. 1 bezeichnet die Zahl der Erkrankungsfälle in Okayama an jedem Tage und interessiert uns darum, weil sie an die Fieberkurve einer akut verlaufenden Erkrankung erinnert.

Die Beziehung der Erkrankung zum Klima ist also bei diesem Krankheitstypus ganz eigentümlich, was sich auch bei sporadischem und sporadisch-endemischen Auftreten der Krankheit feststellen läßt; Kaneko hat nämlich in Okayama während zweier Jahre gerade in der Zansho-Zeit den Krankheitsausbruch beobachtet. Die von Y. Aoki in Fukuoka 1926 und 1927 beobachteten Krankenfälle gehörten auch dieser Periode an, wie die nächste Tabelle zeigt:

Tabelle 5. Erkrankungsziffer in je 10 Tagen.

	Juli	1.—10. August	11.—20. August	21.—31. August	1.—10. September	11.—20. September	21.—30. September	Oktober	Insgesamt
1926	—	1	—	1	5	5	5	1	18
1927	1	—	11	4	2	—	—	1	19
Insgesamt .	1	1	11	5	7	5	5	2	37

Ob die Encephalitis B auch im Winter, der von der Encephalitis A bevorzugt wird, auftreten kann, können wir noch nicht endgültig sagen. Wir konnten aber bisher noch keinen solchen Fall beobachten.

Die Encephalitis B tritt im Sommer besonders verbreitet auf, wenn er heiß und trocken ist. Tatsächlich war der Sommer 1924 mit seiner großen Epidemie sehr heiß und trocken, wie Iimura in Toyama, Kuroda u. a. in Kagawa als meteorologisch-wissenschaftliche Feststellungen mitteilten. War es denn nur in den verseuchten Orten besonders heiß und trocken? Wenn auch nach Iimura an einigen dieser Orte wie Kagawa, Okayama u. a. Hitze und Regenarmut verhältnismäßig sehr hoch waren, war das im Jahre 1924 eine panjapanische Erscheinung. Also kommt außer Hitze und Trockenheit noch eine ursächliche Komponente in Betracht.

b) Entstehungs- und Verbreitungsmodus des Krankheitstypus B.

Wie gesagt, ist die Ausbreitung dieses Krankheitstypus nicht exzentrisch wie bei manchen kontagiösen Erkrankungen, wenn er auch in ganz kurzer Zeit, ja in nur einer Woche eine große Verseuchung bewirken kann. Die Erkrankungsfälle treten auf einen Bezirk verbreitet und dicht gesät fast gleichzeitig, aber voneinander unabhängig auf. Es scheinen sozusagen virulente Keime vom Himmel ausgesät zu sein. Die Dauer der Epidemien ist kurz. Eine kontagiöse Übertragung scheint ausgeschlossen zu sein. Nach Iimura betrug in Toyama die Krankenzahl 671 und die Zahl der betroffenen Familien auch 671. Auch in Nagano sind zwei Erkrankungsfälle in einer Familie nicht gemeldet worden. Kuroda u. a. beobachteten unter 49 in Kagawa aufgetretenen Fällen nur einen anscheinend familiärer Infektion. Außerdem scheinen nach ihnen noch sieben Fälle anscheinend kontagiöser Infektion in Kagawa beobachtet worden zu sein. Katsumata beobachtete auch in Tokushima einige Fälle solcher Infektionen. Kaneko hat auch einige solche Fälle nur bei der

großen Epidemie zu verzeichnen gehabt: z. B. erkrankte eine Begleiterin zwei Tage nach dreitägiger Pflege eines Encephalitiskranken. In einem Krankensaal wurden zwei Patienten mit eintägigem Intervall an Encephalitis erkrankt eingeliefert. Aus der Familie eines Encephalitiskranken wurde berichtet, daß der Sohn einen Tag vor seiner Erkrankung seine bereits erkrankte Tante besuchte und daß der Vater drei Tage nach der Erkrankung seines Sohnes ebenfalls erkrankte. Ferner beschreibt er einen Fall, in dem zwei junge Fabrikarbeiterinnen, die in einem Zimmer zusammen wohnten, kurz nacheinander erkrankten.

Ärzte in verseuchten Gegenden erkrankten auch bei der Epidemie, aber in äußerst geringer Anzahl. So wurde uns mitgeteilt, daß in Toyama drei Ärzte, in Kagawa ein Arzt erkrankten. Kaneko hat damals auch einen Kollegen in die Klinik aufgenommen. Aber diese erkrankten Ärzte waren meistens alt und nicht mehr beruflich tätig.

Trotzdem also einige Scheininfektionen vorgekommen sind, glauben wir nach unseren heutigen Kenntnissen nicht an eine kontagiöse Infektion bei diesem Typus. Ja, bei einer so großen Epidemie wie im Jahre 1924 ist ein familiäres oder ähnliches Auftreten der Krankheit wohl möglich, ohne daß man deswegen eine kontagiöse Infektion annehmen kann. Doch ist solch Auftreten nur ausnahmsweise beobachtet worden. Kaneko hat bei der großen Epidemie 54 Krankheitsfälle in die Klinik aufgenommen und Familienangehörige in einem engen Zimmer mit Kranken zusammen wohnen lassen. Die Ärzte und die Pflegerinnen besuchten die Kranken fast jeden Tag ohne Mundmaske oder sonstige Schutzmaßnahmen; dennoch erkrankte niemand vom Personal.

Bei sporadischem oder sporadisch-endemischem Auftreten der Krankheit wird keine Spur von Anzeichen kontagiöser Infektion oder exzentrischer Ausbreitung beobachtet, wie wir in Okyama und Fukuoka während mehrerer Jahre erfahren haben.

Auch ein gehäuftes Auftreten der Krankheitsfälle in kleinen Bezirken, in Dorf und Kleinstadt, war selten zu beobachten.

c) Endemisches Verhalten.

Wir haben im vorigen Kapitel gezeigt, daß diese Krankheitsform sowohl bei epidemischem wie bei sporadischem Auftreten in bestimmten Orten besonders gehäuft, bzw. in besonderer Stärke auftretend beobachtet worden ist. Besonders stark von der Encephalitis B verseuchte Orte sind Chugoko (besonders Okayama, ein Teil von Hyōgo u. a.), Shikoku (besonders Kagawa), Keihan, Toyama, Nagano und andere. In solchen Gegenden werden die Krankheitsfälle fast jedes Jahr im Sommer und Frühherbst beobachtet, ausgenommen die bekannte große Epidemie. In anderen Gegenden Japans wird die Krankheit ziemlich ausgebreitet gefunden. Wir haben in Fukuoka jedes Jahr Krankheitsfälle in mäßiger Zahl gehabt.

Innerhalb einer Provinz, z. B. Okayama ist die Ausbreitung der Krankheit nicht gleichmäßig.

Hier waren solche Bezirke, wie Okayama Stadt, Wake, Jōdō, Koyima, Kibi, Tsukubo, Mitsu, Asakuchi, Oda und Oku, die zusammen die südlich vom Meere befindliche Niederung der Okayamaprovinz bilden, besonders stark verseucht. 8 andere bedeutend weniger verseuchte Bezirke liegen im nördlichen Plateau, wo es selbstverständlich im Sommer weniger heiß ist als in den Küstengebieten. Nicht nur bei epidemischen, sondern auch bei sporadischem Auftreten treten die Erkrankungen in den Küstenbezirken viel gehäufter auf als in den anderen. Also ist unsere Encephalitis B nicht nur eine epidemische, sondern auch eine endemische und sporadisch-endemische Erkrankung.

d) Alter.

Ein wichtiges Merkmal ist auch, daß zu dieser Art der Erkrankung ältere Leute weit mehr disponiert sind, worauf Takano schon während der Epidemie vom Jahre 1912 aufmerksam machte. Aus folgender Tabelle geht klar hervor, daß bei der großen Epidemie im Jahre 1924 diese Tatsache ebenfalls festgestellt wurde.

Tabelle 6.

Ort	Alter									Insgesamt
	bis 10 Jahre	11—20 Jahre	21—30 Jahre	31—40 Jahre	41—50 Jahre	51—60 Jahre	61—70 Jahre	71—80 Jahre	über 80 Jahre	
Toyama	40	29	34	27	56	93	89	121	31	520
Nagano	18	10	7	11	11	11	14	12	—	94
Tokushima . . .	21	25	20	23	25	55	67	49	14	299
Okayama	35	68	27	39	56	112	136	130	18	621
Kagawa	81	75	28	101	111	190	362	334	120	1402
Insgesamt . . .	195	207	116	201	259	461	668	646	183	2936
(1) Prozentsatz der Krankenziffer für jedes Dezennium .	6,7	7,0	3,9	6,8	8,8	15,7	22,7	22,1	6,2	—
(2) Prozentsatz der Einwohnerzahl für jedes Dezennium .	25,6	20,6	15,1	12,8	10,3	7,4	5,5	2,3	0,4	—
Verhältnis der Erkrankungsfälle zur Einwohnerzahl des gleichen Jahrzehnts ($^1/_2$) . . .	26	34	25	53	85	212	413	961	1550	—

In der Tabelle, die der Statistik von Iimura und Katsumata entlehnt ist, ist der Prozentsatz der Kranken im Alter von über 50 Jahren auffallend hoch. Wenn man aber diesen Prozentsatz mit der Einwohnerzahl gleichen Alters, also in demselben Lebensjahrzehnt, in ganz Japan vergleicht, wird man daraus ersehen, daß die Erkrankungen älterer Leute im Verhältnis zu der japanischen Gesamtbevölkerung gleichen Alters noch enorm hoch sind.

Die Altersstatistik der Kranken in Aomori und Akita, die in Nordjapan liegen und eine kleinere Epidemie in demselben Jahre etwas später hatten, zeigt nach Yamada folgende Tabelle:

Tabelle 7.

	1—10 Jahre	11—20 Jahre	21—30 Jahre	31—40 Jahre	41—50 Jahre	51—60 Jahre	über 60 Jahre
Aomori	15	11	5	9	14	12	30
Akita	38	18	9	9	22	26	51
Insgesamt . . .	53	29	14	18	36	38	81
Prozentsatz der Zahl der Erkrankungsfälle für jedes Dezennium	19,7	10,8	5,2	6,7	13,4	14,1	30,1
[1] Verhältnis der Zahl der Erkrankungsfälle zur Zahl der Einwohner des gleichen Jahrzahnts	77	52	34	52	130	191	367

[1] Einwohnerziffer aus Raumgründen fortgelassen!

Hieraus kann man ebenfalls eine relative Zunahme der Zahl der Krankheitsfälle im Alter über 40 Jahren entnehmen. Doch war in diesen Gegenden die Zunahme der Erkrankungsfälle bei Personen höheren Alters viel geringer als in den stark verseuchten Gegenden; Erkrankungsfälle von Kindern unter 10 Jahren waren in Aomori und Akita relativ zahlreich.

Aus diesen Statistiken geht schon klar hervor, daß die Encephalitis B besonders Leute höheren Alters befällt. Dabei muß man hier berücksichtigen, daß die Prognose dieses Krankheitstypus bei Kranken hohen Alters besonders ungünstig ist. Im Kindesalter und in der Jugend verläuft die Krankheit dagegen ziemlich günstig, wie die Fälle Satos vom Jahre 1917 und Miwas vom Jahre 1919 zeigen. Die leichtesten sog. abortiven Formen kommen hauptsächlich bei Jugendlichen vor, wie wir später noch berichten werden. Diese leichten Fälle mögen Veranlassung gegeben haben, daß die Statistiken, die aus den von praktischen Ärzten angemeldeten Erkrankungsfällen zusammengetragen wurden, viele, leicht verlaufende Fälle von jüngeren Leuten nicht aufführten. Im folgenden geben wir nun eine Tabelle der in unsere Klinik aufgenommenen Erkrankungsfälle:

Tabelle 8.

	bis 20 Jahre	21—30 Jahre	31—40 Jahre	41—50 Jahre	51—60 Jahre	über 60 Jahre	Insgesamt
Erkrankungsfälle . . .	14	10	6	6	6	12	54
Prozentsatz der Zahl der Erkrankungsfälle für jedes Dezennium . . .	25,9	18,5	11,1	11,1	11,1	22,2	—
Verhältnis der Krankenzahl zur Einwohnerzahl für jedes Dezennium .	56	123	87	108	150	271	—

Diese Tabelle stammt aus der Zeit der Epidemie vom Jahre 1924, zeigt uns also, daß wir relativ viele Erkrankungen von Personen jüngeren Alters in die Klinik aufgenommen hatten.

Wir glauben also, daß jüngere Leute von dieser Krankheit nicht so sehr verschont bleiben, wie allgemein angenommen wird; nur verläuft dieser Typ der Encephalitis bei jüngeren Leuten bedeutend milder und er tritt bei älteren

fast immer auffallend schwer auf, so daß letztere besonders stark disponiert zu sein scheinen. Eine gewisse stärkere Disposition älterer Leute zur Encephalitis B wollen wir daher nicht in Abrede stellen. Diese Krankheitsbereitschaft der älteren Leute ist je nach der verseuchten Gegend anscheinend etwas verschieden. Besonders in Kagawa, wo die Epidemie am stärksten auftrat, waren die Erkrankungsfälle von Personen in höherem Alter auffallend zahlreich, während in Akita, Aomori und Nagano, wo die Encephalitisverseuchung relativ geringer war, ältere Personen relativ weniger betroffen wurden, wie aus Tabelle 6 und 7 hervorgeht. Dies hängt zum Teil damit zusammen, daß in den stark verseuchten Gegenden die Erkrankung relativ schwerer verläuft.

e) Geschlecht der Kranken.

Wie aus der nächsten Tabelle ersichtlich, erkranken Männer viel häufiger als Frauen.

Tabelle 9.

	B-Erkrankungsfälle bei Männern	B-Erkrankungsfälle bei Frauen	Insgesamt	Verhältnis von Männern zu Frauen
Toyama	282	239	521	1,18 : 1
Nagano	53	41	94	1,29 : 1
Tokushima	176	123	299	1,43 : 1
Okayama	353	268	621	1,32 : 1
Kagawa	1077	867	1944	1,24 : 1
Insgesamt . . .	1941	1538	3479	1,26 : 1

Die Statistik stammt aus den Mitteilungen von Iimura, Katsumata und Tadara über die Epidemie im Jahre 1924. Je nach der Gegend ist das Verhältnis der Erkrankungsfälle bei beiden Geschlechtern etwas verschieden, wenn auch der Unterschied gering ist. Auffallenderweise ist der Unterschied bei Encephalitis B viel kleiner als bei Encephalitis A. Während das Verhältnis bei dieser 2 : 1 beträgt, ist es bei Encephalitis B 1,26 : 1. Zum Teil hängt dies damit zusammen, daß die Encephalitis B mit Vorliebe Leute höheren Alters befällt, unter denen Frauen an Zahl überwiegen. Bei dem in die Klinik aufgenommenen Encephalitis-B-Material ist das Verhältnis etwas größer als beim amtlichen in Tabelle 9. Es betrug also 1,84 : 1 (Männer 35, Frauen 19).

Die Beziehung zwischen Alter und Geschlecht ist aus nachstehender Statistik aus 3 Hauptseuchenzentren ersichtlich:

Tabelle 10. Verhältnis männlich : weiblich.

Ort	Alter								
	bis 10 Jahre	11—20 Jahre	21—30 Jahre	31—40 Jahre	41—50 Jahre	51—60 Jahre	61—70 Jahre	71—80 Jahre	über 80 Jahre
Toyama . . .	1,73 : 1	1,42 : 1	1,27 : 1	1,70 : 1	1,24 : 1	1,45 : 1	1,07 : 1	1,12 : 1	0,29 : 1
Tokushima . .	3,02 : 1	2,13 : 1	1,50 : 1	0,92 : 1	0,92 : 1	2,44 : 1	1,48 : 1	1,13 : 1	0,27 : 1
Okayama . . .	1,06 : 1	1 : 1	0,69 : 1	1,29 : 1	10,7 : 1	2,03 : 1	1,59 : 1	1,24 : 1	0,38 : 1
Durchschnitt .	1,62 : 1	1,26 : 1	1,08 : 1	1,28 : 1	1,11 : 1	1,86 : 1	1,38 : 1	1,18 : 1	0,31 : 1

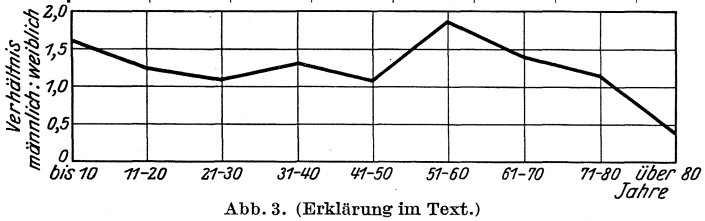


Abb. 3. (Erklärung im Text.)

Diese Aufstellung stammt auch aus der Epidemie 1924 (nach Iimura und Katsumata). Abb. 2 bezeichnet die Verhältnisziffer beider Geschlechter. Läßt sie auch keine eindeutigen Schlüsse zu, so ist doch eine Zunahme der Erkrankungsfälle bei Frauen über 80 Jahren bemerkenswert; Männer erkranken in diesem Alter viel seltener, was zum Teil darauf zurückzuführen ist, daß in Japan in diesem hohen Alter die Sterblichkeitsziffer der Männer viel höher ist als die der Frauen.

f) Beruf und Stand der Kranken.

Beruf und Stand spielen bei der Encephalitis B keine wichtige Rolle. Nachfolgend geben wir eine Zusammenstellung der Zahlen hinsichtlich des Berufes und Standes aus der Epidemie des Jahres 1924:

Tabelle 11.

Provinzen	Bauern	Kaufleute	Arbeiter	Fischer	Beamte und Privatangestellte	Hebammen, Pflegerinnen	Gastwirte, Kellner	Sonstige	Ohne Beruf	Studenten	Gesamtzahl
Toyama	256	50	40	10	10	5	—	—	150	—	521
Tokushima ...	130	13	19	5	—	—	6	7	116	3	299
Okayama	256	51	46	5	—	2	6	31	217	7	621
Kagawa	1341	128	79	55	9	5	16	143	74	4	1854
Insgesamt	1983	242	184	75	19	12	28	181	557	14	3295

Diese Statistik ist nach Mitteilungen von Iimura, Katsumata und Tadara zusammengesetzt. Man findet, daß am zahlreichsten Bauern, sodann Leute ohne Beschäftigung von der Krankheit befallen werden. Die Zahl der erkrankten Studenten, Beamten und Angestellten ist relativ gering. Arbeiter erkrankten ziemlich häufig, doch ist ihre Zahl im Verhältnis zu den Bauern klein. Dies hängt damit zusammen, daß die Bauern im weiteren Sinne (Grundbesitzer und ihre Familien eingeschlossen) in genannten Epidemiegegenden das Hauptkontingent der Bewohner stellen. Daß die Erkrankungen bei Studenten, Lehrern, Beamten usw. relativ spärlich waren, mag wohl darauf zurückzuführen sein, daß Momente, die die Entstehung der Krankheit veranlassen können, wie körperliche Überarbeitung bei starker Hitze, bei ihnen keine Rolle spielen, weil sie zur Zeit der Epidemie gerade in den Sommerferien waren. Außerdem ist ihre Morbidität kleiner als die der älteren Leute und die Krankheit pflegt bei diesen meist jüngeren Leuten auch milder zu verlaufen, so daß derartige Erkrankungsfälle gelegentlich der ärztlichen Beachtung sich entziehen.

Tadara hat über die Epidemie aus Kagawa mitgeteilt, daß, wenn er je nach der Lebensart 4 Klassen A—D unterschied, die Krankheitsfälle in der C-Klasse am häufigsten (48,09%) und in der B-Klasse ziemlich häufig (39,66%) auftraten, so daß die Krankheit den kleinen Mittelstand, dem der größte Teil der Bauern angehört, besonders betraf. Yamada meinte ebenfalls, daß Handarbeiter und überhaupt Angehörige der unteren Klassen häufiger erkrankten. Doch ist keine Klasse und kein Stand von der Krankheit ausgeschlossen.

Bei sporadisch auftretenden Erkrankungsfällen liegen die Verhältnisse in bezug auf die Beschäftigung ähnlich wie bei den epidemisch auftretenden wie wir es in Okayama und Fukuoka sahen.

g) Veranlassende Momente der Encephalitis B.

Die wirkliche Ursache dieses Typus der Encephalitis ist noch nicht bekannt, doch werden von uns folgende zwei Momente als für den Krankheitsausbruch mitverantwortlich betrachtet: Einmal die klimatischen Verhältnisse, also Hitze und Trockenheit des Sommers, gewissermaßen als äußere Komponente, als innere Komponente körperliche und geistige Überanstrengungen.

Wie berichtet, war während der großen Epidemie im Jahre 1924 der Sommer besonders heiß und trocken. Viele Bauern mußten in praller Sonnenglut übermäßig arbeiten, um die ganz ausgetrockneten Reisfelder zu bewässern. Unter den Erkrankungsfällen finden wir viele solcher Arbeiter. Einfacher Hitzschlag hat allein die Erkrankung auslösen können. So z. B. erkrankte ein von uns behandelter Patient anschließend an mehrtägiges Angeln in starker Sonnenglut. Nach lang dauerndem Schwimmen, langer Reise, langem Spazierengehen in der Sommerhitze konnten wir ebenfalls das Auftreten der Krankheit beobachten. Von psychischen Momenten müssen Schlaflosigkeit, Kummer und Sorge, Überanstrengungen usw. besonders hervorgehoben werden. Jede dieser Ursachen kann für den Ausbruch der Krankheit von Bedeutung sein und wir haben Fälle gehabt, bei denen irgendeine dieser Ursachen eine Rolle spielte. Als disponierende Momente müssen noch hohes Alter und solche Erscheinungen, wie Arteriosklerose, Hirnblutung, Schrumpfniere usw. hervorgehoben werden. Wie schon gesagt, sind bei solchen senilen Kranken die Erscheinungen stürmischer und schwere Veränderungen, wie Erweichungen oder Höhlenbildungen im Hirn viel häufiger zu beobachten, was man auf eine Zirkulationsstörung infolge Arteriosklerose des Hirns zurückführen kann. Ob es eine besondere Konstitution gibt, die für diese Krankheit disponiert, ist noch fraglich. Tadara und T. Uchiyama richteten ihre Aufmerksamkeit auf den Habitus lymphaticus, ohne dafür jedoch exakte Beweise zu erbringen. Kuroda und seine Mitarbeiter haben im Anschluß an die Entbindung die Krankheit auftreten sehen.

III. Ätiologie.

1. Encephalitis epidemica A.

Seit den Veröffentlichungen von Tanaka im Jahre 1919 gibt es in Japan noch keine grundsätzlichen Untersuchungen über die Ätiologie der Encephalitis A, während über die Ätiologie der Encephalitis B viele Untersuchungen existieren. Irizawa und Yano bekamen ein negatives Resultat, als sie die Hirnemulsion von einem im Winter 1919/1920 an Encephalitis A verstorbenen Kranken in Subduralraum und Bauchhöhle von Affen und Kaninchen, in die Bauchhöhle von Meerschweinchen oder unter die Haut von Mäusen injizierten; dagegen fanden sie im Blut einer Encephalitisleiche und in der Cerebrospinalflüssigkeit, die auf Noguchischen Nährböden kultiviert war, in der Hälfte der Fälle grampositive Diplokokken. Wada teilte mit, daß er in der Cerebrospinalflüssigkeit bei zwei Fällen unregelmäßig geformte Diplo-Streptokokken

nachweisen konnte. Außerdem hat Yokata 5 Fälle — wir hielten sie für die A-Form der Encephalitis — tierexperimentell untersucht und auch ein negatives Resultat erhalten. Die Cerebrospinalflüssigkeit blieb keimfrei; die Affen und Kaninchen, denen das Untersuchungsmaterial wie Liquor und Blut unter die Haut und intravenös injiziert worden war, blieben immer normal. Bei der großen Zahl sonstiger Encephalitis A-Fälle, die die Literatur angibt, waren Liquor und Blut fast nie infektiös. Takaki bestätigte das filtrierbare Virus als Erreger der Encephalitis B und teilte uns mit, daß er auch bei der Encephalitis A ein filtrierbares, biologisch aber von jenem verschiedenes Virus nachweisen konnte.

2. Encephalitis epidemica B.

Da diese Form früher als Meningitis cerebrospinalis epidemica bekannt war, so richtete sich die Untersuchung bei früheren Epidemie hauptsächlich auf Meningokokken, wenn auch die Resultate, wie erwähnt, fast immer negativ waren. In vereinzelten Fällen wurden aber Weichselbaumsche Meningokokken und sonstige Diplokokkenarten im Liquor nachgewiesen. Bei solchen Fällen, bei denen diese Kokken gefunden wurden, konnte man selbstverständlich daran denken, daß während einer Epidemie, durch Encephalitis B verursacht, auch vereinzelte Fälle von Meningitis auftreten können. Ferner konnte man hier eine Mischinfektion vermuten mit Meningokokken bei Encephalitis B, da bei dieser Encephalitis eine Mischinfektion mit verschiedenen Bakterienarten relativ leicht möglich zu sein scheint, worauf wir später noch zurückkommen werden.

Sonstige Diplokokkenarten wurden schon früher ziemlich häufig gefunden. So hat z. B. Takano bei der Epidemie von 1912 in Okayama im Liquor eines Falles eine Art von Diplokokken, die schwach grampositiv und den Meningokokken ähnlich waren, nachgewiesen.

Tsuda und Ohmori haben in meiner Klinik zu Okayama auch eine Art von Diplokokken im Liquor und Blut bei Fällen in den Jahren 1922 und 1923 gefunden. Die Kokken waren ziemlich groß, grampositiv und lagen in Semmelform je 2 dicht nebeneinander. Sie wurden bei 6 von 12 untersuchten Fällen gefunden und hatten eine viel größere immunbiologische Affinität zu den Seren der betreffenden Kranken als die echten Meningokokken. Auch solche Diplokokken, die dem Diplococcus crassus sehr ähnlich waren, wurden schon früher bei einer als eine Art von Meningitis beschriebenen Krankheit von Kanno, Arai u. a. in Liquor und Blut nachgewiesen. Ob es sich bei diesen Krankheitsfällen wirklich um die Encephalitis B handelt, können wir nicht genau sagen; die Identität mit der Encephalitis B bei einem Teil der Krankheitsfälle ist jedoch annehmbar.

Die Untersuchungen über die Ätiologie dieser Encephalitis wurden erst seit der großen Epidemie im Jahre 1924 von vielen Seiten gründlich vorgenommen und dadurch wuchs die Literatur über dieses Gebiet in wenigen Jahren. Hier möchten wir nun unter den folgenden 3 Titeln die Ergebnisse zusammenfassen.

a) Die Spirochäten als Erreger der Encephalitis B.

Im September 1924 haben K. Aoki, Kondo und Tazawa aus Sendai zuerst mitgeteilt, daß sie bei der Encephalitis B in Liquor, Hirn und Rückenmark stets, im Blut und in den inneren Organen zuweilen bei Dunkelfeldbeleuchtung mikroskopisch, aber auch tierexperimentell Spirochäten nachweisen konnten. Wenn sie auch die Spirochäten als Erreger dieser Krankheit betrachten wollten, so fand dies doch keine allgemeine Anerkennung. Kurz darauf erschien eine Arbeit von Wago und Suga. Diese Autoren konnten auch in Liquor, Blut und Harn ohne Ausnahme mikroskopisch Spirochäten nachweisen. Die mit Krankenmaterial geimpften Meerschweinchen erkrankten mit Fieber und Nervensymptomen und wiesen im Blut auch Spirochäten auf. Nach solchen Befunden nahmen sie fest überzeugt die Spirochäten als Erreger an. Nach K. Aoki, Wago und ihren Mitarbeitern sind die Spirochäten durch die gewöhnlichen Färbemethoden nicht gut sichtbar, 5—30 Mikren lang und zeigen 2—5 unregelmäßige Windungen; die Eigenbewegung ist nicht lebhaft, beide Enden sind stumpf.

Auch noch andere Forscher haben bei dieser Epidemie Spirochäten im Untersuchungsmaterial gefunden. Yamada, Nakamura und Gejo haben eine der Spirochaeta icterohaemorrhagica Inada morphologisch sehr ähnliche Spirochäte im Liquor und dem Hirnparenchym gefunden und sie kultiviert. Nach ihnen gelang sogar der Impfversuch beim Meerschweinchen und Kaninchenhoden, doch hielten sie diesen Mikroorganismus nicht für den Erreger der Encephalitis B und berichteten darüber in der Hokuitsu Gesellschaft für Medizin im November 1924: „Wenn auch die Theorie, die Spirochäten als Erreger der Encephalitis bei der Epidemie von 1924 annimmt, von mancher Seite diskutiert wurde, so ist der schlüssige Beweis dafür bisher noch nicht erbracht worden." Chuin und seine Mitarbeiter konstatierten spirochätenähnliche Gebilde in Hirnparenchym, Liquor und in dem entzündeten Lungenparenchym bei der Obduktion einiger Fälle, konnten aber, da die typische Spirochätenform und Bewegung fehlte, nicht ohne weiteres auf eine Spirochäte schließen, obwohl sie auch derartige Gebilde in als Kontrollmaterial untersuchtem menschlichen Liquor und Hirnparenchym nicht, dagegen reichlich im Hirn der mit dem Versuchsmaterial geimpften Tiere nachweisen konnten.

In dieser Zeit, wo die Spirochätenfrage stark diskutiert wurde, führte Kaneko in Okayama zusammen mit Tagawa und Tsuda eine genauere Untersuchung über die Spirochäte durch und konnte im gesamten Untersuchungsmaterial der Kranken und erkrankten Tiere überhaupt keine Spirochäten oder ähnliche Gebilde nachweisen, wenn wir von unbeweglichen, fadenförmigen, zuweilen etwas gekrümmten, von uns als Fibrillen oder Fibrillenfäden gedeuteten Gebilden absehen.

Kimura und Ishii, die in Kagawa bei der Epidemie mit noch vielen anderen Kollegen sich der Untersuchung der Encephalitis widmeten, sprachen sich betreffs der Ätiologie dieser Krankheit gegen die Spirochätentheorie von K. Aoki aus. Sie schlossen hauptsächlich auf Grund mikroskopischer Dunkelfelduntersuchungen, daß es sich bei den von K. Aoki als Erreger der Encephalitis betrachteten Spirochäten weder um den Erreger noch überhaupt

um einen Mikroorganismus handelte. Nach ihnen sollten die in Frage kommenden Gebilde mit den schon früher durch europäische Forscher im Blute nachgewiesenen und hauptsächlich aus Erythrocyten entstandenen fadenartigen Gebilden identisch sein. Kurz vor dieser Veröffentlichung von Kimura und Ishii war Kuwano aus der Inadaschen Klinik zu Tokyo nach genauen Untersuchungen zum gleichen Resultat gekommen. Später kamen Chuin und K. Aoki auch zu der Überzeugung, daß es sich bei den in Frage kommenden Gebilden in Wirklichkeit um leblose Produkte der Erythrocyten handelt. Kawamura, der Erforscher der „Tsutsugamushi"-Krankheit in Japan, hatte auch ein solches Gebilde bei den Untersuchungen über die Tsutsugamushi-Krankheit festgestellt, hielt es aber für ein Degenerationsprodukt und nannte es „Pseudospirochäte".

Auf diese Weise wurde die Theorie, die Spirochäten als Erreger der Encephalitis B annahm und kurze Zeit in japanischen Medizinerkreisen lebhaft diskutiert wurde, fallen gelassen.

b) Die im Untersuchungsmaterial gefundenen Bakterien.

Die bei der Encephalitis B sehr häufig zu findenden Bakterien, insbesondere die Diplokokkenarten, scheinen uns bei der Erkrankung nicht ganz bedeutungslos zu sein, wenn sie auch keineswegs den wirklichen Erreger darstellen.

Wie die Diplokokkenarten schon bei früheren Epidemien und sporadischen Erkrankungsfällen, wie erwähnt, sich häufig feststellen ließen, wurden auch bei der Epidemie von 1924 die Diplokokkenarten wieder von vielen Forschern sowohl mikroskopisch wie kulturell nachgewiesen.

Tsuda in Okayama hat bei dieser Epidemie zwei Arten von Diplokokken im infektiösen Material gefunden. Er bezeichnete die beiden Stämme mit „A" und „B". Der Stamm „A" war grampositiv und ähnelte dem im vorigen Jahre von Tsuda und Ohmori gefundenen Kokkus, der in mancher Beziehung dem Diplococcus crassus ähnlich war. Der Stamm „A" wurde häufig in dem Untersuchungsmaterial gefunden, wie aus nachstehender Tabelle ersichtlich ist, während der Stamm „B" nur zweimal aus dem Hirn und Liquor infizierter Affen gezüchtet werden konnte.

Tabelle 12.

Untersuchungsmaterial	Liquor			Blut	Hirnemulsion	Hirnemulsion von erkrankten Tieren
Untersuchungsmethode	mikroskopisch	kulturell		kulturell	kulturell	kulturell
Jahrgang	1924	1922 und 1923	1924	1924	1924	1924
Untersuchungsfälle	39	12	39	5	8	15
Positive Fälle Diplokokken „A"	10	6	4	1	8	4
In Prozenten ausgedrückt .	26	50	10	20	100	27

Nach Tsuda zeigt die Diplokokkenart „A" bei allen Stämmen fast gleiche Beschaffenheit; sie besteht aus zwei dicht nebeneinander liegenden semmelförmigen Halbkügelchen und ist ziemlich groß, den Meningokokken von Jaeger oder dem Diplococcus crassus ähnlich. Die Kokken färben sich gut mit Anilinfarbstoffen und sind wie gesagt grampositiv, nur bei Kulturen vorgeschrittener Generation und in alten Nährböden färben sie sich nach Gram schlecht oder gar nicht. Die Kultivierung gelingt bei diesen Kokken in fast allen Nährböden leicht, besonders Bouillon und Traubenzucker-, Blut- oder Ascitesagar sind als Nährboden der Kokken zweckmäßig.

Auf der Agarplatte bilden die Kokken mohnkorngroße oder etwas kleinere, stark ausgebuchtete, grauweißliche, ganz durchsichtige Kolonien, die durch Verschmelzung einen dicken, aber feuchtglänzenden Belag bilden. Die Resultate der Gärungsprobe der verschiedenen Zuckerarten mit Lingelsheimschen Nährböden sind folgende:

Tabelle 13.

Kokkenstamm	Zuckerarten							
	Dextrose	Maltose	Galaktose	Laevulose	Saccharose	Lactose	Mannit	Inulin
Stamm „A"	+	+	+	+	+	+	+	−
Stamm „B"	−	−	−	+	+	−	−	+

Die Widerstandsfähigkeit der Kokken ist ziemlich groß. Eine Schrägagarkultur ist 2 Monate lang haltbar, auch bei absoluter Trockenheit des Nährbodens ist Übertragung auf andere Nährböden noch möglich. Die Hitzeresistenz ist wie folgt:

Tabelle 14.

Temperatur	Zeitdauer der Hitzeeinwirkung						
	5′	10′	20′	30′	40′	50′	60′
55° C	+	+	+	+	+	+	+
60° C	+	+	−	−	−	−	−
65° C	+	−	−	−	−	−	−

Also bei 55° C ist die Bouillonkultur der Kokken nach einer Stunde noch lebensfähig, während sie bei 60° C schon nach 20 und bei 65° C nach 10 Minuten nicht mehr auf andere Nährböden übertragbar ist.

Die Widerstandsfähigkeit der Kokken gegen Kälte ist ziemlich groß, im Eisschrank kann eine Agarkultur über einen Monat ihre Übertragbarkeit erhalten. Der Widerstand gegen verschiedene Chemikalien ist dagegen gering, wie nachstehende Tabelle ersehen läßt.

Tabelle 15.

Zeitdauer	Art und Konzentration der Chemikalien						
	Lysol 1%	Lysol 3%	Carbolsäure 1%	Carbolsäure 3%	Sublimat 1‰	Formalin 10%	Alkohol 70%
1′	++	—	++	—	—	—	—
3′	++	—	++	—	—	—	—
5′	+	—	+	—	—	—	—
10′	+	—	+	—	—	—	—
15′	—	—	—	—	—	—	—
20′	—	—	—	—	—	—	—
30′	—	—	—	—	—	—	—

Hier wurde die Übertragbarkeit der Kokken in neue Kulturmedien nach verschiedener Zeitdauer geprüft, nachdem eine Platinöse der Agarkultur in 1,0 ccm verschiedener Lösungen von verschiedenen Chemikalien gebracht worden war.

Der Stamm „B" der Diplokokken wurde nur, wie gesagt, zweimal von Tsuda im Versuchstiere nachgewiesen, trotzdem ist seine Virulenz sehr stark und ruft am Tiere starke meningitische Erscheinungen hervor. Diese Art der Diplokokken besteht aus je zwei lanzettförmigen, an den entgegengesetzten Enden zugespitzten Kügelchen, deren Diameter 0,5—1,0 Mikron beträgt und ihre Lagerung ist oft kettenförmig angeordnet. Sie haben keine Eigenbewegung, Geißeln und Sporen scheinen ihnen zu fehlen, aber die Kapselfärbung fällt bei ihnen manchmal positiv aus. Sie färbt sich mit Anilinfarbstoffen ziemlich gut, Gramfärbung ist immer positiv, wenn sie auch bei älteren Kulturen oder vorgeschrittenen Generationen negativ ausfallen kann. Sie kann auch in fast allen flüssigen und festen Nährböden kultiviert werden, wie die andere Diplokokkenart; zwar ist im Gegensatz zur letzteren ihr Wachstum sehr schwach, kann aber durch Zusatz von Traubenzucker, Blut, Körperflüssigkeit usw. zu den Nährböden wesentlich gefördert werden. Die Kolonien dieser Kokkenart auf der Agarplatte sind klein, feucht, dünn, kugelig, etwas grauweißlich, aber halbdurchsichtig. Sie gleichen kleinen Tautröpfchen. Zuweilen ist Dellenbildung im Zentrum der Kolonie sichtbar. Auf dem Blutagar, wo das Wachstum dieser Kokkenart sehr üppig ist, ist eine Hämolyse um die Kolonien sichtbar. Das Resultat der Gärprobe ist bei dieser Kokkenart von dem der „A"-Kokken etwas verschieden, wie Tabelle 13 schon zeigt. Also ist bei den „B"-Kokken die Vergärung von Zucker viel geringer.

Die Widerstandsfähigkeit dieser Kokkenart gegen äußeren Einfluß ist sehr gering. Der frisch isolierte Stamm war selbst bei optimalen Nährböden und Bruttemperatur nach 72 Stunden nicht mehr lebensfähig, erst nach wiederholter Passage über künstliche Nährböden scheint die Resistenz sich zu erhöhen.

Gegen Wärme ist der Stamm „B" weniger widerstandsfähiger als der Stamm „A". Nach 30′ bei 50° C, 10′ bei 55° C und auch nach 5′ bei 60° C ist der Stamm „B" nicht mehr züchtungsfähig.

Im Eisschrank blieb die 24stündige Blutagarkultur der Kokken genau eine Woche lang lebensfähig, aber nicht länger. Auch gegen Chemikalien ist diese Kokkenart sehr wenig widerstandsfähig, bei Versuchen mit Chemikalien der gleichen Art und Konzentration wie bei den „A"-Kokken (vgl. Tabelle 15) waren die „B"-Kokken nur in 1%iger Lysollösung 1 Minute und in 1%iger Carbolsäurelösung bis 3 Minuten lebensfähig.

Tsuda hat dann mit diesen zwei Arten von Diplokokken umfangreiche Immunisierungsversuche durchgeführt. Die Ergebnisse der Agglutinationsprobe der Kokken mit dem Kranken- und Rekonvaleszentenserum der Encephalitis B waren folgende:

Tabelle 16.

Name der Krankensera	Erkrankungstag	Kokkenarten	Verdünnungstiter des Seren								Kontrolle
			10	20	40	80	160	320	640	1280	
Aoki	24.	A	++	+	+	−	−	−	−	−	−
		B	++	++	+	+	+	−	−	−	
Midzukoshi ...	13.	A	##	++	++	+	+	−	−	−	−
		B	++	+	+	+	−	−	−		
Hirota	23.	A	##	++	++	+	+	−	−	−	−
		B	++	++	+	+	+	+	−	−	
Yamada	4.	A	##	++	+	+	+	−	−	−	−
		B	++	++	++	+	+	−	−	−	
Sato	29.	A	+	+	+	+	−	−	−	−	−
		B	++	+	+	+	−	−	−	−	
Ginba	6.	A	++	++	+	+	−	−	−	−	−
		B	++	+	+	+	+	−	−	−	
Watanabe	10.	A	++	++	+	+	+	+	−	−	−
		B	+	+	−	−	−	−	−	−	
Nishimoto ...	9.	A	++	++	+	+	+	+	−	−	−
		B	++	+	+	+	+	−	−	−	
Ishiyama	5.	A	++	++	++	+	+	+	−	−	−
		B	++	++	+	+	+	−	−	−	
Juchi	10.	A	++	+	+	+	−	−	−	−	−
		B	+	+	−	−	−	−	−	−	
Kodera	7.	A	++	+	+	+	−	−	−	−	−
Orisaka	16.	A	++	++	+	+	−	−	−	−	−
Inoue	21.	B	+	+	+	+	−	−	−	−	−
Kuwaki	5.	B	++	++	+	+	+	+	−	−	−
Ito	10.	B	++	++	+	+	+	−	−	−	−
Gesunden-		A	+	−	−	−	−	−	−	−	−
serum A		B	++	++	++	+	+	−	−	−	
B		A	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		B	+	+	+	+	−	−	−	−	
C		A	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		B	++	+	+	+	+	−	−	−	
D		A	+	±	−	−	−	−	−	−	−
		B	++	++	++	++	+	+	−	−	
E		A	+	−	+	+	−	−	−	−	−
		B	++	++	+	+	−	−	−	−	

Nach diesen Resultaten scheint der „A"-Kokkenstamm bei dieser Encephalitisform mehr Bedeutung zu haben, als der „B"-Stamm, der zum normalen Serum eine ebenso große Affinität wie zum Krankenserum zeigte, während der Stamm „A" gegen normales Serum fast gar keine Reaktion zeigte, wenn auch der Agglutinationstiter mit dem Krankenserum nicht besonders höher als bei dem Stamm „B" war.

Die Resultate der Komplementbindungsreaktion der „A"- und „B"-Kokkenarten (als Antigen wird Wasserextrakt der Kokken gebraucht) mit Krankenseren waren folgende:

Tabelle 17.

Krankenname (Sera)	Erkrankungstag	Stammarten	Serummenge					
			0,10	0,05	0,025	0,01	0,005	0,0025
Aoki	24.	A	++	+	−	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Midzukoshi	13.	A	++		+	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Hirota	23.	A	++	+	+	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Inoue	21.	A	++	+	±	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Yamada	4.	A	++	+	+	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Sato	29.	A	++	++	+	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Ginba	6.	A	++	+	−	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Kuwaki	5.	A	++	+	+	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Orisaka	16.	A	++	+	+	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Watanabe	10.	A	+	+	+	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Juchi	10.	A	++	+	−	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Nishimoto	9.	A	++	+	−	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−
Gesunde	−	A	−	−	−	−	−	−
		B	−	−	−	−	−	−

Nach dem Ergebnis der Komplementbindung ist der Stamm „A" bei der Encephalitis B wieder bedeutungsvoller als der Stamm „B". Nach Tsuda konnten die beiden Diplokokkenstämme beim Kaninchen genügend Immunkörper im Sinne von Agglutininen und komplementbindenden Stoffen erzeugen.

Die Virulenz der Kokken ist nach Tsuda, wie gesagt, beim „B"-Stamm viel größer als beim „A"-Stamm. Maus, Meerschweinchen, Kaninchen und Affe erkrankten nach Injektion kokkenhaltiger physiologischer Kochsalzlösung in die Bauchhöhle, in den Subduralraum, in die Augenkammer und in die Nervenscheide; und nach 3—33 Tagen gingen die Tiere dann zugrunde. Die Krankheitserscheinungen der Kaninchen und Affen traten beim Stamm „A" schleichend auf, Temperatursteigerung war gering, wenn sie überhaupt vorkam; die Versuchstiere gingen meist allmählich unter zunehmender Schwäche und Marasmus zugrunde, ohne bedeutende Erscheinungen von seiten des Nervensystems, wie Benommenheit, Lähmungen, Krämpfe usw. zu zeigen. Dagegen waren die Krankheitserscheinungen beim Stamm „B" noch viel stürmischer; die Kaninchen bzw. Affen erkrankten meist innerhalb 24 Stunden nach der Impfung, selten früher, ganz plötzlich mit hohem Fieber, manchmal über 42° C. Unruhe, Entkräftung, Benommenheit, Lähmungen und Krämpfe an Extremitäten wurden im Verlaufe der Krankheit beobachtet, der beim Stamm „B" wesentlich kürzer war. Diese beiden Kokkenarten scheinen nach Tsuda und Kurose eine ziemlich starke Affinität zum zentralen Nervensystem zu haben. Einerseits hat Tsuda im Hirn der Versuchstiere fast immer reichlich Bakterien nachweisen können,

von Art und Weise der Versuche unabhängig, andererseits konnte Kurose anatomisch im Hirn und Rückenmark der Versuchstiere Hyperämie, Blutungen und zellige Infiltration der Meningen und auch Hyperämie, kleine Extravasate und Neuronophagie des Hirnparenchmys konstatierten. Selten traten dabei perivasculäre Zellinfiltration und Gliawucherung ziemlich ausgeprägt in Erscheinung. Bei subduraler Impfung mit den Kokkenarten wurden nach Kurose sogar starke Nekrose und Infiltration polynucleärer Leukocyten nicht nur um die Injektionsstelle herum, sondern auch in den entfernten Stellen des Hirns beobachtet.

Diplokokkenarten wurden bei der Epidemie 1924 nicht nur in unserer Klinik, sondern auch von anderen Forschern gefunden und isoliert.

Diese Forscher, insbesondere Ishii von der Kyoto-Universität hat bei 9 von 28 Fällen aus dem Krankenmaterial auch eine Art von grampositiven Diplokokken isolieren können. Die von Ishii isolierten Stämme zeigten im ganzen ein und dieselbe Beschaffenheit, waren morphologisch und biologisch dem von Tsuda gefundenen „A"-Stamm ziemlich ähnlich, so daß Ishii sie auch mit Diplococcus crassus vergleichen wollte. Da aber seine Kokkenarten Traubenzucker stark vergärten, stellte er sie außerhalb der schon bekannten grampositiven Diplokokken. Die Agglutinationsprobe, die er mit den betreffenden Bakterien und mit Rekonvaleszentenserum der Encephalitis B ausführte, wies mehr darauf hin, daß diese Kokkenart keinen ganz harmlosen zufälligen Schmarotzer bei der Encephalitis B darstellt. Ishiis Kokkenart war für Versuchstiere auch ziemlich stark pathogen und rief beim Kaninchen verschiedene Krankheitserscheinungen, wie Temperatursteigerung, Verweigerung der Nahrung, Abnahme des Körpergewichtes und Reaktionsträgheit gegen äußere Reize usw. hervor. Anatomisch waren schon makroskopisch sichtbare Blutungen in Meningen und Hirn auffallend.

Harada teilte mit, er habe in der Großhirnrinde bei drei Sektionsfällen der Encephalitis B auch eine grampositive Diplokokkenart gefunden, die beim Kaninchen ebenfalls encephalitisähnliche Krankheitserscheinungen hervorrief.

Chuin und seine Mitarbeiter fanden auch bei diesem Krankheitstyp Diplokokken. Komatsu und Yamazaki fanden kurze Stäbchenbakterien in Hirn und Liquor bei der Encephalitis B; sogar 11 Arten von Bakterien wurden von Ito, Tsuchiya und Chujo aus dem Encephalitismaterial (B) isoliert.

Schließlich kommt eine von Y. Aoki in unserer Klinik bei sporadischen Erkrankungsfällen gefundene Bakterienart in Betracht. Diese Bakterienart wurde von ihm 7mal in der Hirnsubstanz durch den verimpften Liquor schwer erkrankter Kaninchen kulturell nachgewiesen.

Diese Bakterien sind sehr kurze Stäbchen, ihre Länge betrug 0,8—1,3 Mikron, die Breite 0,6—0,8; sie waren den Pfeifferschen Influenzabacillen sehr ähnlich und mit Anilinfarbstoffen gut färbbar. Beide Enden waren stumpf, ein Ende trat wegen seiner besonders intensiven Färbbarkeit deutlich hervor, während das andere Ende weniger intensiv färbbar war. Bei Kultivierung auf Eigelbnährböden kamen verschiedene Umformungen dieser Bakterienart zustande, wie Vergrößerung, Konfluierung, Fadenbildung usw. Die Stäbchenbakterien waren gramnegativ und nach Ziehl und Gabett etwas bläulich färbbar. Membran- und Sporenbildung schienen zu fehlen; sie hatten keine Eigenbewegung; Geißelfärbung nach Löffler gelang bei ihnen ebenfalls nicht. Wie die Influenzabacillen wurde dieses Stäbchen am besten auf Blutagar

kultiviert. Zusatz von Serum oder Körperflüssigkeit zum Nährboden schien günstiger für das Wachstum der Bakterien zu sein. Die flüssigen Nährböden, Bouillon und Peptonwasser waren dagegen zum Kultivieren dieser Bakterien schon ohne Zusatz von Blut und Körperflüssigkeit ziemlich geeignet. Zusatz von 1 ccm Rindergalle auf 10,0 ccm 48stündiger Bouillonkultur rief keine Veränderung des Verhaltens der Kulturen bei 37° C hervor. Die Bakterien blieben 3 Stunden danach noch lebend.

Da diese Bakterienart nur auf den bluthaltigen Nährböden gut gedeihen konnte, so untersuchte Y. Aoki, welche Bestandteile des Blutes zum Wachstum der Bakterien nötig wären. Alleiniges Erhitzen des Blutagars auf 100° C rief keine Störung in ihrem Wachstum hervor, wenn dabei der Nährboden auch seine äußere Beschaffenheit änderte. Von Serum, Plasma und Blutkörperchen schien der Zusatz von Blutkörperchen das Wachstum der Bakterien am meisten zu begünstigen. Auflösung der Blutkörperchen übte auf diese Eigenschaft der Blutkörperchen keinen Einfluß aus, so daß das Hämoglobin selbst der wichtigste Bestandteil des Blutes zu diesem Zwecke zu sein scheint. Die für das Wachstum der Bakterien optimale Reaktion des Nährbodens war p_H 7,4. Sie konnten auch jedoch in Nährböden mit p_H 6,6 und 8,0 gut gedeihen. Die optimale Temperatur zur Kultivierung dieser Bakterien war 37° C, bei Zimmertemperatur blieben sie noch länger lebensfähig als bei Bruttemperatur, wobei ihr Wachstum jedoch wesentlich langsamer war. Die Resultate der Gärprobe der verschiedenen Zuckerarten mit Lingelsheimschen Nährböden waren bei diesen Bakterien und bei verschiedenen Stämmen von Pfeifferschen Bacillen folgende:

Tabelle 18.

Bakterienstamm	Zuckerarten													
	Arabinose	Xylose	Rhamnose	Glucose	Laevulose	Mannose	Galaktose	Saccharose	Laktose	Maltose	Stärke	Dextrin	Glycerin	Mannit	Inulin
Ogata ...	−	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−
Mazuzoi .	−	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−
Ishikawa	−	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−
Seki.....	−	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−
Shibata..	−	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−
Nakano..	−	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−
Yamada .	−	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−
Pfeiffersche Bacillen nach Nomura A	−		−	+	−		−	−	+	+	+	+		−	+
B	−		−	+	−		+	−	+	+	+	+		−	+
C	−		−	+	−		+	−	+	+	+	−		−	+
D	−		−	+	−		−	−	+	+	+	−		−	+
E	−		−	+	−		+	−	+	−	+	−		−	+
F	−		−	+	−		−	−	−	+	+	+		−	+
G	−		−	+	−		−	−	+	−	+	+		−	+
H	−		−	+	−		−	−	+	+	+	+		+	+

In bezug auf die zuckerlösende Wirkung waren diese Bakterien von sonst verwandten Stämmen von Pfeifferschen Influenzabacillen etwas unterschiedlich.

Die Widerstandsfähigkeit des Aokischen Bacteriums gegen Trockenheit war relativ schwach, bei 6stündigem Trocknenlassen bei Bruttemperatur war

es schon unfähig zu weiterem Wachstum. Gegen Kälte war es immerhin ziemlich widerstandsfähig, es konnte nach 2stündigem Stehen bei einer Temperatur von — 21° C in Bouillonkochsalzlösung noch lebensfähig sein. Unter dem Einfluß von Wärme war das Bacterium, in Bouillon gezüchtet, nach einstündigem Erwärmen auf 50° C, nach 30 Minuten langem Erwärmen auf 55° C, nach 5 Minuten langem Erwärmen auf 60° C nicht weiter züchtungsfähig. Wenn direktes Sonnenlicht 10 Minuten lang auf den Blutagarnährboden einwirkte, auf den die keimhaltige Bouillonkochsalzlösung gestrichen war, so trat keine Vermehrung des Bacteriums ein. Dies Bacterium war fakultativ anaerob, konnte ebenso gut in von Luft abgeschlossenen wie in lufthaltigen Nährmedien wachsen. Die Resistenz gegen Chemikalien stellen wir in folgender Tabelle zusammen:

Tabelle 19.

		Chemikalien																		
		Kal. chloric.	Schwefelsäure	Salzsäure	Sublimat	Kollargol	Wasserstoffsuperoxyd	Formalin	Lugolsche Lösung	Antiformin	Alkohol	Lysol	schwefelsaur. Kupfer	Natronlauge	Jodtinktur	Carbolsäure	Borsäure	Argent. nitr.	Kochsalzlösung
Konzentration der Chemikalien		2,0 %	10 %	10 %	0,1 %	1,0 %	20 %	10 %		rein	60 %	1 %	10 %	15 %	10 %	2 %	2 %	1 %	0,85 %
Zeitdauer der Einwirkung auf die Bakterien	1′	+	+	—	—	+	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	+	—	+
	5′	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+
	10′	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+
	15′	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+
	20′	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+
	30′	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+

Dieses Stäbchenbacterium scheint nach Y. Aoki seine Toxine nur innerhalb des Leibes zu enthalten. Da die durch Berkefeld-Kerzen filtrierte Bouillonkultur für Mäuse nicht mehr pathogen war, während einfach durch Hitze abgetötete Bakterienaufschwemmung für Mäuse stark giftig war; in gleicher Weise auch für Meerschweinchen und Kaninchen. Die minimale letale Dosis für die genannten Tiere betrug wie folgt:

Tabelle 20.

	Körpergewicht	Injektionsstelle	Kleinste tödliche Dosis der Bakterien	Zeitdauer bis zum Tode
Maus.....	9—15 g	Bauchhöhle	0,0025	Innerhalb
Meerschweinchen ..	200—400 g	Bauchhöhle	0,005	24 Stunden
Kaninchen	1500—2500 g	Vene	0,025	

Das Kaninchen erkrankte 4—5 Stunden nach der Injektion der Bakterienaufschwemmung in Kochsalzlösung. Die Injektionsstellen waren Subduralraum, vordere Augenkammer, Vene, Bauchhöhle, Haut, Hoden; alle Tiere reagierten unabhängig von der jeweiligen Injektionsstelle mit hohem Fieber und Hyperleukocytose, die aber gerade bei maximaler Temperatursteigerung rasch einem heftigen Leukocytensturz Platz machte. Damit wurden die Tiere matt, gleichgültig und ganz appetitlos und gingen bald unter Lähmungserscheinungen und Krämpfen zugrunde. Der Tod trat meist innerhalb 24 Stunden ein. Anatomisch zeigte das Versuchstier (Aoki, Hatano, Matsumura) wie bei der experimentellen Encephalitis ziemlich deutliche Veränderungen im zentralen Nervensystem. Makroskopisch waren die Meningen und das Hirnparenchym mehr

oder weniger stark hyperämisch; Extravasate wurden schon makroskopisch ab und zu submeningeal beobachtet. Die weichen Meningen und die Oberfläche der Hirnrinde waren zuweilen etwas ödematös und leicht getrübt. Mikroskopisch waren Hyperämie und Blutungen in Meningen und Hirnparenchym, regressive Veränderungen der Nervenzellen, diffuse Wucherung der Gliaelemente, perivasculäre Zellinfiltration der Meningen und auch des Hirns usw. besonders zu beobachten. Die Blutungen waren meist klein, wurden aber in den perivasculären Lymphräumen, im Hirnparenchym stets, etwas selten in den Hirnventrikeln beobachtet. Die Lokalisation der Blutungen war verschieden; Großhirnrinde, Zwischenhirn, besonders Thalamus opticus, Corpus striatum, Pons, Kleinhirn, sogar Rückenmark waren häufig befallen. Zellinfiltration war nicht ausgeprägt und nur in Meningen gelegentlich auffallend ausgebreitet und dicht anzutreffen. Unter den infiltrierten Zellbestandteilen fehlte es neben Lymphocyten und histiocytären Elementen auch nicht an polymorphkernigen Leukocyten. Schließlich wurden als regressive Veränderungen der Ganglienzellen Schwellung, Tigrolyse, Vakuolenbildung, Auflösung usw. konstatiert. Pyknotische Kernkonstruktur und Erscheinungen von Neuronophagie der Ganglienzellen wurden auch nicht vermißt. Degenerierte Ganglienzellen wurden fast überall zerstreut, besonders häufig aber in der Hirnrinde, im Sehhügel, in der Brücke, im verlängerten Mark usw. gefunden. Im Corpus striatum, im Kleinhirn und Ammonshorn wurden sie relativ selten angetroffen. Die Gliazellen zeigten nur eine diffuse Wucherung und beteiligten sich an der Neuronophagie der Ganglienzellen, eine deutliche knotige Gliawucherung wurde nur selten beobachtet.

Da obengenannte Veränderungen des zentralen Nervensystems im allgemeinen denen bei menschlicher und experimenteller Encephalitis sehr ähnlich waren, so nahmen Aoki, Matsumura und Hatno an, daß dieses Bacterium nicht ein harmloser Schmarotzer sei, sondern eine gewisse Bedeutung als Erreger einer sekundären oder Mischinfektion für die Exacerbation der Encephalitis epidemica hätte, wenn es sich auch bei diesem Bacterium nicht um den eigentlichen Krankheitserreger handelte.

Die Resultate der immunologischen Untersuchungen stützten noch ihre Behauptung; die Agglutinationsprobe mit einem Stamm dieses Bacteriums und Rekonvaleszentenseren ergaben wie folgt:

Tabelle 21.

	Name der Rekonvaleszenten und Kontrollen	Verdünnungstiter der Seren									
		20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	0,2% NaCl
Rekonvaleszenten	Ishikawa ...	##	##	##	++	+	+	±	−	−	−
	Ogata	++	++	++	++	++	+	+	+	−	−
	Sakai	++	++	++	+	+	+	+	−	−	−
	Tomoeda ...	++	++	++	++	+	+	+	−	−	−
	Sakamoto...	##	##	##	++	++	+	+	−	−	−
Kontrollen	Mino	+	±	−	−	−	−	−	−	−	−
	Aoki	+	±	±	−	−	−	−	−	−	−
	Kawaguchi..	+	±	−	−	−	−	−	−	−	−
	Seki.....	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	Sanni	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

Die Komplementbindungsreaktion fiel auch bei Rekonvaleszentenseren bei stärkeren Konzentrationen positiv aus, während Kontrollsera fast keine positive Reaktion zeigten.

Es scheint also diese von Y. Aoki gefundene Bakterienart für die Entstehung oder Malignität der Encephalitis B auch nicht bedeutungslos zu sein.

c) Ein filtrierbares Virus (?) als Erreger der Encephalitis und die tierexperimentellen Ergebnisse bei diesem Krankheitstyp.

Nach dem heutigen Stand der Kenntnisse der Ätiologie der Encephalitis B in Japan muß man annehmen, daß auch bei diesem Krankheitstyp eine Art von unsichtbarem, filtrierbarem Virus wie bei der Encephalitis epidemica in Europa der Erreger ist, wenn auch die Resultate bisheriger Untersuchungen auf diesem Gebiete noch nicht ganz befriedigen konnten. Wir möchten zunächst auf die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen bei diesem Encephalitistyp etwas näher eingehen.

Die Encephalitis B ist auf das Tier übertragbar; dies haben schon Chuin und seine Mitarbeiter sowie andere Forscher der Kyoto-Universität festgestellt. Aber Uchiyama bekam beim Versuch, die Krankheit auf Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse zu übertragen durch Liquor und Hirnsubstanz Encephalitis B-Kranker ein gänzlich negatives Resultat.

Als Impfmaterial wurde von den Forschern hauptsächlich Cerebrospinalflüssigkeit und Hirnsubstanz Kranker benutzt; auch Blut, Blutserum, Speichel usw. wurden in vereinzelten Fällen zur Injektion genommen. Die Übertragung der Krankheit auf das Tier gelang am häufigsten mit Hirnsubstanz. Tsuda bekam bei subduraler Injektion des Impfmaterials von 18 Erkrankungsfällen folgende Resultate:

Tabelle 22.

Impfmaterial	Versuchszahl	Zahl der positiven Fälle	Prozentsatz der positiven Fälle
Hirnemulsion	7	5	71%
Liquor	11	5	45%
Blut	7	3	42%

Das Blutserum eines Kranken konnte nach Watanabe u. a. ebenfalls die Krankheit auch auf Affen übertragen.

Als Versuchstiere wurden von den meisten Forschern hauptsächlich Affen, Kaninchen und Meerschweinchen, selten Ratten und Mäuse benutzt; dabei wurden Affen und Kaninchen als am besten empfänglich für diesen Krankheitstypus gefunden. Die Kaninchen erkrankten beim Tsudaschen Versuch etwas häufiger als die Affen, wie nachstehende Tabelle zeigt, während nach den Versuchen der Forscher der Kyoto-Universität der Affe empfänglicher als das Kaninchen zu sein schien, denn bei subduraler Injektion des Liquors nach Yamaoka erkrankten Affen in 9 von 10, Kaninchen in 6 von 10 Fällen und bei okularer Injektion Affen in 8 von 10, Kaninchen in 4 von 10 Fällen.

Tabelle 23.

	Art des Impfmaterials	Versuchszahl	Erkrankungszahl	Prozentsatz der Erkrankungszahl
Affe	Menschliches Material	13	3	23%
	Tierisches Material	15	9	60%
Kaninchen . .	Menschliches Material	36	12	33%
	Tierisches Material	85	65	79%

Komatsu und Yamazaki bekamen bei ihrem Übertragungsversuch auf Kaninchen in etwa 10% der Fälle ein positives Resultat, konnten aber beim Versuch mit Affen keine Erkrankung derselben feststellen, trotzdem sie das gleiche Impfmaterial wie beim Kaninchen anwandten. Takaki gebrauchte als Versuchstier nur das Kaninchen und konnte auf 58% von etwa 500 Tieren die Krankheit übertragen. Er bekam von 8 Sektionsfällen der Encephalitis B 6 Stämme eines filtrierbaren Virus durch solche Übertragungsversuche. Viele andere Forscher konnten beim Übertragungsversuch auf das Kaninchen befriedigende Resultate verzeichnen, so gelang Ito die Übertragung in 44% ihrer Fälle; Takeno jedoch fand eine bessere Übertragbarkeit der Krankheit auf das Meerschweinchen als auf Kaninchen und Affen.

Als Injektionsort für das Untersuchungsmaterial wählte man am häufigsten die subduralen Räume des Hirns, das Auge, vordere Augenkammer, Cornea, Bindehaut, Glaskörper usw. Ferner wurde das Impfmaterial in vereinzelten Fällen in die Bauchhöhle subcutan, in die Vene, in die Hoden, in den Nasenrachenraum usw. injiziert. Insbesondere scheint nach Watanabe und Ishii u. a. die subdurale Injektion nach Yamaoka, nach Takaki die Injektion in die Augenkammer und nach Tsuda die intraneurale Injektion in periphere Nerven beim Versuch der Übertragung des Encephalitisvirus vorzügliche Wirkung zu besitzen. Nach Watanabe und seinen Mitarbeitern erkrankten bei subduraler Injektion des Liquors nach Yamaoka Affen in 9 von 10, Kaninchen in 6 von 10 Fällen und bei intracornealer Injektion ein und desselben Materials Affen in 8 von 10, Kaninchen in 4 von 10 Fällen. Chuin und seine Mitarbeiter gebrauchten außerdem als Versuchstier solche Kaninchen, die zum Zwecke der Widerstandsabschwächung splenektomiert oder lange Zeit mit Lanolin gefüttert worden waren. Ob aber auf solche Tiere die Erkrankung leichter übertragbar war als auf andere, konnte Chuin nicht genau angeben.

Als Zeichen positiven Ausfalls des Übertragungsversuches wurden selbstverständlich in erster Linie Krankheitserscheinungen des betreffenden Versuchstieres, die denen der menschlichen Encephalitis sehr ähnlich sind, hervorgehoben. Die Symptomatologie der sog. experimentellen Encephalitis ist also wie folgt:

Die Inkubationszeit, die Zeitdauer bis zum Auftreten der ersten Krankheitserscheinung nach Verimpfung des Krankheitsvirus ist unbestimmt und je nach Art und Weise des Versuchs ziemlich verschieden. Nach Tsuda beträgt sie in den meisten Fällen zwei, drei oder noch mehr Tage. Watanabe und andere Forscher beobachteten beim Affen und Kaninchen ein Erkranken am zweiten bis siebenten Versuchstage; beim Affen war diese Zeitdauer kürzer als beim Kaninchen und bei subduraler Injektion kürzer als bei intraokularer.

Der Krankheitsbeginn wird meist durch Steigerung der Körpertemperatur eingeleitet; ob aber die Erscheinung bei der experimentellen Encephalitis stets vorhanden ist, darüber sind die Meinungen noch geteilt. Während Tsuda und Watanabe u. a. Temperatursteigerung fast konstant beobachteten, legte Takaki darauf kein großes Gewicht. Chuin und seine Mitarbeiter rechneten das Fieber den ersten positiven Krankheitserscheinungen zu. Die Fieberkurve ist meist, wenn überhaupt vorhanden, nicht ganz regelmäßig. Nach Tsuda scheint die Fieberkurve jedoch beim durch filtriertes Material erkrankten Kaninchen oft charakteristisch zu sein. Die Körpertemperatur steigt dabei am 3. oder 5. Tage nach dem Impfversuch ziemlich rasch, erreicht innerhalb eines oder zweier

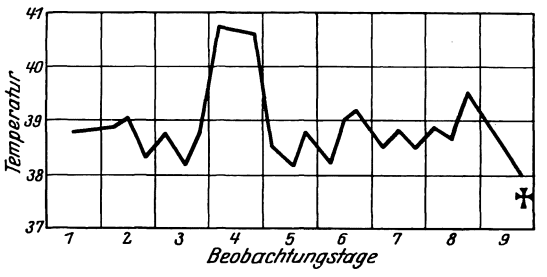


Abb. 4. Temperaturkurve eines Kaninchens, das mit filtriertem Material, Hirnemulsion subdural geimpft wurde. (Tsuda.)

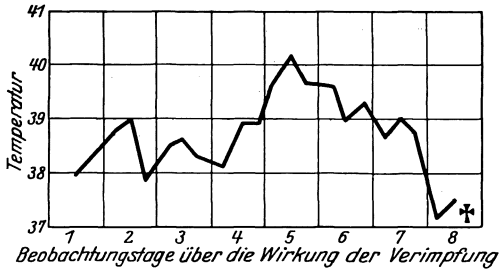


Abb. 5. Temperaturkurve eines Kaninchens, dem filtrierte Hirnemulsion subdural eingeimpft wurde. (Tsuda.)

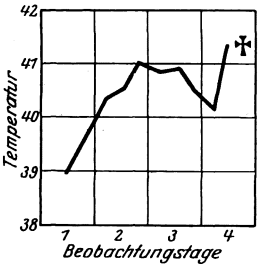


Abb. 6. Temperaturkurve eines Kaninchens, dem Hirnemulsion intraneural injiziert wurde. Übertragung der Diplokokkenart. (Tsuda.)

Tage ihr Maximum über 40° C, und sinkt nach ein paar Tagen allmählich oder ziemlich schroff ab. Bei Übertragung von Diplokokkenarten tritt diese Temperatursteigerung noch früher, meistens schon innerhalb eines Tages nach der Impfung ein, erreicht noch höhere Grade und dauert noch längere Zeit an, um zuletzt ziemlich rasch abzusinken oder in den Agonalzustand überzugehen. Auch Watanabe und seine Mitarbeiter bekamen beim Kaninchen und dem Affen einige Fieberkurven, worin die Körpertemperatur am 4. oder 5. Tage nach Verimpfung filtrierten Materials ganz allmählich anstieg und nach einigen Tagen plötzlich und schnell absank. Wie in den nächsten Abbildungen gezeigt, sind die Fieberkurven von Tsuda

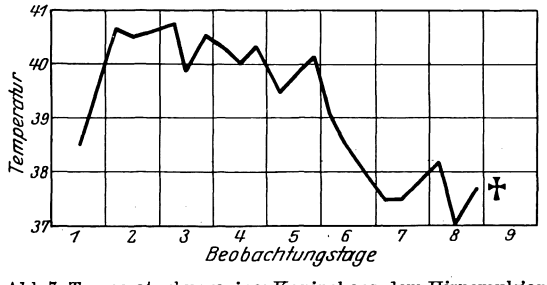


Abb. 7. Temperaturkurve eines Kaninchens, dem Hirnemulsion subdural injiziert wurde. Übertragung der Diplokokkenart. (Tsuda.)

und Watanabe beim durch filtriertes Material erkrankten Versuchstier einander ziemlich ähnlich.

Appetitlosigkeit und Abnahme des Körpergewichtes wurden in fast allen Fällen am Versuchstier beobachtet. Watanabe und seine Mitarbeiter fanden beim Versuchstier eine allmähliche Abmagerung bei relativ gut erhaltenem Appetit. Lethargischer Zustand wurde besonders deutlich beim Affen von

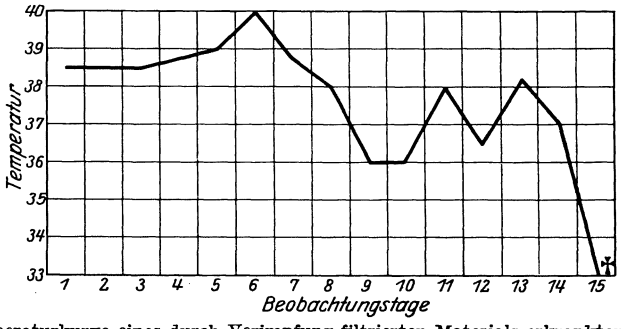


Abb. 8. Temperaturkurve eines durch Verimpfung filtrierten Materials erkrankten Kaninchens. (Watanabe.)

Tsuda u. a. beobachtet. Beim Kaninchen ist er nicht deutlich zu sehen, doch kann nach Watanabe u. a. ein etwas apathischer Zustand zuweilen beobachtet werden. Watanabe und seine Mitarbeiter konnten diese Erscheinungen auch bei Ratten bestätigen. Ab und zu wurde neben Schlafsucht ein Erregungszustand gesehen. Gliederlähmungen kommen bei der experimentellen Encephalitis ziemlich häufig vor. Nach obengenannten Autoren traten

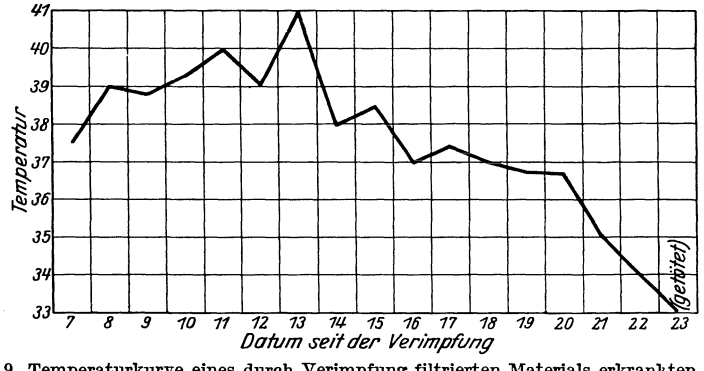


Abb. 9. Temperaturkurve eines durch Verimpfung filtrierten Materials erkrankten Affen. (Watanabe.)

sie beim Meerschweinchen und Kaninchen besonders häufig und deutlich auf, während sie bei Affen nur in wenigen Fällen beobachtet wurden. Lähmungen können alle vier Extremitäten befallen oder nur an einzelnen Gliedern auftreten. Beim Kaninchen haben Tsuda u. a. die Lähmungen besonders häufig an den hinteren Extremitäten, Takaki dagegen an den vorderen gesehen. Die Lähmungen sind entweder komplett oder paretisch. Krämpfe hat Tsuda besonders bei schweren und mit Diplokokken infizierten Fällen beobachtet. Als Augensymptome haben Watanabe u. a. Ptose des Augenlides hauptsächlich

einseitig in ganz vereinzelten Fällen beim Kaninchen und Affen beobachtet. Takaki fand bei der experimentellen Erkrankung des Kaninchens vermehrte Speichelsekretion. Leukocytose besonders der neutrophilen wurde von Tsuda fast konstant in der Fieberzeit festgestellt.

Die Dauer der experimentellen Encephalitis ist nach den Angaben der Literatur ziemlich verschieden, sie beträgt bei den schwersten Fällen bei Affen und Kaninchen von der Impfung bis zum Tode nur 2—3 Tage; es konnten aber auch Fälle mit einer Dauer von 1—2 oder sogar 3 Wochen beobachtet werden. Nach Tsuda ist diese Zeitdauer beim durch Verimpfung menschlichen Materials erkrankten Tiere kürzer als bei der von Tier auf Tier übertragenen Erkrankung und beim Versuch mit filtriertem Material länger als beim Versuch mit nicht filtriertem, sie beträgt beim Versuch mit filtriertem Material durchschnittlich 10—15 Tage. Nach Watanabe scheint die Zeitdauer bei der experimentellen Encephalitis, wenn die Generationen weiter fortgeschritten sind, relativ konstant zu sein, meistens 2—3 Wochen. Tagaki hat für diese von der Impfung bis zum Tode rechnende Zeitdauer bei etwa 500 Kaninchen folgende Ziffer angegeben: 2—3 Wochen in 42%, 1—2 Wochen in 31% und 3—4 Wochen in 10,5% der Fälle.

Die klinischen Erscheinungen sind also nach der Literatur bei der experimentellen Encephalitis wenigstens beim Affen und Kaninchen denen der menschlichen ziemlich ähnlich; aber manche Forscher haben schon die allgemeine Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß verschiedene Erscheinungen bei der experimentellen Encephalitis ganz erheblich von der im menschlichen Organismus von selbst auftretenden Erkrankung abweichen, was durch die große Differenz zwischen dem menschlichen und tierischen Organismus zu erklären versucht wurde. Da aber die Krankheitserscheinungen, die bei der sog. experimentellen Encephalitis gefunden wurden, auch bei anderen experimentellen Erkrankungen der Tiere gefunden werden können, wie Kobayashi, Izawa u. a. gezeigt haben, scheint es uns bei der experimentellen Encephalitis an für sie ganz charakteristischen Merkmalen zu fehlen. Lethargische Zustände oder sonstige sensorische Störungen, denen bei der menschlichen Encephalitis vergleichbar, sind anscheinend bei der experimentellen Encephalitis, nach meiner Beurteilung der Tsudaschen Versuche kaum vorhanden. Ob man diese Unterschiede nur durch die Verschiedenheit des menschlichen und tierischen Organismus erklären kann, ist uns noch zweifelhaft.

Dann hat der pathologisch-anatomische Befund bei der experimentellen Encephalitis größere Bedeutung.

Die wichtigsten Veränderungen des Zentralnervensystems bei der experimentellen Encephalitis sind nach Chuin, R. Mori u. a. Stauungshyperämie und Ödem der weichen Hirnhäute, die aber nicht so deutlich wie bei der menschlichen Erkrankung sind, Hyperämie der Hirnsubstanz, perivasculäre Rundzelleninfiltration des Hirnes und seiner Häute und Degeneration und Neuronophagie der Ganglienzellen. Mori, Kobayashi u. a. fanden bei der experimentellen Encephalitis B im ganzen ähnliche Veränderungen. Bei ihnen waren die Gefäßveränderungen wie Gefäßerweiterung, -füllung und Blutung am ausgeprägtesten, daneben waren Degeneration und Neuronophagie der Ganglienzellen deutlich. Die perivasculäre Zellinfiltration war nicht so deutlich wie bei der menschlichen Encephalitis. Eine Wucherung der Gliazellen und Ependymzellen, jedoch im

Verhältnis zur menschlichen Erkrankung geringen Grades, wurde auch beobachtet. Im Gegensatz zur menschlichen Encephalitis fand man Gefäßwandverkalkung, Kalkablagerung im Gewebe, Lipoidkörnchenzellen- und Amyloidkörperchenbildung bei der experimentellen Encephalitis nicht. Betreffs der Lokalisation des Krankheitsprozesses fanden sie die Veränderungen hauptsächlich in der grauen Substanz und in der weißen Substanz in der Umgebung der zentralen Ganglien besonders in der inneren und äußeren Kapsel. Diese Veränderungen wollten die Forscher als positiven Grund zur experimentellen Übertragung der Krankheit auf das Tier verwerten. Kurose hat in meiner Klinik in Okayama eine pathologisch-anatomische Untersuchung über das Tsudasche Material angestellt und kam auch zu dem Schluß, daß die Veränderungen des Gehirns und des Rückenmarks bei den Versuchstieren, Affen und Kaninchen, von den Veränderungen bei der menschlichen Erkrankung verschieden sind im Sinne spärlichen Auftretens der Gliareaktion (besonders knotiger Wucherung), der perivasculären Infiltration und der degenerativen Veränderung der Nervensubstanz. Die bei der menschlichen Erkrankung gefundenen Erweichungsherde konnte er bei der tierischen Krankheit nicht konstatieren. Die beim Versuch mit filtriertem Material erzeugten Veränderungen im Gehirn und Rückenmark waren nach Kurose leichter als die beim Versuch mit nicht filtriertem Material erzeugten. Die Reizerscheinungen an den Meningen, die bei Übertragung der von Tsuda gefundenen Diplokokken deutlich aufzutreten pflegen, waren beim Versuch mit filtriertem Material sehr gering. Diese Tatsache führte Kurose zu der Annahme, die Veränderungen bei menschlicher Encephalitis könnten, wo ab und zu ziemliche deutliche meningitische Reizerscheinungen auftreten, unter Umständen durch die Mischinfektion mit solchen Mikroorganismen veranlaßt werden. Außerdem wurden Erweichungen (Komatsu und Yamazaki), hochgradige Vakuolenbildung der Ganglienzellen und Degeneration der Gliazellen (Nishibe) des Gehirns auch bei der experimentellen Encephalitis gefunden. Nach Nishibe ist die Lieblingsstelle der Veränderungen die graue Substanz, besonders der Sehhügel und das Mittelhirn. Da er bei gesunden Kaninchen ganz zufällig solche Veränderungen, wie sie bei der experimentellen Encephalitis oft gefunden werden, antraf, nämlich meningeale sowie perivasculäre Zellinfiltration, Gliawucherungen usw., dagegen keine hochgradigen Degenerationen der Ganglien- und Gliazellen, Hyperämie und Hämorrhagie sah, wollte er als charakteristische Veränderungen bei der experimentellen Encephalitis nur die letztgenannten Veränderungen anerkannt wissen. Takeno kam unter der Leitung von Hayashi zu anderen Ergebnissen: Die pathologisch-anatomischen Veränderungen beim Versuchstier zeigen von der menschlichen Erkrankung ziemlich deutliche Abweichungen. Die Gliareaktionen, besonders knotige Wucherung dieser Zellen, wurden von ihm gar nicht gefunden. Auch die Vorzugsstelle der pathologischen Veränderungen war kaum betroffen, nur einfache diffuse Zellinfiltrationen und Veränderungen an den Ganglienzellen mit einer Wucherung der Begleitzellen wurden beobachtet. Beim Kontrolltier fand er solche Veränderungen nicht.

Schließlich möchten wir noch einige experimentelle Untersuchungen bei sporadischen Fällen von Encephalitis B erwähnen, die der eine von uns, Aoki, mit Hatano und Matsumura im Jahre 1926 und 1927 angestellt hat. Als

Versuchstiere wurden hauptsächlich Kaninchen benutzt, und die Cerebrospinalflüssigkeit, die bei 33 Fällen im Fieberstadium entnommen wurde, wurde in die vorderen Augenkammer, in die Sehnervenscheide, in den Subduralraum des Schädels und in die Nervenscheide des N. ischiadicus injiziert.

Wenn auch diese Forscher bei den Versuchen im Jahre 1926 durch den Liquor von 7 Encephalitiskranken von im ganzen 15 Fällen die Versuchstiere erkranken sahen, so konnten sie doch aus Hirnsubstanz der erkrankten Tiere in allen 7 Fällen Kulturen von Stäbchenbakterien züchten, worüber wir schon Näheres gesagt haben. Ob bei diesen Versuchsfällen wirklich ein Encephalitisvirus neben den genannten Bakterien auf das Tier übertragen wurde, ist schwer zu beurteilen. Aber bei diesen 7 durch den Liquor erkrankten Tieren war die Zeitdauer vom Impfversuch bis zum Tode 4 Tage bis 3 Wochen, im Gegensatz zu den durch die Hirnsubstanzimpfung erkrankten Tieren, bei denen Stäbchenbakterien nachweisbar waren; bei diesen Tieren betrug die Zeitdauer nur 4 bis 8 Stunden, war also wesentlich kürzer. Die klinischen Erscheinungen waren bei den mit menschlichem Liquor geimpften Tieren ebenfalls verschieden von denen durch Tierhirnsubstanz erkrankten: bei ersteren waren die Hirnsymptome nicht so deutlich ausgeprägt wie bei letzteren, wobei, wie schon erwähnt, eine schwere Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, Krämpfe und Lähmungen stürmisch während des ganz kurzen Krankheitsverlaufes in Erscheinung traten, was gerade mit dem klinischen Befunde bei den mit Stäbchenbakterienkultur geimpften Tieren übereinstimmt. Pathologisch-anatomisch konnten diese Forscher bei den durch Humanliquor erkrankten Tieren, bei den durch Tierhirnsubstanz erkrankten Tieren und bei den durch Stäbchenbakterienkultur erkrankten Tieren fast gleichartige Veränderungen beobachten, wenn auch die Veränderungen bei den durch Humanliquorimpfung erkrankten am meisten ausgeprägt waren. Die Hauptveränderungen waren bei diesen Versuchstieren folgende: 1. Erweiterung und Füllung der Blutgefäße und Blutungen im Hirn und seinen weichen Häuten; 2. degenerative Veränderungen der Ganglienzellen; 3. eine diffuse Vermehrung der Gliazellen; 4. mit polymorphkernigen Leukocyten vermischte Zellinfiltration der weichen Hirnhäute und eine perivasculäre Infiltration der Wanderzellen in der Hirnsubstanz. Die Hämorrhagien waren meist nur klein, aber fast bei allen Fällen zu beobachten. Die Lokalisation der Blutungen war ziemlich ausgebreitet. Die Zellinfiltrationen im Hirn und seinen Häuten waren nur bei 5 von 46 Kaninchen und bei 1 von 3 Hunden ziemlich deutlich. Aoki und seine Mitarbeiter richteten ihre Aufmerksamkeit auf die Vermischung mit polymorphkernigen Leukocyten in den Infiltrationsherden der weichen Hirnhäute. Die Degeneration der Ganglienzellen, die hauptsächlich aus Vakuolenbildung, Tigrolyse, einfachen Schwellungen usw. bestand und Neuronophagie der Ganglienzellen wurden ziemlich häufig in der Großhirnrinde, Thalamus, Mittelhirn, Oblongata usw. gefunden. Eine regressive Veränderung der Gliazellen war nicht häufig zu beobachten. Da aber diese Forscher bei den Kontrolltieren (Kaninchen) Hyperämie, Blutüberfüllung, Blutungen, eine Rundzelleninfiltration, eine diffuse oder umschriebene Gliawucherung, eine Zunahme der Ependymzellen gefunden haben, wollten sie wenigstens solchen Veränderungen bei den Versuchstieren mit Encephalitismaterial keine Bedeutung beilegen, sondern nur auf degenerative Veränderungen der Ganglienzellen und auf Vermischung mit polymorphkernigen Leukocyten

im Infiltrationsherde Gewicht legen. Die Hyperämien und Blutungen, die von Nishibe bei Kontrolltieren nicht gefunden wurden, so daß er diese Veränderungen für wichtig bei experimenteller Encephalitis hielt, fanden Y. Aoki, Hatano und Matsumura bei ihren Kontrolltieren. Die Infiltration von polymorphkernigen Leukocyten in den Meningen und sogar seltener in der Hirnsubstanz betrachteten sie als besonders wichtig, weil diese in ganz seltenen Veränderungen nicht nur in den Fällen mit subduraler Injektion in den Schädel, sondern auch in den Fällen mit Injektion in die vordere Augenkammer gefunden wurden. Schließlich kamen obengenannte Forscher zu der Überzeugung, daß einige von ihnen gefundene Veränderungen wie Infiltration von polymorphkernigen Leukocyten, Degeneration der Ganglienzellen usw. nicht zufällige, sondern experimentell erzeugte Veränderungen im Zentralnervensystem waren und daß dabei wenigstens die von Aoki gefundenen Stäbchenbakterien eine Hauptrolle spielten, so daß sie zuletzt vermuten konnten, daß bei menschlicher Encephalitis eine Mischinfektion mit solchen Bakterienarten zur Erzeugung von meningealen und sogar cerebralen Erscheinungen wesentlich beitrage, da das Aokische Stäbchen allein, wie schon gesagt, ziemlich ähnliche Veränderungen beim Versuchstier hervorrufen konnte.

Bei den sporadischen Fällen im Jahre 1927 konnte Y. Aoki die Krankheit auf das Tier nicht übertragen, wenn er auch den Liquor von 18 Encephalitisfällen einer großen Zahl von Kaninchen in verschiedener Weise injiziert hat.

Betreffs des Charakters des Virus haben sich viele Forscher im Sinne der Filtrierbarkeit des Krankheitsvirus geäußert. So konnten Watanabe, Ishii und Kobayashi u. a. durch filtriertes Impfmaterial Versuchstiere erkranken lassen; die klinischen Symptome und pathologisch-anatomischen Befunde bei durch solches Material erkrankten Tieren waren im großen und ganzen mit denen bei den durch nicht filtriertes Material erkrankten Tieren übereinstimmend, wenn auch nach Tsuda u. a. geringe Unstimmigkeiten vorkommen können.

Diese als der Krankheitserreger der Encephalitis angesehene Virus ist nach Takaki, Tsuda u. a. in 33- bis 50%iger Glycerinlösung lange Zeit (3 Monate) haltbar, nach Ito u. a. gegen 20 Minuten lange Erhitzung auf 60° C noch resistent, aber gegen ebensolange Erhitzung auf 80° C nicht mehr widerstandsfähig. Nach Angabe der letztgenannten Autoren ist das Virus für Meerschweinchen und Ratten ebenfalls virulent und in Blut, Milz und Leber der erkrankten Kaninchen nicht nachweisbar. Immunstoffe gegen dies Virus sind nach Takaki in Hirn und Blut der immunisierten Tiere und im Rekonvaleszentenserum nachweisbar, wenn auch Ito beim rekonvaleszenten Kaninchen eine bestehende Immunität noch bezweifelt. Tsuda glaubte bei seinem Versuche eine aktive Immunisierung gegen das Virus beim Kaninchen feststellen zu können.

Nach Takaki scheint das Virus kultivierbar, aber nicht sichtbar zu sein. Die Übertragung des Virus durch mehrere Generationen beim Kaninchen wurde von den oben genannten Autoren, die die Encephalitis vom Menschen auf das Tier übertragen konnten, ebenfalls als gelungen angesehen. Nach Takaki u. a. ist das Virus von dem Herpesvirus, dessen Identität mit dem Encephalitisvirus neuerdings von vielen Seiten diskutiert wird, ganz verschieden.

So scheint der Erreger der japanischen Encephalitis, die wir als Encephalitis B bezeichnen — wie der Erreger der Encephalitis überhaupt — ein unsichtbares, filtrierbares Virus zu sein; aber wir müssen eingestehen, daß der Erreger damit noch nicht endgültig bestimmt ist. Denn, wie wir schon gesagt haben, die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen der obengenannten Autoren sind nicht absolut beweiskräftig, weil die klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen am Versuchstier nach Impfung sowohl mit filtriertem als unfiltriertem Virus nicht genügend eindeutig sind. Wie Endo, Kanada u. a. klargestellt haben, sind beim Versuchstier — wie dem Kaninchen — klinische und pathologisch-anatomische, eine Encephalitis vortäuschende Erscheinungen gefunden worden. Nach den Erfahrungen unserer Kliniken ist es klar, daß Versuchstiere — besonders Kaninchen — gegen Impfversuche überhaupt nur sehr wenig widerstandsfähig sind und daher leicht ebenerwähnte, täuschend encephalitisähnliche Krankheitserscheinungen bekommen können. Außerdem können verschiedene sichtbare Bakterienarten, wie die grampositiven dem Diplococcus crassus oder dem Pneumokokkus ähnlichen Kokken und die dem Bacterium septicaemia haemorrhagiae ähnlichen Stäbchenbakterien Aokis, allein auch täuschend ähnliche klinische und pathologisch-anatomische Erscheinungen erzeugen. Das Bild der sog. experimentellen Encephalitis ist also nicht spezifisch, wie Kobayashi u. a. annehmen.

Dies Problem gilt unseres Erachtens auch für den Erreger der europäischen, nicht nur der japanischen Encephalitis.

Wenn wir auch annehmen, daß die Übertragung der experimentellen Encephalitis auf das Tier wirklich gelungen ist, scheint uns die Übertragung der Krankheit dennoch nicht immer leicht zu sein; Aoki konnte bei sporadischen Fällen nicht immer ein positives Resultat erhalten, trotzdem er nach derselben Methodik, die von vielen Forschern empfohlen worden war, bei seinen sehr zahlreichen Versuchen verfuhr.

Wie man nun sich bei der Annahme eines unsichtbaren filtrierbaren Virus für diese Krankheit die Art und Weise der Übertragung vorstellen soll, ist noch unklar. Takaki nahm an, daß das Virus durch die Nase in den Nasenrachenraum gelangt, sich hier festsetzt, vermehrt und zuletzt durch den Kreislauf in das Gehirn und sonstige Organe eindringt und sich sepsisartig ausbreitet. Auf diese Weise läßt sich aber schwer die Ausbreitungsweise bei der großen Epidemie erklären; denn, wie schon gesagt, hat man bei der großen Epidemie im Jahre 1924 fast niemals kontagiöse Infektion beobachtet, sondern in kürzester Zeit massenhaft gehäuftes, aber völlig isoliert sporadisches Auftreten voneinander unabhängiger Encephalitisfälle festgestellt. Solche Art und Weise des Auftretens der Krankheit scheint uns die Berechtigung von Levaditis Annahme zu erklären, daß das Encephalitisvirus schon im gesunden Körper, nach Levaditi im Speichel, enthalten sein muß, durch innere oder äußere Ursachen unter Umständen virulent werden und dann seinen neurotropen Charakter erweisen kann. Als die Virulenz auslösende Momente kann man z. B. bei Encephalitis B übermäßige Hitze und Trockenheit, endemische Besonderheiten und innere Disposition vermuten.

Schließlich möchten wir noch die Bedeutung der sichtbaren Bakterienarten für die Encephalitis streifen. Die Diplokokken, die bei europäischen wie japanischen Encephalitisfällen so häufig gefunden werden, daß darüber schon eine

große Literatur vorliegt, scheinen bei der Krankheit nicht ganz bedeutungslos zu sein, wie auch die von Aoki gefundenen Stäbchenbakterien. Diese Kokken und Bakterien sind wie gesagt beim Versuchstier stark virulent, zeigen klinisch und pathologisch-anatomisch Hirn- und meningeale Erscheinungen und mit menschlichem Encephalitiskrankenserum unter Umständen positive immunisatorische Reaktion.

Also könnten solche Bakterien, wenn sie auch nicht echte Erreger der Encephalitis zu sein brauchten, sehr wohl als Mischinfektionserreger im Sinne einer Steigerung der Krankheitserscheinungen oder eines Hinzutretens von meningitischen Reizerscheinungen eine Rolle spielen.

IV. Pathologische Anatomie.

Über die pathologische Anatomie der Encephalitis hat Katsurada schon im Jahre 1912 bei der damals als Meningitis epidemica aufgefaßten B-Form eine Mitteilung gemacht. In 3 Fällen fand er dabei die Veränderungen (Degeneration der Ganglienzellen usw.) hauptsächlich im Vorderhorn des Rückenmarks, so daß er sich die betreffende Krankheit als eine Art Poliomyelitis anterior acuta (Heine-Medinsche Krankheit) vorstellte. Im Jahre 1916 haben Kawamura, Hattori und Imai bei einem Falle von Encephalitis B Hyperämie, Trübung und Ödem der Hirn- und Rückenmarkshäute zusammen mit perivasculären und circumscripten isolierten Rundzelleninfiltrationen gefunden. Die Cerebrospinalflüssigkeit, die bei diesem Falle post mortem untersucht wurde, war ganz eitrig getrübt; die Veränderungen des Parenchyms, des Hirnes und des Rückenmarks waren nur gering, einfache Atrophien und Tigrolysen der einzelnen Ganglienzellen wurden gefunden, O. und S. Kimura haben im Jahre 1920 bei einem Falle von Encephalitis (A?) hauptsächlich Brücke und Medulla oblongata histologisch untersucht und hier perivasculäre Zellinfiltrationen und unregelmäßig verstreute Blutungsherde gefunden. Beim Vergleich dieses Falles mit einem Fall von Influenza haben sie ganz kleine nekrotische Herde bei dem Encephalitisfall gefunden, während beim Influenzafall diese ganz vermißt wurden, wenn auch sonstige Veränderungen vorkamen. Beim Encephalitisfall allein wurden solche ganz kleinen Blutungsherde und perivasculäre Infiltrationen im Vorderhorn des Rückenmarks gefunden. Durch diese Befunde konnten sie die Veränderungen bei beiden Krankheiten voneinander unterscheiden.

Etwas genauere pathologisch-anatomische Mitteilungen hat Ashizawa über 6 im Jahre 1919/20 zum Teil epidemisch auftretende Encephalitisfälle 1923 veröffentlicht. Diese Fälle gehörten größtenteils der A-Form der Encephalitis an. Als bevorzugte Lokalisation des Krankheitsprozesses hat er Zwischenhirn, Mittelhirn, Brücke und Medulla oblongata, und zwar ihre graue Substanz gefunden. Im Rückenmark wurden die Veränderungen in den verschiedenen Höhlen des Rückenmarks häufiger im Vorderhorn gefunden. Im Kleinhirn wurde die graue Substanz in der Nähe des 4. Ventrikels und im Nucleus dentatus, in der Großhirnrinde, besonders im Ammonshorn und seiner Umgebung befallen gefunden. Nach ihm ist die Natur des Krankheitsprozesses eine progressive in betreff der Glia- und Gefäßwand und eine regressive in betreff des Hirnparenchyms. Neuronophagien sind nach ihm nicht wichtige Veränderungen

bei der Encephalitis. Diese Veränderungen bei der Encephalitis sind nach ihm von denen der Influenza-Encephalitis und der Wernickischen Encephalitis etwas verschieden. In Niere und Leber fand er einfache trübe Schwellung und Verfettung. Im Gehirn fand er in 4 Fällen Kalkablagerungen, die auffallenderweise nur an den Stellen, wo pathologische Veränderungen sehr schwach waren oder fehlten, vorkamen. Die Gefäßwand, besonders im Corpus striatum, zeigte solche Verkalkung am meisten. Diese Verkalkungen waren nach ihm in der tieferen Schicht der Großhirnrinde und in der Körnerschicht des Kleinhirns ausgeprägter.

Bei der großen Epidemie der Encephalitis im Jahre 1924 erschienen viele Mitteilungen über die pathologische Anatomie der Krankheit.

Zuerst veröffentlichten Nishino, Kawakami und Kobayashi den vorwiegend makroskopisch-anatomischen Befund von zwei Encephalitisfällen in Toyama. Die Hauptveränderung im Gehirn war nach ihnen eine regressive Veränderung, die in der Nähe des vorderen Schenkels der inneren Kapsel im Putamen symmetrisch auf beiden Seiten lag. Histologisch zeigten solche Stellen zerstreute kleine nekrotische Herde von perivasculären Infiltrationen und Blutungen begleitet.

Chuin und seine Mitarbeiter teilten den anatomischen Befund von 6 Krankheitsfällen in Hyogo ganz kurz wie folgt mit: Makroskopisch ist hochgradige Stauungshyperämie, Ödem und fleckige Trübung der Meningen und Hyperämie des Hirnparenchyms hervorzuheben. Nur in einem Falle wurde eine kleine Blutung im Basalteil des 4. Ventrikels gesehen. Mikroskopisch ist Hyperämie, Blutung, perivasculäre Infiltration der Hirnhäute und Hyperämie, perivasculäre und isolierte Rundzelleninfiltrationen im Hirnparenchym, sowie in einem Fall ein kleiner Erweichungsherd im Hirnparenchym gefunden worden. Ferner wurden die Bilder von sog. Neuronophagie und Degeneration der Ganglienzellen beobachtet. Kakinuma beschrieb bei seinen zwei Sektionsfällen von Encephalitis B in Okayama außer Hyperämie, kleinzelliger Infiltration usw. des Hirnparenchyms noch mehrere verstreute kleine Erweichungsherde im ganzen Hirn- und Rückenmark, diese besonders gehäuft in den Hirnstammganglien, Brücke und Medulla oblongata (Olive).

Kaneko und seine Mitarbeiter haben auch pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Encephalitis B bei dieser Epidemie ausgeführt. Von den untersuchten 8 Fällen waren 2 am 4. Krankheitstage gestorben, je einer am 5., 7., 9. und 11. und 2 am 14. Krankheitstage. Makroskopische Hauptbefunde an Hirn und Rückenmark: harte Hirnhäute sind mehr oder weniger hyperämisch, Venensinus meist stark mit Blut gefüllt. Die weichen Häute des Hirns und Rückenmarks sind noch deutlicher hyperämisch, oft, besonders an Stirn- und Schläfengegend leicht getrübt und zuweilen ödematös. Die Liquormenge kann also stark vermehrt und etwas getrübt sein, doch wird niemals eitrige Trübung des Liquor gefunden. Auf der Schnittfläche des Hirns und Rückenmarks sieht man kleinste und kleinere Blutpünktchen, und verschieden große, aber meist kleinere dunkelbräunliche Erweichungsherde. Diese letzteren sind ziemlich häufig besonders im Corpus striatum und seiner Umgebung, im Thalamus opticus, im Hirnschenkel, besonders in der Substantia nigra und ihrer Umgebung zu finden; ferner finden sie sich noch in der Brücke,

im verlängerten Mark, im Kleinhirn (Nucleus dentatus), und selten auch in der Großhirnrinde. Solche Erweichungsherde sind, wie gesagt, meistens sehr klein, aber zuweilen bis Kleinfingernagelumfang entwickelt. Die Form dieser Herde ist ganz verschieden, sie kann rundlich, oval, strichförmig oder ganz unregelmäßig sein. Ferner ist in vereinzelten Fällen eine Kavernenbildung ohne Füllung zu beobachten, deren Zusammenhang mit dem Encephalitisvirus noch nicht geklärt ist.

Die histologischen Veränderungen bestehen hauptsächlich aus mehr oder weniger ausgeprägten entzündlichen Veränderungen der Hirn- und Rückenmarkshäute, wie Hyperämie, Extravasaten, Ödemen und Zellinfiltrationen. Ferner aus Veränderungen des Parenchyms des Hirns und Rückenmarks, Erweiterung und Füllung der Blutgefäße, perivasculären Extravasaten und Zellinfiltration, meist knotige Gliawucherung und Degeneration bzw. Nekrose des Nervengewebes. Insbesondere waren knotige Gliawucherungen hierbei auffallend, die der in Encephalitisfällen überhaupt und Erkrankungsfällen an Infektionskrankheiten beobachteten sog. Gliaknotenbildung sehr ähnlich ist. Diese Gliaherde erschienen bei schwacher Vergrößerung wie circumscripte Infiltrationsherde von Lymphocyten oder wie frische Miliartuberkulose. Ihre Größe und Form sind ganz verschieden. Außer dieser knotigen Wucherung zeigen die Gliazellen mehr oder weniger dichte diffuse Vermehrung. Die Ganglienzellen in den Gliaherden zeigen verschiedene Formen von Degeneration und Verfettung. Die Gliazellen zeigen bei nach längerer Krankheitsdauer verstorbenen Fällen ebenfalls regressive Veränderungen und bilden die sog. Fettkörnchenzellen. Solche regressiven Veränderungen der Ganglien- und Gliazellen werden auch außerhalb der Gliazellen angetroffen. In solchen Herden sind Schwellungen und lipoide Degenerationen und zuletzt Zerfall der Markscheiden besonders in Sudanpräparaten gut zu sehen. Die Erweichungsherde zeigen histologisch einen teils mit strukturlosen oder nekrotischen Gewebstrümmern, teils mit noch relativ gut färbbaren Gewebssubstanz ausgefüllten Hohlraum. In der Randzone dieser Hohlräume kann man auch gut färbbare mit Fettkörnchen durchsetzte Zellelemente sehen, aber keine so dichte Ansammlung von Eiterkörperchen wie bei Abscessen. Solche zum Teil entzündlichen, zum Teil degenerativen Veränderungen sind ziemlich ausgebreitet in der grauen Substanz des Hirnes und des Rückenmarks zu sehen. Die Stammganglien, die Hirnschenkel, die Brücke und die Medulla oblongata sind besonders häufig befallen. Es scheint uns dabei der Basalteil des Hirnstammes besonders stark affiziert zu werden, so daß wir im Hypothalamus, in der Substantia nigra, in den Basalganglien der Brücke und im Olivenkern der Medulla oblongata konstanter die Veränderungen antreffen. Im Rückenmark ist das Vorderhorn immer stark am Krankheitsprozeß beteiligt, und darin glauben wir den Grund zu Katsuradas Meinung zu sehen, daß die Encephalitis B eine Art Poliomyelitis anterior acuta sein könnte. In der Großhirnrinde sind die Veränderungen gewöhnlich leicht, hier sind besonders die Gliaknoten selten zu sehen. Im Corpus striatum und seiner Umgebung sind, wie gesagt, Erweichungsherde relativ häufig; Gliawucherungen sind hier aber nicht so deutlich. Im Kleinhirn werden die Veränderungen nur im Nucleus dentatus und seiner Umgebung ab und zu gesehen. Der Oculomotoriuskern scheint verschont zu bleiben.

Die perivasculären Infiltrationen bestehen hauptsächlich aus lymphocytären Elementen, aber Beimischung von Leukocyten ist nicht ganz selten.

Kitayama, Ihara und Kikuzawa haben bei den von uns untersuchten 8 Fällen und bei den je 2 Fällen von Hayashi und Kakinuma unter der Leitung von Hayashi nochmalige Untersuchungen angestellt und außer den obengenannten Veränderungen noch Amyloidkörperchen an verschiedenen Stellen und Eisenkörnchenanhäufung um die Blutgefäße herum gefunden. Ferner haben T. Kimura u. a. bei dieser Epidemie Ödem und Hyperämie der Meningen als auch Blutungspunkte und Erweichungsherde auf der Schnittfläche des Hirns gesehen.

S. Mori, Kobayashi u. a. von der Universität Kyoto haben auch bei der Epidemie in Kagawa 8 Sektionsfälle untersucht, die nach 4—70 Krankheitstagen gestorben waren. Nach ihnen sind die Hauptveränderungen von den unserigen nicht wesentlich abweichend. Die Zellinfiltrationen, die sie als wichtige histologische Veränderungen auffaßten, werden nach ihnen in zwei Typen, eine perivasculäre und eine diffuse Infiltration, eingeteilt, deren Elemente hauptsächlich aus Lymphocyten und zum Teil aus Lymphoblasten, Plasmazellen, Adventitiazellen und Endothelien der perivasculären Lymphgefäße bestehen. Eine Beteiligung der polymorphkernigen Leukocyten wird selten beobachtet. Art und Grad der Degeneration der Ganglienzellen sind nach ihnen ziemlich verschieden, der Schwund der Ganglienzellen wird auch beobachtet. Anhäufung von Fettkörnchenzellen in Erweichungsherden tritt nur selten in Erscheinung. Vorkommen von Amyloidkörperchen haben sie auch gesehen, aber darauf kein großes Gewicht gelegt. Dagegen betonten sie Kalkablagerungen in der Gefäßwand und im Gewebe, weil dies im Verhältnis zu anderen Infektionskrankheiten häufig gefunden wurde. Betreffs der Lokalisation der Veränderungen konnten sie auch in der weißen Substanz in der Umgebung der tieferen Ganglien des Großhirns, im Zwischen- und Mittelhirn und in der Brücke ebenso starke Veränderungen sehen wie in der grauen Substanz, wenn auch im ganzen die Veränderungen in der grauen Substanz stärker als in der weißen ausgeprägt waren. Die Veränderungen in der inneren und äußeren Kapsel waren häufig sehr stark. In der Großhirnrinde sahen sie nur in den Windungen des Ammonshorn eine deutlichere Veränderung. Im Rückenmark war das Vorderhorn auch bei ihren Fällen stärker affiziert. Im Kleinhirn wurden die Stellen des Zentralkerns und in der Nähe des 4. Ventrikels stärker befallen gefunden.

Noch viele andere Forscher haben die bei dieser Epidemie festgestellten neuropathologischen Befunde übereinstimmend mit obigen Ausführungen mitgeteilt. Wake fand häufig, besonders beim Anfangsstadium, in den Infiltrationsherden eine Beimischung von polymorphkernigen Leukocyten; er fand in diesen Herden die elastischen Fasern manchmal geschädigt, außerdem hyaline Degeneration und Verkalkung der Gefäßwand, stellenweise auch Ablagerung von braunem Pigment im Hirnparenchym. Da Wake bei seinen Untersuchungen die verschiedensten pathologisch-anatomischen Veränderungen antraf, führte er diese mannigfaltigen Erscheinungen auf verschiedene Krankheitsstadien zurück; so glaubte er als Veränderung im ersten Stadium sei außer Hyperämie usw. eine akute Ganglienzellendegeneration wie trübe Schwellung usw. und perivasculäre Infiltration mit häufiger Beimischung von polymorphkernigen Leukocyten maßgebend. Das zweite Stadium sei an ein Verschwimmen der Konturen,

bzw. Schwund der Ganglienzellen gebunden, wo dann Achsencylinder und Markscheiden zerfallen; besonders letztere zeigen nach etwa 2 Wochen Osmiumfasern und nach 3 Wochen neutrale Fettreaktion, worauf oft zahlreiche Fettkörnchenzellen in kleinen Haufen zu sehen sind. In noch späteren Stadien kann auch Gliose eintreten. Rundzelleninfiltration und Gliawucherung sind nach ihm Frühsymptome, wenn sie auch zuweilen lange Zeit bestehen können. Die Kalkablagerung, deren Auftreten auf der Capillarwand und in den Ganglienzellen allein nach Wake Bedeutung hat, gehört natürlich zu den mehr oder weniger chronischen Veränderungen. Kawakami, der über 6 Fälle nochmals Untersuchungen angestellt hat, teilte die Erweichungsherde in 3 Arten ein: bei der ersten ist ein einfacher Schwund des Hirn- bzw. Rückenmarkparenchyms zu beobachten, bei der zweiten Immigration der Leukocyten und wuchernden Gliazellen, und bei der letzten außer der genannten Elementen eingewanderte Mastzellen und Fettkörnchen dicht gehäuft, so daß sie die erweichten Partien ausfüllen. Die Zellanhäufung im Hirn- und Rückenmarkparenchym teilte er in folgende 4 Gruppen: Bei der ersten war eine herdförmige Anhäufung von ziemlich reifen Gliazellen zu sehen, bei der zweiten eine ebensolche von unreifen Gliazellen, bei der dritten eine diffuse Vermehrung von reifen Gliazellen, bei der vierten eine ausgebreitete Ansammlung von polymorphkernigen Leukocyten um die Ganglienzellen als Ausdruck einer Neuronophagie. Kawakami fand die pathologischen Veränderungen immer im Linsenkern und im Thalamus am stärksten ausgeprägt. Er wollte diese Veränderungen einer lokalen Zirkulationsstörung zuschreiben, die er durch ein im Hirn- und Rückenmarksparenchym sich auswirkendes schädliches Agens erklärt. Er fand ferner eine Thrombenbildung in den Gefäßen, die auch Mori festgestellt hat. Letzterer hat als bevorzugte Stelle der anatomischen Veränderungen die Hirnschenkel, besonders die Substantia nigra, Thalamus opticus und Ammonshorn angegeben; Ablagerung von Kalk und Amyloidkörperchen wollte er nicht als wichtige Veränderung anerkennen. Der Befund Uchiyamas stimmt fast vollkommen mit unserem überein. Die Vorzugsstellen der Veränderungen sind nach ihm der Thalamus opticus, die Substantia nigra und die Capsula interna. Im Gegensatz zu der Encephalitis A, bei der wie bekannt Haubengegend im Mittelhirn (graue Substanz in der Umgebung des Aquaeductus Sylvii, der Oculomotoriuskerne und der Corpora quadrigemina) häufig affiziert wird, konnte er bei dieser Krankheit die Veränderungen stärker im Basalteil des Mittelhirns, genau wie wir, feststellen. Eine Beimischung von polymorphkernigen Leukocyten in den perivasculären Infiltrationsherden wurde von ihm auch im Frühstadium gefunden. Eine Gefäßwandschädigung, wie hyaline Degeneration, Kalkablagerung und Nekrose fand er meistens ebenfalls. Nach ihm scheinen die kleinen Erweichungsherde durch starke Immigration der polymorphkernigen Leukocyten und durch den Zerfall des Zellgewebes in den Gliaherden aufzutreten. Schließlich sind noch die Mitteilungen von T. Uchiyama zu erwähnen, der die von ihm u. a. besonders häufig in den Zentralganglien gefundenen circumscripten Nekroseherde in drei Arten eingeteilt hat: 1. nekrotische absceßähnliche, 2. erweichte nekrotische und 3. umschriebene nekrotische Herde mit Anhäufung von Zellen.

Während viele Forscher auf Grund der pathologisch-anatomischen Untersuchungsergebnisse die Encephalitis B von der Encephalitis A nicht trennen,

unterscheidet T. Uchiyama scharf 2 Krankheitsformen nach folgenden Gesichtspunkten:

Tabelle 24.

Art der Veränderungen	Krankheitstypen	
	Encephalitica epidemica im Jahre 1921 und im Jahre 1922 (Encephalitis A)	Encephalitica epidemica im Jahre 1924 (Encephalitis B)
Nekrotische Herde, Erweichungstypus.	Besonders in der Gegend der Substantia nigra ziemlich häufig angetroffen.	Auch ziemlich häufig.
Absceßtypus	Spärlich.	Sehr häufig, in Großhirnrinde, Stammganglien und der übrigen Substanz beobachtet.
Diffuse Zellinfiltration	Leichtgradig, aber sehr häufig in der Wand des 3. und 4. Ventrikels und des Aquaeductus Sylvii beobachtet.	Stark und sehr verbreitet in Hirnrinde und der Grausubstanz des Hirnstammes anzutreffen.
Anhäufung der Gliakerne.	Mehr oder weniger vorhanden	Fast fehlend.
Anhäufung der Rundzellenkerne.	Spärlich.	Häufig.
Perivasculäre Infiltration.	Mäßig stark.	Deutlich sichtbar.
Septomeningitis.	Sehr geringen Grades.	Mäßig stark ausgeprägt.
Perivasculäres Auftreten der großzelligen Elemente.	Mäßig stark.	Leichtgradig.
Perivasculäre Anhäufung der Blutpigmente.	Mäßig stark.	Etwas geringer.
Eisen- und Kalkablagerung auf der Gefäßwand.	Im Corpus striatum mäßig stark sichtbar.	Sehr deutlich.
Hirnsandkörnchenbildung.	Im Hirnstamm und seiner Umgebung oft vorhanden.	Spärlich.
Ganglienzellen.	Relativ gut erhalten.	Im allgemeinen stark geschädigt.
Gliazellenschädigung.	Desgleichen.	Desgleichen.
Lieblingslokalisation der pathologischen Veränderungen	Beide Substanzen (weiße und graue) vom Hirnstamm ab betroffen.	Pancephalisch, Rindenschicht und Zentralganglien bevorzugt.
Disposition.	o. B.	Status thymicolymphaticus und Zustände von Niereninsuffizienz.

Uchiyama trennte also vom anatomischen Standpunkte aus die Krankheitsformen voneinander und nannte die im Jahre 1924 epidemisch auftretende Form „meningitischer Typus oder meningopanencephalitischer Typus der Encephalitis epidemica, im Gegensatz zu den schon bekannten lethargischen Formen der Encephalitis, die er „Hirnstammtypus der Encephalitis" nannte. Uchiyama wollte auch diese Encephalitis B als Meningoencephalitis von der Economoschen Encephalitis scheiden.

Die pathologisch-anatomischen Befunde der übrigen inneren Organe sind nicht bemerkenswert, abgesehen von leichten parenchymatösen Veränderungen,

wie trüber Schwellung, leichter Verfettung usw. In der Lunge werden in vielen Fällen Stauungs-, bronchitische und pneumonische Veränderungen gefunden. Die Milz zeigt bei dieser Krankheit nicht das Bild wie bei einer typischen Infektion, mit Ausnahme von einem Fall Nishinos, wo außerdem noch Blutung in der Milz, Stauung und nekrotisch-hämorrhagische Entzündung in der Leber gefunden wurde. Auch Blutungen in der Haut und in den Schleimhäuten wurden in vereinzelten Fällen beobachtet, so daß S. Mori und seine Mitarbeiter und Uchiyama daran dachten, bei dieser Krankheit käme hämorrhagische Diathese vor. Fukamachi untersuchte besonders die Leber in 5 Fällen und fand hochgradige Stauung, Blutung, Degeneration und sogar Nekrose von Parenchym und Kupfferschen Zellen. Die Nekrose trat in einzelnen Zellen oder Zellgruppen auf, so daß sie mehr oder weniger ausgedehnte umschriebene Herde bildete. In einem Falle wurde das Bild der sog. kompensatorischen Hypertrophie der Leberzellen beobachtet. Ferner sah er in 2 von 5 Fällen cirrhotische Veränderungen der Leberzellen. Uchiyama fand in der Leber knotige Zellinfiltration, die an das Lymphom der Leber bei Typhus abdominalis erinnerte.

Als Komplikationen wurden ferner Schrumpfniere, Herzhypertrophie, Arteriosklerose, Magengeschwüre usw. beobachtet.

Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Parkinsonismus encephaliticus gibt es Mitteilungen von Ohguma (1 Fall) und Ashizawa (2 Fälle). Da diese Forscher die Hauptveränderungen in der Substantia nigra und im Corpus striatum, besonders im Globus pallidus fanden, legten sie bezüglich der Entstehung des Parkinsonismus auf die Schädigung dieser Gegenden großes Gewicht. Während aber Ohguma die Schädigung sowohl des Globus pallidus wie der Substantia nigra für die Entstehung des Parkinsonismus gleich verantwortlich macht, wollte Ashizawa nur die Veränderung der Substantia nigra als Ursache des Parkinsonismus ansehen, da bei Ashizawas Fällen die Substantia nigra Schwund des Parenchyms zeigte.

Zusammenfassend können wir als wichtigen pathologisch-anatomischen Befund bei Encephalitis B teils meningeale, teils cerebrale entzündliche bzw. entzündlich-degenerative Veränderungen hervorheben. Die meningealen Veränderungen sind also Hyperämie, Blutungen, Trübungen und Zellinfiltrationen. Die Blutungen sind meistens nicht ausgedehnt, ja häufig nur mikroskopisch sichtbar, aber fast regelmäßig zu sehen. Die Trübungen erscheinen mit ödematöser Durchtränkung der Meningen großfleckig und sind stellenweise sehr stark ausgeprägt. In der Infiltrationszone, die perivasculär und isoliert, von den Blutgefäßen entfernt, auftritt, ist eine Beimengung von polymorphkernigen Leukocyten als wichtig zu betonen. Absceßbildung oder eitrige Veränderungen gehören nicht diesem Krankheitsbilde an. Dies Bild einer serösen Meningitis, das die Encephalitis B also bietet, veranlaßte viele Forscher, wie wir schon erwähnten, die Krankheit als Meningoencephalitis zu bezeichnen.

Die cerebralen Veränderungen bestehen auch aus Hyperämie, Extravasaten, perivasculären Zellinfiltrationen, knotigen und diffusen Gliawucherungen, einer regressiven Veränderung von Ganglien und Gliazellen, kleineren und kleinsten herdförmigen Erweichungen. Die Gefäßwandveränderungen, wie hyaline Entartung, Kalkablagerung usw. scheinen ebenfalls hierher zu gehören. Solche Veränderungen sind natürlich je nach dem Krankheitsfall an Intensität und

Ausbreitung verschieden, jedoch sind knotige Gliawucherungen und regressive Veränderungen des Hirnparenchyms bis zur Bildung von Erweichungen fast konstant und deshalb besonders charakteristisch.

Die Ausbreitung der genannten Krankheitsprozesse ist bei Encephalitis B, wie T. Uchiyama gesagt hat, gewissermaßen panencephal von der Großhirnrinde bis zum Rückenmark, und zwar vorzugsweise in der grauen Substanz. Es gibt aber auch bevorzugte Stellen, so daß manche Autoren die Veränderungen besonders ausgeprägt und häufig in den Zentralganglien und ihrer Umgebung, den Hirnschenkeln und der Brücke, sowie in der Medulla oblongata gefunden haben. Es ist auch uns aufgefallen, daß die Veränderungen bei Encephalitis B besonders deutlich in dem Basalteil des Hirnstammes auftreten, so daß Hypothalamus, Substantia nigra, Basalganglien der Brücke und Olivenkern der Medulla oblongata besonders häufig erkranken. Ein wesentlich häufigeres Erkranken des Vorderhornes wird gleichfalls beobachtet. Die Oculomotoriuskerne sind bei Encephalitis B nach den übereinstimmenden Angaben aller Untersucher niemals in Mitleidenschaft gezogen, was es gerade erklärlich macht, daß bei dieser Krankheit Augenmuskellähmung nur ausnahmsweise vorkommt.

Die Veränderungen der inneren Organe treten im Gegensatz zu allen anderen Infektionskrankheiten bei Encephalitis B zurück.

Wenn man auch diese anatomischen Veränderungen an und für sich nicht als ganz spezifisch betrachten kann, ist die Trennung dieser Krankheit von anderen Encephalitiden nicht schwer, wenn man alle anatomischen Veränderungen zusammenfassend berücksichtigt.

Von der Encephalitis A, über deren pathologisch-anatomische Untersuchung in Japan nicht so viele Arbeiten vorliegen wie über die B-Form, scheint uns, dürfe man die Encephalitis B pathologisch-anatomisch nicht so scharf wie klinisch und epidemiologisch trennen. Es kommen zwar, wie Uchiyama erklärte, ziemlich viele anatomische Verschiedenheiten zwischen beiden Krankheitsformen vor, ob sie aber eine endgültige Trennung beider rechtfertigen, steht noch dahin. Ausgeprägte meningeale Erscheinungen und eine panencephale Ausbreitung des Krankheitsprozesses und vorzugsweises Auftreten im Basalteil des Hirnstammes mit Verschonung des Oculomotoriuskernes, sowie Neigung zur Bildung von Erweichungsherden sind bei der Encephalitis B viel stärker ausgeprägt als bei der Encephalitis A; bei der Encephalitis A variieren jedoch, besonders bei der europäischen Form, Intensität der meningealen Erscheinungen, die Lokalisation des Krankheitsprozesses, sowie die Tendenz zur Bildung von Erweichungsherden ziemlich stark, so daß wir durch obenerwähnte anatomische Unterscheidungsmerkmale allein die zwei Krankheitsformen als Leiden sui generis nicht ohne weiteres auseinanderhalten können.

V. Symptomatologie.

1. Encephalitis epidemica Typus A.

Bei diesem Encephalitistypus sind die Krankheitserscheinungen im allgemeinen milder und der Verlauf chronischer als beim anderen. Wir möchten nun die Symptomatologie dieses Typus auf Grund unserer Erfahrungen und der Literaturangaben in Japan zusammenfassend wiedergeben.

a) Inkubationszeit.

Die Inkubationszeit dieses Encephalitistypus ist, wenn es sich auch so gut wie zweifellos um eine Art Infektionskrankheit handelt, noch nicht völlig klargestellt, weil es an einem sicheren Beweis für direkte kontagiöse Infektion fehlte. Auch von der tierexperimentellen Seite läßt sich hierüber nichts bestimmt sagen, da in Japan über diesen Krankheitstypus noch keine experimentelle Untersuchung vorhanden ist.

b) Prodrome und Anfangstadium der Krankheit.

Der Beginn der Encephalitis A ist meist ein langsamer. Oft braucht die Krankheit bis zur vollen Entwicklung einige Tage bis eine Woche, manchmal sogar mehrere Wochen. In seltenen Fällen kann die Krankheit ganz akut wie manche Infektionskrankheiten und auch wie die Encephalitis B auftreten.

Bei akutem Fall beginnt die Krankheit mit unbestimmten Allgemeinsymptomen einen oder mehrere Tage lang mit oder ohne Fieber. In dieser Zeit, dem Prodromalstadium, wird über Kopfschmerz, Druck- oder Schweregefühl im Kopf, Schlaflosigkeit, Ohrensausen, Schwindel, Spannungsgefühl, Mattigkeit, Schmerzen oder Parästhesien an verschiedenen Körperteilen, leichtes Frösteln, Fiebergefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, selten Diarrhöe usw. geklagt. Insbesondere sind Kopfbeschwerden, Schlaflosigkeit, allgemeine Mattigkeit oder Müdigkeit und Unbehagen die am häufigsten geäußerten Beschwerden. Über Kopfschmerz wird in wechselnder Stärke und verschiedenen Charakters (ziehend, bohrend, brennend, stechend) und an verschiedenen Stellen des Kopfes geklagt. In der Literatur wurde dauernder oder anfallsweise auftretender Schmerz an Stirn und Schläfen, rechter oder linker Gesichtshälfte oder Hinterhauptteil des Kopfes häufig angegeben. Hemifaciale Neuralgie, Augenlidschmerz, Zahn- oder Kieferschmerzen wurden ebenfalls beobachtet. Hemikranieartiger Kopfschmerz wurde von Naito beschrieben. Der Kopfschmerz kann nicht nur im Krankheitsbeginn, sondern auch im späteren Stadium auftreten. Er kann auch mit Remissionen und Exacerbationen während der ganzen Krankheit andauern. Spannungsgefühl oder Schmerzen in der Nackengegend sind auch nicht selten geäußerte Beschwerden. Von Schmerzen außerhalb des Kopfes werden hauptsächlich solche in der Schulter-, Rücken-, Brust- und Bauchdeckengegend, sowie an den Extremitäten (Gelenk- und Muskelschmerzen) im Krankheitsbeginn oder früher geäußert. Zuweilen wird auch über Schmerzen an den verschiedensten Körperteilen gleichzeitig geklagt.

Charakter und Intensität des Schmerzes sind je nach dem Falle verschieden: vom einfachen Spannungs- und unangenehmen Fremdheitsgefühl bis zu heftigen anfallsweise auftretenden neuralgischen Schmerzen. Bei letzteren kann zuweilen eine in der neuralgischen Partie lokalisierte Muskelzuckung beobachtet werden. Solche Fälle haben Yamada und Hachiya beschrieben. Besonders beim Fall Hachiya, der in unserer Klinik beobachtet wurde, waren ganz rhythmische Muskelzuckungen an Bauch und unteren Extremitäten, von intensiven neuralgischen Schmerzen begleitet, während der ganzen Krankheit sehr hartnäckig. Da nun im Krankheitsbeginn noch keine typischen Encephalitissymptome vorhanden sind, ist die Deutung solcher Erscheinungen oft sehr schwierig. In diesem Prodromalstadium oder schon im Anfangstadium der Krankheit

wird bei diesem Typus sehr häufig über Sehstörungen, besonders Doppelsehen, oft noch mit Schielen verbunden, geklagt. Wir konnten dieses Symptom in 30 Fällen (etwa 2,6%) von 1177 uns in der Literatur zugänglichen Fällen in den Anfangsstadien der Krankheit verfolgen. Zuweilen, wenn auch spärlich, tritt dieses Augensymptom von anderen Allgemeinsymptomen begleitet als erste Krankheitserscheinung auf. Außerdem sind andere Augensymptome wie Sehschwäche, Ptose, Akkommodationsstörungen usw. als Frühsymptome beobachtet worden.

Magen- oder Darmsymptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe, die im Verhältnis zur Encephalitis B selten und leichten Grades sind, werden mehr als Frühsymptome besonders bei Kindern beobachtet. In diesen obengenannten Stadien kommen auch sekretorische Störungen wie Hyperhydrosis und Salivation in einzelnen Fällen zur Beobachtung. Ferner können als erste Krankheitszeichen psychische und sensorische Störungen, Extremitätenlähmungen, unwillkürliche Bewegungen, Koordinationsstörungen usw., wenn auch im Verhältnis zur Encephalitis B nur selten, auftreten. Wenn auch in manchen Fällen katarrhalische Erscheinungen der oberen Luftwege, zumal Rachenbeschwerden im Anfangstadium der Krankheit Veranlassung zur Annahme einer Erkältung gegeben haben, wird doch darüber im allgemeinen nur selten geklagt.

Ganz plötzliches Auftreten der Krankheit ohne deutliche Prodrome wird bei diesem Krankheitstypus auch beobachtet, ist aber ein viel selteneres Vorkommnis als beim Typus B.

Dann kann die Krankheit mit Frösteln, hohem Fieber und den entsprechenden starken Allgemeinerscheinungen beginnen. Bei solchen akuten Fällen kann auch Bewußtseinstörung schon früh in Erscheinung treten.

In sehr vielen Fällen von Encephalitis A tritt die Krankheit ganz schleichend auf. Die Krankheitserscheinungen entwickeln sich dabei ganz allmählich und gehen langsam eine in die andere über, so daß zwischen Prodromen und eigentlichem Krankheitsbeginn eine Grenzziehung unmöglich ist. Oft äußern die Kranken dabei längere Zeit unbestimmte Klagen über psychisch-sensorische Störungen, besonders Kopfschmerzen, Schlafstörung oder im Gegensatz Schlafsucht, Unruhe und Erregung oder depressive Alteration und schließlich motorische und sensible Reizerscheinungen. Augensymptome wie Doppelsehen treten besonders auffallend hervor, so daß der Kranke den Augenarzt aufsucht und dieser erst die Krankheit entdeckt. Matsubara teilte einen schweren Fall mit: Der 21jährige Kranke klagte erst wenige Tage über hochgradige Sehstörungen als einziges Krankheitszeichen. Daher wollte dieser Autor gerade auf dieses Symptom als Frühzeichen großes Gewicht legen. Takahashi teilte einen Fall mit, bei dem der sog. Blickkrampf nach Fischer dem eigentlichen Krankheitsbeginn einen ganzen Monat voranging. Nachdem die eben aufgeführten Allgemeinerscheinungen und nervösen Störungen eine gewisse Zeit angedauert haben, treten in den meisten Fällen, wie gesagt, ohne scharfe Abgrenzung allmählich schwere sensorische Störungen wie Lethargie und Benommenheit auf; damit wird das Krankheitsbild vollkommen. Selten können auf solchen schleichenden Krankheitsbeginn stürmische und schwere Erscheinungen im weiteren Verlauf folgen. Die unbestimmten Krankheitssymptome brauchen sich nicht weiter zu entwickeln, und es kann Heilung eintreten. Es

gibt bei diesem Krankheitstypus Fälle, bei denen die Krankheitserscheinungen so mild und so rasch verlaufen, daß der Kranke selbst und der Arzt davon nichts merken. In solchen Fällen wird häufig nur einige Zeit über Schläfrigkeit geklagt, die mit Augensymptomen und leichten Allgemeinerscheinungen zusammenfallen kann. Es wird noch ein solcher Fall von Uoki mitgeteilt, bei dem nach ein paar Tagen mit Allgemeinsymptomen Parkinsonismus auftrat, der rasch vorüberging.

Solch einen Fall von akutem Parkinsonismus muß man aber scharf von den Fällen trennen, nach denen Parkinsonismus nach akuter Encephalitis mit ganz unbestimmten, fast unbewußt bleibenden Symptomen auftritt.

Die Dauer der Prodrome ist, wenn sie überhaupt vorhanden sind, ganz verschieden; das Prodromalstadium kann, wie gesagt, nur angedeutet sein und andererseits bis mehrere Wochen betragen. Manchmal sind die Prodrome nicht scharf zu bestimmen. Wenn man den Zeitpunkt zu erforschen sucht, wo das Fieber oder eine psycho-sensorische Störung in Erscheinung getreten ist, so ist in manchen Fällen das Auftreten dieser Erscheinungen gar nicht deutlich zeitlich markiert. Das Fieber kann von Anfang an vorhanden sein und ohne besondere Steigerung den ganzen Krankheitsverlauf begleiten. Die psychosensorischen Störungen können ebenfalls unbestimmter Natur sein und schleichend auftreten, sowie im weiteren Verlauf der Erkrankung Remissionen und Exacerbationen wechselnd zeigen, so daß der Zeitpunkt ihres ersten Auftretens völlig unklar bleibt. Die Augensymptome sowie die motorischen Störungen, die zuweilen als erstes oder Frühsymptom auftreten, können nach obigen Ausführungen nicht unbedingt als prodromale, sondern eher als eigentliche Krankheitserscheinungen aufgefaßt werden, so daß der Charakter der Prodrome weniger deutlich, ihre Zahl verringert und damit ihre Bedeutung erheblich vermindert wird. Im großen und ganzen sind also die Prodrome bei Encephalitis A weit weniger scharf umrissen als bei Encephalitis B.

Oft tritt dieser Encephalitistypus anschließend an andere verschiedene Krankheitszustände auf. So z. B. war bei Fällen von Kawada, Sato u. a. eine Erkältung oder influenzaartige Erkrankung dem Krankheitsausbruch mehrere Tage vorangegangen. In Yamadas Fall war ein Periproktalabsceß mit rechtsseitiger Ischias seit einem Monat der Krankheit vorangegangen. Nach schwerer Carbunculosis des Gesichts trat die Krankheit bei einem Fall von Oshika auf. Bei einem Fall von Naito scheint ein Migräneanfall die Krankheit ausgelöst zu haben. Shimidzu teilte einen Fall von Encephalitis A mit, der nach Kohlenoxydvergiftung auftrat. In solchen Fällen könnte man die vorangehenden verschiedenen Krankheitserscheinungen zum Teil schon als prodromale Erscheinungen auffassen.

Auch die Fälle, bei denen das Auftreten der Krankheit nach Exzessen (Trunkenheit), Überarbeitung, Durchnässung usw. beobachtet wurde, verdienen mehr Aufmerksamkeit, da unter Umständen gewisse veranlassende Momente der Erkrankung darin zu suchen wären.

c) Fieber.

Bei diesem Encephalitistypus ist das Fieber im allgemeinen nicht so hoch wie beim anderen Typus. Bei manchen Fällen verläuft die Krankheit unter

nur mäßig hohem Fieber; unter 110 Fällen der Literatur mit genauen Angaben über das Verhalten des Fiebers fanden sich solche Erkrankungsfälle am meisten, bei denen das Maximum der Körpertemperatur 38—39° C erreichte, wie aus nebenstehender Tabelle ersichtlich wird.

Tabelle 25.

Temperatur	Zahl der Erkrankungen	Prozentsatz
Ohne Fieber	6	8,45
37,1—38° C	26	23,6
38,0—39° C	44	40,0
über 39° C	34	30,9
Insgesamt	110	—

Nur ausnahmsweise erreicht die Körpertemperatur bei diesem Krankheitstypus über 40° C, wir konnten in der Literatur nur dreimal so hohes Fieber antreffen. Bei Erkrankungsfällen mit mäßig hoher Temperatursteigerung hielt diese Erhöhung der Temperatur nicht lange an, sondern letztere pflegt nur kurze Zeit im Beginn oder weiteren Verlauf der Erkrankung ab und zu diesen Stand zu erreichen und meist auf subfebriler Höhe kleinere Schwankungen zu zeigen. Während des ganzen Krankheitsverlaufs kommen völlig fieberfreie Fälle bei Encephalitis A mit Ausnahme von Parkinsonismus nur selten vor. Bei 6 ohne Fieber verlaufenden Fällen unserer Tabelle haben wir keinen exakten Beweis, daß nicht im ersten Beginn der Erkrankung doch eine ganz leichte Temperatursteigerung aufgetreten war. Schon im Prodromalstadium kann das Fieber vorhanden sein, wenn es auch noch unbedeutend zu sein pflegt. Bei akutem Entstehen des Leidens kann sogar anscheinend plötzlich ziemlich hohes Fieber mit Frost einsetzen, aber derartig hohes Fieber dauert, wie gesagt, nur kürzere Zeit, schon nach Tagen oder einer Woche geht die Temperatur mehr oder weniger stark herunter. Eine langdauernde hohe Temperatursteigerung ist bei der Encephalitis A so gut wie ausgeschlossen im Gegensatz zum Typus B, bei dem sepsisähnliche Temperatursteigerung nicht so selten beobachtet worden ist. Die Temperaturkurve bei Encephalitis A ist demnach recht unregelmäßig, niemand hat bisher eine typische Fieberkurve angeben können, zumal auch in bezug auf das Fieber während der ganzen Krankheitsdauer viele Remissionen und Exacerbationen auftreten können. Bei schleichend auftretenden Erkrankungsfällen ist die Temperatursteigerung gewöhnlich gering, kann aber, wenn auch unregelmäßig, längere Zeit so andauern, oder es tritt dazwischen als Exacerbation ein stärkerer kurzer Fieberausschlag ein. In solchen schleichend beginnenden Fällen kann das Fieber auch erst nach Tagen oder selbst einigen Wochen auftreten und dann erst sein Maximum erreichen. Auch die Dauer des Fiebers ist ganz unbestimmt, sie kann zwischen wenigen Tagen und einem Monat und mehr schwanken. Lange anhaltendes Fieber ist, wie gesagt, meist geringen Grades und von Remissionen und Exacerbationen unterbrochen.

d) Störungen der Psyche und des Sensoriums.

Ein wichtiges Symptom, das bei diesem Typus der Encephalitis konstant beobachtet wird, ist die Störung des Bewußtseins, die sich in typischen Fällen auch als Schlafsucht oder Lethargie äußert, worauf Economo geradezu den Namen der ganzen Erkrankung gründete. Bei manchen Erkrankungsfällen kann man tatsächlich nur eine einfache Verlängerung des

physiologischen Schlafzustandes feststellen. Der Kranke ist müde und etwas benommen und bei Tage wie nachts gleich schläfrig, so daß er mitten bei der Tagesarbeit einschläft. Die psychischen Funktionen sind in dieser Zeit nur wenig gestört; der Patient ist auf Reize leicht ansprechend, gibt richtig Antwort, ist gewöhnlich gut orientiert und kann sogar mitunter noch geistig tätig sein. Aber die Trübung des Sensoriums, der sog. Schlafzustand, wird gewöhnlich im weiteren Verlauf immer stärker und die Schlafdauer immer länger und es bedarf immer größerer Reize, um den Kranken aufzuwecken. Mit zunehmender Verschlimmerung des Krankheitsprozesses kann zuletzt der Zustand in ein durch keinen Reiz mehr aufhebbares Koma übergehen.

Die Zunahme der Bewußtseinsstörung geht also fast immer allmählich und schleichend vor sich; doch kann die Beeinträchtigung des Sensoriums auch ganz plötzlich eintreten wie in einem Fall Ujiharas und Rokkakus, wo der Kranke eines Tages ganz unvermittelt wie bei einem Schlaganfall ohnmächtig wurde, jedoch nur vorübergehend. Der Schlafzustand oder die Schläfrigkeit kann anscheinend auch als allererste Krankheitserscheinung auftreten, ist aber bei wirklich genauer Beobachtung oft mit Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und mit leichten psychischen Alterationen verbunden. Tritt in vielen Fällen eine derartige Bewußtseinsstörung erst ein bis mehrere Tage nach den ersten Krankheitserscheinungen auf, so sind doch auch Fälle bekannt geworden, bei denen erst ein bis zwei Monate nach dem Krankheitsbeginn eine deutliche Bewußtseinsstörung eben in Form der Lethargie eintrat. Der Verlauf der lethargischen Zustände ist, wenn auch in der Mehrzahl der Erkrankungsfälle ein allmähliches Anschwellen und Abklingen der Erscheinungen beobachtet wird, doch häufig recht variabel, denn auch hier können Remissionen und Exacerbationen abwechseln und Schlaflosigkeit, psychische Erregung oder Unruhe, ja sogar delirante Zustände zur Lethargie hinzutreten und mit ihr kombiniert oder abwechselnd in Erscheinung treten. Gewöhnlich pflegt ein Erregungszustand unter dem Bilde der Schlaflosigkeit mit Angstgefühl und Unruhe oder sogar mit deliranten Zügen dem Lethargiezustand voranzugehen.

In manchen akut oder subakut einsetzenden Krankheitsfällen tritt die Bewußtseinsstörung in anderen, von der Lethargie oder dem Schlafzustand verschiedenen Formen auf. Der Kranke ist dabei benommen, aber nicht schläfrig, sondern klagt über Schlaflosigkeit, verbunden mit Erregungszuständen, und ist nicht völlig klar gerade so wie während des Wachseins zwischen den Lethargieperioden; er ist also immer somnolent und auch soporös, seine psychischen Funktionen sind hierbei stärker beeinträchtigt. Dieser Zustand kann wie gesagt sich mit der Lethargie beliebig verbinden, aber auch den ganzen Krankheitsverlauf hindurch anhalten. Ferner können psychische Alterationen verschiedener Art in den Anfangsstadien und im Laufe der Erkrankung fast immer mit geringer Bewußtseinsbeeinträchtigung verbunden vorkommen. Zuweilen sind sie im Krankheitsbeginn, so leichtgradig, daß man nur bei genauer Betrachtung einzelne abnorme Handlungen und Redensarten als Ausdruck etwas veränderter Psyche oder des Charakters erkennen kann. Akute totale Verwirrtheit, die bei Encephalitis B relativ häufig angetroffen wird, ist bei diesem Typus äußerst selten, wenn auch wie gesagt Erregungszustände verschiedener Art bei diesem Typus vorkommen.

Die Dauer der Bewußtseinsstörung ist verschieden. In leichten Fällen kann ein lethargischer Zustand nach einigen Tagen schon ablaufen. Nach den Angaben der Patienten kann man sogar eine Beeinträchtigung des Sensoriums für nur ganz kurze Zeitdauer in den leichtesten Erkrankungsfällen annehmen. In den chronisch verlaufenden Fällen, die meist auch schwerer sind, ist die Dauer der Bewußtseinsstörung wesentlich länger, hier ist eine Dauer von mehreren Wochen die Regel; es wurden sogar solche Fälle mitgeteilt, bei denen die sensorische Störung über ein halbes Jahr währte. Bei den Fällen mit so langdauernder Störung ist der Zustand des Sensoriums während des Verlaufes infolge verschiedener Remissionen und Exacerbationen ein wechselnder. In schweren Fällen geht die Lethargie oder sensorische Störung wie gesagt zuletzt in Koma über mit tödlichem Ausgang, doch ist das bei diesem Encephalitistypus ein seltenes Vorkommnis.

Die Beziehung der Beeinträchtigung des Bewußtseins zum Fieber ist nur lose; es sind viele Fälle beobachtet worden, bei denen die Krankheit mit langdauernder, ziemlich schwerer Bewußtseinsstörung ohne oder nur mit ganz geringem Fieber verlief. Aber in akuten Fällen und bei akuter Exacerbation der Erkrankung wird eine starke Beeinträchtigung des Sensoriums oft anschließend an hohes Fieber beobachtet.

Untersucht man den Kranken in diesem Stadium mit Beeinträchtigung des Sensoriums, so ist der Gesichtsausdruck etwas ängstlich, oder apathisch, kann aber im Schlafzustand fast normal sein. Ein maskenartiger Ausdruck, welcher bei den Parkinsonismuskranken als typisch beobachtet wird, ist bei diesem Encephalitistypus im akuten oder subakuten Stadium der Krankheit nicht deutlich zu sehen. Es gibt aber anscheinend akut einsetzende encephalitische Parkinsonismusfälle, bei denen ein maskenartiger Gesichtsausdruck zur Beobachtung kommt. Neben der Beeinträchtigung des Sensoriums und der Psyche, als Zeichen allgemeiner Schädigung des Hirnes, treten bei vollkommener Entwicklung der Encephalitis A noch die Symptome von seiten der Meningen und der lokalisierten Hirn- und Rückenmarksherde auf, was in den weiteren Abschnitten Besprechung finden wird.

e) Meningitische Erscheinungen und der Befund der Cerebrospinalflüssigkeit.

Meningitische Erscheinungen, worunter zu verstehen sind: Heftige Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit mit Spannung, Schmerzen und Verhärtung, Trismus, Trousseausche Flecke, Kernigsches Zeichen, abnorme Steigerung der oberflächlichen und tiefen Sensibilität und nervöse Magenerscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen, treten bei diesem Typus der Encephalitis im Verhältnis zum anderen Typus sehr zurück.

Der Kopfschmerz ist ein sehr häufig beklagtes Symptom. Wada hat in 10 von 41 Eigenfällen (24,4%), wir in 54 von 158 Fällen (34,2%) der Literatur diese Symptome gefunden. Es scheint uns aber der Kopfschmerz bei diesem Krankheitstypus im allgemeinen nicht so häufig und nicht so heftig in Erscheinung zu treten wie bei Typus B. Über die Schmerzen und Parästhesien auch in verschiedenen anderen Körperteilen haben wir schon geschrieben. Sie können zuweilen ziemlich intensiv und während des Krankheitsverlaufs sehr hartnäckig vorhanden sein. Wada hat bei 41 Eigenfällen das Auftreten der

Schmerzen und Hyperästhesien der verschiedenen Körperteile wie folgt angegeben.

Tabelle 26.

Lokalisation der Schmerzen	Häufigkeit der Fälle	Prozentsatz
Kopf, Gesicht	10	24,4
Nacken, Schulter . .	28	68,3
Obere Extremitäten .	13	31,7
Untere Extremitäten .	3	7,3
Rumpf	2	4,9

Übelkeit und Erbrechen wurden nur in den Anfangsstadien und zwar selten (9 von 158 Fällen; d. s. 5,7%) beobachtet. Die Nackensteife wurde nur zu 21% (33 von 158 Fällen) in der Literatur beschrieben und ist immer geringgradig. Druckschmerz der Nackenmuskulatur wurde nur selten beobachtet. Kernigsches Zeichen wurde noch seltener, nur in vereinzelten Fällen (8,9%, 14 von 158 Fällen) beobachtet. Trismus kam nur in einem Falle bei I. Matsuo vor. Wada fand in 10 von 41 Fällen Druckschmerz der Wirbelsäule. Diese Reizerscheinungen der Meningen gehören im großen und ganzen den Symptomen eines früheren oder akuten Krankheitsstadiums an und sind bei diesem Encephalitistypus nicht ausgeprägt.

Der Befund der Cerebrospinalflüssigkeit ist, dem obengenannten Ergebnisse entsprechend, in vielen Fällen dieses Krankheitstypus fast negativ. Der Liquor ist klar, nur in 3 von 54 Literaturfällen als leicht getrübt angegeben worden. Der Druck des Liquors ist nicht hoch, meistens unter 200 mm Wassersäule. Unter 47 Literaturfällen mit Angaben des Liquordrucks war der Liquordruck in 37 Fällen unter 200 mm, nur in 3 Fällen betrug er 250—350 mm. In Tabelle 27 wird genaueres Verhalten des Liquordrucks in den Literaturfällen gezeigt.

Tabelle 27.

Liquordruck in mm	Zahl der Fälle	Prozentsatz
Unter 100 mm . .	8	17,0
100—150	19	40,4
151—200	10	21,3
201—250	7	14,9
251—300	2	4,3
über 300 (350) . .	1	2,1

Das spezifische Gewicht beträgt 1003—1012, meistens 1005—1010, die Reaktion ist schwach alkalisch, selten neutral. Der Eiweißgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt 0,15—1,5‰, zur Hälfte der Fälle war er höher als 0,5‰, also etwas vermehrt. Die erste Phase der Nonneschen Reaktion und die Pandysche Reaktion sind mehr negativ als positiv; bei der ersteren waren 25 von 44, bei der Pandyschen 14 von 24 Fällen negativ. Wenn diese Reaktionen positiv ausfallen, so sind sie meistens schwach. Die Zellenzahl in einem Kubikmillimeter des Liquors beträgt 1—42, meistens unter 10; lymphocytäre Elemente sind Hauptbestandteile der Liquorzellen. Nur Ujihara und Rokkaku haben beschrieben, daß sie vielmehr polymorphkernige Leukocyten im Liquor

sahen. Der Bacillenbefund im Liquor ist in allen bisher untersuchten Fällen negativ, nur in 2 Fällen Wadas, bei denen eine Art von Diplokokken makroskopisch nachgewiesen wurde. Kulturelle und tierexperimentelle Verfahren mit dem Liquor wurden von Wada, Ihrizawa u. a. ausgeführt, waren aber immer negativ. Wassermannsche Reaktion wurde etwa 17 mal untersucht und war immer negativ. Zuckergehalt des Liquors beträgt nach Oshisaka, Midsushima u. a. 0,065—0,099%, ist also etwas vermehrt. Aus obigen Beobachtungen können wir also schließen, daß der Befund der Cerebrospinalflüssigkeit bei der Encephalitis A zwischen physiologischem und pathologischem Befund liegt, wie Wada sich ausdrückte.

f) Augensymptome.

Die Augensymptome, welche bei der europäischen epidemischen Encephalitis seit Economo sehr häufig beschrieben worden sind, stellen auch bei unserer Encephalitis Typus A eins der wichtigen Symptome dar. Dies ist auch ein sehr wichtiges Unterscheidungsmerkmal von Encephalitis B, bei der sie nur selten angetroffen werden. Unter den Augensymptomen stehen Augenmuskellähmungen im Vordergrund. Subjektiv wird von Kranken häufig über Doppelsehen geklagt. Es tritt, wie schon erwähnt, oft im Krankheitsbeginn auf, kann sich aber auch in verschiedenen Krankheitsstadien bemerkbar machen. Wada beobachtete bei seinen 41 Fällen, daß der Oculomotorius unter den Hirnnerven am häufigsten befallen wird. Yano konstatierte Doppelsehen in 6 unter 8 eigenen Fällen. Wir stellten Doppelsehen fest in etwa 67,7% (107 unter 158 Literaturfällen). Doppelsehen ist manchmal vorübergehend, kann auch Remissionen und Exacerbation zeigen, wenn es anhaltender ist. Inada hat bei einem Falle Polyopie festgestellt. Schielen wird oft auch als Begleiter der Diplopie beobachtet. Ptose des Augenlides ist auch ein sehr häufig anzutreffendes Symptom. Yano sah es in 100% der selbst behandelten Fälle oft vorübergehend und variierend, wir selbst sahen es in etwa 52% (82 von 158) bei den von uns durchmusterten Fällen der Literatur. Die Ptose ist entweder doppelseitig oder einseitig, kann auch als Frühsymptom auftreten, pflegt aber etwas später nach dem Doppelsehen aufzutreten. Die Augenmuskellähmungen sind fast immer partiell, meistens in horizontaler Bewegung, insbesondere nach innen häufiger gestört als nach außen und in vertikaler Richtung. Nur ausnahmsweise wird eine Störung der Augapfelbewegung nach allen Richtungen beobachtet. Wada hat beschrieben, daß Abducens und Trochlearis im Verhältnis des Oculomotorius nur selten befallen werden. Über Sehstörung und Gesichtsfeldverengerung wird auch ziemlich häufig besonders im früheren Stadium geklagt. Die Conjunctiva bulbi ist bei Krankheitsbeginn hyperämisch, dabei besteht oft leichte Lichtscheu. Die Pupillen sind entweder klein oder groß, sie scheinen je nach dem Krankheitsverlauf ziemlich verschieden, im Beginn klein, später etwas vergrößert zu sein. Die Lichtreaktion ist in beiden Fällen träg, kann sogar ganz fehlen. Die Pupillenform ist nicht immer kreisrund; Anisocorie und Akkommodationsstörungen werden auch in vereinzelten Fällen beobachtet. Nystagmus tritt auch in manchen Erkrankungsfällen auf, entweder im früheren oder späteren Stadium, meist in horizontaler Richtung. In der Literatur sind 19 von 158 Fällen erwähnt, also etwa 12%. Nach Takahashi und Kashiwado kann sich Blickkrampf als Frühsymptom zeigen.

Inada hat häufig auftretendes Blinzeln (160 Schläge in 1 Minute) während der Krankheit beobachtet, bei Druck auf den Augapfel jedoch hörte das Blinken auf. Am Augenhintergrund ist der Befund mit Ausnahme leichter Hyperämie fast negativ.

g) Lähmungserscheinungen außerhalb der Augen.

Die Lähmungen an den Augenmuskeln werden außerdem an verschiedenen Körperteilen beobachtet, sind aber bei diesem Encephalitistypus viel seltener und weniger ausgeprägt als bei der anderen Form.

Auch beobachtet man Störungen der Mund- und Zungenbewegung (daher Sprach- und Kaustörung), in vereinzelten Fällen Schluckstörung. Ein Abweichen der Zunge und des Unterkiefers nach einer Seite, halbseitige Atrophie der Zunge usw. fand Wada nur in 1 oder 2 Fällen. Gesichtsmuskellähmungen fanden Ohsika (1 Fall) und Arima (2 Fälle). Ferner sind Lähmungen der Extremitäten in sehr wenigen Fällen beobachtet worden, so z. B. in Form von Hemiplegie (Sata, Wada) von Monoplegie des Beins (Shimidzu). Die Lähmungen können oft nur vorübergehend in verschiedenen Krankheitsstadien in Erscheinung treten. Ohne echte Lähmung kann die grobe Kraft der Extremitäten sehr schwach, deswegen die Bewegung derselben sehr träge sein. Die Bewegungsstörungen im Gebiet der Hirn- und Rückenmarksnerven können bei diesem Encephalitistypus auch durch Rigiditätserhöhung der Muskulatur auftreten. Ataktische Erscheinungen an Beinen und anderen Körperteilen sind auch in vereinzelten Fällen beobachtet worden.

h) Reizsymptome am Bewegungsapparat.

Ausgenommen den encephalitischen Parkinsonismus, der später noch geschildert werden muß, werden bei diesem Typus von Encephalitis unwillkürliche Bewegungen verschiedener Art beobachtet, die zum Teil pyramidalen, zum anderen Teil extrapyramidalen Ursprung haben. Motorische Reizerscheinungen herrschen bei diesem Krankheitstypus gegenüber den Lähmungen im allgemeinen vor. Am häufigsten treten die Krämpfe an Armen und Händen auf. Im Facialisgebiet erscheinen sie in Zuckungsform an den Kaumuskeln, am Mundwinkel und am restlichen Teil der Facialismuskulatur. Besonders fiel die rhythmische Kaubewegung, die sich bei Krämpfen der Kau- und Kiefermuskulatur zeigt, auf (Irizawa, Matsuo, Kashiwado). Außer Armen und Händen werden noch Rumpf-, Pectoral-, Rücken- und Bauchmuskulatur häufig von Zuckungen befallen. Wie oft nun verschiedene Körperteile in Krämpfe und Zuckungen geraten, haben wir in Tabelle 28 zusammengestellt:

Tabelle 28.

Körperteile	Erkrankungsfälle	Prozentsatz Erkrankungsfälle : Literaturfälle (158)
Gesicht, Kopf . . .	31	19,6
Obere Extremität .	45	28,5
Untere Extremität .	21	13,3
Rumpf	15	9,5
Unbestimmt . . .	3	1,9
Insgesamt	115	—

Diese zuckenden Muskelbewegungen sind meistens flüchtig und vorübergehend, können aber als rhythmische Bewegungen lange Zeit während der Krankheit andauern. Es waren sogar noch hartnäckige, rhythmische Zukkungen der Bauch- und Oberschenkelmuskeln nicht nur im Krankheitsbeginn, sondern auch im Rekonvaleszenzstadium zu verzeichnen (Hachiya). Keigi Mizawa hat eine rhythmische Zuckung (in der Minute etwa 60 mal wiederholt) der rechten oberen Extremität nur im Schlaf festgestellt. Diese zuckende Bewegung trat nach Ablauf der akuten Krankheitserscheinung, daneben auch eine fallende Beugung des Kopfes nach vorn beim Stehen, Gehen und Arbeiten ganz unwillkürlich auf. Die Muskelkrämpfe kommen nur selten in Myoklonieform an verschiedenen Körperteilen vor.

Das Zittern ist beim encephalitischen Parkinsonismus ein ständiges Symptom und wird im akuten und subakuten Stadium der Encephalitis A nur wenig, ja bedeutend seltener als Krämpfe beobachtet. Es tritt am häufigsten an den Extremitäten, besonders an Händen und Fingern, manchmal auch an Zunge, Mundlippe, Bein usw. auf; auch eine zitternde Bewegung des Kopfes wurde beobachtet. Komplizierte unwillkürliche Bewegungen wie bei Chorea, Athetose u. a. sind bei diesem Typus der Encephalitis auch gesehen worden, aber nicht so häufig wie zuckende Bewegungen. Die obengenannten verschiedenen Reizerscheinungen sind im allgemeinen Frühsymptome bei Encephalitis A, können aber auch als Anfangszeichen dieser Krankheit gelten. Sie können sich auch bis zu einem späteren Stadium hinziehen, oder erst im letzteren auftreten; auch sind Remissionen beobachtet worden, die beim Schlafe aufhörten oder dauernd vorhanden waren.

Ferner werden im frühen Krankheitsstadium, und zwar meistens beim Einsetzen der Sensoriumstörung verschiedene unwillkürliche Bewegungen, Handlungen als Zeichen der Aufregung und psychischen Alteration beobachtet. Als solche können komplizierte Bewegungen des Kopfes, der Augen, der Zunge und der Extremitäten, Sprechen (z. B. Delirien), Lachen, Weinen, Kau-, Spuck- und Schluckbewegungen, zuletzt noch verschiedene tobsüchtige Handlungen usw. angesehen werden. Zuweilen sind diese Bewegungen und Handlungen ziemlich zweckmäßig; es können fingerzählende Bewegungen, umwendende Handlungen des Buchblätterns beobachtet werden.

i) Muskeltonus.

Die erhöhte Rigidität der Muskulatur ist bei diesem Typus der Encephalitis ziemlich häufig beschrieben; doch scheint wenigstens bei akuter und subakuter Form dieser Krankheit die Rigidität der Muskulatur viel seltener aufzutreten und viel weniger ausgeprägt zu sein als im sog. Parkinsonismusstadium und bei der Encephalitis B. Im Krankheitsbeginn, besonders bei akutem Einsetzen der Krankheitserscheinung, entsteht bei diesem Typus oft eine reflektorische Muskelspannung, also eine spastische Erscheinung, die bei flüchtiger Untersuchung mit echter Rigidität der Muskulatur verwechselt werden kann. Bei europäischen Fällen von Encephalitis epidemica wurde beobachtet, daß wenigstens im akuten Stadium keine nennenswerte Muskelrigidität nachweisbar ist. Man darf aber nicht vergessen, daß Parkinsonismus verschiedenen Grades, bei dem erhöhter Muskeltonus ausgeprägt zu sein pflegt, früher im Laufe der Krankheit auftreten kann, als in den Fällen von Naito und Ueki.

k) Reflexe.

Der Sehnenreflex, besonders der Kniereflex, ist bei diesem Typus im früheren Krankheitsstadium mehr oder weniger stark gesteigert. Selbstverständlich, doch nicht immer, ist bei spastischer Parese der Beine der Kniereflex gesteigert. Hautreflex, wie Bauchdeckenreflex und Cremasterreflex, ist noch nicht genau studiert, zeigt aber meist, soweit untersucht, eine Herabsetzung. In der Literatur wurden mehrere Fälle von Fuß- und Patellarklonus nachgewiesen, einseitig oder doppelseitig.

l) Verhalten der Sensibilität usw.

Von den in verschiedenen Körperpartien auftretenden Schmerzen, welche hauptsächlich im früheren Krankheitsstadium vorkommen, haben wir schon berichtet. Über Störungen der oberflächlichen und tieferen Sensibilität im Sinne von Hyp- bzw. Anästhesie gibt es keine genauen Angaben in der Literatur, nur Wada hat in 9 von 41 Fällen eine Herabsetzung von oberflächlicher Berührungsempfindung gefunden. In vereinzelten Literaturfällen sind Parästhesien verschiedener Art im frühen Krankheitsstadium besonders häufig an den Extremitäten (Hand und Finger) beobachtet worden. Sie können zuweilen auch nur an einer Körperseite auftreten. Arima fand bei einem Falle eine Störung der Geschmacksempfindung; auch kann bei dieser Encephalitis eine Gehörsstörung vorkommen.

Die äußere Haut zeigt gewöhnlich nichts Besonderes, nur in vereinzelten Fällen wurde Hyperhidrosis, Bläschenbildung und leichtes Ödem gefunden. Herpesarten sind nur einmal von Kashiwado bestätigt worden. Salbengesicht kann nur in Fällen vorkommen, bei denen Parkinsonsches Zeichen früh aufgetreten ist, im Laufe der Krankheit allein oder mit Spur von anderen Parkinsonismus-Zeichen, wie Salivation, etwaigen Gefäßnervenerscheinungen, Trägheit der Bewegungen usw.

m) Befund der Brust- und Bauchorgane.

An den Brust- und Bauchorganen kann man keine besonderen Veränderungen sehen. Es werden bronchitische und pneumonische Veränderungen gefunden, die als Komplikationen aufzufassen sind.

Über Erscheinungen im Zirkulationssystem ist wenig zu sagen; der Puls ist, abgesehen vom Terminalstadium im Verhältnis zur Temperaturkurve in den meisten Fällen relativ niedrig, doch kann auch frequenter Puls vorkommen. Es sind aus der Literatur Fälle bekannt, bei denen im Krankheitsbeginn wegen der relativen Pulsverlangsamung Verwechslungen mit Typhus abdominalis vorkamen.

Der Verdauungstraktus zeigt sowohl nach meinen Erfahrungen wie auch nach der Literatur keine schwereren Symptome. Die Zunge ist im Frühstadium, besonders der akuten Krankheitsform, selbst bei niedrigem Fieber stark belegt, ist aber nicht so hochgradig trocken wie bei anderen akuten Infektionskrankheiten; der Belag ist meist von grauweißlicher Farbe, kann aber bräunlich oder dunkelbraun sein. Der Rachen zeigt nur selten katarrhalische Erscheinungen. Submaxillare Lymphdrüsen waren beim Falle von Onodera etwas geschwollen und schmerzhaft. Seitens des Magens werden Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen usw. meistens im Krankheitsbeginn beobachtet.

Erbrechen ist aber viel seltener angetroffen worden als bei Encephalitis B. Der Stuhlgang ist meist angehalten, doch wird gelegentlich über starke Diarrhöe geklagt. So wurde z. B. bei einem Fall von Ujibara und Rokkaku 7—9malige Diarrhöe täglich, und zwar im Krankheitsbeginn beobachtet; ob dies mit der Krankheit immer in ursächlichem Zusammenhang steht, möchten wir dahingestellt sein lassen. Nur selten wird unwillkürlicher Stuhlabgang beobachtet. Die Leber und die Milz sind meistens nicht palpabel. Der Bauch ist gewöhnlich weder aufgetrieben noch gespannt, abgesehen von der reflektorischen Spannung im Krankheitsbeginn und solchen Fällen, wo über Krämpfe der Bauchmuskulatur geklagt wird. In vereinzelten Fällen wird Bauchschmerz festgestellt.

n) Blutbefund.

Bei der Encephalitis A fehlen in der Literatur jegliche Angaben über präzise tägliche Blutbefunde. Nach unseren Erfahrungen und den Angaben von anderen Forschern sind die Veränderungen des Blutbildes beim Krankheitstypus A lange nicht so charakteristisch wie beim Typus B. Der Erythrocyten- und Hämoglobinstatus ist fast normal. Nur in einzelnen von Irizawa, Midzushima und Kashiwado beobachteten Fällen war die Erythrocytenzahl über 6 Millionen und der Hämoglobingehalt nur in einem Fall von Irizawa über 100%. Die Leukocytenzahl ist in der Mehrzahl der Fälle etwas vermehrt, die Leukocytose ist aber im großen und ganzen nicht hochgradig, wie man aus nachfolgender Tabelle ersieht.

Tabelle 29.

Leukocytenzahl in cmm . .	über 10000				unter 10000			Gesamtzahl
	10000 bis 15000	15001 bis 20000	20001 bis 25000	Insgesamt	8000 bis 10000	6000 bis 8000	unter 6000	
Erkrankungsfälle	7	2	2	11	8	7	4	30
Angabe in %	23,3	6,7	6,7	36,7	26,7	23,3	13,3	

Die Leukocytose beruht meistens auf der Vermehrung der neutrophilen Leukocyten, jedoch kommt die Lymphocytose bei Encephalitis A viel häufiger vor als bei Encephalitis B, wie Yano in 5 von 8 eigenen Fällen Lymphocytose gefunden hat. Die Monocyten sind nur selten etwas vermehrt, die eosinophilen und basophilen Granulocyten sind fast normal oder etwas vermindert, in akuten Krankheitsformen sehr stark vermindert oder fast verschwunden. Eine leichtgradige Vermehrung der eosinophilen Leukocyten kann bei chronisch verlaufenden Fällen auch vorkommen. Solch ein morphologischer Befund ähnelt im großen und ganzen dem beim Krankheitstypus B, ist aber bei Typus A nicht so hochgradig. In ganz seltenen Fällen ist auch Leukopenie beobachtet worden, jedoch überwiegt im akuten Stadium bei weitem die Leukocytose. Je nach dem Krankheitsstadium ist eben der Leukocytenbefund verschieden; bei chronischen Fällen oder in der Rekonvaleszenz ist die Leukocytenzahl bei relativer Lymphocytose normal.

Die Wassermannsche Reaktion ist, soweit die spärlichen Untersuchungsresultate ergeben haben, normal.

Die Peroxydasereaktion von Leukocyten nach Sato und Sekiguchi ist nach Sato und Yoshimatsu bei der Encephalitis lethargica im allgemeinen negativ. Ein positives Resultat bedeutet nach Angabe der genannten Autoren einen leichten Grad der Krankheit und dem entsprechend günstige Prognose. Mit dieser Ansicht stehen sie vorläufig allein, wenigstens ist bei Encephalitis B die Peroxydasereaktion, wie Hara an meiner Klinik und auch andere Forscher feststellten, bei sämtlichen untersuchten Fällen stets positiv. Midzishima und seine Mitarbeiter konnten sogar bei einem Falle von Encephalitis A positive Peroxydasereaktion feststellen.

o) Harnbefund.

Der Harn ist bei dieser Encephalitisform fast klar und zeigt nur in vereinzelten Fällen eine schwache Eiweißreaktion; die Diazoreaktion ist immer negativ. Yamada teilte einen Fall mit, bei dem nur während dieser Erkrankung eine Glykosurie festgestellt werden konnte, die mit der Genesung völlig verschwand. Harnretension und unwillkürliche Entleerung des Harns werden im Stadium der Bewußtseinsstörungen häufig beobachtet, aber in vereinzelten Fällen ist Harnretention als ein Frühsymptom der Erkrankung und auch als Zeichen einer Nachkrankheit beobachtet worden (Mizawa).

p) Verhalten des vegetativen Nervensystems.

Bei diesem Encephalitistypus und zwar bei der akuten Form desselben gibt es noch keine genauen Angaben über die Funktionen des vegetativen Nervensystems. Mitsushima und seine Mitarbeiter untersuchten bei 2 eigenen Fällen die Reaktionen von Atropin, Adrenalin und Pilocarpin, konnten aber dabei keine besondere Empfindlichkeit der Patienten gegen diese Stoffe feststellen. Es können sich bei ganz vereinzelten Fällen sekretorische Störungen wie Hyperhidrosis, Salivation usw. zeigen. Wie oben erwähnt, wurde auch eine leichtgradige Wassersucht ohne Störung der Nierenfunktion beobachtet.

2. Encephalitis epidemica Typus B.

An dieser Stelle möchten wir hauptsächlich über unsere Erfahrungen während der großen Epidemie im Jahre 1924 und den danach jährlich sich wiederholenden sporadischen Erkrankungsfällen ausführlicher berichten.

Im Gegensatz zur Encephalitis A sind die Symptome der Encephalitis B sehr stürmisch, so daß sie geradezu den Eindruck einer akuten Infektionskrankheit machen. Die stürmischsten Erkrankungsformen ähneln viel eher der Meningitis cerebrospinalis epidemica, so daß sie seither als Meningitis beschrieben wurden.

a) Krankheitsbeginn und allgemeiner Verlauf.

Beobachtet man die typischen, schwereren oder schwersten Krankheitsfälle, so wird man meistens die Erkrankung plötzlich auftreten sehen, wenn auch Kato u. a. sich dahin geäußert haben, die Krankheit trete meist schleichend in Erscheinung. Ein urplötzlicher Krankheitsausbruch mit Frösteln, Schüttelfrost und darauf einsetzendem hohen Fieber gehört jedoch zu den Seltenheiten. Nach unserer Erfahrung kann man in vielen Fällen durch gute Beobachtung

ein bis mehrere, ja sogar viele Tage vor Ausbruch des Fiebers Prodromalerscheinungen erkennen, wenn auch in der Literatur ein plötzliches Auftreten der Erkrankung ohne Prodrome als Regel beschrieben wird. Bei einigen zur Zeit der großen Epidemie von uns behandelten Fällen beobachteten wir, daß Personen einen bis drei Tage nach der Berührung mit anderen Patienten erkrankten; daher können wir bei großen Epidemien eine Inkubationszeit nicht annehmen.

Als prodromale Erscheinungen, die bei akuten Fällen nur kurze Zeit dauern, werden mannigfaltige Beschwerden angegeben: Kopfschmerz, Schwindel, Schlaflosigkeit, selten Schläfrigkeit; Appetitlosigkeit, gelegentlich Erbrechen, Übelkeit oder Diarrhöe; Körperschmerzen, wobei kaum ein Körperteil verschont bleibt; Parästhesien verschiedener Art (an Bauch und Bein, Brust und Extremitäten).

Kuroda und seine Mitarbeiter und wir konnten Symptome von Tonsillitis einige Tage vor dem Krankheitsausbruch beobachten; Yamada beschrieb Ohrensausen auch als Prodromalerscheinung. Von lokalisierten Hirn- und Rückenmarkssymptomen wurden in diesen Anfangsstadien in vereinzelten Fällen vorübergehende oder persistierende Sehstörungen (Sehschwäche, Doppelsehen), Sprachstörungen, Blasenstörungen (Harnretention), sowie Ataxie konstatiert. In diesem Stadium wird schon über Frösteln und Fiebergefühl geklagt; ja sogar geringes Fieber kann im Prodromalstadium schon auftreten.

Der eigentliche Krankheitsausbruch wird in den meisten Fällen durch die erneute Temperatursteigerung scharf abgegrenzt; bei plötzlicher Erhöhung der Temperatur kann sie Frösteln, in seltenen Fällen auch Schüttelfrost begleiten. Es werden aber auch Fälle beobachtet, bei denen die Prodromalerscheinungen ohne scharfe Abgrenzung in die eigentlichen Krankheitszeichen wie Benommenheit oder Lähmungen übergehen. Bei solchen Fällen ist die Temperatur meist nicht hochgradig und zeigt eine schleichende Entwicklung, so daß der eigentliche Krankheitsbeginn nicht scharf ausgeprägt ist. Der Mensch kann in solchen Fällen unter Umständen, bereits erkrankt, noch einige Tage seinem Beruf nachgehen. Der Schüttelfrost im Krankheitsbeginn, der so selten ist, daß Kuroda und seine Mitarbeiter ihn nie gesehen haben, wurde von uns hauptsächlich bei ganz akuten Fällen, den sog. foudroyanten Encephalitisformen, beobachtet, die bei Beginn der Epidemie auftraten. Bei solchen Fällen können die prodromalen Erscheinungen völlig fehlen.

An dieser Stelle möchten wir einen charakteristischen Krankheitsfall kurz wiedergeben.

Krankheitsbeispiel 1: M. I., 75 Jahre, Bauer. Klagt hauptsächlich über Benommenheit und Fiebergefühl. Anamnese: Eltern und ein Bruder starben an Hirnblutung. Der Kranke selbst ist starker Trinker. Seit dem 7./8. August 1927 verspürt er allgemeine Mattigkeit und Ermüdung der Glieder, hat jedoch weiter seine Arbeiten als Bauer verrichtet. Am 14. August frühmorgens ging er wie gewöhnlich aufs Feld; mittags fühlte er sich so hochgradig matt, daß er nicht mehr arbeiten konnte. Nachmittags ließ er den Arzt holen, dem er über starkes Kopfweh klagte; dieser fand das Sensorium klar, den Puls ruhig und regelmäßig, die Temperatur betrug 39,3, die Conjunctiven waren gerötet, Pupille beiderseits o. B., Zunge trocken und zitternd, Nacken etwas steif, Brust und Bauchorgane o. B., Kniereflexe beiderseits normal. Am nächsten Tage Verschlimmerung der Symptome: Temperaturanstieg bis auf 40,5, der Kranke unruhig und deliriös, kann nicht schlafen; man sieht an den Extremitäten zitternde Bewegungen. Seit Krankheitsbeginn hat der Patient nicht über Augensymptome wie Doppelsehen oder über Magenbeschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen geklagt.

Status praesens vom 17. August: Körperbau und Ernährungszustand gut. Gesichtsausdruck etwas apathisch. Bewußtsein stark getrübt; Patient bewegt sich unruhig, schreit und spuckt. Puls voll und regelmäßig, nicht besonders frequent. Atmung normal. Beide Conjunctiven stark gerötet, Blick unruhig, beide Pupillen etwas miotisch, Lichtreaktion träge. Öffnen des Mundes infolge starker Kaumuskelspannung erschwert, Rachen- und Mundschleimhaut normal, Zittern der Mundwinkel. Erhebliche Nackensteifigkeit. Spannung der Extremitätenmuskulatur ziemlich ausgeprägt. An beiden Unterarmen sieht man grobe schüttelnde Bewegungen; aus diesem Grunde kann der Patient auch in wachen Momenten Gegenstände nicht erfassen. Willkürliche Bewegungen sehr träge, trotzdem keine Lähmungen vorhanden sind. Kernig positiv, Kniereflex links positiv, rechts negativ. Pathologische Reflexe fehlen. Blutbild: Erythrocyten 4,32 Millionen, Leukocyten 15 400, davon neurophile 81,5%, Lymphocyten 12,5%, Monocyten 5,5%, eosinophile und basophile Granulocyten fehlen. Brust- und Bauchorgane o. B. Harn: spärlich Eiweiß, Diazoreaktion negativ. Cerebrospinalflüssigkeit ist klar und wasserhell, der Druck beträgt 250 mm; Pleocytose beträgt 14, hauptsächlich Lymphocyten. Nonne I und Pándy positiv. Eiweißgehalt 0,079%. Reststickstoff 21 mg%, Zuckergehalt 0,07 mg%.

Verlauf: 18. August. Temperatur sinkt etwas. Patient kann auf Fragen etwas Antwort geben. Vom 20. August ab Verschlimmerung des Zustandes: Patient wird komatös, ab und zu Singultus. 21. August gehäufte Zuckungen der Extremitäten, besonders der Arme. 22. August kritischer Temperaturabfall, Sensorium etwas klarer. 24. August fast normale Temperatur. 29. August Sensorium fast klar, Sprache noch etwas undeutlich, Conjunctiven noch etwas gerötet, es besteht Anisokorie und träge Lichtreaktion der Pupillen. Zunge ziemlich stark belegt. Etwas Nackensteifigkeit noch vorfanden. Das Zittern an beiden Armen ist sehr viel schwächer zu sehen. Die Hypertonie der Muskulatur besteht noch. Kernig sehr schwach positiv. Leukocyten 9000, neutrophile 80,8%, Lymphocyten 15,2%, Monocyten 2,4%, eosinophile 1,6%. Am 2. September sieht Patient ganz normal aus, ebenso das Blutbild.

Außer der eben genannten Erkrankungsweise beobachtet man verschiedene atypische Formen des Krankheitsbeginns.

Eine Remission kann schon im Krankheitsbeginn eintreten; in solchen Fällen lassen die Allgemeinerscheinungen in den ersten Tagen an Heftigkeit bedeutend nach, doch können sie mit oder ohne Fieber in wenigen Tagen wieder auftreten, so daß man glaubt, der schon geheilte Patient erkranke von neuem. In solchen Fällen ist der spätere Krankheitsverlauf nicht immer leicht.

Doppelsehen, das bei der Encephalitis A so häufig auftritt, daß es fast als pathognomisch gelten kann, ist bei der Encephalitis B selten, wie wir später noch erläutern werden; es kann aber als Prodromal- oder Frühsymptom schon in Erscheinung treten.

Nachstehend geschilderter Fall, den ich als atypisch schon einmal publizierte, gehört zu dem großen Krankenmaterial, das ich bei der Epidemie im Jahre 1924 untersuchen konnte.

Krankheitsbeispiel 2: K. F., 12 Jahre, Volksschüler, am 19. August 1924 in die Klinik zu Okayama aufgenommen. Familienanamnese: Vater ist Trinker, Mutter des Vaters klagt immer über Schwindel, ein Bruder der Mutter ist schwerer Neurastheniker. Krankenanamnese o. B. Patient klagt seit dem 10. August über Doppelsehen und Flimmern vor den Augen. Damals wurde schon Schielen festgestellt. Seit dem 16. August etwa klagte der Patient noch dazu über allgemeine Mattigkeit, gleichzeitig sah er sehr schwächlich aus und wurde sehr schläfrig. Seit dem 18. August besteht heftiger Kopfschmerz und Appetitlosigkeit. Die Körpertemperatur war an diesem Tage 37,2° C. Am 19. August erbrach er einmal und bekam, ohne zu frösteln, Temperatursteigerung bis zu 39°. Von diesem Tage an wurde er ganz lethargisch.

Status praesens: Mittelkräftiger Junge im guten Ernährungszustand. Das Bewußtsein ist etwas getrübt, Patient ist etwas schläfrig, antwortet aber auf Fragen und nimmt Nahrung zu sich. Gesichtsausdruck wenig verändert, etwas apathisch. Außenrotation des linken Bulbus und Innenrotation des rechten Bulbus etwas beeinträchtigt. Conjunctiven etwas

hyperämisch. Beide Pupillen sind etwas größer als normal. Lichtreaktion beiderseits etwas träge. Zunge trocken, zeigt dünne weißliche Beläge. Rachen ebenfalls etwas hyperämisch, zeigt leichte Tonsillenschwellung. Brust- und Bauchorgane o. B. Lymphdrüsen nicht geschwollen. Rigidität der Extremitäten undeutlich. Sensibilitäts- und motorische Störungen sind nicht vorhanden. Keine Nackensteifigkeit, Trousseau und Kernig negativ, nur ab und zu zuckende Bewegungen der Extremitäten und zuweilen am ganzen Körper. Knie- und Achillessehnenreflexe beiderseits etwas gesteigert. Cremaster- und Bauchdeckenreflexe beiderseits sehr schwach. Babinski und Oppenheim negativ. Keine Blasen- oder Mastdarmstörungen. Harn o. B. Liquor: klar, Druck 250 mm; Pleocytose 63, reich an Lymphocyten. Globulinreaktion schwach positiv, Wassermann negativ. Eiweißgehalt 0,13%, Zuckergehalt 0,053%, Kochsalzgehalt 0,72%. Blutbild: Erythrocyten 5,95 Mill., Hämoglobingehalt 93,8, Leukocyten 20 200, darunter neutrophile 90,2%, Lymphocyten 5,8%, Monocyten 2,6%, Eosinophile und Mastzellen fehlen gänzlich, Myelocyten und Plasmazellen spärlich nachweisbar. Peroxydasereaktion nach Sato positiv.

Verlauf: Bewußtseinszustand war etwas labil, besserte sich jedoch im allgemeinen zusehends, so daß die Störungen des Bewußtseins Ende August behoben waren. Anfang September kam aber wieder eine Verschlimmerung, zuweilen trat Erbrechen auf. Am 7. September wurde Patient ganz plötzlich tief komatös und starb unter den Erscheinungen der Atemlähmung. Das Fieber betrug bei der Aufnahme des Patienten in die Klinik etwa 40° C und war am 22. August fast kritisch abgefallen. Während des Krankheitsverlaufes wurden verschiedene unwillkürliche Bewegungen und unregelmäßige Zuckungen und athetoseartige Bewegungen der Extremitäten wahrgenommen. Sonst konnte man leichte Nackensteifigkeit, Fußklonus und positiven Kernig vorübergehend feststellen. Ebenso ließ sich eine leichte Rigidität der Extremitätenmuskulatur vorübergehend wahrnehmen. Die Augensymptome dauerten fast den ganzen Krankheitsverlauf hindurch, zeitweise von horizontalem Nystagmus begleitet.

Solche mit Augensymptomen einhergehenden Fälle wurden von uns auch und Anderen in ganz vereinzelten Fällen beobachtet. Im oben angeführten Falle sehen wir, daß die Symptome unserer Encephalitis B gelegentlich denen der von Economo beschriebenen somnolent-ophthalmoplegischen Form der Encephalitis ähneln können, wenn auch der Liquor- und Blutbefund mehr dem der Encephalitis B entspricht. Obengenannter Fall erregt darum ein so großes Interesse, weil er zeigt, daß die so charakteristisch geschiedenen Typen A und B zuweilen symptomatologisch verwischt auftreten können.

Die Krankheit kann plötzlich mit Lähmung der Extremitäten beginnen, wobei in den meisten Fällen ein- bis mehrtägige prodromale Erscheinungen beobachtet werden. Da solche Erkrankungsfälle häufig bei älteren Leuten auftreten, ist es klar, daß sie manchmal mit apoplektischen Anfällen verwechselt werden können. Die Lähmung kann eine Diplegie, Hemiplegie oder Monoplegie an verschiedenen Stellen der oberen und unteren Extremität sein und in kurzem oder längerem Zwischenraum von einem somnolenten oder komatösen Stadium gefolgt sein. Wir haben einen interessanten hierher gehörenden Fall.

Krankheitsbeispiel 3: S. K., 75 Jahre, Privatmann. Am 24. August 1924 in die Klinik zu Okayama aufgenommen. Familienanamnese: Vater, Mutter und zwei Brüder starben an Apoplexie. In der Anamnese nur Typhus abdominalis. Seit dem 21. August ist Patient wegen allgemeiner Mattigkeit bettlägerig, ob Fieber bestand, ist nicht feststellbar. Am 22. August frühmorgens bemerkte Patient beim Aufstehen, daß er den rechten Arm und das rechte Bein nicht bewegen konnte, so daß ein Gehen unmöglich war. Er war bei vollem Bewußtsein, hatte auch keinerlei Kopfschmerzen. Am Nachmittage wurde das Sensorium aber getrübt und der Kranke etwas unruhig und deliriös, zeigte auch Sprachstörung. Am gleichen Abend konnte der Arzt eine Temperatur von 38,5° C feststellen. Seit dem 23. August verschlimmerte sich das Krankheitsbild.

Status praesens: Mittelkräftig, in gutem Ernährungszustand. Sensorium etwas getrübt, auch Lethargie vorhanden, doch kann Patient aus seinem Zustand erweckt und zum Antworten gebracht werden, wenn auch seine Antworten verschwommen und seine

Sprache undeutlich ist. Erweckt wird er unruhig, macht heftige, wenig sinnvolle Bewegungen, die an Flockenlesen erinnern, faßt sich an die Kleidung und nestelt daran herum. Gesicht etwas gerötet und gedunsen. Gesichtsausdruck apathisch, Conjunctiven leicht hyperämisch, beide Pupillen fast gleich groß, Lichtreaktion beiderseits normal; rechte Gesichtshälfte leicht paretisch; Zunge schwach grauweißlich beleg., beim Herausstrecken weicht sie leicht nach rechts ab. Schwache Nackensteifigkeit, kein Trismus. Brustorgane o. B. Bauchwand schlaff, Bauchdeckenreflexe nicht erhältlich, Milz und Leber nicht palpabel. Harnblase stark gefüllt, bis zum Nabel reichend. Bei passiven Bewegungen starke Rigidität der oberen, schwache Rigidität der unteren Extremitäten; grobe Kraft der oberen Extremität rechts stark herabgesetzt, an den Beinen fast kein Unterschied nachweisbar. Patellarreflex rechts etwas gesteigert, beide Fußsohlen mechanisch sehr reizempfindlich, aber kein Babinski. Kernig undeutlich, Cremasterreflex fehlt beiderseits. Die Körpertemperatur beträgt 37,4° C; Puls 60, regelmäßig etwas gespannt. Respiration 24, regelmäßig. Im Harn Eiweißreaktion, mäßig positiv, im Sediment spärlich Leukocyten und hyaline Zylinder, Harn im übrigen o. B. Liquorbefund am 1. September absolut klar, Druck 125 mm, Globulinreaktion fast negativ, Eiweißgehalt 0,066%, Zuckergehalt 0,068%, Kochsalzgehalt 0,57%; Wassermannsche Reaktion negativ; Pleocytose 34, besteht hauptsächlich aus Lymphocyten. Der Blutbefund am 27. August: Erythrocyten 6,45 Mill., Leukocyten 11 400, Hämoglobin 116,3%. Unter den Leukocyten 78,2% neutrophile, 11,2% Lymphocyten, 8% Monocyten, 0,4% eosinophile usw., Plasmazellen und Myelocyten spärlich. Peroxydasereaktion der Leukocyten positiv. Am 17. September hat die Leukocytenzahl stark zugenommen, und zwar auf 27000, darunter neutrophile 91,4%, Lymphocyten nur 5%, eosinophile 0,8%, also im allgemeinen Zeichen einer Verschlimmerung der Krankheit.

Verlauf: Die Körpertemperatur blieb fast normal, wenn auch gelegentlich leicht remittierende Fiebertemperaturen über 38° C beobachtet wurden. Die Bewußtseinsstörung variierte stark, wenn auch im allgemeinen Lethargie vorherrschte. Ab und zu war Patient sehr unruhig, besonders auffallend für uns waren eigenartige unwillkürliche, zum Teil zitternde, zum Teil choreatische Bewegungen, die während des ganzen Verlaufs des öfteren beobachtet wurden. Diese Erscheinungen wurden besonders im Wachzustand am linken Arm und zumal an Hand und Fingern beobachtet. Am linken Bein konnte man gelegentlich auch solche Bewegungen feststellen. Die rechte gelähmte Seite zeigte niemals solche Bewegungen. So wurde der Kranke immer schwächer und ging nach 49 Krankheitstagen im Koma zugrunde.

Epikrise: Dieser Fall, den man mit der choreatischen Form Economos vergleichen könnte, wird von uns für eine etwas atypisch verlaufende Encephalitis B gehalten, atypisch deshalb, weil bei dieser so lang anhaltende Lethargien und Choreazustände selten sind. Der Krankheitsbeginn mit Lähmungserscheinungen ist bei Encephalitis B ebenfalls etwas ungewöhnlich, wenn auch nicht ganz selten vorkommend.

Ferner kann die Krankheit mit plötzlicher Bewußtseins- oder psychischer Störung einsetzen. In solchen Fällen wird der Kranke plötzlich ganz komatös oder dement, ersterer Zustand wird häufig mit einem apoplektischen Insult oder mit einem urämischen Anfall verwechselt, während der Amentiazustand sehr leicht als Ausbruch einer akuten Psychose angesehen und dem Psychiater überwiesen wird. Oft werden in solchen Fällen Prodromalerscheinungen gänzlich vermißt, was sich natürlich schwer eruieren läßt, aber sie können in Form von Unwohlsein, allgemeiner Mattigkeit, Kopfschmerz usw. vorkommen. Das Fieber wurde im Krankheitsbeginn oft vermißt, dürfte aber im weiteren Krankheitsverlauf in der Regel bei genauerer Messung in leichterem oder höherem Grade fast niemals fehlen.

Solche mit plötzlichen Störungen einsetzenden Fälle sind bei Encephalitis A außerordentlich selten, während wir ihnen bei Encephalitis B, was wegen der erwähnten leichten Verwechslung mit akuten Psychosen bzw. apoplektischen Insulten von praktischer Bedeutung ist, recht häufig begegnet sind.

Schließlich kann die Krankheit mit bulbären Symptomen wie Sprachstörung, Schluckbeschwerden auch mit Rückenmarkssymptomen (Ataxie, Hyperästhesie, Blasenstörung) einsetzen, wenn dies auch selten ist.

Wir kommen zu den Erscheinungen im eigentlichen Krankheitsbeginn. Durch neueinsetzendes Fieber werden die Allgemeinsymptome Kopfschmerz, Mattigkeit, Schmerzen in den verschiedenen Körperteilen verstärkt. Ab und zu treten Erscheinungen von seiten des Verdauungssystem auf: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerz und Diarrhöe. Intensität und Dauer des Fiebers sind ganz different. Mit dem Fieber treten neben den Allgemeinerscheinungen psychische Störungen und lokalisierte Meningeal- und Hirnsymptome auf, die wir in den folgenden Kapiteln genauer besprechen werden.

Im allgemeinen verläuft die Encephalitis B recht kurz im Gegensatz zum so überaus chronischen Verlauf der Encephalitis A, aber auch hier gibt es Ausnahmen, worauf wir später noch zurückkommen.

b) Fiebertypus.

Bei der Encephalitis B ist der Fiebertypus im allgemeinen unregelmäßig, jedoch nicht in dem Grade wie bei der Encephalitis A. Wir können bei Encephalitis B im ganzen drei Typen unterscheiden:

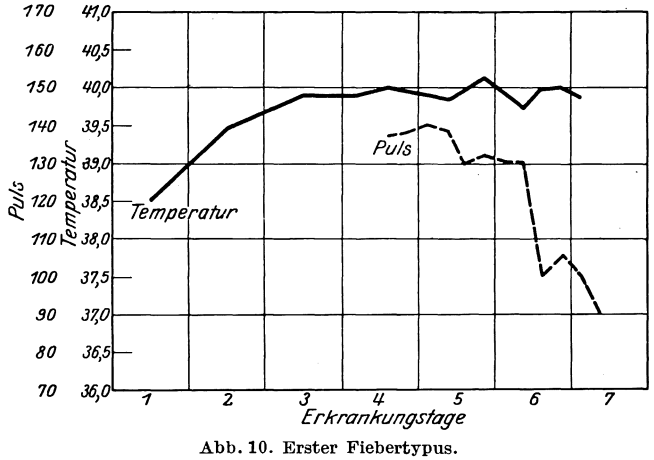


Abb. 10. Erster Fiebertypus.

Der erste Typus wird bei akutesten und schwersten Fällen beobachtet. Die Körpertemperatur steigt mit oder ohne Prodrome ziemlich plötzlich, doch vergehen ein bis zwei Tage, bis die Temperatur ihr Maximum erreicht hat, welches sehr hoch, oft über 40 Grad liegen kann. Bei diesem Fiebertypus wird Frösteln, selten Schüttelfrost beobachtet. Das Fieber zeigt nur kleine Remissionen, doch endet die Krankheit ohne erheblichen Temperaturabfall in wenigen Tagen tödlich. Wir verweisen auf die unten befindlichen Fieberkurven.

Der zweite Typus wird am häufigsten beobachtet; bei ihm steigt die Körpertemperatur mit oder ohne erheblichem Frösteln meist allmählich und erreicht in ein, zwei oder noch mehr Tagen ihr Maximum. Dieses liegt nicht so hoch wie beim ersten Typus, sondern zwischen 39 und 40 Grad. Nach einer Akme

von wenigen Tagen fällt das Fieber lytisch ab. Dieser Fiebertypus ähnelt dem bei Typhus abdominalis, wenn auch bei Encephalitis B jedes Stadium viel kürzer verläuft. Dieser Fiebertypus wird bei schweren wie bei leichten Fällen gefunden. Der ganze Fieberverlauf ist je nach der Schwere des Erkrankungsfalles verschieden, die Dauer des Fiebers schwankt zwischen 4 und 5 Tagen und zwei Wochen und beträgt in den meisten Fällen sieben bis zehn Tage.

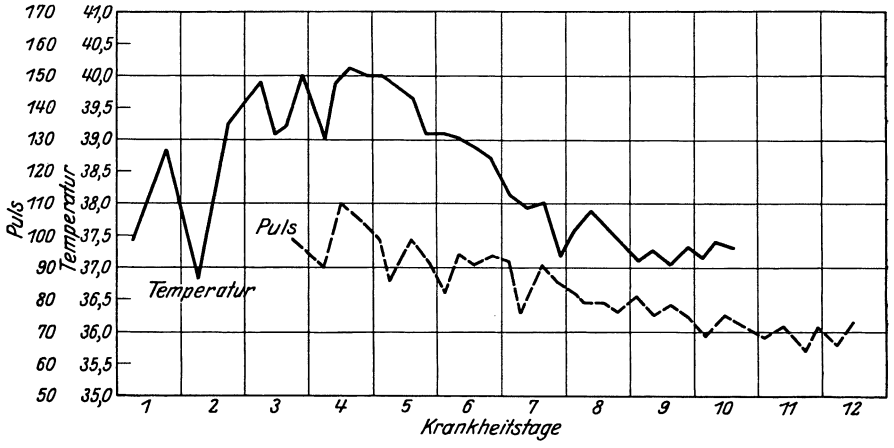


Abb. 11. Zweiter Fiebertypus.

Der dritte Fiebertypus wird bei schwereren und leichteren Fällen beobachtet. Dabei ist die Art des Anstiegs der bei den anderen Typen fast gleich, der Abfall der Temperatur mehr oder weniger kritisch.

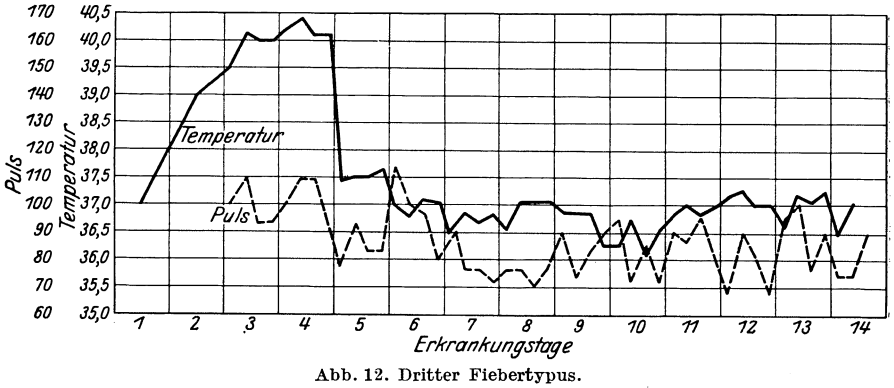


Abb. 12. Dritter Fiebertypus.

Außer obengenannten drei Arten der Fieberkurve, die als typisch gelten können, gibt es noch viele Unregelmäßigkeiten. So kann z. B. die Temperatur nach scheinbar endgültigem Abfall noch einmal ansteigen und höhere Grade erreichen als vordem. Mittelhohes Fieber kann mit Remissionen und Exacerbationen längere Zeit anhalten wie bei Sepsis. In solchen Fällen könnte man eine Mischinfektion mit virulenten Bakterien vermuten; ja es gelang zuweilen, aus dem Krankenmaterial virulente Bakterienarten zu züchten. Das

Fieber kann gelegentlich sehr niedrig bleiben und dabei kurze oder lange Zeit verharren. Im ersteren Falle verläuft die Erkrankung scheinbar fieberfrei. Obgleich einige dazu neigen, eine fieberfreie Encephalitis für möglich zu halten, können wir nach unseren Erfahrungen einen Beweis für diese Annahme als bisher nicht erbracht ansehen.

Bei den sporadischen Erkrankungsfällen ist die Fieberkurve im allgemeinen noch weniger regelmäßig als bei den epidemischen.

Die Literaturangaben stimmen im allgemeinen darin überein, daß bei dieser Form der Encephalitis keine absolut gültige Form der Fieberkurve existiert. Kuroda und seine Mitarbeiter teilten jedoch die Fieberkurven in zwei Arten ein: bei der ersten Art steigt die Körpertemperatur ganz plötzlich sehr hoch bis über 40 Grad und hält so mehrere Tage an oder steigt weiter und fällt schließlich kritisch oder lytisch ab; bei der zweiten Art steigt die Temperatur allmählich im Verlauf mehrerer Tage an und erreicht ihr Maximum (39—40 Grad), um schließlich nach mehrtägiger Kontinua lytisch abzufallen. Dieser Typus der Fieberkurve ähnelt unserem zweiten Fiebertypus. Von Kakinuma und S. Yamada u. a. veröffentlichte Fieberkurven lassen sich zwanglos in unsere drei Typen einreihen. Kuroda und seine Mitarbeiter behaupteten auch auf Grund ihrer Erfahrungen, das Fieber sei eines der wichtigsten Merkmale der Encephalitis B.

c) Störungen des Sensoriums und der Psyche.

Sie gehören zu den wichtigsten Symptomen der Encephalitis B, da sie bei den typischen Fällen niemals vermißt werden.

Grad und Art dieser Störungen sind je nach der Schwere der Erkrankung sehr mannigfaltig. Die typischste dieser schweren Störungen ist der komatöse Zustand mit oder ohne motorische Reizerscheinungen. Wenn auch bei Encephalitis A lethargische Zustande von mancher Seite als Regel beobachtet wurden, sind sie bei Encephalitis B sehr selten. Bei leichteren Fällen dieser Krankheitsform wird das Sensorium und die Psyche in mannigfaltiger Weise beeinträchtigt, von der Somnolenz bis zum Koma, von der leichtesten Unruhe bis zur schwersten Verwirrtheit. Alle diese Zustände können im Verlaufe der Erkrankung ineinander übergehen. Und doch bietet gerade der schwerste Störungszustand, die Amentia, eine günstige Prognose, da sie so gut wie nie in das Komastadium übergeht. Ein depressiver Zustand und auch ein kataleptischer kann vorkommen, sogar akute Verwirrtheitszustände mit Korsakowschen Symptomen wurden von uns beobachtet. Im allgemeinen ist aber die häufigste Störung psychischer Art die akute Amentia. Starke motorische Unruhe bis zum Toben und Schreien, Verkennung von Personen und Sachen, Delirien und Halluzinationen verschiedener Art werden beobachtet.

Die Stärke der Störungen des Sensoriums und der Psyche steht mit der Höhe des Fiebers in keinem festen Zusammenhang. Wenn auch die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes gewöhnlich mit der Höhe des Fiebers zusammenfallen wird, machen diese Störungen eine Ausnahme von anderen fieberhaften Erkrankungen, da sie in der Mehrzahl der Fälle erst mit dem Abklingen des Fiebers in voller Stärke einsetzen. Daß schwere psychische Störungen bei Encephalitis B auch ohne bedeutendes Fieber verlaufen können, haben wir schon erwähnt; hingegen können leicht Störungen durchaus mit

hohem Fieber einsetzen. Kuroda und seine Kollegen fanden bei ihren Fällen, daß die Störungen des Sensoriums der Höhe des Fiebers parallel gehen und daß nur ein lethargischer Zustand erst nach dem Abfall des Fiebers einsetzen kann. Bei solchen akuten Fällen, bei denen das Fieber ganz plötzlich bis auf 40 Grad steigt — besonders bei alten Leuten — ist die Beeinträchtigung des Sensoriums nach Kuroda so stark, daß sie in ein ausgesprochenes Koma mit nur kurzem Erregungszustand übergeht. Nach unseren Erfahrungen können leichte Störungen des Sensoriums ebenfalls mit hohem Fieber einsetzen.

Die Störungen der Psyche und des Sensoriums treten meistens ein bis mehrere Tage nach dem Fieberausbruch auf, wenn sie auch dem Anschein nach plötzlich als erste Krankheitserscheinung auftreten können. Bei den schleichend einsetzenden und chronisch verlaufenden Fällen kann die Beeinträchtigung sowohl des Sensoriums als auch der Psyche erst in einem späteren Krankheitsstadium beobachtet werden, während sie bei schweren akuten Fällen schon ganz früh in die Augen fällt.

Die Dauer der sensorischen und psychischen Störungen ist je nach der Schwere der Erkrankung verschieden, in den meisten Fällen ein bis zwei Wochen, wenn auch bei leichteren Fällen ganz kurze, nur wenige Stunden dauernde Störungen beobachtet werden; das ist ein auffallender Gegensatz zu den wesentlich länger anhaltenden Störungen des Bewußtseins und der Psyche bei der Encephalitis A. Bei älteren Encephalitiskranken des Typus B kann sie in seltenen Fällen über einen Monat dauern, und dann können die Übergänge zwischen den einzelnen Symptomen während des Verlaufes fließend sein und der Grad der Störung wechseln.

An- und Abschwellen der sensorischen und psychischen Symptome geschieht mit Ausnahmen in den meisten Fällen mehr oder weniger allmählich.

Untersucht man den Kranken im Beginn dieser Störungen, so findet man einen mehr oder weniger starken Erregungszustand: Gesichtsausdruck stumpf, aber unruhig und ängstlich, Blick starr an einem gleichgültigen Gegenstand haftend oder unstet umherschweifend, unaufhörliche motorische Unruhe, die bis zur Tobsucht gesteigert auftreten kann. Ein solcher Zustand kann in schweren, gewöhnlich ungünstig verlaufenden Fällen mehr oder weniger rasch in Komazustand übergehen, wobei der Kranke apathisch daliegt, den Kopf verdreht, Gesicht etwas gerötet, untere Gesichtspartie meist geschwollen, Extremitäten steif und bewegungslos, Arme im Ellbogengelenk stark, im Handgelenk schwach gebeugt, Finger zur Faust geballt oder nur leicht gebeugt, die in dieser Haltung auf der Brust gelagerten Arme sind bei passiver Streckung außerordentlich rigide, Beine ganz gestreckt, ihre Beugung erschwert. Bei Remissionen setzt wieder die alte Unruhe ein, im Endstadium dagegen erschlafft der Körper vollkommen.

Außerdem sind in diesem Hauptstadium mit den psychischen und sensorischen Störungen noch meningeale und lokalisierte Hirnsymptome zu beobachten, worüber wir in den nächsten Kapiteln noch im einzelnen sprechen werden.

d) Meningeale Erscheinungen.

Entsprechend der früheren Auffassung der Encephalitis B als Meningitis cerebrospinalis epidemica hat sie im Gegensatz zur Encephalitis A wirklich

viele meningeale Reizerscheinungen. Sie sind meistens Anfangssymptome, treten aber bei Exacerbationen auch im weiteren Verlauf der Krankheit auf.

Der Kopfschmerz. Der Kopfschmerz ist eines der häufigsten angegebenen subjektiven Symptome. Wir haben bei der großen Epidemie im Jahre 1924 unter 48 in die Klinik aufgenommenen Fällen bei 43 Fällen (also 90%) Kopfschmerz gefunden. Nur bei zwei Fällen fehlte er mit Sicherheit, bei drei Fällen waren die Angaben unklar. In sporadischen Fällen konnten wir ihn auch im ungefähr gleichen Prozentsatz der Fälle nachweisen.

Der Kopfschmerz ist im allgemeinen auch ein Anfangssymptom. Wie gesagt wird er im Prodromalstadium als häufigstes Symptom angegeben, doch im Fieberstadium und im Stadium der Bewußtseinsstörung, ja sogar im Rekonvaleszenzstadium findet man ihn nicht selten. Ferner haben wir ihn als Nachkrankheitserscheinung in nicht wenigen Fällen gefunden. Insbesondere im Stadium der Bewußtseinsstörung ist der Kopfschmerz schwer nachzuweisen, selbst auf starke auf den Kopf ausgeübte Reize reagieren die Kranken nur in einem kleinen Teil der Fälle. Der Kopfschmerz kann nach Angabe der Patienten auch in leichteren Erkrankungsfällen ziemlich hohe Grade erreichen, so daß schon leichtes Streifen der Haare Schmerz erregen kann, ebenso leichte Kopfbewegungen, Lageveränderungen usw. Die Lokalisation des Kopfschmerzes ist nach den Angaben der Patienten veränderlich; in vereinzelten Fällen mit genaueren Angaben hierüber wurde über die Stirn und Schläfengegend geklagt, aber auch Schmerz im Schädelinnern und an anderen Stellen wurde angegeben. Der Spontanschmerz in der Nackengegend und am Hinterkopf wurde bei unseren Fällen nicht häufig beobachtet. Der Charakter des Kopfschmerzes ist nicht eindeutig, er wird in der Mehrzahl der Fälle nicht als neuralgieartig heftig, sondern mehr durch seine Dauer unerträglich angegeben, wenn auch in einzelnen Fällen über heftiges Brennen geklagt wurde.

Der Spontanschmerz an anderen Körperteilen. Wie schon erwähnt, wird in frühen Krankheitsstadien über Schmerzen an den verschiedensten Körperstellen geklagt, doch treten sie an Bedeutung hinter dem Kopfschmerz zurück; relativ häufig werden Rücken-, Brust-, Lenden- und Gliederschmerzen angegeben. Eine Klopfempfindlichkeit der Wirbelsäule wurde in vielen Fällen nicht beobachtet. Unter den 20 sporadischen Fällen im Jahre 1926 sahen wir Lendenschmerzen 4 mal, Bauch- und Halsschmerzen nur je 1 mal, während in 17 Fällen über Kopfschmerz geklagt wurde.

Schwindelgefühl. Bei Beginn der Krankheit wurde nicht gerade häufig über Schwindelgefühl geklagt. So beobachteten wir bei der Epidemie 1924 in 5 von 48 Fällen (10,4%), bei sporadischem Auftreten im Jahre 1926 in einem von 20 Fällen (5%) Schwindel. Andere Forscher konnten ähnliche Feststellungen machen.

Nackensteifigkeit. Nackensteifigkeit wurde schon früh von vielen Seiten als wichtiges Symptom angegeben; auch wir beobachteten es häufig, wenn auch nicht besonders heftig und lange nicht so im Vordergrund der Krankheitserscheinungen stehend, wie früher manche Autoren betonten. Eine derartige Nackensteifigkeit, daß der Kopf nach hinten gebeugt erscheint, konnten wir niemals feststellen. Symptome Opisthotonus, Pleurotonus usw. konnten wir bei der Epidemie auch nicht beobachten, während sie Kuroda und Y. Aoki vereinzelt fanden allerdings nur vorübergehend bei allgemeinen Krampfzuständen.

Die Häufigkeit der Nackensteife geht aus nächster Tabelle hervor:

Tabelle 30.

Untersucher	Jahrgang	Untersuchungsfälle	Erkrankungsfälle mit Nackensteifheit	Prozent	Bemerkungen
Kaneko . . .	1924	42	24	57	—
Kuroda . . .	1924	46	32	70	—
Kakinuma . .	1924	21	17	81	Leichte Form zugerechnet
Aoki, Y. . . .	1926—27	39	29	74	„
Gesamtzahl		148	102	ca. 69	

Die Nackensteife gehört zu den Anfangssymptomen der Krankheit, wird aber auch gelegentlich in der Mitte der Krankheit beobachtet. Die Druckempfindlichkeit der Nackengegend geht nicht immer der Nackensteife parallel, ist auch gewöhnlich nur unbedeutend. Bei Vorwärtsbeugung des Kopfes kann man jedoch ziemlich starke Schmerzäußerung finden. Der Tonus der Nackenmuskulatur ist trotz der Steife nicht sehr bedeutend.

Kernigsches Symptom. Das Kernigsche Symptom ist gleich der Nackensteife von früheren Forschern zu sehr betont worden; es ist zwar häufig zu finden, aber lange nicht so ausgeprägt wie bei der Meningitis und wechselt an Stärke erheblich. Das Auftreten geht aus folgender Tabelle hervor:

Tabelle 31.

Untersucher	Untersuchte Fälle	Erkrankungsfälle mit Kernig	Prozent
Kuroda	46	25	54
Kakinuma	21	13	62
Kaneko.	42	26	62
Aoki, Y.	37	26	70
Gesamtzahl	146	90	62

Die Zeit des Auftretens des Kernigschen Zeichens haben Kuroda und seine Mitarbeiter hinter das Auftreten der Nackensteife verlegt. Die Erscheinung kann jedoch ein Frühsymptom sein, das zusammen mit der Muskelsteife anhält. Nach Kuroda ist Schmerzäußerung beim Kernig selten, bei stärkerer Dehnung können sie jedoch sogar bei Benommenheit gefunden werden.

Trismus. Echten Trismus fanden wir von Zähneknirschen begleitet nur in ganz seltenen Fällen, dagegen nicht selten Rigidität der Kiefermuskulatur beim Öffnen des Mundes. Die Häufigkeit beider Erscheinungen ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle 32.

Untersucher	Art der Erkrankungsfälle	Untersuchungsfälle + Trismus	Krankenzahl mit Trismus	Prozent
Kakinuma . . .	bei der Epidemie 1924	21	5	24
Kaneko	dto.	38	17	45
Aoki	bei sporad. Fällen	39	20	51
Insgesamt		98	42	43

Dieses Symptom fällt gewöhnlich mit der Muskelrigidität zusammen und hält lange an.

Trousseausches Zeichen. Das Symptom haben wir bei unseren Fällen nie beobachtet. In letzter Zeit hat es Kakinuma ein einziges Mal beobachten können.

Singultus, Übelkeit und Erbrechen. Bei 3 epidemischen und 3 sporadischen Fällen konnten wir Singultus beobachten, hier trat er sehr hartnäckig während der schweren Krankheitsstadien auf; Kuroda hat dies Symptom ebenfalls in 4 Fällen feststellen können.

Übelkeit und Erbrechen sind ebenfalls Anfangssymptome, doch können sie in vorgeschrittenem Krankheitsstadium, auch sogar im Rekonvaleszenzstadium mit anderen Magen- und Darmerscheinungen zusammen auftreten. Sie sind meist von kurzer Dauer und nicht so von Bedeutung wie bei den Encephalitiserkrankungen der Kinder. Die Häufigkeit des Brechsymptoms ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle 33.

Untersucher	Untersuchungsfälle	Positive Fälle	Prozent
Kakinuma ...	21	4	19
Kaneko	42	11	26
Aoki	39	18	46
Gesamtzahl	102	33	32

Die Empfindlichkeit der Haut und Muskulatur. Abgesehen von der Empfindlichkeit der Kopfhaut können wir die Fußsohle als für mechanische Reize am meisten empfindlich ansehen. Schon eine ganz leichte Reizung ruft hier eine starke Abwehrreaktion hervor. Dabei kann man auch im Gesicht starke Schmerzäußerung beobachten. Diese Erscheinung konnten wir bei der Epidemie zu 72,5% beobachten. Von anderen Hautpartien sind Bauchgegend und Innenseite der Oberschenkel sehr empfindlich.

Über Spontanschmerz in den Muskeln wurde, wie schon erwähnt, in Form von Nacken-, Bauch-, Brust- und Gliederschmerzen hauptsächlich im Anfangsstadium der Krankheit geklagt; echt neuralgischer lokalisierter heftiger Schmerz ist bei diesem Typus ungewöhnlich. Druckempfindlichkeit meist nur mäßigen Grades wurde etwa in der Hälfte der Erkrankungsfälle an der Muskulatur des Bauches und der unteren Extremität gefunden.

Wie schon erwähnt, kommen bei diesem Krankheitstypus verschiedene meningitische Erscheinungen vor, wenn sie auch im ganzen viel leichter und unbestimmter sind als bei der echten Meningitis. Doch hängen diese Erscheinungen, die ja als Reizsymptome der Meningen angesprochen werden müssen, zum Teil mit allgemeinen Erregungszuständen, Muskelrigidität, Hyperästhesien und Reflexsteigerungen zusammen und werden auch bei anderen akuten fieberhaften Erkrankungen beobachtet. Nun erhebt sich die Frage, warum bei früheren Epidemien meningitische Erscheinungen so häufig und so stark gefunden wurden; z. B. gibt Katsurada in Okayama folgende Prozentzahlen über die Epidemie im Jahre 1912 an: Nackenstarre in 93%, Opisthotonus in 36%, positiver Tousseau in 48% und positiver Kernig in 61%. Er fand

auch die Intensität der Symptome sehr stark. Zur Beantwortung unserer Frage kommen drei Möglichkeiten in Betracht: Bei den Encephalitis B-Epidemien anderer Jahre können wahrscheinlich verschiedene Symptomgruppen wechselnd im Vordergrund der Erscheinungen stehen, so daß also in einem bestimmten Jahre die meningitischen Erscheinungen so das Krankheitsbild beherrschen, daß von minder geschulten Beobachtern an eine Meningitis cerebrospinalis epidemica gedacht werden kann. Zweitens muß man zur Erklärung der mitunter so heftigen meningitischen Reizerscheinungen bei der Encephalitis B an die Möglichkeit einer Mischinfektion denken, zumal nicht selten Meningokokken und andere Bakterienarten im Liquor gefunden wurden. Schließlich muß man sich vor Augen halten, daß sich Katsuradas Statistik auf den Angaben praktischer Ärzte aufbaut, die diese Krankheit als Meningitis aufgefaßt hatten.

e) Befund der Cerebrospinalflüssigkeit.

Über den Liquorbefund bei Encephalitis B sind viele Arbeiten erschienen, die aber im allgemeinen übereinstimmende Resultate ergeben haben. Wir möchten zur Frage des Liquorbefundes hauptsächlich auf Grund der Arbeiten von Tsuda und Ohmori (über 56 Fälle) und von Aoki (über 39 Fälle) Stellung nehmen.

Äußere Eigenschaften des Liquors. Der Liquor ist in den meisten Fällen wasserklar, kann aber auch Opalescenz oder leicht Trübung zeigen. Nach Yagasaki zeigt der Liquor ganz feine Körnelung im durchscheinenden Lichte bei genauerer Betrachtung; er hält diese Körnelung für Leukocytenanhäufung, so daß der Liquor nach Zentrifugieren ganz klar wird. Daß der Liquor nicht ganz klar ist, fanden auch S. Yamada u. a. Dieser beobachtete sonnenstäubchenartige Gebilde und hielt sie für vermehrte Liquorzellen, Chuin sah in vielen Fällen ganz feine Trübungen wie hauchartiger Beschlag auf einer kalten Glasplatte. Kakinuma u. a. fanden schneewolkenartige Trübungen, die manchmal wieder verschwanden, zuweilen fanden einige Forscher den Liquor vollkommen klar. Kawamuras Bericht nur steht einzig da, es war ein Sektionsfall und er fand den Liquor eitrig getrübt. Wir geben die Trübung des Liquors in nachstehender Tabelle nach Tsuda und Ohmori wieder:

Tabelle 34.

Beschaffenheit des Liquors	Fälle der Kranken	Prozent
Ganz klare Flüssigkeit . . .	44	78,6
Opaleszierende Flüssigkeit . .	10	19,8
Etwas getrübte Flüssigkeit .	2	3,6
Gesamtzahl	56	

Aoki konnte nur in zwei Fällen ganz leichte Trübung feststellen, was nur sporadische Fälle betraf. Daß der Liquor bei Encephalitis B ganz feine Körnelung und Stäubchentrübung, die sich manchmal bis zur deutlichen Trübung steigert, zeigen kann, ist nach unseren Erfahrungen anzunehmen. Aber ebenso wie Chuin bei seinen Erkrankungsfällen im Jahre 1926 konnten auch wir bei epidemischen und besonders bei sporadischen Fällen nicht selten den Liquor

wasserklar und absolut hell finden. Schließlich hat Fushiki in 2 von 22 Fällen eine so geringe Trübung des Liquors gefunden, die nur bei sehr starker Beleuchtung sichtbar wurde.

Wir können also zusammenfassend sagen, daß bei Encephalitis B der Liquor manchmal im strikten Gegensatz zur Encephalitis A eine feine Stäubchen- oder Körnchenbildung bis zur Trübung gesteigert zeigen kann, wenn er auch in vielen Fällen absolut klar gefunden wird.

Der Druck der Cerebrospinalflüssigkeit. Der Liquordruck pflegt bei dieser Krankheit außerordentlich zu schwanken; zwischen 80 und 420 mm Druck wurde gemessen, wenn er auch meistens erhöht ist. Der Befund unserer Klinik über den Liquordruck folgt in der Tabelle:

Tabelle 35.
Nach Tsuda, Ohmori und Aoki bei sporadischen Fällen.

Druck in mm	Zahl der Krankheitsfälle	Prozent	Zahl der Krankheitsfälle	Prozent
über 250	8	14,3	4	13,0
150—250	34	60,7	20	64,5
unter 150	14	25,0	7	22,5
Gesamtzahl	56	100,0	31	100,0

Die Höhe des Liquordruckes kann im Laufe der Krankheit erheblich variieren, ist aber ebenso wie der übrige Liquorbefund nicht abhängig von der Schwere der Erkrankung, so daß bei tödlichem Ausgang ein Absinken des Liquordruckes stattfinden kann.

Das spezifische Gewicht des Liquors. Sein spezifisches Gewicht pflegt bei der Encephalitis B keine große Rolle zu spielen. Es betrug nach den Untersuchungen unserer Klinik bei Sommertemperatur (30 Grad) 1005—1010 Kakinuma hat 1005—1008, Matsui 1003—1007 und Sasada und Okamoto 1004—1009 festgestellt.

Die Globulin-, Kolloid- und Wassermannsche Reaktion. Bei der Nonneschen Reaktion ist die erste Phase nach den Befunden unserer Klinik während der großen Epidemie (1924) stets, wenn auch schwach positiv gewesen, abweichend hiervon und von den mit uns übereinstimmenden Ergebnissen der meisten Forscher fanden andere die erste Phase zuweilen negativ. Bei sporadischen Fällen hat Y. Aoki in 11 von 29 Fällen negative Globulinreaktion gehabt. Also scheint bei der Epidemie die Globulinreaktion stärker ausgeprägt zu sein. Sie wechselt im weiteren Verlauf der Erkrankung an Stärke und Deutlichkeit, wenn sie auch allgemein abzusinken pflegt, wie Sasada und Okamoto angeben. Fushiki bemerkt, die Reaktion könne bis zu einem gewissen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf negativ bleiben, um dann ziemlich lange positiv zu erscheinen. Die Pandysche Reaktion geht mit der Nonneschen fast parallel. Die Goldsolreaktion wurde nur in unserer Klinik studiert, sie ging bei 80 bis 640 und in einigen Fällen sogar bei 1280facher Verdünnung bis zur bläulich-violetten Entfärbung vor sich. In ganz seltenen Fällen tritt die Entfärbung bei noch höheren Verdünnungen ein.

Die Wassermannsche Reaktion ist, soweit sie untersucht wurde, fast immer negativ, abgesehen von 3 Fällen, wo Kakinuma positiven Befund hatte.

Chemische Bestandteile der Cerebrospinalflüssigkeit. Der gesamte Eiweißgehalt des Liquors beträgt nach den Untersuchungen in unserer Klinik während der großen Epidemie 0,033 bis 0,16%, Durchschnittswert 0,108%, ist also bei manchen Fällen etwas vermehrt; bei sporadischen Fällen war der Eiweißgehalt etwas niedriger (0,0088 bis 0,105%, Durchschnittswert 0,0478%). Die Angaben anderer Untersucher sind in nachstehender Tabelle aufgeführt:

Tabelle 36.
Eiweißgehalt im Liquor in Prozent.

	maximal	minimal	Durchschnitt
Kakinuma . . .	0,1	0,05	—
Yamada	0,03	0,015	0,02—0,03
Sasada	—	—	—
Okamoto. . . .	0,06	0,02	—
Fushiki	0,085	0,033	0,054

Wie man aus der Tabelle ersieht, ist der Eiweißgehalt im Liquor bei der Epidemie in den Fällen, die von Kakinuma und von unserer Klinik angeführt werden, viel höher als bei den Fällen anderer Forscher; besonders niedrig war der Eiweißgehalt bei den Fällen von Sasada und Yamada, was sich vielleicht daraus erklärt, daß in ihren Gebieten die Epidemie nur sehr geringen Umfang annahm und lange nicht so stürmisch verlief. Ferner muß das Krankheitsstadium berücksichtigt werden, in welchem die Untersuchungen vorgenommen wurden, worauf Sasada schon aufmerksam machte, der bei schweren Fällen mit Exazerbation der Krankheitserscheinungen drei- bis fünffache Zunahme des Eiweißgehaltes fand.

Der Zuckergehalt des Liquors bei den epidemischen Fällen betrug nach den Befunden unserer Klinik 0,031—0,074%, Durchschnittswert 0,051%; bei den sporadischen Fällen 0,046—0,075%, Durchschnittswert 0,062%. Bei den epidemischen Fällen ist also der Zuckergehalt eher vermindert also vermehrt, da nur 9 Fälle mehr Zucker, 11 Fälle normal, und 16 Fälle weniger Zucker aufwiesen; bei sporadischen Fällen ist der Zuckergehalt meist vermehrt, bei 10 von 14 Fällen, wenn man nach Lange 0,050—0,056% als physiologisch annimmt. Richtet man sich aber nach den Werten von Mifuji für Japaner 0,037—0,066% und als Durchschnittswert 0,052%, so ist der Zuckergehalt bei epidemischen Fällen als innerhalb der physiologischen Breite liegend anzusehen, da nur je 4 Fälle diese Grenze über- bzw. unterschritten hatten. Betrachtet man aber die Werte nur nach dem Durchschnitt, so liegen 14 Fälle über diesem, 21 Fälle unter diesem Wert. Bei den sporadischen Fällen überschritten 5 die physiologische Grenze; der Durchschnittswert ist hier viel höher als der von Mifuji.

Andere Forscher fanden als Durchschnittswerte zuweilen höhere, zuweilen aber auch niedrigere Werte: so Kakinuma 0,045—0,075%, Sasada 0,038 bis 0,063%, Fushiki 0,030—0,096% und Tsuji gab den Zuckergehalt einfach als normal an.

Der Kochsalzgehalt des Liquors betrug bei der Epidemie 0,57—0,81% mit einem Durchschnittsgehalt von 0,696%, ist also eher vermindert als vermehrt, wenn man als physiologische Grenze 0,72—0,74% annimmt; 13 waren normal,

4 vermehrt, und 17 Fälle vermindert. Auch hier sind von Kakinuma u. a. Schwankungen festgestellt worden.

Der Reststickstoff wurde nur bei sporadischen Fällen von Aoki gemessen, nach dem Resultat schwankt er zwischen 11,2 und 42 mg %, Durchschnittswert von 20 Fällen 23,8 mg %, er ist also meistens normal und nur selten etwas vermehrt.

Der cytologische Befund der Cerebrospinalflüssigkeit. Nach den Untersuchungen in unserer Klinik ist die Zahl der Zellen im Liquor meist vermehrt; bei insgesamt 36 Fällen der Epidemie betrug die Gesamtzahl der Zellen 9—350 im Kubikmillimeter, darunter waren nur 3 solcher Fälle, bei denen die Zellenzahl unter 20 lag, doch geht sie mit der Schwere der Erkrankung nicht parallel. Bei schweren Fällen fanden wir 9 Zellen im Kubikmillimeter, bei leichten Fällen konnten wir 180 zählen. Ebenso geht die Zellenzahl dem Liquordruck nicht parallel, doch enthält natürlich getrübte Cerebrospinalflüssigkeit im allgemeinen mehr Zellen als klarer Liquor. So war unter 8 Fällen mit trübem Liquor der Zellengehalt nur einmal 39, bei allen übrigen 7 Fällen betrug er über 100. Daß in solchen Fällen meningitische Erscheinungen mehr oder weniger stark ausgeprägt sind, liegt nahe, wenn man auch daraus keine Schlüsse auf die Schwere der Erkrankung ziehen darf. Bei sporadischen Erkrankungsfällen ist die Pleocytose nicht so ausgesprochen wie bei den epidemischen, wo Aoki bei 28 Fällen im Jahre 1926 und 1927 Werte von 2 bis 352 fand, darunter in 11 Fällen unter 20 Zellenzahl und nur in 2 Fällen mit über 100 Zellen im Kubikmillimeter; der Durchschnittswert aller 28 Fälle betrug 50 Zellen im Kubikmillimeter. Chuin fand bei seinen sporadischen bzw. sporadisch-epidemischen Erkrankungsfällen im Jahre 1926 keine Pleocytose. Manche Forscher konnten bei der genannten Epidemie in vielen Fällen mehr oder weniger stark ausgeprägte Pleocytose finden, während Nishino sie nur selten und Fushiki in 24 Fällen einen Wert von 1 bis 59, darunter in 14 Fällen unter 10 fand.

Die Zellen im Liquor setzen sich hauptsächlich aus Lymphocyten zusammen, auch Monocyten und polymorphkernige Leukocyten werden beobachtet, letztere können nach unseren Erfahrungen bei der Epidemie sogar die Lymphocyten überwiegen.

Der Liquor blieb in der Regel keimfrei, wenn auch in vereinzelten Fällen verschiedene Diplokokkenarten und andere Bakterien, sowohl mikroskopisch wie kulturell, gefunden wurden, wie schon mitgeteilt wurde.

Die Beschaffenheit der Cerebrospinalflüssigkeit ist also bei der Encephalitis B ziemlich charakteristisch insofern, als sie mit meningitischen Erscheinungen in Zusammenhang steht, wenn auch nicht mit der Schwere der Krankheit. Die Beschaffenheit des Liquors ist bei den epidemischen und sporadischen Encephalitis B-Fällen nicht grundsätzlich, sondern nur quantitativ voneinander abweichend und in beiden Fällen charakteristisch im Sinne einer Meningitis verändert; der Druck ist erhöht, es besteht Pleocytose, erhöhter Eiweißgehalt, positive Globulinreaktion usw. Diese meningitischen Veränderungen des Liquors treten bei der Encephalitis B relativ viel stärker als bei der Encephalitis A hervor, wenn sie auch bei Encephalitis B naturgemäß schwächer in Erscheinung treten als bei Meningitis cerebrospinalis epidemica. In der nachstehenden Tabelle zeigen wir die Hauptunterscheidungsmerkmale dieser drei Krankheitstypen:

Tabelle 37.

Erkrankungsform	Aussehen	Druck	Eiweißgehalt	Globulinreaktion	Pleocytose	Zuckergehalt	Kochsalzgehalt
Meningitis cerebrospinalis epidemica	getrübt	erheblich erhöht	immer stark vermehrt	stark positiv	stark positiv, meist polymorphkernige Zellen	vermindert	vermindert
Encephalitis B	zuweilen sehr leicht getrübt	meistens erhöht, aber nicht hochgradig	meistens vermehrt	fast immer leicht positiv	meist positiv nur selten überwiegend polymorphkernige Zellen	neigt zur Verminderung	neigt zur Verminderung
Encephalitis A	fast immer klar	nur selten leicht erhöht	nicht häufig leicht vermehrt	eher negativ als positiv	selten leicht positiv, hauptsächlich Lymphocyten	neigt zur Vermehrung	fast o. B.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, nimmt in bezug auf die meningitischen Erscheinungen im Liquor die Encephalitis B den Platz zwischen Encephalitis A und Meningitis cerebrospinalis epidemica ein. Wegen ihres Reichtums an meningitischen Liquorveränderungen und Allgemeinerscheinungen wurde die Encephalitis B von jeher eben mit der Meningitis cerebrospinalis epidemica verwechselt und in neuerer Zeit anläßlich der Epidemie im Jahre 1924 von Futaki als Meningoencephalitis epidemica, von Hakinuma als Meningitis plus Encephalitis aufgefaßt. Wegen der Inkonstanz der meningitischen Erscheinungen und auf Grund der pathologisch-anatomischen Untersuchungsbefunde nehmen wir jedoch vorläufig diese Nomenklatur nicht an.

f) Motorische und sensible Erscheinungen.

Daß bei Encephalitis lokalisierte Hirnausfallsymptome auftreten können, ist aus der der Natur Krankheit leicht erklärlich, immerhin treten sie sowohl bei Encephalitis B wie bei Encephalitis A gegen die allgemeinen Hirnsymptome in den Hintergrund.

Motorische Reizerscheinungen. Als motorische Reizerscheinungen werden im Erregungsstadium (dem Anfangsstadium der Bewußtseinsstörung), zuweilen noch später im ganzen Verlaufe der sensorischen und psychischen Störungen mannigfaltige unwillkürliche Bewegungen beobachtet. Sie sind aber meist vorübergehend und nicht so konstant wie bei der hyperkinetischen Form der europäischen Encephalitis oder der Encephalitis A.

Die Krampferscheinungen sind bei diesem Krankheitstypus auch am häufigsten beobachtet worden; sie zeigen sich gewöhnlich als klonische Zuckungen, selten tonischer Art, die sich manchmal bis zu allgemeinen Konvulsionen steigern können. Die Lokalisation der Krämpfe ist ganz verschieden, immerhin werden sie im Gesicht und an den Extremitäten am häufigsten beobachtet. Im Gesicht ist dabei besonders auffallend, daß man rhythmische Kaubewegungen infolge Masseterkrampf und risus sardonicus-artigen Ausdruck

durch Mundwinkelzuckungen beobachten kann. Außerdem sind mannigfaltige mimische Bewegungen als Folge von Gesichtsmuskelkrämpfen beobachtet worden und der Gesichtsausdruck wird durch diese Mimik und dazutretende leidende und teilnahmslose Haltung und Blick sehr charakteristisch. An den Extremitäten beobachtet man ebenfalls häufig klonische Zuckungen der ganzen Extremität oder einzelner Muskelpartien. Es können auch myoklonische Zuckungsweisen beobachtet werden. Wie schon erwähnt, kommen Zuckungen des Gesichtes und der Extremitäten fast bei allen Erkrankungsfällen vor, wenn man eine nur vorübergehende Zuckung dazu rechnen will; doch ist die Häufigkeit der langanhaltenden und darum besonders auffallenden Zuckungen nicht groß. Kuroda und seine Mitarbeiter bemerkten in 16 von 46 Fällen Krämpfe an den Extremitäten bzw. am ganzen Körper, darunter 11 mal bei hohem Fieber mit Hirnerscheinungen, 4 mal von hohem Fieber bis zur Entfieberung und 1 mal nach Entfieberung. Sonst werden myoklonieartige Zuckungen an der Extremität von ihnen in 10 von 46 Fällen beobachtet, worunter 6 dem Fieberstadium, 4 dem Entfieberungsstadium angehörten. Sasada und Okamoto konnten fibrilläre Zuckungen an verschiedenen Muskeln der oberen Extremität, Gesicht und Brust nur vorübergehend meistens auf der Höhe der Krankheit in 4 schweren Fällen von im ganzen 9 Fällen beobachten; bei einem dieser Fälle traten die fibrillären Zuckungen auch an den Muskeln der unteren Extremität und in einem anderen Falle an der Muskulatur der Mundwinkel ziemlich lange anhaltend auf. Aoki beobachtete bei sporadischen Fällen in 18 von 39 Fällen die Muskelzuckungen hauptsächlich an den Extremitäten besonders in ihrem peripherischen Teil und nur selten im Gesicht. In zwei Fällen wurden anfallsweise auftretende Konvulsionen des ganzen Körpers dabei von ihm beobachtet, myoklonische Zuckungen nur in einem Falle, am rechten Bein.

Das Zittern. Zitterbewegungen werden am häufigsten an den Extremitäten, besonders den Armen beobachtet, aber auch die untere Extremität und der Kopf bleiben nicht verschont. Das Symptom ist meistens auch vorübergehend und hält nur selten bis zum Rekonvaleszenzstadium an. Diese Zitterbewegung verstärkt sich oft bei aktiven und passiven Bewegungen des betreffenden Körperteils; sie ist nach unseren Erfahrungen wenigstens im Anfangsstadium der Krankheit meist ziemlich grobschlägig und nicht ganz rhythmisch. Wir fassen solche unwillkürlichen Bewegungen sowie die Krämpfe als motorische Reizerscheinungen auf; doch können es auch feine und zarte, ziemlich schnell erfolgende kleinschlägige Zitterbewegungen sein, wie Sasada u. a. feststellen konnten. Diese Bewegungen wurden an den Sasadaschen Fällen auf der Höhe der Krankheit und sogar im Rekonvaleszenzstadium meistens vorübergehend, in einem Falle sogar wiederholt an Augenlidern, Fingern und Zunge beobachtet. Über die Häufigkeit dieser Zitterbewegungen bei der Epidemie können wir an der Hand der bei uns in der Klinik beobachteten Fälle sagen, daß sie in ungefähr einem Drittel der Erkrankungsfälle beobachtet wurden, während sie Kakinuma in 6 von 21 Fällen an der oberen Extremität beobachtete; Sasada sah sie in 7 von 9 Fällen und Kuroda berichtet über 6 untersuchte Fälle. Bei sporadischen Fällen konnte Y. Aoki sie in 5 von 39 Fällen hauptsächlich an den Fingern beobachten. Diese Veröffentlichungen sollten nach Möglichkeit nur über Beobachtungsfälle gemacht werden, bei denen wirklich auffällige Zitterbewegungen zu konstatieren waren; würde man auch die kurzdauernden schnell

vorübergehenden Zitteranfälle hinzurechnen, so würde der Prozentsatz der beobachteten Fälle zweifellos ein viel größerer sein.

Athetotische und choreatische Bewegungen. Diese Bewegungsarten sind bei Encephalitis B im Gegensatz zu Encephalitis A sehr selten und wenn überhaupt vorkommend, schnell vorübergehend, wenn man von ganz zwecklosen, oft für choreatisch oder athetotisch gehaltenen Bewegungen absehen will. Betreffs dieser seltenen Fälle verweisen wir auf unsere im Krankheitsbeispiel 3 wiedergegebene Kasuistik. Kuroda hat athetotische Bewegungen in einem Fall, choreatische in drei Fällen beobachtet.

Sonstige unwillkürliche Bewegungen. Andere unwillkürliche Bewegungen mannigfaltiger Art sind bei Erregungszuständen beobachtet worden, wie wir schon genau besprochen haben.

Motorische Lähmungserscheinungen. Diese Form der motorischen Erscheinungen wird bei der Encephalitis B nicht so selten wie bei der Encephalitis A gesehen. Hier sollen nur die Lähmungen im Gesicht und an den Extremitäten besprochen werden.

Von den Lähmungen im Bereich der Extremitäten werden am häufigsten Hemiplegien beobachtet; aber auch Paraplegien und Monoplegien verschiedener Glieder kommen vor. Die Art der Lähmung ist meist spastisch, doch kann es auch zu schlaffer Lähmung kommen. Im Gegensatz zur Hirnblutung ist die Lähmung bei Encephalitis B im allgemeinen leicht und in ihrem Verlauf stark variierend, so daß zu ihrer Feststellung tägliche Untersuchung notwendig ist. Die motorische Lähmung ist meist das Symptom, das auf der Höhe der Erkrankung dominiert, wenn sie auch wie gesagt, als erstes Krankheitszeichen vorkommen kann. Die Lähmung wird häufiger bei älteren Leuten als bei jüngeren angetroffen. Betreffs der Häufigkeit der Lähmungen konnten wir sie bei der Epidemie in 14 von 46 Fällen (etwa 30%) und bei sporadischen Fällen in 8 von 38 Fällen (etwa 21%), darunter Hemiplegien allein in 12 von 22 Lähmungsfällen (etwa 55%) finden. Aus der Literatur ist darüber folgendes zu sagen: Kuroda konstatierte die Lähmungen in 7 von 46 Fällen (etwa 15%), Kakinuma nur in einem Falle von 21 (etwa 4,8%), Chuin bei sporadisch-epidemischen Fällen in der Hälfte aller Fälle.

Sensibilitätsstörungen. Über die oberflächlichen und tiefen sensiblen Reizsymptome und über die Parästhesien haben wir schon gesprochen. Über die sensiblen Lähmungen läßt sich genaueres nicht sagen, da die Störungen des Bewußtseins bei der Krankheit zu sehr im Vordergrund stehen. Bei ganz oder fast klarem Bewußtsein kann man allgemeine oder herdförmige Bewußtseinsstörungen nicht feststellen, wenn auch schwache Empfindungsabstumpfung allgemeiner Natur nachweisbar ist.

g) Augensymptome.

Die Augensymptome treten im Gegensatz zur Encephalitis A bei der Encephalitis B sehr in den Hintergrund.

Die Augenlider sind in den meisten Fällen von Bewußtseinsstörungen geschlossen, aber im Erregungsstadium kann man auch stark geöffnete Augenlider mit starrem Blick oder unruhiger Bewegungen des Bulbus sehen. Die Lidspalte ist zuweilen ungleich groß auf beiden Seiten, aber ob dabei eine Ptose

die Hauptrolle spielt, kann man nicht immer genau feststellen. Dagegen kann solche Ungleichmäßigkeit der Lidspalten auf einseitiger Schwellung des oberen Augenlides beruhen. Die Conjunctiven sind in den meisten Fällen mehr oder weniger stark hyperämisch, selten zeigen sie entzündliche Erscheinungen. Im Anfangsstadium kann Lichtscheu bestehen. Die Hyperämie der Conjunctiven ist zuweilen ziemlich stark und kann lange Zeit andauern, ist aber nicht so ausgeprägt wie bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica.

Die Augenmuskellähmung kann bei diesem Krankheitstypus auch vorkommen, doch möchten wir ausdrücklich betonen, daß sie bei diesem Krankheitstypus im Gegensatz zur Encephalitis A sehr selten ist. Kaneko hat während der großen Epidemie im Jahre 1924 nur 2 Fälle mit Augenmuskellähmung beobachten können (s. Krankheitsbeispiel 2). Bei sporadischen Fällen konnte Aoki Doppelsehen in 5 von 39 Fällen (etwa 13%), Ptose in nur einem Fall beobachten; in einem dieser Fälle bestand Einwärtsschielen auf dem rechten Auge. Nach den Literaturangaben ist Augenmuskellähmung in Form von Schielen, Doppelsehen, Ptose usw. sehr selten; jedoch hat Kuroda Ptose in 6, Doppelsehen in 3 von 46 Erkrankungsfällen gesehen. Nach Mitteilungen von militärärztlicher Seite zeigten die Erkrankungsfälle bei der Epidemie von 1924 etwas mehr die Symptome von Augenmuskellähmung. Ptose in 8 von 35 (32,8%), Doppelsehen in 5 von 35 (14,2%), Akkommodationsstörung in 3 von 35 Fällen (8,3%). Wir können aber bei diesen 35 Fällen nicht mit Bestimmtheit sagen, ob es sich in allen Fällen um Encephalitis B handelt, da, wenn auch die Mehrzahl der Erkrankungen im August auftrat, eine Anzahl Erkrankungsfälle in anderen Monaten begannen. Auch Imanos Erkrankungsfälle, 2 an der Zahl, bei denen sowohl Doppelsehen wie Ptose beobachtet wurden, dürfen nicht ohne weiteres der Encephalitis B zugerechnet werden, da diese Fälle ebenfalls im Mai bzw. im Juni 1924 auftraten. Nystagmus wird ebenfalls in einzelnen Fällen beobachtet, ist aber sehr selten, wenn er auch wieder von militärärztlicher Seite in 5 Fällen (14,2%) gefunden wurde. Gleichseitige Abweichung von Kopf und Auge, deviation conjugué, wurde von uns und von Kuroda in je einem, von Sasada in 2 Fällen beobachtet.

Die Beschaffenheit der Pupillen ist je nach dem Krankheitsverlauf verschieden, sie sind aber im Stadium der Bewußtseinsstörung viel eher verkleinert als vergrößert, besonders bei älteren erreicht die Pupillenverengerung hohe Grade. Ungleichmäßigkeit der Pupillen, Anisokorie, wurde häufig beobachtet. Die Reaktion der Pupillen auf Licht ist im allgemeinen träge, manchmal sogar überhaupt nicht vorhanden. Die Form der Pupillen ist zuweilen nicht ganz kreisrund. Diese Befunde an den Pupillen stimmen mit den Literaturangaben vollkommen überein.

Der Augenhintergrund zeigt, abgesehen von leichter Hyperämie, fast niemals irgendwelche Veränderungen. Die Sehschärfe wird nur von militärärztlicher Seite als in 3 von 35 (8,5%) als beeinträchtigt mitgeteilt.

h) Bulbäre und spinale Symptome.

Wie die pathologische Anatomie uns zeigt, sind bei Encephalitis B die Schädigungen des Zentralnervensystems so ausgebreitet, daß Symptome von seiten der Medulla oblongata und sogar des Rückenmarks zur Beobachtung

kommen können. So kann man Störungen der Kau-, Schluck- und Sprechbewegungen zu den bulbären Symptomen rechnen. Solche bulbären Symptome können schon als erste Krankheitserscheinungen auftreten; dann sind diese Symptome klar zu erkennen im Gegensatz zu den im Stadium der Bewußtseinsstörungen auftretenden Erscheinungen, wo man sich über ihren Charakter leicht täuschen kann. Im Betreff der Häufigkeit dieser Erscheinungen kann man aus diesen Gründen keine genauen Angaben machen, während Kuroda u. a. in 20 von 46 Fällen Sprachstörungen und in 8 von 46 Schluckstörungen feststellen konnten. Y. Aoki konnte bei sporadischen Fällen ziemlich deutlich hervortretende Sprachstörungen in 15 von 39 Fällen und deutliche Schluckstörungen in 6 von 39 Fällen beobachten.

Atemlähmung, die mit der Herzlähmung in das Endstadium der Krankheit gehört, ist bei Encephalitis B relativ häufig, selbst in einem früheren Stadium zu beobachten. Wir fügen hier einen interessanten Fall dieser Art an:

Krankheitsbeispiel 4: T., Privatbeamter, am 25. Oktober 1926 in die Klinik aufgenommen. Familienanamnese und Vorgeschichte o. B. Jetzige Krankheit: Am 27. September abends erkrankte der Patient ziemlich plötzlich unter Kopfschmerz und Fiebergefühl. Dabei wurde Fieber von 38° C gemessen; das Fieber stieg allmählich an und erreichte am nächsten Tage unter stärkeren Allgemeinerscheinungen 39,8° C. Am 30. September bekam er Übelkeit und mehrmaliges Erbrechen, am 1. Oktober sank die Temperatur etwas ab, aber der Kopfschmerz wurde immer heftiger und an den Extremitäten traten Zuckungen auf. Merkwürdigerweise bekam er mit diesen Zuckungen Zeichen mit Atemlähmung mit Ohnmachtsanfall. Auf vom Arzt eingeleitete künstliche Atmung erholte er sich. Am nächsten Tage kehrte der gleiche Anfall mit Atemstillstand wieder. Nach jedem Anfall klagte Patient über heftige Kopfschmerzen, danach blieb die Temperatur niedrig und die Allgemeinerscheinungen gingen wieder zurück, doch traten auch weiter täglich 1—3mal die Anfälle von Atemstillstand und Zuckungen auf. Seit dem 8. Oktober ist Patient ganz fieberfrei, aber psychisch heftig erregt bis zur Tobsucht.

Status praesens vom 25. Oktober: Die psychische Erregung hält noch an, die Orientierung und das Gedächtnis fehlen fast gänzlich. Patient reagiert manchmal auf Fragen, aber der Inhalt der Antworten ist meist verworren. Somatische Krankheitszeichen sind gering, etwas Muskelrigidität an den Extremitäten, Sehnenreflexe gesteigert; Liquorbefund am 27. Oktober: Liquor absolut klar, Druck 160, Nonne I schwach positiv, Wassermann negativ, Pleocytose 24, aus Lymphocyten bestehend. Blutbefund: Erythrocyten 5,52 Mill., Leukocyten 7600, darunter neutrophile 60,7%, Lymphocyten 29%, Monocyten 2%, Eosinophile 6,6%, Mastzellen 1%. Verlauf: Seit dem 16. November ist das Bewußtsein fast klar, nur die Konzentrationsfähigkeit bleibt noch etwas gestört. Der Anfall mit Atemstillstand und Zuckungen wurde seit der Aufnahme des Patienten nicht mehr beobachtet.

Spinale Symptome sind bei der Encephalitis B selten, wenn man von motorischen und sensiblen, Blasen- und Mastdarmstörungen, welche zum Teil zu den spinalen Symptomen gerechnet werden müssen, absieht. Es fällt uns aber auf, daß die Krankheit von Koordinationsstörungen wie Ataxie begleitet sein kann. Wir haben 3 solcher Fälle gesehen. Die Ataxie ist aber vorübergehend und wenig ausgeprägt. An dieser Stelle möchten wir einen derartigen Fall als Beispiel schildern.

Krankheitsbeispiel 5: T. E., 60 Jahre, Kaufmann, am 24. September 1924 in unsere Klinik aufgenommen. Familienanamnese: Eine Großmutter und ein Bruder sind an Apoplexie gestorben. Vorgeschichte: Im jugendlichen Alter hatte Patient Typhus abdominalis. Venerische Erkrankung wird stark negiert. Patient ist mäßiger Trinker. 70 Tage vor Krankheitsbeginn erlitt Patient bei einem Sturze einen so heftigen Schlag gegen den rechten Oberschenkel, daß er 10 Tage starke Schmerzen hatte und nur schwer aufstehen konnte. Am 23. September 1924 gegen 8 Uhr morgens bekam Patient beim Gehen auf der Straße plötzlich ziemlich starkes Schwindelgefühl, so daß er sich hinlegen mußte. Dann

folgte ziemlich starker Kopfschmerz in der rechten Schläfengegend, ferner Sprach- und Schluckstörungen. Patient wurde appetitlos, fühlte starke Mattigkeit und konnte nicht schlafen. Im Laufe des Abends trat Harnretention hinzu, obwohl er auch schon einige Tage vor Krankheitsbeginn erschwerte Harnentleerung bemerkt hatte. Er hatte Fiebergefühl, doch wurde die Temperatur nicht gemessen. Am nächsten Tage ließen Kopfschmerz und Schwindelgefühl etwas nach, jedoch blieb die Harnretention so hartnäckig, daß Patient sich in unsere Klinik aufnehmen ließ.

Status praesens: Kräftiger Mann in gutem Ernährungszustand, normaler Gesichtsausdruck. Sensorium frei. Puls regelmäßig, nicht frequent, gut gespannt. Körpertemperatur 38,5° C. Rechte Pupille etwas eng, Lichtreaktion der Pupillen beiderseits etwas träge. Nackenstarre, Trismus usw. bestehen nicht. Keine Lähmungen im Gebiet der Hirnnerven; an beiden Unterschenkeln leichte Sensibilitätslähmung. Beweglichkeit und grobe Kraft der unteren Extremität in allen Richtungen etwas herabgesetzt, so daß auch der Gang etwas gestört ist, es besteht jedoch keine stärkere Rigidität der Muskulatur, wenn auch bei raschen passiven Bewegungen der unteren Extremität leichter Widerstand fühlbar wird. Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits etwas gesteigert, Babinski und Oppenheim aber negativ, Cremasterreflex beiderseits schwach positiv. Bei Untersuchung der Brustorgane zweiter Aortenton etwas akzentuiert und leises systolisches Geräusch an der Herzspitze. Bauchorgane o. B. Bauchdeckenreflexe negativ. Blutdruck 135/80. Der mit Katheter aufgefangene Harn ist klar, schwach sauer und zeigt Spuren von Eiweiß; Urobilinreaktion schwach positiv, jedoch kein Zucker; Bilirubin- und Diazoreaktion negativ. Im Stuhl befinden sich spärlich Askarideneier. Wassermann im Blut negativ. Liquorbefund am 26. September: Druck 155, ganz klar. Am 10. Oktober Druck 130, klare aber leichte Opalescenz. Globulinreaktion positiv, Wassermann negativ. Eiweißgehalt 0,05%, Zucker 0,068%, Kochsalz 0,73%. Blutbefund am 25. September: Erythrocyten 4,95 Mill., Hämoglobin 79, Leukocyten 10 800.

Verlauf sehr chronisch, die subfebrilen Temperaturen hielten noch ziemlich lange Zeit an, wenn auch die höhere Fiebertemperatur des Krankheitsbeginns sehr bald absank. Im ganzen Krankheitsverlauf wurden Bewußtseinsstörungen nicht beobachtet. Die Harnretention, die im Anfangsstadium sehr hartnäckig war, besserte sich im Laufe der Krankheit schnell, so daß Patient seit dem 8. Oktober ohne Störungen oder Beschwerden urinieren konnte. Im Harn läßt sich Eiweiß seit dem 2. Oktober nicht mehr nachweisen. Kopfschmerzen, Sprachstörungen und Schluckbeschwerden verschwanden bald nach der Aufnahme, wenn im Laufe der Krankheit Patient auch noch oft über leichtes Schwindelgefühl und ab und zu an den Beinen deutliche ataktische Erscheinungen bei Gehversuchen auftraten; das Rombergsche Zeichen war dann positiv. Die grobe Kraft kehrte nur sehr langsam in alter Stärke wieder zurück. So konnte Patient am 25. November als völlig genesen entlassen werden.

Dieser Fall, der fast keine Bewußtseinsstörung zeigte, aber mit vorübergehenden bulbären und etwas konstanteren spinalen Symptomen verlief, wurde von uns als eine spinale Form der Encephalitis schon publiziert. Solche Fälle sind natürlich sehr selten, doch möchten wir auf Grund von pathologisch-anatomischen Untersuchungen die Möglichkeit einer alleinigen Affektion des Rückenmarks behaupten, wenn auch in diesem Falle sich vorübergehende bulbäre Erscheinungen beigesellt haben.

Wir haben außerdem noch in zwei sporadischen Fällen atakische Erscheinungen beobachtet. Bei einem davon, der eine 53jährige Kaufmannsfrau betrifft, trat Ataxie der unteren Extremität mit Sensibilitätsstörungen derselben als erste Krankheitserscheinung auf. Dieser Fall verlief unter typischen Symptomen einer Encephalitis B und endete letal. Der zweite Fall betrifft einen 42jährigen Kaufmann. Am 11. September erkrankte dieser mit allgemeiner Mattigkeit, Erbrechen usw. Am zweiten Krankheitstage klagte Patient über Doppelsehen und Sprachstörung, wobei die Temperatur sehr anstieg. Am dritten kam er unter ziemlich plötzlichem Fieberabfall in einen komaartigen Zustand,

der vier Tage anhielt. Nach dem Erwachen wurde bei ihm ataktischer Gang beobachtet, der sehr lange anhielt, schließlich doch wieder verschwand.

Was Blasen- und Mastdarmstörungen anbetrifft, so sind erstere im Stadium der Bewußtseinsstörung ziemlich häufig beobachtet worden; ob Harnretention oder Harninkontinenz häufiger vorkommt, ist nach den Literaturangaben verschieden. Nach unseren Erfahrungen pflegt die Art der Blasenstörung je nach dem Stadium der Krankheit zu variieren. Im allgemeinen wird im Anfangsstadium Harnretention und im Stadium der tiefen Bewußtseinsstörung Harninkontinenz häufiger beobachtet. Aus diesem Grunde ist in vielen Kasuistiken Harninkontinenz häufiger beschrieben worden. So z. B. hat Kakinuma Harninkontinenz in 9, Harnretention in 2 von 21 Fällen festgestellt und Aoki unter 39 sporadischen Fällen in 9 Harnretention und in 20 Fällen Harninkontinenz gesehen. Kuroda aber konstatierte unter 46 Fällen Harnretention in 15 Fällen meist im Fieberstadium mit Benommenheit und Harninkontinenz nur in wenigen Fällen im Stadium der Benommenheit; Sasada fand unter 9 Fällen Harnretention in 4 im Anfangsstadium und Harninkontinenz in 2 Fällen auf der Höhe der Krankheit.

Der Stuhlgang ist meistens träge; Sasada hat in einem schweren Falle Incontinentia alvi gefunden. Wir haben bei drei ebenfalls schweren Fällen mit Benommenheit das gleiche beobachtet.

i) Reflexe.

Die Sehnenreflexe, besonders der Patellarreflex, verhalten sich bei der Encephalitis B ganz verschieden, sind aber im allgemeinen in den Anfangsstadien gesteigert und im späteren Krankheitsverlauf abgeschwächt bzw. erloschen; als seltene Ausnahme ist der Patellarreflex außerordentlich gesteigert und von Patellar- und Fußklonus, Gordon, Babinski und Oppenheim begleitet. Dabei fällt uns auf, daß dieser gesteigerte Patellarreflex nicht nur mit Lähmung gemeinsam, sondern auch bei intakter Motilität vorhanden sein kann, und daß das Verhalten nicht immer auf beiden Seiten gleichsinnig erscheint. Bei letzteren Fällen tritt der gesteigerte Reflex nicht immer auf der Seite der Lähmung auf. Dieser Zustand ist von der Apoplexie ganz verschieden. Diese Erscheinungen beruhen wahrscheinlich auf der verschiedenen Ausbreitung der pathologisch-anatomischen Prozesse in Gehirn und Rückenmark. Solch asymmetrisches Verhalten der Patellarreflexe wurde auch von Tadara und Kuroda u. a. bestätigt.

Das Verhalten des Patellarreflexes zeigt ziemlich große tägliche Schwankungen, wenn er auch im allgemeinen schon in den Anfangsstadien der Krankheit meist gesteigert ist, was zu den verschiedenen Literaturangaben Grund geben mag. Kuroda und Sasada stimmen in diesem Punkte mit uns überein. Der Achillessehnenreflex verhält sich im allgemeinen wie der Patellarreflex, nur ist bei ihm die Steigerung sowohl wie die Schwankung nicht so deutlich ausgeprägt. Die Sehnenreflexe an der oberen Extremität zeigen im Krankheitsbeginn ebenfalls mehr oder weniger Reflexsteigerung, die in den späteren Stadien der Krankheit undeutlich wird.

Die Hautreflexe, besonders Bauchdecken- und Cremasterreflex, sind bei dieser Krankheit auch recht verschieden; bei schweren Erkrankungen sind sie

in den meisten Fällen verschwunden, können aber bei einer Besserung im Befinden des Kranken wieder auftreten. Der Fußsohlenreflex ist, wie schon erwähnt, in den meisten Fällen gesteigert und dabei oft mit auffallend grober Abwehrreaktion verbunden. Die pathologischen Hautreflexe wie Babinski Oppenheim usw. werden spärlich, und auch bei gesteigertem Sehnenreflex selten beobachtet. Wir haben Babinski durchschnittlich nur unter 7 Erkrankungsfällen 1 mal angetroffen, während Kuroda unter 46 Fällen 8 mal Babinski und 1 mal Oppenheim fand. Diese pathologischen Reflexe sind gewöhnlich nur vorübergehend und oft einseitig anzutreffen und im Verhältnis zu reinen pyramidalen Erkrankungen schwach ausgeprägt.

Selten werden paradoxe Reflexerscheinungen beobachtet. Wir haben bei einem Falle einen interessanten kontralateralen Reflex gesehen: beim Streichen einer Seite der medialen Seite der Tibia wurde eine leichte Kontaktion des Quadriceps femoris der anderen Seite ohne deutliche Lokomotion sichtbar.

k) Spannungszustand der Muskulatur.

Eine etwas gesteigerte Spannung der Muskulatur gehört bei dieser Krankheit nach dem übereinstimmenden Urteil sämtlicher Forscher zu den hervortretendsten Symptomen. Untersucht man z. B. einen Kranken bei schwerer Beeinträchtigung des Bewußtseins, so kann man für einen Augenblick beobachten, daß bei passiven Bewegungen sämtliche Glieder leichten oder schweren Widerstand leisten. Wendet man zur Überwindung dieser Rigidität stärkere Kräfte an, so pflegt der Kranke lebhaft Schmerz zu äußern. In extremen Fällen sind die Glieder ganz rigide wie bei einer Contractur. Die Rigidität der Muskulatur ist am ganzen Körper zu beobachten, doch kann man relativ häufig an der oberen Extremität eine stärkere Rigidität finden. Dabei ist, wie schon erwähnt, die Beugemuskulatur mehr betroffen als die Streckmuskulatur, so daß die Beugung der Arme sehr erschwert ist. An der unteren Extremität überwiegt dagegen häufig das Befallensein der Streckmuskulatur, so daß die Streckung der Beine erschwert ist. Auch an den Finger- und Zehenmuskeln läßt sich mitunter Rigidität beobachten. Am Kopf ist die Rigidität an den Kau- und Nackenmuskeln am deutlichsten sichtbar. Wie Kuroda u. a. annehmen, sind Nackenstarre, Kieferklemme, Kernig usw. zum Teil ein Ausdruck der Muskelrigidität. Bulbäre Erscheinungen, wie Sprach- und Schluckstörungen u. dgl. können ebenfalls ähnlich aufgefaßt werden. Die Muskelrigidität selbst möchten wir als fast konstante Erscheinung bei Encephalitis B auffassen. Bei mittelschweren und schweren Fällen vermißt man sie niemals, obwohl sie auch bei leichten und abortiven Fällen schwer zu konstatieren ist. Zur Epidemiezeit hat Kuroda Muskelrigidität in 41 von 46 Fällen gefunden und beschrieben. Kakinuma sah sie in 9 von 21 Fällen an den Extremitäten, Sasada in 6 von 9 Fällen. In sporadischen Fällen scheint diese Rigidität etwas weniger ausgeprägt zu sein, so daß wir sie nur in 19 von 39 Fällen ziemlich deutlich beobachteten. Die Muskelrigidität kommt im Prodromalstadium nicht vor, doch erscheint sie mit Vorliebe in früheren Stadien; sie kann aber im Verlaufe der Krankheit lange anhalten, so daß Kuroda sie noch am 30. Krankheitstage feststellen konnte. Im Rekonvaleszenzstadium oder als Nachkrankheit wird diese Rigidität wenigstens bei Encephalitis B nicht konstatiert wie bei Encephalitis A oder

Parkinsonismus. Kataleptische Erscheinungen werden selten und zwar von uns in 1, von Kuroda in 5, von Sasada in 1 Fall gefunden. Die Muskelrigidität kann auch im Laufe der Krankheit an Intensität ziemlich schwanken. Wenn auch bei schweren Fällen von Encephalitis B die Rigidität fast die ganze Muskulatur befällt, so kann sie doch bei anderen vereinzelten Fällen mehr oder weniger lokalisiert auftreten. So hat z. B. Kuroda unter 41 Fällen die vier Extremitäten in 21, Arm und Bein einer Seite in 5, beide Arme in 6, beide Beine in 2, nur drei von den vier Extremitäten in 4 und nur ein Glied in 2 Fällen Arm und Bein kontralateral in einem Fall betroffen gefunden. Sasada und Okamoto haben auch die Möglichkeit verschiedener Lokalisation der Muskelrigidität erwähnt. Wir konnten auch bei sporadischen Fällen solche mehr lokalisierte Rigidität konstatieren; z. B. sahen wir unter 23 Fällen Rigidität beider Arme in einem, halbseitige Rigidität in 2, Rigidität eines Armes in 2 Fällen und Rigidität beider Arme und eines Beines in 1 Fall. Im allgemeinen ist also die lokalisierte Muskelrigidität ein seltenes Vorkommnis.

Die Muskelrigidität ist bei Encephalitis B zum Teil als eine extrapyramidale Erscheinung aufzufassen, doch darf man nicht vergessen, daß bei dieser Krankheit die Muskelrigidität zum Teil pyramidalen Ursprungs ist, also spastische Tendenzen hat. Deswegen muß man diese Rigidität bei Encephalitis B scharf trennen von der bei chronischer Encephalitis A oder bei Parkinsonismus, die man als reine extrapyramidale Erscheinungen auffassen muß. Dieser spastische Anteil der Muskelrigidität ist beim Krankheitsbeginn am besten erkennbar; er tritt bei raschen passiven Bewegungen deutlich auf, während er bei langsamen passiven Bewegungen undeutlich blieb. Mit dieser spastischen Komponente geht eine Steigerung der Sehnenreflexe einher.

l) Störung des vegetativen Nervensystems.

Es muß interessant sein zu wissen, ob bei Encephalitis B ebenso wie bei Encephalitis A, und zwar bei Parkinsonismus eine Störung der Funktion des Zwischenhirns besteht. Wir möchten darum in diesem Kapitel auf diese Frage näher eingehen.

Sekretorische Störungen. Über Schweiß- und Speichelsekretion können wir nichts Bestimmtes sagen, so daß wir uns bei epidemischen Fällen so geäußert haben: „Die äußere Haut ist meist feucht, obgleich sie mitunter auch trocken gefunden wird. Eine Retention von Speichel wird häufig beobachtet; ob das aber auf vermehrter Sekretion oder auf Störung der Speichelentleerung oder der Schluckstörung beruht, kann man nicht sicher sagen.“ Kuroda und seine Mitarbeiter haben in einem Falle Salivation allein und in 2 Fällen Salivation und Tränenfluß bemerkt. Betreffs der Hautfeuchtigkeit ist er der Meinung, daß die Haut in den meisten Fällen trocken ist und niemals Schweißausbruch oder gar Salbengesicht zeigt, wenn er von ganz wenigen Fällen mit schwitzigem Ausschlag im späten Krankheitsstadium absieht; letztere Erscheinung hält Kuroda für einen durch Decubitus entstandene infektiöse Fiebererscheinung. Sasada und Okamoto sahen in 2 Fällen unter 9 gesteigerte Speichelsekretion, aber nur leichten Grades und vorübergehend. Schweißausbruch konnten sie oft vorübergehend beim Temperaturabfall beobachten. Es fehlte aber bei

ihren Fällen anhaltende Schweißsekretion. Kakinuma teilte mit, daß die Haut bei seinen Fällen mit einigen Ausnahmen meist trocken ist. Y. Aoki sah nur in einem Falle bei den sporadischen Fällen gesteigerte Salivation, die äußere Haut war meist normal feucht, nur in vereinzelten Fällen besonders trocken oder feucht.

Man kann also bei Encephalitis B nicht besondere sekretorische Erscheinungen beobachten. Salbengesicht ist wie gesagt niemals beobachtet worden. Über die Hautfeuchtigkeit lauten die Angaben weniger einheitlich, doch ist anhaltende stärkere Schweißsekretion bei der Krankheit eine Ausnahme. Tritt diese dennoch ein, so nur vorübergehend.

Vasomotorische Erscheinungen. Daß wir auf der Höhe der Krankheit oft eine Rötung, sogar eine ödematöse Schwellung im Gesicht sahen, haben wir schon erwähnt. Sasada konnte auch in einem Falle Hautödem bemerken, doch könnte hier auch eine bestehende Schrumpfniere die Ursache sein. Dermographismus wurde von Sasada in allen seinen Fällen gesehen. Kakinuma hat in einem Falle den Trousseauschen Hautfleck beobachtet, während Kuroda weder Dermographismus noch Trousseau jemals feststellte. Wir konnten in vereinzelten Fällen leichten Dermographismus beobachten.

Funktionsprüfung der vegetativen Nerven. Auf diesem Gebiet liegen noch wenige Mitteilungen vor. Sasada fand in 4 von seinen 9 Fällen das Aschnersche und Cermaksche Zeichen positiv. Kuroda faßte eine relative Pulsverlangsamung als ein Vagusreizsymptom auf. Aoki hat bei 4 sporadischen Fällen pharmakodynamische Untersuchungen über die Funktion der vegetativen Nerven ausgeführt; die Resultate sind folgende:

Fall 1: T. B., 34jähriger Arbeiter, am 25. August 1925 aufgenommen. Typischer schwerer Krankheitsfall mit letalem Ausgang am 31. August, wo die Temperatur etwas zu sinken begann und das Sensorium etwas freier geworden ist, wird die Untersuchung vorgenommen. Die Adrenalinreaktion auf Blutdruck, Blutzuckergehalt und Leukocytenzahl ziemlich deutlich, trotzdem Aoki nur eine Dosis von 0,6 mg gebraucht hat; es bestand aber keine Glykosurie, kein Zittern, keine Reflexsteigerung, wenn auch die Muskelrigidität nach der Injektion etwas zugenommen zu haben scheint. Aschner war negativ, Pupillen ein wenig erweitert, das Gesicht war blaß. Bei der Atropinprobe trat Aschner auf, die Pupillen wurden etwas enger. Keine besondere sekretorische Veränderung.

Fall 2. I. F., 32jährige Lehrerin, am 23. August 1927 aufgenommen. Auch dieser Fall war schwer und endete letal. Am 24. August, wo das Bewußtsein der Patientin noch gestört ist, wird nur die Adrenalinprobe ausgeführt. Hier ist die Adrenalinreaktion auch mäßig eklatant, wobei nur eine kleine Dosis angewandt wurde. Dabei war aber Glykosurie negativ, 20 Minuten nach der Injektion trat leichtes Zittern auf, Knie-reflex etwas gesteigert, Haut angedeutet blaß, Aschner positiv. An den Pupillen keine Veränderungen.

Fall 3. K. H., 55jähriger Lehrer, am 21. August 1927 aufgenommen. Dieser Fall verlief etwas chronisch, es dauerte sehr lange eine leichte, aber hartnäckige psychische und sensorische Störung an. Der Ausgang war zuletzt tödlich. Anfang September, als der Patient, fast fieberfrei, nur noch psychische Störungen hatte, wurde die Adrenalinprobe ausgeführt. Der Harnzucker, der schon von Anfang an ab und zu nachweisbar war, hatte etwas zugenommen. Der Knie-reflex zeigte leichte Steigerung, Pupillen waren etwas verengert, sonst war der Einfluß auf die Pulszahl und der Blutdruck im Verhältnis zur Dosis injizierten Adrenalins nicht gering.

Wenn auch aus diesen Resultaten der Untersuchungen Aoki hervorgeht, daß man annehmen kann, daß bei Encephalitis B sympathikotonische

Erscheinungen etwas überwiegen, muß man noch umfangreichere Untersuchungen durchführen, um zu dieser Annahme sicheren Grund zu haben.

m) Blutbefund.

Morphologische Bestandteile. Bei der großen Epidemie im Jahre 1924 wurden von Hara aus meiner Klinik in Okayama, von Tomosawa aus der Klinik Kakinumas, Okayama, von Nagai und Ishii vom mikrobiologischen Institut, Kyoto, von Sagara und Asahi aus der Klinik von Yanadas in Kanasawa usw. genaue Untersuchungen angestellt, die im großen und ganzen völlig übereinstimmten. Hier möchten wir auf Grund der Haraschen Untersuchungen hauptsächlich den Blutbefund bei Encephalitis B beschreiben: Die Untersuchungen wurden an 40 Encephalitis-Kranken angestellt.

Die Erythrocyten vermehren sich etwas auf der Höhe der Krankheit, durchschnittlich ungefähr von 5,3 auf 6,5 Millionen; das Maximum betrug 7,95 Millionen. Ihre Zahl geht im allgemeinen parallel der Schwere der Erkrankung, was sowohl für die Krankheit im ganzen als auch für das Einzelstadium der Krankheit gilt. Im Rekonvaleszenzstadium zeigt die Erythrocytenzahl rasche Verminderung, aber nicht bis zum anämischen Zustand, sondern bis zur Norm. Die Erythrocytenform ist in jedem Krankheitsstadium fast normal, wenn auch in vereinzelten Fällen nur geringe Degenerationsformen anzutreffen sind.

Der Hämoglobingehalt ist im großen und ganzen als fast normal angegeben, wenn auch bei exakten Angaben dennoch mit der Erythrocytenvermehrung eine gewisse Hämoglobinzunahme auf der Höhe der Krankheit einhergeht. Der Färbeindex schwankt nur wenig um 0,9 herum.

Die Blutplättchenzahl ist im Anfangsstadium der Krankheit fast normal, steigt im Verlauf der Krankheit allmählich an und erreicht ihr Maximum in der zweiten bis vierten Krankheitswoche; dann geht sie allmählich wieder zur Norm herunter. Bei akuten schwereren Fällen kann man doch zuweilen eine bedeutende starke Abnahme der Blutplättchenzahl auf der Höhe der Krankheit beobachten. Als Maximum gibt Haras 1204000 an.

Die Leukocytenzahl vermehrt sich auf der Höhe der Krankheit ziemlich deutlich, das Maximum beträgt 31800, der Durchschnittswert liegt zwischen 11800 und 18700. Im allgemeinen geht die Leukocytenzahl ziemlich genau der Schwere der Krankheit parallel, so daß man damit zuweilen prognostische Winke bekommen kann. Im weiteren Verlauf der Krankheit sinkt die Leukocytenzahl nur langsam wieder zur Norm ab, wozu sie nicht selten über 5 Wochen braucht. In der nächsten Tabelle zeigen wir das Verhältnis der Leukocytenzahl zur Schwere der Erkrankung bei den eigenen Fällen Haras.

Tabelle 38.

Erkrankung	Untersuchungsfälle	Leukocyten über 10000	Prozent
Schwere Form .	21	19	90,5
Mittelschwere .	13	9	69,2
Leichte Form .	6	4	66,7

Bei den schweren Erkrankungsfällen betrug die Leukocytenzahl also nur in zwei Fällen unter 10000, doch konnte hier der Blutbefund nur einmal kurz

vor dem Tode erhoben werden. Von 13 Fällen mit über 20 000 Leukocyten konnten 10 als schwere Erkrankungsfälle gelten; diese Leukocytose beruht hauptsächlich auf der Zunahme der neutrophilen Leukocyten, welche durchschnittlich bis auf 74—84%, im Höchstfall bis zu 96% anwachsen. Anstieg und Sinken der Neutrophilen geht dem Verhalten der Gesamtleukocytenzahl und damit dem Verlauf der Erkrankung fast parallel. Die absolute Zahl der Neutrophilen kann bei schweren Fällen über 20 000 erreichen. Der Kern der Neutrophilen zeigt verschiedene Gestalt; er kann völlige Spaltung, aber in nicht wenigen Fällen jüngere Formen wie Stäbchenform zeigen. Es werden auch Degenerationsformen verschiedener Natur beobachtet. Die Lymphocyten zeigen das entgegengesetzte Verhalten wie die Neutrophilen; sie sind also in den typischen Krankheitsfällen sowohl relativ wie absolut so stark vermindert, daß man in extremen Fällen beispielsweise nur 0,6% der gesamten Leukocyten und nur 100 im Kubikmillimeter als Lymphocytenzahl findet. Durchschnittlich beträgt die Lymphocytenzahl 6,3 bis 14,8%. Die absolute Lymphocytenzahl vermindert sich wegen der allgemeinen Leukocytose nicht so stark wie die relative Zahl, doch ist sie im allgemeinen eher vermindert als vermehrt. Ihr Verhalten je nach dem Krankheitsstadium ist geradezu ein Spiegelbild des Verhaltens der Leukocyten. Im Rekonvaleszenzstadium sind die Lymphocyten relativ vermehrt, aber bedeutende Lymphocytose ist dabei nicht zu konstatieren. Hara konnte nur in einem einzigen Falle eine so hohe Lymphocytenzahl wie 40,4% konstatieren. Monocyten zeigen in ihrer Zahl keine großen Schwankungen, aber man kann bei einer großen Zahl von Fällen sagen, daß ihre Zahl auf der Höhe der Krankheit sowohl relativ wie absolut etwas vermehrt ist, mit dem Zurückgehen der Krankheit sinkt auch ihre Zahl wieder ab. Eosinophile und basophile Granulocyten verschwinden aus dem peripheren Blut bei den schweren Fällen auf der Höhe der Krankheit. Bei mittelschweren und leichteren Fällen sind sie wenigstens auf der Höhe der Krankheit stark vermindert oder ganz fehlend; mit zunehmender Genesung nehmen sie wieder zu, so daß mitunter eine leichte Eosinophilie beobachtet werden kann. Das Verhalten der eosinophilen Leukocyten verdient auch als prognostisches Merkmal Beachtung; im Verlaufe der Krankheit auftretende Eosinophilie muß als günstiges Zeichen betrachtet werden. Myelocyten, Plasmazellen usw. werden auch häufig bei dieser Krankheit gefunden, und zwar in schwereren Krankheitsstadien; sonst werden sog. Riesenneutrophile und Kerngerüste gefunden. Die Peroxydasereaktion der Leukocyten nach Sato und Sekya fällt in allen Fällen positiv aus. Also sollte nach Sato die Encephalitis B von der gewöhnlichen lethargischen Encephalitis ganz deutlich verschieden sein, bei der nach Sato diese Reaktion wenigstens bei schwereren Fällen negativ sein müßte. Aber diese Meinung ist nicht stichhaltig, wie wir schon betonten.

Wenn man den Blutbefund zusammenfassen will, kann man sagen, daß bei dieser Krankheit die hämatopoetischen Organe sich in starkem Reizzustande befinden wie bei manchen schweren Infektionskrankheiten. Wenn auch der Blutbefund für diese Erkrankung nicht spezifisch ist, so ist er doch ziemlich charakteristisch im Sinne einer akuten Infektionskrankheit, und man kann auf Grund dieses Blutbefundes die Encephalitis B von Encephalitis A und Meningitis cerebrospinalis epidemica mehr oder weniger deutlich unterscheiden, wie aus der nächsten Tabelle hervorgeht.

Tabelle 39.

	Erythrocyten	Hämoglobingehalt	Blutplättchen	Leukocytenzahl	Zahl der neutrophilen Leukocyten	Zahl der Lymphocyten	Monocytenzahl	Eosinophile Leukocyten	Pathologische Zellen	Peroxydasereaktion
Meningitis cerebrospinalis epidemica	oft vermindert (nach Zand)	ebenso (nach Zand)	oft vermehrt	stark vermehrt	stark vermehrt	immer relativ vermindert	zuweilen vermehrt	stark vermindert oder verschwindet	oft Myelocyten und Plasmacyten	—
Encephalitis epidemica B	in Krankheitshöhe etwas vermehrt	ebenso	nur bei schweren Fällen etwas vermehrt	mäßig stark vermehrt	mäßig stark vermehrt	relativ sogar oft absolut vermindert	zuweilen vermehrt	vermindert oder sogar zuweilen verschwindet	wie oben	positiv
Encephalitis epidemica A	Nur ganz selten vermehrt	ebenso	—	oft nur leicht vermehrt	bei Leukocytose nicht immer leicht vermehrt	oft vermehrt	keine große Schwankung	Im akuten Stadium leicht vermindert, im Rekonvaleszenzstadium vermehrt	—	nach Sato negativ

In vorstehender Tabelle wurde als Standardtyp der Encephalitis lethargica (Encephalitis A) der Befund von Palitzsch, Kraus, Géronne, Cawadias, Stern, Jaksch, Sabatini und von den schon genannten japanischen Forschern und als der von Meningitis cerebrospinalis epidemica der Befund von Lenhartz, Heß und Sand verwertet. Hinsichtlich des Blutbildes steht die Encephalitis B ebenfalls in der Mitte zwischen Encephalitis A und Meningitis cerebrospinalis epidemica. Die Literaturangaben der sonstigen japanischen Forscher über den Blutbefund stimmen, wie schon gesagt, qualitativ im ganzen mit obigen Ergebnissen überein; die Leukocytose scheint jedoch in den Fällen von Hara etwas ausgeprägter gewesen zu sein als sonst. So war z. B. bei den Fällen von Sasada und Okamoto die Leukocytenzahl nicht so stark erhöht, wenn auch in 5 von 9 Fällen geringe Leukocytose (8 500—15 100) gefunden wurde. Solche quantitativen Unterschiede im Blutbild sind zum Teil aus den verschiedenen Krankheitsstadien, aus Art und Zeit der Epidemie erklärlich, wie z. B. die Sasadaschen Fälle einer räumlich sehr begrenzten Epidemie entstammen. In sporadischen Fällen sind die Blutbilder, wie Y. Aoki an unserer Klinik genau geprüft hat, weniger qualitativ als quantitativ verändert.

Im allgemeinen scheint bei den sporadischen Krankheitsfällen der Blutbefund im Sinne der Leukocytose mit relativer Lymphopenie, der Monocytose, der Erythrocytose usw. nicht so ausgeprägt wie bei den epidemischen Fällen zu sein.

Chemischer Blutbefund. Über die chemischen Bestandteile des Blutes ist bei Encephalitis B bisher nur wenig bekannt. Der Blutzucker ist nach Ohmori fast normal, beträgt also zwischen 0,068 und 0,102%, während Sasada ihn dagegen etwas vermindert angegeben hat; er betrug bei seinen Fällen zwischen 0,054 und 0,71%.

Den Bilirubingehalt des Blutes hat Ryoji bei unseren Fällen im Fieberstadium leicht vermehrt gefunden. Nach den Untersuchungen von Ohmori scheint der Bilirubingehalt im Blut wenigstens im akuten Stadium etwas vermehrt zu sein. Er fand im akuten Stadium bei 2 Fällen einen Bilirubingehalt von 1,15—1,30 B. E. nach Hijmans van den Berg, im Nachkrankheitsstadium in 6 Fällen aber einen Gehalt von 0,25—1,00 B. E. Bei sämtlichen Fällen von Ohmori war die direkte Diazoreaktion negativ. Sasada fand in 5 von 6 Fällen eine positive indirekte Diazoreaktion nach van den Berg.

Der Reststickstoff beträgt nach Sasada im Anfangsstadium der Encephalitis B 28 bis 56 mg-% und der Harnstickstoff 14 bis 22,4 mg-%; beide zeigen im Laufe der Krankheit sinkende Tendenz.

Der Blutwassermann war bei Sasadas Fällen 3 mal positiv.

n) Verdauungsorgane.

Hier können wir uns kurz fassen. Die Zunge ist mehr oder weniger stark grauweißlich belegt und zeigt, wenn sie herausgestreckt werden kann, oft leichtes Zittern. Trockenheit der Zunge scheint uns nicht so hochgradig zu sein wie bei anderen akuten Infektionskrankheiten. Kuroda beobachtete zweimal Zungenherpes.

Der Rachen ist meist leicht hyperämisch, die Tonsillenvergrößerung ist selten.

Der Bauch zeigt nichts Besonderes; eine so ausgeprägte kahnförmige Einsenkung wie bei Meningitis wurde nicht beobachtet, wenn auch der Bauch etwas eingesunken gefunden werden kann. Eher kann der Bauch aufgetrieben sein, doch fehlt dann Druckempfindlichkeit. Leber und Milz sind bei Fehlen von Komplikationen nicht zu fühlen. Meist Verstopfung. Der Appetit ist in den Fieberstadien natürlich gering, er kann besonders bei älteren Kranken so hartnäckig gestört bleiben, daß selbst das Rekonvaleszenzstadium deswegen stark vergrößert wird. Übelkeit und Erbrechen, die wie gesagt zu den Anfangssymptomen gehören, können im Laufe der Krankheit auch auftreten; doch gehen sie ebenfalls schnell vorüber.

Die Leberfunktion, die bei Encephalitis epidemica A oder dem encephalitischen Parkinsonismus häufig geprüft und gestört gefunden wurde, wird bei der Encephalitis B zur Zeit noch wenig berücksichtigt. Ohmori hat bei der Epidemie 1924 an 4 etwas chronisch verlaufenden Fällen 7 noch unter Resterscheinungen der Krankheit leidenden Kranken die Leberfunktion geprüft und gefunden, daß in je zwei Fällen der ersten und der zweiten Gruppe eine leichte Störung der Kohlehydratassimilation bestand und in 2 Fällen der ersten Gruppe und in 4 Fällen der zweiten Gruppe eine positive Leukocytenreaktion nach Widal auftrat. Die sonstigen zur Zeit als Leberfunktionsprüfung angewandten Methoden wie Methylenblauprobe nach Roch, Prüfung der gewöhnlichen und alimentären Urobilinurie nach Falta, Bilirubinprobe im Blut nach Hijmans van den Berg gaben kein Resultat im Sinne einer gestörten Leberfunktion.

Bei der Prüfung der sog. Harnstoffbildung der Leber zeigte die Harnstoffstickstoffausscheidung im Verhältnis zu der Gesamtstickstoffausscheidung eine relative Verminderung bei 5 Erkrankungsfällen mit Resterscheinungen. Bei diesen Fällen war der Ernährungszustand ziemlich herabgesetzt, so daß man daraus einen sicheren Schluß auf Störung der Leberfunktion durch den encephalitischen Prozeß nicht ziehen kann. Über die Bedeutung der Leberfunktionsprüfung nach Widal gehen die Meinungen noch stark auseinander. Deswegen möchten wir mit Ohmori auf obige Resultate kein allzugroßes Gewicht legen. Es liegt aber immerhin nahe, anzunehmen, daß bei diesem Krankheitstypus, wobei die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Zwischenhirn nicht so stark und konstant gefunden werden wie bei dem anderen Typus der Encephalitis, der dementsprechend häufig Leberfunktionsstörungen aufweist, Leberfunktionsstörungen wenn überhaupt so nur unauffällig in Erscheinung treten.

o) Zirkulationsorgane.

Daß der Puls bei Encephalitis B wenigstens in den Anfangsstadien relativ zum Fieber verlangsamt und gut gespannt und regelmäßig ist, wenn keine Komplikationen bestehen, haben wir schon erwähnt.

Der Blutdruck ist meist normal, wenn man von dem dem Alter der Kranken entsprechenden höheren Blutdruck absieht. Das Herz selbst zeigt keine besonderen Veränderungen.

p) Respirationsorgane.

Ausgenommen leichte bronchitische Erscheinungen auf der Höhe schwererer Erkrankungen kommen bei Encephalitis B keine bemerkenswerten Symptome an den Respirationsorganen vor. Mehr oder weniger ausgebreitete Lungenentzündung wird nur als Komplikation in seltenen Fällen beobachtet. Zeichen eines Lungenödems können im Agonalstadium auftreten; Atemlähmung geht in diesem Stadium der Zirkulationsstörung häufig voran. Daß sie schon in früheren Stadien der Krankheit anfallsweise vorkommen kann, haben wir schon erwähnt. Die Atemfrequenz nimmt selbst im Fieberstadium nicht besonders zu, wenn auch Sasada in einem Falle eine vorübergehende Tachypnoe auf der Höhe der Krankheit beobachtet hat. Der Atemtypus weicht nicht wesentlich vom Normalen ab.

q) Harnbefund.

Im Harn ist die Eiweißreaktion nicht selten im Fieberstadium, wenn auch nur schwach und vorübergehend, positiv. Bei Kranken im höheren Alter, bei denen eine mehr oder weniger ausgeprägte Schrumpfniere als Komplikation vorhanden sein könnte, wird nicht selten starke Eiweißreaktion bei positivem Harnsedimentbefund beobachtet, worin man eine Exazerbation des chronischen Nierenprozesses sehen könnte. Als Komplikation kommt zuweilen eitriger oder sogar blutiger Harn wegen bestehender Cystitis oder Urethritis vor, weil bei dieser Erkrankung wegen der so häufigen Harnretention entsprechend oft katheterisiert werden muß. Die Diazoreaktion ist, abgesehen von einem Falle Kakinumas, fast immer negativ. Die Gmelinsche Reaktion auf Bilirubin ist auch negativ; die Urobilinreaktionen sind nach Sasada auf der Höhe der Krankheit immer mehr oder weniger positiv, nach unseren Befunden im Ablaufstadium der Krankheit selten, dann aber stark positiv. Die Indikanausscheidung

im Harn ist häufig vermehrt. Die Oberflächenspannung zeigt zuweilen eine gewisse Erniedrigung, es läßt sich aber nicht sicher sagen, ob das mit Gallensäurenausscheidungen allein zusammenhängt.

r) Hautsymptome.

Von der Feuchtigkeit der Haut wurde schon gesprochen. Hautexantheme kommen bei dieser Krankheit nur selten vor. Herpes wurde von uns in einem Fall, von Sasada in einem Fall und von Kuroda in 2 Fällen beobachtet, Herpes zoster in einem Fall von Kuroda, roseolaähnliche Ausschläge in 2 Fällen von Kuroda, Hautblutung in einem Falle von Kuroda und in 5 Fällen von Chuin gefunden. Ferner wurde in ganz wenigen Fällen Decubitus beobachtet.

VI. Der Krankheitsverlauf.

1. Encephalitis epidemica A.

Der Verlauf der Encephalitis A ist ein wesentlich langsamerer als der der Encephalitis B. Bei der Encephalitis A ist der Krankheitsbeginn schleichend und das Stadium der Bewußtseinsstörung sehr verlängert. Es kann über ein halbes Jahr dauern. Bei diesem Krankheitstypus erstreckt sich also die ganze Krankheitsdauer von einigen Wochen bis zu etwa einem halben Jahre und noch mehr, wenn man von ganz rudimentären oder unter dem Bilde des Parkinsonismus oder mit Resterscheinungen verlaufenden Fällen absieht. Bei so langverlaufenden Fällen treten Remissionen und Exazerbationen wechselweise auf. Das Rekonvaleszenzstadium ist aber nur bei älteren, schwächlichen Kranken etwas lang, sonst ziemlich kurz. Bei akuten, letal endenden Fällen ist die Dauer der Krankheit recht kurz, nur eine bis wenige Wochen.

2. Encephalitis epidemica B.

Bei diesem Krankheitstypus der Encephalitis ist der Verlauf der Krankheit meist akuter. Bei extremen Fällen kann die Krankheit innerhalb 24 Stunden ablaufen; wir haben 3 solche Fälle seit 1922 in unserer Klinik kennen gelernt. Davon gehört ein Fall zur großen Epidemie 1924 und die zwei übrigen traten sporadisch-endemisch ein Jahr vorher bzw. nachher auf. Abgesehen von solchen extremen Fällen verläuft die Krankheit bei schweren Fällen in 4—5 Tagen bis 2 Wochen bis zum letalen Ende. Die Krankheitsdauer betrug bei den von uns bei der großen Epidemie 1924 beobachteten letal ausgehenden Fällen, wie folgt:

Tabelle 40.

Krankheitsdauer	Erkrankungsfälle	%
Innerhalb einer Woche . .	11	42,3
1—2 Wochen	10	38,5
Über 2 Wochen	5	19,2
Gesamt	26	100

Unter obigen 5 über zwei Wochen dauernden Krankheitsfällen hatte die Krankheit bei 3 Fällen über einen Monat Dauer, ein Fall davon (Krankheitsbeispiel 2) verlief mit lethargischem Zustand und choreatischen Bewegungen

wie bei Encephalitis A; bei den anderen zwei Fällen in höherem Alter war das Rekonvaleszenzstadium durch das Darniederliegen der Verdauungstätigkeit stark verzögert und verlief unter schwerem Marasmus letal; bei dem einen dieser zwei Fälle trat rezidivartig im terminalen Stadium der Krankheit ein erneuter Komazustand mit starker Temperatursteigerung auf. Solche Rezidiverscheinungen können auch bei anderen Fällen zuweilen beobachtet werden und unter Umständen in Genesung übergehen. Ob bei dieser Krankheit Reinfektion oder ein Rezidiv nach völliger Heilung vorkommen kann, ist vorläufig schwer zu sagen.

Bei mittelschweren und leichteren Fällen ist der Krankheitsverlauf meist ein kurzer; nach 5- bis 10tägigem Fieberverlauf genesen die Kranken bald; hier ist das Rekonvaleszenzstadium sehr kurz. Aber es können auch chronisch verlaufende Fälle mit sepsisähnlichem langdauerndem Fieber und Bewußtseinsstörung vorkommen. Nur ausnahmsweise können bei diesem Krankheitstypus über ein halbes Jahr dauernde Fälle mit Bewußtseinsstörung beobachtet werden. Bei sporadischen Fällen vom Jahre 1926 und 1927 trafen wir chronisch verlaufende Erkrankungsfälle etwas häufiger an als bei den epidemischen im Jahre 1924. Bei den zum Tode führenden sporadischen Erkrankungsfällen, im ganzen 18, starben 7 in der ersten Krankheitswoche, 6 in der zweiten, und 5 in der dritten oder später.

Betrachtet man schließlich den ganzen Krankheitsverlauf, so kann man bei den typischen in Genesung übergehenden Erkrankungsfällen folgende Stadien der Krankheit unterscheiden, wie man aus der oben gegebenen Symptomatologie entnehmen kann:

1. Inkubationszeit: Im Tierexperiment 1 bis 5 bis 10 Tage oder noch länger; beim Menschen steht ihre Dauer noch nicht fest.

2. Prodromalstadium: Bei der Mehrzahl der Fälle dauert das Prodromalstadium einen bis mehrere Tage und noch länger; es scheint mitunter ganz zu fehlen.

3. Fieberstadium: Dieses Stadium ist nicht immer scharf von dem unmittelbar folgenden Stadium der Bewußtseinsstörung zu trennen, da während der Dauer der Temperatursteigerung oder fast gleichzeitig mit ihrem Einsetzen Bewußtseinsstörung auftreten kann. Wenn man aber als Fieberstadium den Zeitraum zwischen Einsetzen der Temperatursteigerung und der Bewußtseinsstörung auffassen will, so beträgt es in den meisten Fällen ein bis mehrere Tage.

4. Stadium der sensorischen und psychischen Störung:

Dieses Stadium ist das wesentlichste der ganzen Krankheit; bei typischen Erkrankungsfällen darf es nicht fehlen. Die Dauer dieses Krankheitszustandes ist je nach der Schwere des Falles verschieden, sie beträgt bei mittelschweren, zur Genesung kommenden Fällen durchschnittlich 5 Tage bis 2 Wochen, selten erstreckt sie sich über erheblich längere Zeit. Bei tödlich endenden Fällen geht dieses Stadium direkt in das agonale über.

5. Rekonvaleszenzstadium: Bei Leuten, die das Greisenalter noch nicht erreicht haben, ist dieses Stadium gewöhnlich kurz. Diese verschiedenen Stadien der Krankheit sind nur bei typischen Fällen deutlich zu trennen. Bei manchen auch typischen Fällen ist der Übergang zwischen den einzelnen Krankheitsstadien nicht scharf.

VII. Nachkrankheiten und Komplikationen.

1. Encephalitis epidemica A.

Wie schon bekannt, kommt das Parkinsonsche Syndrom als Nachkrankheit von Encephalitis A häufig zur Beobachtung; es kann aber auch als eine chronische Form von Encephalitis A aufgefaßt werden. In Japan sind die Krankheitsfälle mit diesem Symptomenkomplex nach unseren Erfahrungen ziemlich häufig, wenn auch noch nicht viele Mitteilungen darüber vorliegen. Bei diesen Parkinsonismusfällen kann man nicht immer ein vorausgegangenes akutes Stadium der Encephalitis aus den Angaben der Kranken klar ersehen, so daß man bei manchen Fällen eine von vornherein unter dem Bilde des Parkinsonismus verlaufende Encephalitis annehmen müßte. Unter Umständen kann man bei solchen Fällen doch bei genauerer Nachforschung einen ganz abortiv verlaufenen und vom Patienten übersehenen lethargischen Zustand feststellen. Es scheinen also auch ganz leichte, abortiv verlaufende Encephalitiden in Parkinsonismus übergehen zu können. Aus diesem Grunde ist schwer zu sagen, wieviele Fälle von Encephalitis epidemica A in Parkinsonismus übergehen, wenn auch Kakinuma der Meinung ist, daß ein Drittel aller Encephalitisfälle (A und B) zur Genesung komme, ein Drittel zum Tode führe und das letzte Drittel in Parkinsonismus übergehe.

Der Zeitraum zwischen dem Stadium der Bewußtseinsstörung und der Entstehung des Parkinsonschen Syndroms ist ganz verschieden; in den Literaturangaben finden wir einen solchen Fall, bei dem schon am 5. Krankheitstage Parkinsonsymptome auftraten. Bei diesem Falle von Ueki (19jähriger Jüngling) begann die Krankheit mit Kopfschmerz, Benommenheit und allgemeiner Mattigkeit, angeblich ohne Fieber, und am 5. oder 6. Krankheitstage traten Rigidität der Muskulatur, Zittern, bald danach Salbengesicht usw. auf. In diesem Falle war das Auftreten des Parkinsonismus nur vorübergehend, so daß am 24. Krankheitstage sämtliche Parkinsonschen Symptome wieder verschwunden waren. Hier könnte man also an eine akut verlaufende, von Parkinsonismus begleitete Encephalitis denken. Naito hat auch einen solchen rasch in Parkinsonismus übergehenden Fall der Encephalitis beobachtet. Nach den meisten japanischen Forschern dauert genannter Zeitraum gewöhnlich $^1/_2$ bis 2 Jahre. Wir konnten aber auch einen Fall beobachten, wo die Parkinsonschen Erscheinungen 5 Jahre nach dem akuten Stadium der Encephalitis auftraten.

Auf die Symptome des Parkinsonismus möchten wir nicht näher eingehen, da sie in unserem Lande sich in nichts von denen in anderen Ländern unterscheiden. Bei uns finden wir bei dem Encephalitis-Parkinsonismus auch die 3 Kardinalsymptome: Hypertonie der Muskulatur, Hypokinese und Tremor, mit verschiedenen vegetativen Symptomen verbunden. An dieser Stelle möchten wir nur kurz einige von uns und anderen japanischen Forschern mitgeteilte interessante Beobachtungen über den Encephalitis-Parkinsonismus anfügen.

Bekannt ist schon das Vorkommen von Salbengesicht. Mit diesem Symptom verbunden wurde eine starke Rötung und leichte Schwellung des Gesichtes von uns beobachtet, die ziemlich deutlich zeitliche Schwankungen zeigte. Wie schon bekannt, wurden von uns auch ziemlich häufig Parkinsonformen mit

bulbären Symptomen gesehen, bei welchen wegen der Störung der Zungenbewegung eine Sprachstörung im Vordergrunde stand und die dadurch, daß die Muskulatur der Extremitäten nicht deutlich befallen war, als Pseudobulbärparalyse imponierten.

Die Leberfunktionsprüfung beim Parkinsonismus encephaliticus wurde von Izeki, Ono und Shibata eingeführt. Izeki hat über 12 Fälle untersucht und in 9 Fällen die Widalsche Probe positiv gesehen; die Urobilin- und Urobilinogenreaktion war in fast allen Fällen stark positiv. Die Methylenblauprobe nach Roch war auch positiv. Da sonst bei diesen Fällen die Kohlehydratassimilation auch mehr oder weniger gestört zu sein pflegt, schloß Izeki, daß die Leberfunktion bei Parkinsonismus encephaliticus mehr oder weniger gestört wäre. Das Resultat der Untersuchungen von Ono bei 4 Fällen war folgendes: Widalprobe in 1 Fall positiv; Faltaprobe in 3 Fällen positiv; Rosenthalprobe auch in 3 Fällen positiv; das Resultat der chromocholoskopischen Untersuchung dagegen war stets normal. Ono hat ferner zwecks Funktionsprüfung des Pankreas den Duodenalsaft untersucht und seinen Trypsin- und Diastasegehalt vermindert gefunden; die Blutlipase war ebenfalls vermindert. Endlich hat Shibata bei 5 Fällen von Parkinsonismus die Leberfunktion untersucht und gestört gefunden; aber der Grad der Leberfunktionsstörung geht nach ihm nicht der Schwere der Erkrankung parallel.

Eine genaue Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems wurde von Oda ausgeführt; die Resultate waren folgende: Salivation in 5 von 7, Hyperhidrosis in 5 von 7, Salbengesicht in 2 von 7, Tränenfluß in keinem der 7 Fälle, vasomotorische und trophische Störungen der Haut in 2 von 7, Blutdruck in 4 von 7 unter 110 liegend, zeigte in 5 von 7 Fällen gegen Adrenalin sympathikotonische Reaktion; Magenprüfung: Hypertonie in 3 von 5 Fällen, Hypotonie in 2 von 5 Fällen, Hyperacidität bzw. Hypoacidität in je einem von 5 Fällen. Gestörte Leberfunktion fand Oda in allen 7 Fällen mehr oder weniger stark ausgeprägt, gestörte Pankreasfunktion in allen 3 untersuchten Fällen; Impotenz bestand in 2 von 5, Amenorrhöe in 1 von 2 Fällen. Blutbefund: In einem Fall leichte Leukopenie mit relativer Lymphocytose; in einem zweiten Falle Zunahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Oda gelangte zu dem Schluß, daß in zwei Fällen Sympathikotonie, in weiteren 2 Fällen Vagotonie und in den übrigen Fällen eine Hypertonie des gesamten vegetativen Nervensystems vorläge.

Der Grundumsatz bei Parkinsonismus wurde von Kikutchi und Ogawa untersucht und in 2 von 3 Fällen erhöht und in 1 von 3 Fällen erniedrigt gefunden.

Morihisa hat mit seinen Mitarbeitern über die Entstehung von Avitaminosen B bei Parkinsonismus encephaliticus gearbeitet, gestützt auf Untersuchungsergebnisse Kanekos, welcher feststellte, daß bei diesem Parkinsonismus die Beriberi (Kakke) besonders leicht auftritt. Morihisa u. a. beobachteten nämlich, ob bei langdauernder Verabreichung von B vitaminarmer Nahrung Berberi (Kakke) oder Avitaminose B auftreten könne, und fanden, daß bei Parkinsonismus encephaliticus deutlichere Anzeichen von Avitaminose auftreten als bei Kontrollfällen, wenn diese auch nicht völlig ausgeprägt zu sein braucht. Daß bei Parkinsonismus sog. Blickkrampf nach Fischer vorkommt,

ist schon bekannt und in Japan zuerst von Takahashi beschrieben worden. Dieses Symptom ist nach unserer Erfahrung nicht sehr selten. Ken Misawa hat den Zusammenhang zwischen dem Magentonus und dem Tonus der willkürlichen Muskulatur untersucht und kam zu dem Schluß, daß Magentonus oder -bewegung dem parasympathischen Tonus der willkürlichen Muskulatur parallel gehen, so daß man berechtigt sei, anzunehmen, daß die Zentren beider Funktionen nahe beieinander liegen. Da aber Misawa Hypacidität im Magensaft bei Parkinsonismus im Gegensatz zu der Steigerung des Tonus des Magens fand, kam er zu der Ansicht, daß die Zentren der motorischen und der sekretorischen Funktionen des Magens, wenn sie auch gemeinsam vom Parasympathicus innerviert werden, nicht einander benachbart liegen. Ebenso glaubte Misawa, daß sonstige parasympathische Erscheinungen wie Speichelfluß und Schweißausbruch, Aschnersche Zeichen und Bradykardie usw. nicht immer dem parasympathischen Tonus der willkürlichen Muskulatur parallel gehen.

Außer dem Parkinsonsyndrom werden bei Encephalitis epidemica A noch verschiedene andere nervöse Störungen als Nachkrankheit beobachtet.

Als motorische Erscheinungen sind dabei Lähmungen häufig beobachtet worden. Keigi Misawa fand bei einem 17jährigen Kranken als Nachkrankheit schlaffes Herunterhängen des Kopfes durch Lähmung der Streckmuskulatur des Kopfes. Bei diesem Falle waren anscheinend der M. trapezius und tiefere Nackenmuskeln hypertrophisch, wozu noch eine rechtsseitige leichtere Hemihypästhesie und ein halbes Jahr dauernde Harnretention hinzutraten. Ferner berichtete Shimidzu über einen Fall von spastischer Lähmung des linken und später auch des rechten Beines als Nachkrankheitserscheinung von Encephalitis A. Ataxie verbunden mit Sprachstörung und Schielen beobachtete Osawa in einem Falle als Nachkrankheit.

Als Nacherkrankung kommen auch noch motorische Reizerscheinungen vor. So haben Shimidzu und Hachiya krampfartige Muskelzuckungen am Bauch, an den unteren Extremitäten und Gesichtsmuskulatur beobachtet. Besonders im Falle von Hachiya, der in unsere Klinik aufgenommen wurde und lange Zeit beobachtet wurde, traten ganz rhythmische Zuckungen an den Bauchmuskeln auf, die sogar die Krankheit noch einige Zeit überdauerten. Kaneko hat einmal bei einem Falle, bei dem die akute Encephalitis ganz leicht, fast unbewußt verlief, eine schreibkrampfähnliche, nur bei willkürlichen Bewegungen sich steigernde Zuckung an der rechten Hand beobachtet. In diesem Fall war der Kranke bei Bewegungen etwas träge, der Gesichtsausdruck etwas leblos, wenn man auch Parkinsonsche Symptome nicht deutlich konstatieren konnte; bei solchen Fällen könnte man also eine forme fruste des Parkinsonismus annehmen. Die erhebliche praktische Bedeutung solcher Fälle geht daraus hervor, daß gerade diese Formen am ehesten mit Neurosen und anderen organischen Erkrankungen des Nervensystems verwechselt werden.

Psychische Störungen können auch als Nacherkrankungen der Encephalitis A vorkommen. Nishino teilte 2 Fälle von Schwachsinn infolge dieser Krankheit und 1 Fall von Charakterveränderung mit vorzeitig entwickelter Libido bei einem 10jährigem Mädchen mit. S. Kure berichtete ebenfalls über einen Fall von Charakterveränderung bei einem 13jährigen Knaben.

2. Encephalitis epidemica B.

Bei dieser Form der Encephalitis ist die Frage der Nachkrankheit bisher noch wenig berücksichtigt. Ob bei diesem Typus auch der extrapyramidale Symptomenkomplex auftreten kann, ist nach unserer Meinung schwer zu sagen. Bei vielen Fällen von Parkinsonismus, die in unsere Klinik in Okayama bzw. in Fukuoka aufgenommen wurden, konnten wir in der Anamnese eine durchgemachte Encephalitis B nicht mit Sicherheit feststellen, wenn auch bei 2 Fällen in Okayama eine ziemlich schwer verlaufene — in einem Falle im Oktober entstandene — Encephalitis B verdächtige Erkrankung in der Anamnese festgestellt werden konnte. Wir konnten aber bei den vielen epidemischen und sporadischen Fällen von Encephalitis B noch niemals einen Übergang in Parkinsonismus beobachten. So liegt der Gedanke nahe, daß bei dieser Form der Encephalitis die Ausbildung des Parkinsonschen Syndroms, wenn überhaupt, doch nur ganz ausnahmsweise möglich ist.

Als häufigere Nachkrankheiten der Encephalitis B können wir eine Zeit lang dauernde neurasthenische Symptome, wie heftigen Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, erhöhte Reizbarkeit, Störung der Konzentrationsfähigkeit, neuralgische Schmerzen an verschiedenen Körperteilen bezeichnen. Bei schweren Fällen kann mehr oder weniger schwere Beeinträchtigung der Psyche und der Intelligenz eintreten. Diese Beeinträchtigung scheint nach Matsueda bei Kranken im Kindesalter besonders ausgeprägt zu sein. Ferner werden Lähmungen und Contracturen sowie Störungen der koordinierten Bewegungen zuweilen beobachtet. Nach Matsueda können auch epileptische Anfälle nach dieser Krankheitsform besonders im Kindesalter auftreten.

Nach amtlichem Bericht aus Kagawa, wo gerade das Zentrum der Epidemie im Jahre 1924 war, sind die Nachkrankheitserscheinungen der Encephalitis epidemica B etwa in folgender Weise zusammenzufassen:

Tabelle 41.

Art von Störung	Erkrankungsfälle	Prozent	Art von Störung	Erkrankungsfälle	Prozent
Lähmungserscheinungen wie Hemiplegie	7	20	Sprachstörung . . .	2	5,7
Gedächtnisschwäche .	6	17,1	Krämpfe an Extremitäten	2	5,7
Psychische Störungen	5	14,3	Contractur am Bein	2	5,7
Gehörstörungen . . .	4	11,4	Sehstörung	1	2,9
Kopfschmerz u. Kopfweh	3	8,6	Allgemeines Schütteln	1	2,9
Schwindel	2	5,7	Insgesamt	35	100,0

Aus dieser Tabelle geht zunächst hervor, daß bei Encephalitis B Nacherkrankungen verhältnismäßig selten auftreten, wenn man auch aus diesem Bericht allein kaum zu einer richtigen Schätzung ihrer Zahl gelangen wird, da manche Nacherkrankung leichterer Art bei der sehr großen Zahl der Erkrankungen — über 2000 — sich der Feststellung entzogen haben dürfte.

Als Komplikationen sind bei Encephalitis A und B bisher wenig Krankheitserscheinungen beobachtet worden. Wie Kakinuma in 6 Fällen von Typus B bestätigen konnte, sind bronchitische Erscheinungen besonders bei Encephalitis B

häufig zu konstatieren; sie können sich sogar bis zur Pneumonie steigern. Ob wie bei manchen anderen Infektionskrankheiten eine Mischinfektion mit Eiterkokken bei dieser Krankheit eintreten kann, ist bisher noch nicht bewiesen. Es ist aber, wie wir schon erwähnten, bei dieser Krankheit möglich, daß eine Mischinfektion von anderen Bakterien zustandekommt, da verschiedene Bakterien im Liquor und im Blut bei manchen Fällen gefunden wurden. Hier muß man betonen, daß die neurotropen bzw. meningotropen Bakterienarten so häufig im Liquor gefunden wurden, daß wir mit anderen Untersuchern zu der Annahme gezwungen wurden, die Verschlimmerung des Krankheitsbildes und zumal der meningitischen Erscheinungen besonders bei Encephalitis B könne zum Teil auf die Mischinfektion verschiedener Bakterienarten zurückgeführt werden. Bei der Encephalitis B werden selten Krankheitsformen mit ziemlich langdauerndem septischen Fieber beobachtet, wobei aber eine Mischinfektion mit virulenten Bakterien nicht sichergestellt wurde. Als Zufallsbefunde bei älteren Encephalitiskranken wurden Schrumpfniere, Arteriosklerose sowie Lungenemphysem beobachtet. Die anderen Erscheinungen im Krankheitsbeginn der Encephalitis wie Darmkatarrh, Parotitis, Tonsillitis usw. haben wir schon in den vorhergehenden Kapiteln erwähnt.

VIII. Atypische Krankheitsformen.

Entsprechend den zahlreichen Einteilungsversuchen europäischer Forscher nach den am stärksten hervortretenden so überaus mannigfaltigen Symptomen der Encephalitis ist auch bei uns versucht worden, solche Einteilung zu treffen, was uns persönlich nicht besonders wichtig erscheint.

Will man aber unsere zwei Krankheitsformen noch weiter einteilen, so kann man nach den Krankheitssymptomen, nach der Lokalisation des Krankheitsprozesses, nach dem Krankheitsverlauf und nach der Schwere der Krankheit die Unterteilung vornehmen:

1. Einteilung nach den Krankheitssymptomen. Wie Arima bei Encephalitis A lethargische, delirant-hyperkinetische, meningitisch-neuritische Formen unterschied und Yamada bei Encephalitis B komatöse, lethargische, hemiplegische und delirant-hyperkinetische Formen trennte, so möchten wir in bezug auf Encephalitis B nach den Symptomen eine komatöse, eine delirant-hyperkinetische, apoplektisch-hemiplegische, eine somnolent-lethargische und eine choreatische Form unterschieden wissen, wovon die letzten zwei aber sehr selten vorkommen.

2. Einteilung nach der Lokalisation des Krankheitsprozesses. Will man je nach der Lokalisation der Krankheitserscheinungen seine Einteilung treffen, so kommen besonders beim Krankheitstypus B cerebrale, stammganglionäre, bulbäre, spinale und meningeale Prozeßformen in Betracht.

3. Einteilung nach dem Krankheitsverlauf. Hier möchten wir foudroyante, akute, subakute und chronische Krankheitsformen unterscheiden, wobei foudroyante Formen nur bei Encephalitis B beobachtet werden, während chronische Formen bei Encephalitis A häufiger zu finden sind; den Parkinsonismus rechnet man ebenfalls zu den extrem chronischen Fällen.

4. Einteilung nach der Schwere der Krankheit. Hier können wir schwerste, schwere, mittelschwere, leichte und abortive Krankheitsformen unterscheiden.

An dieser Stelle möchten wir nur die foudroyanten und abortiven Formen als atypisch behandeln, da wir die sonstigen atypischen Krankheitsformen oder sehr seltenen, wie die somnolent-lethargische, die choreatische, die spinale Form usw. bei Encephalitis B in einzelnen Kapiteln der Symptomatologie schon erwähnt haben.

Zunächst lassen wir nun ein Krankheitsbild der foudroyanten Form folgen:

Krankheitsbeispiel 6: M. M., 19jähr. Schüler, am 10. Oktober 1926 aufgenommen. Der Kranke ist von jeher zur Tonsillitis disponiert. Neuerdings hatte er körperliche und psychische Überanstrengungen. Am 1. Oktober bekam er leichte Rachenschmerzen; sonst nichts Besonderes. Am 10. Oktober frühmorgens wurde er plötzlich ohnmächtig mit allgemeinen und Schreikrämpfen. Dabei bestand Trismus und starke Blässe. Die Pupillen sind stark erweitert. Nach der ärztlichen Injektion von Herztonicis erwachte Pat. und schlug die Augen auf, er wurde unruhig und wollte aufstehen. Um 9 Uhr vom Arzt wieder untersucht: Gesichtsausdruck apathisch, deutliche Nackenstarre, Kernig positiv, Patellarreflex bds. stark gesteigert; Temperatur nicht gemessen. Am Mittag in die Klinik aufgenommen.

Status praesens: Mäßig kräftiger Mann in gutem Ernährungszustand. Haut blaß, stark schwitzend. Puls etwas frequent, aber regelmäßig. Bewußtsein tief getrübt, beim Öffnen der Lider wird Ptosis merklich. Pupillen bds. verengert, Lichtreaktion fast erloschen. Es besteht leichte Nackensteifigkeit und Kieferklemme. Extremitätenmuskulatur etwas rigide. Keine merklichen Zuckungen, Extremitätenmuskulatur in Ruhe. Andeutung von Kernig noch vorhanden, Patellarreflexe aber nur schwach. An Brust- und Bauchorganen keine merklichen Veränderungen. Leukocytenzahl im peripheren Blut 34000. Kultur aus dem Blut negativ. Cerebrospinalflüssigkeit ganz klar, keimfrei, Druck beträgt 95, Pleocytose 49, Eiweiß 0,033%. Nonne 1. Phase negativ. Körpertemperatur 38,3. Verlauf: Bewußtsein wird immer stärker getrübt. Gegen 6 Uhr nachmittags tritt Dyspnoe auf und um 9 Uhr abends stirbt Pat. Bei der Obduktion konnte man keine grobanatomische Veränderungen im Hirn und in inneren Organen konstatieren.

Wenn man auch in diesem Falle wegen der kurzen Krankheitsdauer auf eingehende Untersuchungen verzichten mußte, könnte man doch auf Grund der für diese Krankheitsfälle charakteristischen Jahreszeit des Auftretens der Krankheit und der meningitischen Erscheinungen mit negativem Liquorbefund und der starken Leukocytose und des Fehlens sonstiger somatischer Erscheinungen in diesem Fall die Diagnose „Encephalitis epidemica B" stellen. Wenn auch in diesem Falle hohe Temperatur nicht erwiesen ist, bestand bei den anderen zwei foudroyanten Encephalitisfällen hyperpyretische Fiebersteigerung. Solche foudroyanten Formen wurden, wenn sie auch sehr selten zu sein scheinen, von Katsurada und anderen Ärzten beobachtet.

Die abortive bzw. leichteste Form der Encephalitis epidemica B wurde bei der Epidemie im Jahre 1924 in nicht wenigen Fällen in unserer Klinik von Okayama beobachtet, worüber Namba ausführlich berichtet hat. Ein Krankheitsbeispiel dieser Form lassen wir folgen:

Krankheitsbeispiel 7: K. O., 19 jähr. Postbeamter, am 9. September 1924 in die Klinik aufgenommen. Seit Kindheit an hatte er Kopfschmerzanfälle, besonders nach mangelhaftem Schlaf. Am 9. September, an dem er besonders früh aufgestanden war, hatte er morgens um 6 Uhr heftige Kopfschmerzen besonders in der Schläfengegend, Fieber- und Schwindelgefühl, Brustbeklemmung, sogar Übelkeit und Erbrechen. Eine Zeitlang war Pat. sogar benommen, so daß er auf Fragen der Angehörigen nicht richtig Antwort geben konnte.

Status praesens: Kräftig gebaut, in gutem Ernährungszustand. Bewußtsein schon fast klar, aber Gesichtsausdruck leblos. Konjunktiven etwas hyperämisch, beide Pupillen sind

etwas verengert, Lichtreaktion träge. Keine Nackenstarre, keine Kieferklemme. Zunge leicht belegt, an der Zungenspitze bemerkt man leichten Tremor. Rachenschleimhaut hyperämisch, aber Tonsillen nicht vergrößert. Keine Motilitäts- oder Sensibilitätsstörungen. Muskulatur nicht deutlich rigide; Patellarreflex bds. gesteigert, Achillessehnenreflex auch deutlich positiv, Babinski und Oppenheim negativ. Bauchdecken- und Cremasterreflexe positiv. Positiver Dermographismus. Pat. klagt noch ab und zu über Kopfschmerz und Schwindelgefühl. Liquorbefund: Liquor klar, schwach alkalisch, Druck 150, Zellenzahl 9. 1. Phase nach Nonne und Pandy leicht positiv. Wassermann negativ. Eiweißgehalt 0,033%. Zuckergehalt 0,065%. Kochsalzgehalt 0,72%. Goldsol- und Mastixreaktion negativ. Kulturverfahren negativ. Blutbefund: Erythrocyten 5,9 Mill. Hämoglobingehalt 82% (nach Sahli). Leukocyten 8200, darunter neutrophile 53,8%; Lymphocyten 25,6%; Monocyten 13,4%; eosinophile 3,4%; basophile 0,8%; der Harn ist klar, o. B. Verlauf: Die Körpertemperatur, die bei der Aufnahme 38,4 betrug, sinkt allmählich und am dritten Tage nach der Aufnahme war Pat. ganz fieberfrei. Damit ließen Kopfschmerzen und Schwindelgefühl nach und am vierten Tage nach der Aufnahme konnte Pat. entlassen werden.

Die Diagnose solcher Fälle ist natürlich sehr schwer, aber wenn man eine Häufung von solchen Fällen in einer Epidemiezeit antrifft, so wird die Diagnose erleichtert. Wir haben in dieser Epidemiezeit 1924 12 abortive Fälle neben 42 typischen schweren Fällen in die Klinik aufgenommen. Es ist auffallend, daß bei diesen leichtesten Fällen das Alter der Kranken viel niedriger war als bei den schwereren Fällen, bei denen, wie schon erwähnt, mit Vorliebe Leute höheren Alters befallen wurden. Unter obigen 12 Fällen waren 3 unter 20 Jahren, 5 zwischen 21 und 30 Jahren, 3 zwischen 31 und 40 Jahren und nur ein Fall von 41 Jahren. Wenn wir die Nambasche Arbeit kurz zusammenfassen, so ist bei diesen abortiven Krankheitsformen oft — in 30% der Fälle — ein Prodromalstadium vorhanden, wo auch über relativ heftige Kopfschmerzen, allgemeine Mattigkeit usw. geklagt wird. Die Temperatursteigerung beim Krankheitsausbruch kann ziemlich beträchtlich sein. Es wurden Temperaturen über 40° C beobachtet. Nur bei einer kleinen Zahl der Fälle war der Krankheitsbeginn von geringeren schleichenden Temperatursteigerungen eingeleitet. Die Bewußtseinsstörung fehlte bei diesen Fällen mit Ausnahme von 2 Fällen, bei denen ganz kurzdauernde leichte Benommenheit mit leichter Unruhe vorhanden war. Meningitische Erscheinungen pflegen zu fehlen, sie sind, wenn vorhanden, ganz unbestimmter Natur. Die Rigidität der Muskulatur war in einem Falle zu konstatieren. Die Sehnenreflexe sind meist gesteigert. Motorische Reiz- oder Lähmungserscheinungen sind nicht ausgeprägt vorhanden; nur in einem Falle wurde leichter Tremor der Finger beobachtet. Die grobe Kraft der Extremitäten scheint etwas vermindert zu sein. Bei einem Falle wurde auch eine ganz leichte vorübergehende taktile Hypästhesie an den Unterschenkeln beobachtet. Augenlähmungssymptome fehlten gänzlich. Die Zunge ist meist stark belegt. Am Rachen besteht meist leichte Hyperämie und in drei Fällen wurde Tonsillenhypertrophie konstatiert. Im Urin war in einem Falle die Eiweißreaktion schwach positiv. Der Puls ist im Verhältnis zur Temperaturhöhe niedrig. Die Cerebrospinalflüssigkeit wurde nur in drei Fällen untersucht, zeigte aber keine besonderen Veränderungen. Im Blut ist das Verhalten von Erythrocyten und Blutfarbstoff normal, es besteht aber meist eine leichte Leukocytose. Sie betrug bei diesen Fällen zwischen 8 200 und 13 000. Auch vermehrten sich die neutrophilen auf Kosten der Lymphocyten. Die eosinophilen waren in ihrem Verhalten fast normal. Nur selten wurden Myelocyten und Plasmazellen beobachtet. Der Krankheitsverlauf war bei diesen Fällen sehr

rasch, nach 2 oder 8 Krankheitstagen kam Entfieberung und bald darauf die Genesung. Als Nachkrankheit wurde nur in zwei Fällen Tremor an den Händen beobachtet. Der Fiebertypus war ganz unregelmäßig. Oft beobachtet man aber von den oben angegebenen Fiebertypen den zweiten, selten den dritten.

Solche sehr leichten Formen der Encephalitis B sind bei sporadischen Fällen schwer richtig zu diagnostizieren, so daß wir noch keine sicheren Erfahrungen darüber gesammelt haben.

Daß bei Encephalitis A ganz rudimentäre, allein mit Schläfrigkeit verlaufende Formen vorkommen, haben wir schon erwähnt.

IX. Prognose.

Die Prognose der Encephalitis B ist, wie schon aus der Beschreibung hervorgeht, bei Encephalitis A wesentlich günstiger als bei Encephalitis B. Bei den Formen des ersteren Typus hat Wada unter seinen 41 Fällen 17% Mortalität gehabt, während Ujihara mit seinen Mitarbeitern unter 7 Fällen 26,6% Mortalität konstatierte. Kashiwado, der in der japanischen Literatur 66 Fälle von Encephalitis sammelte, stellte in 23 Fällen tödlichen Verlauf fest. Wir glauben, daß der größte Teil der oben genannten Fälle dem Typus A angehört, wenn auch nicht jeder Fall klargestellt ist. Unsere Statistik, die nur von uns kontrollierte Erkrankungsfälle von Encephalitis A enthält, ergibt 25 Todesfälle unter 102 Erkrankungsfällen, also eine Mortalität von 24,5%. Wenn man noch hierzu die Parkinsonismus-Encephalitiden und die rudimentären Krankheitsformen hinzurechnen würde, wäre die Mortalität noch geringer.

Die Mortalität der Encephalitiserkrankungen vom Typus B ist im Gegensatz zum Typus A recht groß. Bei der großen Epidemie 1924 war nach den amtlichen Mitteilungen die Mortalität in den einzelnen verseuchten Gegenden wie in nachstehender Tabelle angegeben ist:

Tabelle 42.

Verseuchte Gegenden	Erkrankungsfälle	Todesfälle	Prozent
Kagawa	1973	1189	60,3
Hyogo	826	545	66,0
Toyama	712	438	61,5
Okayama . . .	656	462	74,6
Tottori	423	210	49,6
Tokushima. . .	324	222	68,5
Hiroshima . . .	279	203	72,8
Ihime	263	148	56,3
Nagano	202	100	49,5
Akita	156	94	60,3
Yamaguchi . .	145	89	61,4
Fukuoka . . .	121	59	48,8
Shimane . . .	108	74	68,5
Aomori	103	61	59,2
Japan insgesamt	6949	4169	59,99

Diese Mortalität ist aber nach unserer Meinung zu hoch angegeben, weil bei der amtlichen Anmeldung der Erkrankungsfälle gerade die leichten Formen

der Krankheit sich am ehesten der statistischen Erfassung entziehen. Die Mortalitätsstatistik der in den Kliniken untersuchten und behandelten Fälle lautet folgendermaßen:

Tabelle 43.

Untersucher	Ort der Klinik	Untersuchte Fälle	Todesfälle	Mortalität %	Bemerkung
Kakinuma	Okayama	21	5	23,8	
Kaneko . .	Okayama	48	23	47,9	ohne abortive Form
		60	23	38,3	abortive Form zugerechnet
Sasada . .	Sendai	9	3	33,3	
Tsuji . . .	Okayama	35	11	31,4	
Insgesamt .		113	42	37,2	ohne abortive Form
		125	42	33,6	abortive Formen zugerechnet

Hier ist also die Mortalität viel geringer als in der Regierungsstatistik. Rechnet man hier die leichtesten oder abortiven Fälle hinzu, so wird die Mortalität noch geringer. Die Mortalität der Encephalitis B bei früheren Epidemien und den sporadischen Erkrankungsfällen ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Tabelle 44.

Jahrgang	Ort	Erkrankungsfälle	Todesfälle	Mortalität %
1901	Kagawa	21	9	42,9
1901	Wakayama	—	119	60,0
1912	Okayama	476	293	61,5
1919	Okayama	52	38	73,0
1922	Okayama	95	73	76,8
1926	Fukuoka	20	8	40,0
1927	Fukuoka	19	10	53,0

Wenn auch also die Mortalität der Encephalitis B je nach Ort und Zeit des Auftretens ziemlich große Schwankungen zeigt, so ist sie jedoch wesentlich größer als die der Encephalitis A und beträgt 30—60% der Erkrankungsfälle.

Die Mortalitätsziffer wird von verschiedenen Umständen beeinflußt, die auch allgemein für die Prognose von großer Wichtigkeit sind:

Erstens haben Art und Zeitpunkt der Epidemie große Bedeutung; wie die letzte Tabelle zeigt, ist die Mortalität schon bei verschiedenen Epidemien verschieden. Sie ist bei größeren Epidemien wesentlich größer im Zentrum und im Anfangsstadium der Epidemie als in den Randgebieten bzw. in späteren Stadien der Epidemie.

Zweitens kommt das Alter der Patienten oft entscheidend für den Ausgang der Erkrankung in Betracht. Wie schon gesagt, sind ältere Leute nicht nur mehr für die Krankheit disponiert, sondern auch von einem viel schwereren Verlauf der Krankheit bedroht; das geht aus nachstehender Tabelle deutlich hervor, die von Katsumata in Tokushima stammt:

Tabelle 45.

Alter	Erkrankungsfälle	Todesfälle	Erkrankungsfälle, die noch nicht genesen	Mortalität %
Unter 10 Jahre . .	21	10	4	47,6
11—20 Jahre . . .	25	10	10	40,0
21—30 „ . . .	20	9	5	45,0
31—40 „ . . .	23	12	6	52,2
41—50 „ . . .	25	17	5	68,0
51—60 „ . . .	55	34	15	61,8
61—70 „ . . .	67	42	13	62,7
71—80 „ . . .	49	41	5	83,7
über 80 Jahre . .	14	13	1	92,9

Daß die Prognose der Erkrankung bei Kinderfällen von Sato und Miwa sehr günstig war, haben wir schon berichtet. Ferner war die Prognose bei den Fällen im Kindesalter von S. Sakai, Shimidzu, Karasawa, Saito, Hagashi usw. auch immer günstig.

Drittens möchten wir auch bestimmte Krankheitssymptome als für die Prognose bedeutsam hervorheben: Weniger die Höhe des Fiebers als seine Dauer macht die Prognose so ungünstig. Die Dauer und Art der Bewußtseinsstörung ist von großer Wichtigkeit für den Ausgang der Erkrankung. Die delirant-hyperkinetische Form und die lethargische Form der Krankheit haben relativ günstige Prognose, wenn sie nicht sehr lange Zeit andauern. Dagegen ist die komatöse Form prognostisch absolut ungünstig. Schwere meningitische Erscheinungen mit positivem Liquorbefund sind an und für sich nicht besonders ungünstig. Der Blutbefund hat für die Prognose zweifellos eine gewisse Bedeutung. Zunahme der Leukocytenzahl, besonders der neutrophilen, Abnahme der Lymphocyten, Verschwinden der Eosinophilen sind Zeichen ungünstiger Prognose, dagegen günstige Abnahme der neutrophilen und Zunahme der Lymphocyten, auch Wiederauftreten der eosinophilen. Aus nachstehender Tabelle gehen diese Verhältnisse deutlich hervor:

Tabelle 46.

Krankenname	Geschlecht	Alter	Krankheitsschwere	Erkrankungstag	Leukocytenzahl	Zahl der neutrophilen Leukocyten		Zahl der Lymphocyten		Zahl der eosinophilen Leukocyten		Ausgang der Krankheit
						%	absolut. Zahl	%	absolut. Zahl	%	absolut. Zahl	
S. G.	♀	23 J.	Schwere Form	9.	10000	74,6	7460	11,2	1120	1,2	120	Tod
				14.	28000	89,8	25144	4,6	1288	0	0	
S. M.	♀	17 J.	Mittelschwere Form	4.	31800	95,8	30464	0,6	191	0	0	Geheilt
				6.	9800	82,4	8075	6,4	627	1,8	176	
				10.	5400	62,2	3359	11,4	616	8,0	432	
				17.	6800	75,8	5204	14,4	979	0,4	27	
Y. K.	♀	13 J.	Leichte Form	4.	15200	77,8	11826	10,6	1611	0	0	Geheilt
				6.	12400	77,8	9647	13,2	1637	1,2	149	
				8.	7000	68,6	4802	20,4	1428	1,8	126	
				10.	6500	64,6	4199	24,0	1560	0,2	13	

X. Diagnose.

Die Diagnose der Encephalitis A und B ist, wie von vielen Seiten hervorgehoben wird, wegen der großen Mannigfaltigkeit der Erscheinungen keineswegs leicht. Bei Encephalitis A sind bekanntlich lethargische Zustände, Augensymptome, besonders Oculomotoriussymptome, Fieberzustände usw. für das Krankheitsbild charakteristisch, ebenso ihr Auftreten in der kalten Jahreszeit; auch ist der schleichende Krankheitsbeginn für die Diagnose zu verwerten.

Zur Diagnose der Encephalitis B dienen: die Bewußtseinsstörung, die aber kein lethargischer Zustand, sondern ein delirant-hyperkinetischer oder komatöser Zustand ist; hohes Fieber wie gewöhnlich bei akuten Infektionskrankheiten; meningitische Erscheinungen mit mehr oder weniger positivem Liquorbefund; Muskelrigidität; ein Blutbefund wie bei septischen Erkrankungen; öfter auch Lähmungserscheinungen der Kopf- und Extremitätenmuskeln. Auch die Jahreszeit, in die das Auftreten der Krankheit fällt, ist sehr wichtig. Die Encephalitis epidemica B tritt nämlich fast ausschließlich im Spätsommer und Frühherbst, und zwar im August und September auf. Daß manchmal in besonders heißer oder trockener Sommerzeit die Krankheit epidemisch auftritt, ist ein Charakteristicum der Encephalitis B, was dann die Diagnose wesentlich erleichtert. Bei atypischen Formen, die hauptsächlich außer der Epidemiezeit auftreten, ist die Diagnose wesentlich erschwert.

Als für die Differentialdiagnose in Betracht kommend sind in erster Linie zu nennen bei Encephalitis A Polioencephalitis acuta haemorrhagica superior (Wernicke) und Encephalitis acuta haemorrhagica; bei Encephalitis B außer diesen noch Meningitis cerebrospinalis epidemica, unter Umständen Hirnblutung, Hirnerweichung, Urämie, akute Verwirrtheit, akuter Anfall von progressiver Paralyse. Wir möchten auf diese Krankheit nicht im einzelnen hier eingehen, nur die häufige Verwechslung von Encephalitis B mit Hirnblutung, Hirnerweichung und Urämie einerseits erwähnen, wenn die Krankheit plötzlich einsetzt; auch kann man sie andererseits mit akuter Verwirrtheit oder akutem Paralyseanfall verwechseln, wenn sie mit akuten psychischen Störungen beginnt. Die Bewußtseinsstörung geht bei Encephalitis B gewöhnlich nur allmählich zurück, während bei den obengenannten nichtparalytischen organischen Hirnerkrankungen und bei Urämie das Erwachen aus tiefem Koma manchmal sehr rasch vor sich gehen kann. Die Lähmungszustände bei Hirnblutung und Hirnerweichung werden eher fixiert als bei Encephalitis B, wobei die Lähmungen oft vorübergehend und an Stärke variieren. Die Sehnenreflexe sind bei erstgenannten Krankheiten entsprechend der Seite der Lähmung gesteigert, während sie bei Encephalitis nicht immer so bestimmt charakterisiert sind. Schließlich ist hier das Fieber als Merkmal der Differentialdiagnose zu verwerten; bekanntlich ist die Encephalitis B in der Regel von mehr oder weniger hohem Fieber begleitet, während bei organischer Hemiplegie und Urämie eine etwaige Temperatursteigerung sich in engen Grenzen hält und rasch vorübergeht. Die große praktische Wichtigkeit der Differentialdiagnose zwischen den eben genannten Krankheiten und der Encephalitis B geht ohne weiteres daraus hervor, daß diese gerade ältere Leute besonders häufig befällt und bei ihnen sehr schwer verläuft.

Um Encephalitis B von akuter Verwirrtheit zu unterscheiden, muß man in erster Linie den Verlauf berücksichtigen. Der Zustand der Verwirrtheit dauert bei Encephalitis B nicht lange, er pflegt eigentümlicherweise gewöhnlich rasch in Genesung überzugehen, nur selten eine schwere Beeinträchtigung des Sensoriums einzuleiten. Sonst werden bei Encephalitis B bei genauerer Betrachtung in manchen Fällen die Prodromalerscheinungen, die Fiebertemperaturen und die meningitischen Reizerscheinungen, in anderen Fällen schon die exakte Anamnese die Diagnosestellung erleichtern. Auch Blut- und Liquorbefund könnte man zu diesem Zwecke verwerten. Von anderen akuten Infektionskrankheiten, mit denen Encephalitis B nur im Krankheitsbeginn verwechselt werden kann, läßt sich die Krankheit mit Sicherheit durch die bald eintretende Bewußtseinsstörung unterscheiden; bei ersteren geht die Schwere der Bewußtseinsstörung der Fieberhöhe parallel, während bei Encephalitis B beide Kurven völlig different verlaufen.

Schließlich möchten wir noch kurz auf die engere Differentialdiagnose der beiden Krankheitstypen der Encephalitis eingehen. Wie schon erwähnt, faßte die Mehrzahl der japanischen Forscher beide Krankheitstypen als ein und dieselbe Krankheit zusammen, während Inada, Futaki, Murayama, Kakinuma und Kaneko usw. der Identität der beiden Krankheitsformen noch zurückhaltend gegenüberstehen. Insbesondere Futaki und seine Schüler möchten die Encephalitis B als selbständige Erkrankung betrachten und als Meningoencephalitis epidemica bezeichnen.

Kaneko hat die epidemiologischen und symptomatologischen Unterscheidungsmerkmale der beiden Krankheitstypen wie folgt dargestellt:

1. Charakter der Epidemie: Bei der Encephalitis B spielen große Epidemien eine Hauptrolle wie in den Jahren 1912, 1919 und 1924; die Ausbreitung der Krankheit geht außerordentlich rasch und umfassend vor sich, während bei Encephalitis A ein so stürmisches Auftreten in Japan noch nie beobachtet wurde.

2. Jahreszeit des Auftretens: Wie schon oft erwähnt, tritt die Encephalitis B im Sommer oder Frühherbst auf, die Encephalitis A dagegen bevorzugt den Spätwinter und den Frühlenz.

3. Alter der Kranken: Im Gegensatz zur Encephalitis A, zu der jüngere Leute disponiert sind, tritt die Encephalitis B besonders häufig und erst bei Leuten vorgerückten Alters auf.

4. Mortalität: Während die Mortalität bei Encephalitis A nur 25% beträgt, ist sie bei Encephalitis B höher, so daß sie bei der großen Epidemie mit über 50% angegeben wurde.

5. Krankheitsbeginn und Verlauf: Bei Encephalitis A ist der Krankheitsbeginn meist schleichend, das Fieber ist niedrig und der Verlauf mehr chronisch; bei Encephalitis B dagegen ist der Krankheitsbeginn oft mit Frösteln und mit mehr oder weniger hohem Fieber plötzlich in Erscheinung und der Verlauf ist akuter.

6. Meningitische Erscheinungen: Diese bei der Form B stärker ausgeprägt als bei der Form A.

7. Beschaffenheit des Liquors: Die meningitisartigen Veränderungen des Liquor sind bei Encephalitis B viel stärker hervortretend als bei Encephalitis A.

8. Bewußtseinsstörung: Während bei Encephalitis A der lethargische Zustand vorherrscht, ist bei Encephalitis B entweder der delirant-hyperkinetische oder der komatöse Zustand am häufigsten zu beobachten.

9. Augensymptome: Bei Encephalitis A sieht man sehr häufig Zeichen von Augenmuskellähmung, die bei Encephalitis B sehr selten ist.

10. Lähmungserscheinungen an Kopf- und Extremitätenmuskulatur sind bei Encephalitis B stärker hervortretend als bei Encephalitis A.

11. Muskelrigidität: Diese ist auch bei der B-Form der Encephalitis mehr ausgeprägt als bei der A-Form ohne Parkinsonismus.

12. Blutbefund: Der im Blutbild besonders deutliche Unterschied zwischen beiden Krankheitstypen geht aus unseren vorangeschickten Ausführungen und Tabellen klar hervor, auf die wir hier verweisen.

13. Parkinsonsches Syndrom: Es ist bei Encephalitis A oder an sie anschließend sehr häufig, scheint aber bei Encephalitis B zu den Ausnahmen zu gehören.

14. Leberfunktions- und andere vegetative Störungen verbunden mit Parkinsonismus sind bei Encephalitis A im Gegensatz zu Encephalitis B sehr häufig zu beobachten.

Wenn auch also der Unterschied zwischen beiden Krankheitstypen ein ziemlich scharfer zu sein scheint, gibt es doch, wie wir nicht mehr zu wiederholen brauchen, zwischen den Krankheitserscheinungen zahllose Übergänge. Ob wirklich die Jahreszeit, in der die Krankheit auftritt, wenn sie auch eine der wichtigsten Unterscheidungsmerkmale ist, als alleiniges Unterscheidungsmerkmal dienen kann, möchten wir dahingestellt sein lassen, weil wir gelegentlich der Encephalitis B sehr ähnliche Krankheitsbilder in der kälteren Jahreszeit zu sehen bekamen, in der wärmeren jedoch der Encephalitis A sehr ähnliche sahen. Parkinsonismus, der aus Encephalitis A hervorgeht oder als chronische Form vorkommt, wird in den von Encephalitis B verseuchten Gegenden wie Okayama und Fukuoka so häufig von uns beobachtet, daß man beide Krankheitsformen schließlich als identisch auffassen könnte, wenn man die Meinung vertreten will, daß Parkinsonismus, wie wir annehmen, kaum aus Encephalitis B entsteht. Noch eine Beobachtung spricht etwas gegen eine scharfe Trennung der beiden Krankheitstypen: Im Jahre 1919, wo in verschiedenen Gegenden Encephalitis B epidemisch auftrat, wurden gerade in denselben Gegenden in der nachfolgenden kälteren Jahreszeit auch Fälle von Encephalitis A beobachtet. Aber wir wissen zu wenig über die Einzelheiten dieser Epidemie, so daß wir dieser Beobachtung keine zwingende Beweiskraft beimessen.

Hier müssen wir noch die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei beiden Krankheitsformen berücksichtigen, um sie so scharf wie möglich abzugrenzen. Allerdings lassen sich absolut gültige Unterscheidungsmerkmale aus diesen Veränderungen nicht aufstellen, wenn auch in bezug auf Art und Lokalisation und Ausbreitung des Prozesses bei beiden Krankheitsformen Verschiedenheiten bestehen, auf die Uchiyama, Kakinuma und wir selbst als erste aufmerksam gemacht haben. Das Krankheitsvirus scheint bei beiden Formen ein gleich invisibler, filtrierbarer und für Affen, Kaninchen usw. virulenter Mikroorganismus zu sein. Ob aber diese beiden Virusarten wirklich

ein und dieselbe Species sind, müssen wir dahingestellt sein lassen, wenn auch Takaki uns mündlich mitgeteilt hat, daß beide Virusarten Verschiedenheiten zu besitzen scheinen.

So bleibt das Problem, ob beide Krankheitsformen identisch sind oder nicht, ungelöst, und es liegen auch keine zwingenden Gründe vor, beide Krankheitsformen für identisch zu halten. Vielmehr scheint es uns vom klinischen Standpunkt nützlicher, an der Trennung beider Krankheitstypen so lange festzuhalten, bis unsere ausführlich dargelegten Gründe durch neues Beweismaterial entkräftet werden.

Angenommen, die beiden Krankheitsformen wären identisch, so müßte man verschiedene besonders auffällige Krankheitserscheinungen bei Encephalitis B als eine Umformung der Krankheit durch geographisch-klimatische Einflüsse auffassen. Wie bei anderen Krankheitsformen ist es auch bei Encephalitis anscheinend möglich, daß das Krankheitsvirus durch bestimmte klimatische Bedingungen, wie sie in Japan z. B. vorliegen, so sehr gesteigert wird, daß die Krankheitserscheinungen derart stürmisch verlaufen. Vielleicht ist diese starke Steigerung der Virulenz auch in anderen gemäßigteren und subtropischen Klimaten vorhanden; so fand Flexner nach Takano in Australien in den Jahren 1917 und 1918 zur Sommer- und Herbstzeit unserer Encephalitis sehr ähnliche, von Flexner als X-Krankheit bezeichnete Krankheitsformen. Man könnte also vermuten, daß zu den Vorbedingungen für diese Umstimmung des Krankheitsvirus in allererster Linie die übermäßige Hitze und Trockenheit in diesen Landstrichen gehört. Hier müßte man auch an individuelle Disposition, endemische Verhältnisse und Mischinfektion mit anderen pathogenen Mikroorganismen als weitere Ursachen der Virulenzsteigerung denken.

Würden die Dinge sich so verhalten, so müßte man annehmen, daß die Krankheitstypen wechselnd auftreten, daß also im Winter Encephalitis A, im Sommer dagegen Encephalitis B in ein und demselben Jahre herrschten. Tatsächlich ist das jedoch nicht der Fall im Jahre 1924 gewesen, wo eine große Epidemie von Encephalitis B herrschte, in der folgenden kalten Jahreszeit aber Encephalitis A wenigstens in den Epidemiegegenden, durchaus nicht vermehrt auftrat.

Nach unseren und Chuins Erfahrungen tritt Encephalitis B durchaus nicht epidemisch, sondern jedes Jahr zu ganz bestimmter Jahreszeit sporadisch und sporadisch-endemisch in derselben Gestalt auf wie zur Zeit von Epidemien; und die Encephalitis A ist in diesen Gegenden nicht so regelmäßig und nicht so gehäuft vorkommend. Dieses scharf charakterisierte Verhalten der Krankheit führt uns zu der Meinung, daß Encephalitis B eine besondere Form der Encephalitis darstellt, wenn sie auch der Encephalitis A näher verwandt ist.

XI. Therapie.

Hier brauchen wir nicht viele Worte zu machen. Im allgemeinen sind bei uns die in Europa bei Encephalitis üblichen Behandlungsmethoden von vielen Seiten geprüft worden. Außer den allgemeinen Behandlungsmaßnahmen ist bei uns in erster Linie die Lumbalpunktion zu therapeutischen Zwecken in Anwendung.

Wie Takano bei der Epidemie im Jahre 1912 mit Lumbalpunktion und nachfolgender subduraler Injektion von Meningokokkenimmunserum so große Erfolge hatte, daß die Mortalität ungefähr auf die Hälfte zurückging, so haben auch wir durch einfache Lumbalpunktion ohne nachherige Injektion besonders bei Encephalitis B ziemlich eklatante Erfolge erzielt, die von seiten der praktischen Ärzte bestätigt wurden. Bei Encephalitis A bzw. Parkinsonismus hat Sata die Lumbalpunktion außerordentlich wirksam gefunden.

Es wurden auch verschiedene bactericid wirkende Medikamente ausprobiert. Hier kommen in Betracht: Urotropin, das innerlich oder in konzentrierter Lösung intravenös angewandt wird (Osato, Kakinuma u. a.); Trypaflavin (Uematsu, Tani u. a.); Yukirin, ein Phosphorpräparat (Hanaoka, Ishikawa u. a.) wurden als wirksam angegeben. Dagegen haben Chuin und andere Autoren bei Encephalitis B solche Mittel wie Trypaflavin und Urotropin unwirksam, und Arima hauptsächlich bei Encephalitis A-Formen Urotropin und Kollargol wirkungslos gefunden. Letzterer hat subcutane Kochsalzinjektionen und andere Reizbehandlung als wirksam empfohlen, während Kakinuma und Chuin mit seinen Mitarbeitern mit Vorliebe Traubenzuckerlösung und Ringersche Lösung anwenden. Sonst werden je nach den Krankheitserscheinungen von Encephalitis A oder B Preglsche Jodlösung, Jodkali, Coffeinmittel, Bittersalz, Salvarsan, Chinin, Skopolamin, Atropin usw. von verschiedenen Seiten angewandt. Subdurale Injektionen von Eigenserum wurden von Ishikawa empfohlen.

Nach unseren Erfahrungen scheinen verschieden genannte Medikamente so wenig Wirkung zu haben, daß wir selbst jedenfalls nicht befriedigt sind, wenn auch in vereinzelten Fällen Urotropin, Salvarsan, Trypaflavin und überhaupt die modernen reiztherapeutischen Maßnahmen anscheinend gute Wirkung ausüben können.

Betreffs der spezifischen Behandlung der Encephalitis liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Das Anwendungsgebiet des Rekonvaleszentenserums war bei uns etwas beschränkt. Da aber das Virus der Encephalitis auf die Versuchstiere übergehen zu können scheint, so scheint es uns zweckmäßiger zu sein, mit virushaltigen Hirnsubstanzen eine aktive oder passive Immunisierung bei Encephalitis zu erzielen. Abschließend läßt sich hierüber, solange das Virus noch nicht völlig klargestellt ist, weiter nichts sagen.

Schlußwort.

Haben wir so vorstehend den heutigen Stand der Encephalitisforschung in Japan umrissen, so gilt doch unser Interesse in erster Linie der Stellung der Encephalitis B im gesamten Encephalitiskomplex. Ist eine über die Trennung beider Krankheitstypen, A und B, heute auch noch nicht endgültig möglich, so hat die Encephalitis B genügend Charakteristica besonders klinischer und epidemiologischer Art, um als Krankheit sui generis zu bestehen. Stellt man sich auf diesen dualistischen Standpunkt, so erhebt sich die Frage, ob die von europäischen Forschern beschriebene akute und stürmischverlaufende Form der Encephalitis und die von Flexner in Australien beobachtete sog. X-Krankheit

mit dieser B-Form der Encephalitis identisch sind. Vertritt man die unitarische Auffassung, für die hauptsächlich ätiologische Gesichtspunkte sprechen, so bedürfen mit zwingender Notwendigkeit die teilweise so stark ausgeprägten klinischen und epidemiologischen Differenzen einer Klärung. Zwar ist unsere heimische Encephalitisforschung noch jungen Datums; wenn wir trotzdem ihre Ergebnisse in größerem Rahmen der europäischen Forscherwelt vorlegen, so geschieht dies in erster Linie der Aufgaben wegen, die dieses Neuland der Forschung bietet.

Für freundliche Hilfeleistung bei dieser deutschen Veröffentlichung sind wir Herren Dr. med. H. L. Sachs und Dr. phil. W. Wittholz zu Dank verpflichtet.

IX. Das Krankheitsbild der Bronchiektasie im Kindesalter[1].

Von

J. Duken und **Runhilt von den Steinen**-Jena.

Mit 42 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

Literatur 458
Geschichtliches 474
Häufigkeit 478
Alter 479
Geschlecht 481
Familiäre Belastung und soziale Einflüsse 481
Ätiologisches 482
Allgemeiner Befund 489
1. Habitus, Ernährungszustand 489
2. Dyspnoe, Cyanose, Capillarektasien, Trommelschlegelfinger 491
3. Husten, Auswurf, Hämoptoe 495
4. Temperatur, Blutbild, Senkung 501
Lokaler Befund 502
1. Sitz der Bronchiektasie 502
2. Perkussion und Auscultation 507
Beteiligung der Pleura und des Lungenparenchyms 508
Sonstiges 510
Röntgenbefund ohne Kontrastfüllung 511
Bedeutung der Hilus-, Strang- und Wabenzeichnung 512
Röntgenbefund mit Kontrastfüllung 522
Technik 522
Schäden 525
Grenzen und Irrtümer 528
Befunde 530
1. Frühfälle (unter Einschluß der akuten Bronchiektasie) 531
2. Bronchiolektasien 532
3. Zylindrische Bronchiektasien ohne klinische Eindeutigkeit 534
4. Zylindrische Bronchiektasien mit klinischer Eindeutigkeit 535
5. Umschriebene sackförmige in Verbindung mit zylindrischen Bronchiektasien 540
6. Umschriebene sackförmige Bronchiektasie bzw. bronchiektatische Kaverne 543
7. Diffuse sackförmige Bronchiektasien 544
8. Sonderfälle 546
a) Bronchiektasien und Lungentuberkulose 546
b) Fremdkörper 547
c) Lungenmißbildungen 548
d) Sekundäre Bronchiektasien 552

[1] Aus der Universitätskinderklinik Jena. (Vorstand: Prof. Ibrahim.)

Seite
Differentialdiagnose 553
Verlauf und Prognose 559
Therapie 561

Literatur.

Abelmann: Ein Fall von Bronchiektasen nach Keuchhusten. Bolnitschnaja Gaseta Botkina (russ.). **1893**, 45, 46.
Abramowitsch: Die Röntgendiagnostik der Bronchiektasen und die Erfolge der Therapie derselben. Fortschr. Röntgenstr. **34**, 414.
— On a method of introducing lipiodol in the bronchi for diagnostic purposes. Brit. J. Radiol. **31**, Nr 317, 487 (1926).
— und Tichomirow: Angabe über Einführung verschiedener Substanzen. Fortschr. Röntgenstr. **34**, 22.
Adam, James: Note on the connection of brain abscess with bronchiektasis. J. Laryng. a. Otol. **41**, Nr 2, 93 (1926).
— Chronic maseillary sinusitisa, a cause of bronchiectasis. J. Laryng. a. Otol. **40**, Nr 3, 172 (1925).
Adler, Hugo-Kaznelson: Darstellung des Bronchialbaumes. (Übersetzung des Originalartikels aus: Čas. lék. česk. **1926**, Nr 9.)
Albert, A.: Über akute Bronchiektasen bei Erwachsenen nebst einigen Erfahrungen über Corrigansche Cirrhose mit Bronchiektasen. Tuberkulose **6**, Nr 21, 325 (1926).
Ameuille: Le pneumothorax artificiel thérapeutique. J. pratique **35**, Nr. 28, 449 (1921).
— Formes larvées de la dilatation bronchique chez l'adulte. Bull. méd. **37**, 1369 (1923).
Andral: Précis d'anatomie pathologique. Paris 1829. Übersetzt von Becker. Leipzig 1829—1830.
— Clinique méd. **4**, 1 édit. Paris (1824—27); 2 édit. Paris (1829).
Andreeff: Dietskaja Med. **1899**, 250.
Appel, René: Contribution à l'étude de la dilatation bronchique congénitale. Thèses Fac. Méd. Paris **1904**.
Archibald, Edward: Value of iodized oil, 40 per cent, in the diagnosis of pulmonary infections. Arch. Surg. **14 II**, Nr 1, 206 (1927).
Armand-Delille, P. (Paris): Die Diagnose der Bronchiektasie und der Lungenkavernen mit intratrachealen Injektionen von Lipiodol. Zbl. Tbk.forschg. Ref. **26**, 793 (1927).
— et Darbois: Diagnostic radiologique de la dilatation des bronches chez l'enfant. J. de Radiol. **8**, Nr 10, 459 (1924).
— — Duhamel et Marty: Le diagnostic radiologique de la dilatation bronchique chez l'enfant du moyen des injections de lipiodol. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **39**, Nr 35, 1618 (1923).
— and Alan Moncrieff: The use of lipiodol in the diagnosis of bronchiectasis. Brit. med. J. **1924**, Nr 3314, 7.
— et Robert Lévy: Étude d'un cas de dilatation bronchique par la radiographie après injection intratrachéale de lipiodol. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **22**, 121 (1924).
— Duhamel et Marty: Le diagnostic de la dilatation bronchique chez l'enfant au moyen du lipiodol. Presse méd. **32**, 421 (1924).
— Robert, J. Lévy et Julien, J. Marie: Les formes cliniques de la dilatation des bronches chez l'enfant et leur diagnostic lipiodo-radiologique. Rev. franç. Pédiatr. **1**, Nr 2, 125 (1925).
Arnheim: Über einen Fall von kongenitaler, halbseitiger Hypertrophie mit angeborenen Bronchiektasen. Virchows Arch. **154**, 300 (1898).
Aschner, Paul: The pathology of lung suppuration. Ann. Surg. **75**, Nr 3, 321 (1922).
Aschoff: Lehrbuch (s. b. Kaufmann).
Asincourt: zit. nach Santy.
Aßmann, H.: Die klinische Röntgendiagnostik. Leipzig 1928, 4. Aufl.
d'Astros et Girand: Siehe Muniagurria, C.
Aumont: Au sujet des accidents consécutifs aux injections intratrachéales de lipiodol. Bull. Soc. Radiol. méd. France **14**, Nr 126, 38 (1926).
Aurnhammer: Med. Welt **1927**, Nr 16.

Ausset: Leçons cliniques sur les maladies des enfants. **1900**, 181.
Bacmeister, A.: Lehrbuch der Lungenkrankheiten. Leipzig 1923, 3. Aufl.
Baginsky: zit. nach Lapin.
Bahrdt: Chronische Bronchopneumonie mit Bronchiektasen beim Säugling. Sitzg. d. Ver. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Berlin 11. 11. 1912. — Mschr. Kinderheilk. Ref. **12**, 688 (1913).
Baldau: Frühdiagnose und Behandlung der Bronchiektasien. Münch. med. Wschr. **1908**, Nr 43, 2231.
Balzer et Grandhomme: zit. nach Romme.
Bamberger, E. v.: Über Knochenveränderungen bei chronischen Lungen- und Herzkrankheiten. Z. klin. Med. **18** (1889).
— Bemerkungen über die Bronchiektasis sacciformis. Österr. Z. f. prakt. Heilkde. **1859**, Nr 2/3.
Barbier, H.: Sclérose pulmonaire tuberculeuse avec dilatation bronchique. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **15**, Nr 7, 354 (1923).
Bard, L.: Pathogénie, évolution et traitement de la forme idiopathique des dilatations bronchiques. J. Méd. Lyon **5**, 381 (1924).
Bardenheuer: Lungenexstirpation an Ziegen. Verh. dtsch. Naturf. u. Ärzte **1901**, 73.
Barlow, D. L.: Extensive bronchiolectasis of a young child. Med. J. Austral. **1**, Nr 4, 99 (1923). — Zbl. Kinderheilk. Ref. **15**, 38 (1924).
— M.: Brit. med. J. 3. Jan. 1880.
Barriel: zit. nach Hutinel.
Barth, M.: Recherches sur la dilatation des bronches. Paris 1856. Separatabdr. aus dem Mém. Soc. méd. observ. **3**.
Bartholinus, Thomas: De pulmonum substantia et motu diatribe. Marcelli Malpighii opera omnia. Leidener Ausgabe **2**, 349 (1687).
Basch: Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 3, 108.
Bastecky, Jan.: Zur Diagnostik und Therapie der Bronchiektasen. Čas. lék. česk. **65**, 52, 1993 (1926). (Tschech.) — Zbl. Tbk.forschg Ref. **27**, 954 (1927).
Batzdorf: Die chirurgische Behandlung der Bronchiektasien. Zbl. Grenzgeb. Med. u. Chir. **16** (1913).
Bauer, Adolf: Ein bemerkenswerter Fall von Bronchiektasie. Beitr. Klin. Tbk. **18**, H. 3.
— Beitrag zur Diagnostik von Spitzenbronchiektasien. Beitr. Klin. Tbk. **57**, H. 1, 61 (1923).
— Zur Beurteilung einseitiger Unterlappenbefunde. Beitr. Klin. Tbk. **19**, H. 2.
— Heilstättenerfahrung über Bronchiektasen. Beitr. Klin. Tbk. **25**, H. 1.
— Zum klinischen Bilde und zur Begutachtung umschriebener Luftröhrenerweiterungen. Beitr. Klin. Tbk. **38**.
— Über akute pleuritisch-pneumonische Erscheinungen im Verlauf von chronischen (umschriebenen) Bronchiektasien. Beitr. Klin. Tbk. **43**, H. 2, 213 (1920).
Beck, Oskar: Exploration iodée des bronches par le cathétérisme du larynx. Ann. Mal. Oreille **45**, Nr 7, 666 (1926).
Beck und Skalitzer: Über Bronchographie mittels Larynxkatheters. Z. Hals- usw. Heilk. **14**, H. 1/2, 9 (1926). — Zbl. Chir. Ref. **1925**.
Beekmann, A.: Die bindegewebigen Verdichtungsherde in den Lungen, ihr Vorkommen und ihre Folgezustände. Virchows Arch. **244**, 84 (1923).
Bel, Geo. S.: Bronchiectasis. New Orleans med. J. **74**, Nr 5, 345 (1921).
Benjamin, Karl: Die Besonderheiten des kindlichen Spontanpneumothorax. Arch. Kinderheilk. **77**, 241 (1926).
Berent, W.: Zur Ätiologie osteoart. Veränderungen. Berl. klin. Wschr. **1903**, Nr 4.
Bergstrand: Ein Fall von vermutlich kongenitalen Bronchiektasen mit tuberkuloseähnlichen säurefesten Stäbchen. Hygiea (Stockh.) **80** (1918).
Bernhardt, H.: Über Vorkommen und Ätiologie einseitiger Trommelschlegelfinger. Berl. klin. Wschr. **1906**, Nr 12.
Bertholle: Siehe Comby.
Bettmann, Ralph und M. Biesenthal: Bilateral bronchiectasis. Surg. Clin. N. Amer. **6**, Nr 4, 967 (1926).
Bezançon, F. et R. Azoulay: Les hémoptysies bronchiectasiques. Paris méd. **15**, Nr 3, 60 (1925).
— Weil, Azoulay et Bernard: Forme sèche hémoptoique de la dilation des bronches. Bull. Acad. Méd. **91**, Nr 4, 100 (1924). — Presse méd. **32**, Nr 15, 157 (1924).

Bianchini, A.: Il lipiodol nell'albero bronchiale. Arch. di Radiol. **1**, H. 3 390 (1925).
Biermer: Zur Theorie und Anatomie der Bronchienerweiterung. Virchows Arch. **19** 94 u. 241 (1860).
Bittorf: Pathogenese und Klinik der Bronchiektasien. Z. ärztl. Fortbildg **1908**, 517.
Blecher: Behandlung von Bronchialerkrankungen mit Schräglage. Klin. Wschr. **1923**, Nr 6.
Blegvad, M. Rh. und Aage O. Wolff: Röntgenuntersuchung der Lungen mit Hilfe des Lipiodols. Ugeskr. Laeg. (dän.) 88, Nr 41, 913 u. 930 (1926).
Blühbaum, Frick und Kalkbrenner: Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgendiagnostik. Fortschr. Röntgenstr. **34**, H. 1, 18 (1928).
Bobroff: Chirurgische Hilfe bei gewissen Pneumonieformen. Chirurgia (russ.) **1899**, 14.
Bogendörfer, L.: Zur Phrenicotomie bei Bronchiektasen. Ther. Gegenw. **63**, 203 (1922).
Boggs: Bull. Hopkins Hosp. **1905 II**, 288.
Bonnamour, Badolle, Gaillard et Brochier: Dilatations cylindriques des grosses bronches, consécutives aux intoxications par le gaz de combat, mises en évidence par le lipiodol. Lyon méd. **136**, Nr 27, 3 (1925).
— et Badolle: Classification radiologique des dilatations des bronches après injection intratrachéale de lipiodol. J. Belge de Radiol. **15**, H. 3, 205 (1926). — J. de Radiol. **10**, Nr 9, 392 (1926).
Bonnin, H., Guénard und de Grailly (Bordeaux): Therapeutische Wirkung intrabronchialen Lipiodols bei einigen nichttuberkulösen Lungenbronchialeiterungen. J. Méd. Bordeaux **1926**, Nr 12, 525.
Borchert: Beitrag zur Lungenchirurgie. **63**, Nr 429. Pneumotomie.
Bossert: Anatomische Untersuchungen chronischer Lungenerkrankungen infolge Influenza. Mschr. Kinderheilk. **19**, H. 5, 381 (1921).
— und Leichtentritt: Chronische Lungenerkrankungen bei Kindern infolge Influenza. Dtsch. med. Wschr. **1919**, Nr. 7.
— — Influenzabacillen und chronische Lungenerkrankungen im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. **1921**, Nr 6, 150.
Böttcher: zit. nach Rüdiger.
Box: Bronchiectasis in childhood with some observations on the conditions known as honeycomb lung. Lancet **1** (1907).
Brauer, L.: Bronchiektasien und Pneumothorax. Marburger Univ. Progr. 1906.
— Chirurgenkongreß. 1907.
— Über Indikationen und therapeutische Erfolge des künstlichen Pneumothorax. Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. **37** (1908).
— Behandlung der chronischen Bronchiektasien. Münch. med. Wschr. **1912**, 1355.
— Über die operative Behandlung der Lungentuberkulose. Kongr. inn. Med. Wiesbaden, Sitzg. 18. 4. 1921.
— Pathologie und Therapie der Bronchiektasien. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1925**, 95.
— Kollapstherapie der Bronchiektasien. Fortschr. Ther. **1926 II**, H. 1, 1.
Brauns, H.: Z. Tbk. **18**, H. 6 (1912).
Bray, H. A.: Chronic bronchiectasis terminating in phthisis florida. Americ. Rev. Tbc. **6**, Nr 11, 1008 (1923).
Brenas, P.: Dilatation des bronches chez un enfant hérédosyphilitique. Rev. Méd. l'est. **53**, 458 (1925).
Brückner, G., W. Gaethgens und H. Vogt: Zur Bakteriologie der Respirationserkrankungen im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **77**, 4 (1912).
Brünecke, Kurt: Klinische Beiträge zur Pathogenese der Bronchiektasen. Beitr. Klin. Tbk. **62**, 621 (1926).
Bruns und Sauerbruch: Künstliche Erzeugung von Lungenschrumpfung durch Unterbindung der Äste der Pulmonalarterien. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **23**, H. 3, 343.
Büchler, L.: Bronchiektasie. Mitt. Ges. inn. Med. Wien **24**, Nr 1, 81 (1925).
Burghard, E.: Hochgradige Verlagerung des Mediastinums beim Säugling infolge kongenitaler Bronchiektasie im linken Oberlappen. Fortschr. Röntgenstr. **34**, 308 (1926).
Buchmann: Zur Lehre von der fetalen Lungenatelektase und der fetalen Bronchiektasie. Frankf. Z. Path. **1911**, Nr 8, 263—303.
Burrell, L. S. T.: The diagnosis and treatment of bronchiectasis. Practitioner **117**, Nr 3, 183 (1926).

Burrell, L. S. T. and Stanley Melville: Lipiodol as an aid to diagnosis in intrathoracic disease. Tubercle 8, Nr 1, 19 (1926).
— — The value of lipiodol in the diagnosis of bronchiectasis. Lancet **209**, Nr 6, 278 (1925).
Cade und Zambon: Arch. méd. exp. **1905**, 649.
Cappeller, W.: Beitrag zur Pneumothoraxbehandlung, speziell der Bronchiektasien und der Brustfellhöhlenergüsse. Inaug.-Diss. Jena 1916.
Carl: Experimentelle Studien über Beeinflussung der Lungentuberkulose durch operative Maßnahmen am Nervus phrenicus. Chirurgenkongreß 1914.
Carr, James G.: Bronchiectasis with pulmonary hemorrhage. Med. Clin. N. Amer. **3**, Nr 6, 1601 (1920).
— Walter: Practitioner **1891**, 81.
Caussade, G., A. Tardieu et M. Lucy: Preuves au faveur de la possibilité d'injecter les bronches par la méthode sus-glottique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **39**, Nr 6, 239 (1923).
Cecchini, A.: Un caso di bronchiectasia monolaterale diagnosticata coll'uso del lipiodol e curata col pneumotorace. Atti Soc. lombarda Sci. med. e biol. Milano **15**, H. 1, 29 (1926).
Chaplin: Die Behandlung der Bronchiektasen. Practitioner **1906** Dez.
Charcot: Oeuvres complêtes. **5**, 117 u. 178.
Chauffard: La phrénicotomie dans la dilatation des bronches. Clin. **20**, Nr 41, 107—108 (1925).
— A. et A. Ravina: Un cas de dilatation bronchique très amélioré par la phrénicotomie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **41**, Nr 6, 224—229 (1925).
Cimmino, Mario: Su di un caso di bronchiectasia. Rinascenza med. **3**, Nr 5, 104 (1926).
Claisse: Dilatation des bronches. Traité de méd. et de thérapeutique **7** (1900). Paris: Bronardel-Gilbert.
Clark, Hadley, Chaplin: Fibroid Disease of the lung London 1894.
Clendening, L.: The cause of abscess of the lung after tonsillectomy. J. amer. med. Assoc. **74**, 941 (1920).
Coats: zit. nach Wanner.
Cohen: Ein Fall von Pneumotomie. Inaug.-Diss. Freiburg 1903.
Cohn, M.: Die nicht tuberkulösen Lungenerkrankungen im Röntgenbilde. Würzburg. Abh. **21** (1924).
Comby: Dilatations des bronches. Traité des maladies de l'enfance. Grancher, Comby, Marfan **4**.
Cone, A. J.: Présentation of case of bronchiectasis in a child associated with paranasal sinus disease. Ann. of Otol. **35**, Nr 2, 549 (1926).
Corrigan: On cirrhosis of the lung. Dublin J. **13**, Nr 38 May (1838). — Auszug in Froriep: Neue Notizen Juli 1838 und Schmidts Jb. **20**, 297 (1838).
Cottenot: Au sujet des accidents consécutifs aux injections intratrachéales de lipiodol. Bull. Soc. Radiol. méd. France **14**, Nr 125, 16 (1926).
Couvelaire: Dégénérescence kystique congénitale du poumon. Rev. mens. malad. l'enf. **1904**.
Coyon, Am. P. Marty, P. Aimé: Un cas de dilatation bronchique avec sinistrocardie et déviation de la trachée (Injection de lipiodol.). Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. **41**, Nr 25, 1061 (1925).
— — Dilatation bronchique gauche chez une fillette de quinze ans. Vérification par l'injection trachéale de lipiodol. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **41**, Nr 10, 385 (1925).
Criegern, T. L. v.: Über akute Bronchiektasen und kasuistische Studien über entzündliche Bronchiektasen überhaupt. Leipzig 1903.
Cumston: The surgical aspects of bronchiectasies particulary children a. young adults. Dublin J. med. Sci. **1907**.
Curschmann: Aussprache n. Brauers Vortrag.
Czyhlarz: Wien. klin. Wschr. **1901**, Nr 20.
Dahlet: Technik der Bronchialfüllung mit Kontrastmitteln. Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 27, 1136.
Dahlstedt, H.: Ein Fall von chronischer Bronchiektasie mit Erfolg behandelt mit Pneumothorax artificialis. Nord. med. Arch. **49**, Nr 3, 53.
Danielsen: Beiträge zur Lungenchirurgie, Bronchiotomie und Lungenresektion. Bruns' Beitr. **60**, Nr 94.
Danielson, E. und Manfred, I.: Some experiences of bronchographie after injections of lipiodol. Acta radiol. (Stockh.) **3**, H. 2/3, 157 (1924).

Danzin et Dechamps: Un cas de dilatations bronchiques révélées par le lipiodol. Arch. méd. belges **79**, Nr 8, 340 (1926).
Davies, Morriston: Phrenic evulsion as an aid in the treatment of pulmonary tuberculosis and bronchiectasis. Brit. med. J. **1926**, Nr 3399, 315.
Debré, Robert et Marie Julien: Bronchiectasie de la base prise pour une pleurésie médiastinale. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **25**, Nr. 3/5, 207 (1927). — Zbl. Kinderheilk. Ref. **21**, H. 13, 511.
Deist (Schönberg): Aussprache zu Brauers Vortrag.
Delacour: La dilatation des bronches chez les enfants. Tables Thèses Fac. Méd. Paris **1894**. (Inaug.-Diss.)
Dennig: Münch. med. Wschr. **1901**.
Despèries, P.: De la dilatation bronchique chez les jeunes. Montpellier 1910/11.
Dietrich (Köln): Aussprache zu Brauers Vortrag.
Dieulafoy: Handbuch der inn. Pathologie. **1**: Über Bronchienerweiterung. 1899.
Dieudonné: Contribution à l'étude de la dilatation des bronches chez l'enfant. Thèse Nancy **1907**.
Dittrich: Lungenbrand infolge von Bronchienerweiterung. Erlangen 1850.
Döblin und Biernath: Zwei Fälle von einseitiger Lungenatrophie. Berl. klin. Wschr. **1911**, Nr 48, 1076.
Donders: Beitrag zum Mechanismus der Respiration und Zirkulation im gesunden und kranken Zustande. Z. rat. Med. **3**, N. F. (1853).
Duhem und Lemaire: Röntgenographie der Dilatation von Bronchien ohne Lipiodol. Presse méd. **1926**, 166.
— — Aspect radiologique de la dilatation des bronches sous injection de lipiodol. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **24**, Nr 1, 22 (1926).
Duken: Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 27, 1136. Med. Ges. zu Jena Stzg. v. 2. Juni 1926. — Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr. 30.
— Zur klinischen und röntgenologischen Diagnostik der Lungenmißbildungen. Arch. Kinderheilk. **84** (1928).
— Zur Pathogenese der Bronchiektasie im Kindesalter. Zbl. inn. Med. **47**, Nr 48, 1145 (1926).
— Klinische und experimentelle Studien zur Pathogenese und Diagnostik der Bronchiektasie im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **44**, 1 (1927).
— Die Besonderheiten der röntgenologischen Thoraxdiagnostik im Kindesalter. Jena 1924.
Dünner (Berlin): Aussprache zu Brauers Vortrag.
Dyke, Arland: Bronchiectasis, a clinical study. Practitioner **1902**, April.
Ebangh und Mella: Die lokalen und allgemeinen Wirkungen der Lipoidolinjektion in den subarachnoidalen Raum. Amer. J. med. Sci. **172**, 117 (1926).
Ebstein, E.: Die Entstehung der einseitigen Trommelschlegelfinger bei Aneurysma Art. subclavia. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **22** (1911).
Edens: Atelektatische Bronchiektasen. Dtsch. Arch. klin. Med. **81**, 334 (1904).
Edwards, A. Tudor: The surgical treatment of phthisis and bronchiectasis. Brit. med. J. **1927**, Nr 3443, 9.
Egan, E.: „Lipiodol-Lafay" ein Kontrastmittel für die Röntgenuntersuchung der Luftwege. Fortschr. Röntgenstr. **33**, 199 (1925).
Engel: Erkrankungen der Respirationsorgane in Pfaundler-Schloßmann, Handbuch d. Kinderheilk. **3**, 3. Aufl. (1924) Leipzig.
Engelen: Zur Behandlung der Bronchiektasie. Ther. Gegenw. **1928**, H. 3.
Ephraim, A.: Über örtliche Behandlung chronischer Bronchialerkrankungen. Arch. f. Laryng. **24**, 64 (1911).
Erbsen, H.: Erfahrungen über die Kontrastdarstellung des Bronchialbaumes und des Rückenmarkkanals im Röntgenbild. Dtsch. med. Wschr. **1926**, 1754.
Ewart: Artikel Bronchitis in Albertts System of med. **5**, 13.
— The „emply bronchus", treatment by posture in the bronchiectasis of children. Rep. Soc. Study Dis. Childr. London 8, 342 (1908).
Favre: Die Pachybronchitis. Lyon méd. **136**, Nr 50.
Feer: Diagnostik der Kinderkrankheiten. Berlin 1924.
Felix, Walter: Anatomie der Atmungsorgane. Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Berlin 1925.
Field, C. G.: Chronic non tuberculous lung infection. Americ. J. med. Sci. **159**, Nr 3, 442 (1920).

Findlay, L. und St. Graham: Bronchiectasis in childhood. Its Symptomatology, Course and Cause. Arch. Dis. Childh. 71.
Finkelstein: Lehrbuch d. Säuglingskrankheiten. 3. Aufl., **1924**, Berlin.
Fischer, W.: Über die feineren Veränderungen bei der Bronchitis und Bronchiektasie. Inaug.-Diss. Kiel 1889.
Fiessinger und Lemaire: Fortschr. Röntgenstr. **34**, 813.
Fleischer, F.: Zur Röntgendiagnose der Lungenkrankheiten. Jkurse ärztl. Fortbildg **1925**, Nr 8.
Florand, A., M. François et H. Fleurin: Débilité bronchique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **30**, 746 (1914).
Fontanus, Nicolaus: zit. bei Bartholinus.
Foote, J.: Der infantile Thorax des rachitischen Kindes als Prädispositionsfaktor für Bronchialinfektionen. Internat. Clin. **2**, Ser. 32.
Forestier, Jacques: Un nouveau procédé d'exploration radiologique. L'emploi de l'huile iodée en radio-diagnostic. Le Scalpel **76**, Nr 16, 421 (1923).
— The X-ray examination of respiratory cavities with iodized oil (Lipiodol). Ann. Chir. med. **4**, Nr 11, 869 (1926).
— L'examen radiologique pulmonaire par le lipiodol: 1. aux cours abcès du poumon. 2. après la thoracoplastic extrapleurale (avec projections de clichés obtenus dans les hopitaux américains et canadiens). Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **42**, Nr 15, 712 (1926).
— et Leroux, L.: Etude expérimentale radiographique des injections intratrachéales par l'huile iodée. Injections lobaires du poumon. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. **39**, Nr 7, 299 (1923).
— — Les injections intratrachéales d'huile iodée appliquées à l'examen radiologique de l'arbre broncho-pulmonaire. J. de Radiol. **7**, Nr 8, 351 (1923).
Fornet, B.: Über die Indikation und den Mechanismus der Zwerchfellähmung. Beitr. Klin. Tbk. **63**, 92 (1926).
— Zur Frage der Phrenikotomie bei Erkrankungen der oberen Lungenteile. Beitr. Klin. Tbk. **66**, 297 (1927).
Fox: Reynolds System Med. London **1871 III**, 751.
Fraentzel: Charité-Ann. **1878**.
Francillon, M. R.: Über die Beziehungen des Phrenicus zu Perikard und Pleura pericardiaca. Anat. Anz. Zürich **61** (1926).
Francke, W.: Lungenschrumpfung in der ersten Lebenszeit. Ein Beitrag zur Kenntnis der atelektatischen Bronchiektasien. Dtsch. Arch. klin. Med. **1894**, Nr 52, 93.
Frank und Jagic: Wien. klin. Wschr. **1910**, Nr 21.
— Walter: Häufigkeit und Genese der Bronchiektasien, untersucht nach Obduktionsergebnissen der Jahre 1910—1924 im Allgemeinen Krankenhaus Eppendorf. Inaug.-Diss. Hamburg 1925.
Fränkel, A.: Berl. klin. Wschr. **1899**, Nr 11 u. Nr 40.
— Pathologie der Lungenkrankheiten. Urban u. Schwarzenberg **1904**, 200 u. 562.
— Über Bronchostenose. Dtsch. med. Wschr. **1904**, Nr 21.
— Weiterer Beitrag zur Lehre von der Bronchitis fibrosa obl. acut. Dtsch. med. Wschr. **1909**, Nr 1.
— Über Bronchiolitis fibrosa oblit. Dtsch. Arch. klin. Med. Nr 73.
— Über die Heilung ulceröser Lungenprozesse, insbesondere des Lungenbrandes auf operativem Wege. Med. Klin. **20** (1905).
Freytag: Über die Trommelschlägerfinger und Knochenveränderungen bei chronischen Lungen- und Herzkrankheiten. Inaug.-Diss. Bonn 1891.
Friedmann: Lungeneiterung und ihre operative Behandlung. Zbl. Grenzgeb. Med. u. Chir. **17** (1913).
Friedrich: Über Lungenchirurgie. Münch. med. Wschr. **1908**, Nr 47/48.
Frühwald: Hernia pulmonalis aus blasiger Lungenmißbildung. Jb. Kinderheilk. **23**, 418 (1885).
Gali, Marie und Lorant Sebök: Röntgenuntersuchung von Kavernen und Bronchiektasien. 9. Gen.-Vers. d. Vereins ungar. Tbk.-Ärzte. Zbl. Tbk.forschg **27** (1927).
Garcia, Trivino: Nichttuberkulöse Hämoptysen. An. Acad. méd.-chir. españ. **9**, Nr 1, 57 (1922). (Spanisch.)
Garnier: Kongenitale Dilatation der Bronchien. Berl. klin. Wschr. **1914**, Nr 10, 479.

Garré und Quincke: Lungenchirurgie. 2. Aufl.
Garré und Sultan: Kritischer Bericht über Lungenoperationen aus der Rostocker und Königsberger Klinik. Beitr. klin. Chir. **32**.
Garvin, Lyall, Morita: Am. Rev. Tbc. **1**, 16 (1917).
Gerhardt, C.: Rheumatoiderkrankungen des Bronchiektatikers. 1875.
— Lehrbuch der Kinderkrankheiten. 3. Aufl. **1874**, 338. Tübingen.
— D.: Behandlung der Erkrankungen der Luftröhren und Lungen. Pentzold Stintzing: Handbuch d. ges. Therap. **3** (1914).
van Geuns: Nederl. Lancet **4** (1854).
Gey, R.: Die Bronchitis deformans. Virchows Arch. **255**, 528 (1925).
Girbal, E.: Traitement de la dilatation bronchique par la vaccinothérapie atoxique. Bull. méd. **39**, Nr 19, 530—531 (1925).
Göbell: Über die Infektion der Lungen von den Luftwegen aus. Inaug.-Diss. Marburg 1897.
Goerdt, Wilhelm: Über Bronchiektasien. Inaug.-Diss. München 1911. Literaturzusammenstellung.
Grady, Henry W.: Demonstration of the bronchial tree by intratracheal injections of lipiodol. Amer. J. Roentgenol. **15**, Nr 1, 65 (1926).
Gralka, R.: Über die Heilung eines Falles von putrider Bronchitis mit Neosalvarsan. Fortschr. Med. **40**, Nr 10, 219 (1922).
Graser: Über Chirurgie der Lungen und Pleura. Bruns' Beitr. 88, 671.
Grawitz: Über angeborene Bronchiektasien. Virchows Arch. **82**, 217 (1880).
Gregor Mc., Lee, A.: The Surgery of bronchiectasis. J. med. Assoc. S. Africa **1**, Nr 6, 141 (1927).
Groedel: Linksseitige Trommelschlegelfinger infolge veralteter Schulterluxation. Münch. med. Wschr. **1906**, Nr 6.
Guilleminet, Maurice: Technique, indications et valeur de la thoracoplastic extrapleurale dans la tuberculose pulmonaire et dans la dilatation des bronches. Paris: J. B. Baillère et fils **1923**, 155.
Guillemot, L. et P. Michaux: La „cure de soif" dans le traitement de la bronchectasie infantile. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **25**, Nr 3/5, 204 (1927). — Zbl. Kinderheilk. Ref. **21**, H. 13, 511.
v. Gumoens: Mitteilungen über Croup der Erwachsenen. Schweiz. Z. Gesdh.pfl. **1854**, H. 3 u. 4.
Guy, John and H. C. Elder: A preliminary report on the radiographic exploration of the bronche pulmonary system by means of lipiodol. Edinburgh med. J. **33**, Nr 5, 269 (1926).
— M., Laroche et Mme. Bertrand Foultaine: Un cas de dilatation des bronches très amélioré par la phrenicotomie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 12. März 1926. Zbl. Chir. Ref. **1926**, Nr 36, 2293.
Guyot, F.: L'exploration radiologique des voies aériennes par l'injection intratrachéale d'huile iodée (lipiodol). (Technique résultats, absorption et élimination par l'épithélium alvéolaire.) Rev. méd. Suisse romande **45**, Nr 13, 793 (1925).
Hamburger, G. und H.: Über ein neues injizierbares Guajakolpräparat „Anastil". Med. Klin. **1926**, Nr 35.
Hamilton, A. J.: Um 1840. Reprint 1881.
Harth: Anatomische Untersuchungen über die bei Masern vorkommenden Lungenerkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **79** (1904).
Hartwich: Lokale Behandlung der Bronchiektasien. Inaug.-Diss. Greifswald 1889.
Hasse: Anatomische Beschreibung der Krankheiten der Zirkulations- und Respirationsorgane. Leipzig 1841.
Hedblom, Carl A.: Graded extrapleural thoracoplasty in the treatment of diffuse unilateral bronchiectasis. Arch. Surg. 8, Nr 1, Tl. 2, 394 (1924).
— Extrapleural thoracoplasty in the treatment of bronchiectasis. Surg. etc. **38**, Nr 6, 747 (1924).
— Uncomplicated unilateral bronchiectasis. Late results of extrapleural thoracoplasty. Arch. Surg. **14**, Tl. 2, Nr 1, 389 (1927).
Heidenhain: Ausgedehnte Lungenresektion wegen zahlreicher eiternder Bronchiektasien in einem Unterlappen. Arch. klin. Chir. **64**, 891.

Helfrich-Lichtenauer: Beitrag zur Behandlung größerer Lungenkavernen und der nach Pneumotomie verbliebenen Lungenfistel. Dtsch. Z. Chir. **50**.
Heller: Die Schicksale atelektatischer Lungenabschnitte. Dtsch. Arch. klin. Med. **36**, 190 (1885).
Henschen: Experimente zur intrathorakalen Lungenchirurgie. Bruns' Beitr. **90**, H. 2 (1914).
Herbst, O.: Katarrhalische Lungenverdichtung mit eigentümlicher Verlaufsweise bei Kindern. Arch. Kinderheilk. **68**, 1.
Herringham: Behandlung der Bronchiektasien mit Sauerstoffinhalationen. Lancet 24. April 1909, 1177.
Heubner: Bronchiektasis bei einem ganz jugendlichen Kinde. Berl. klin. Wschr. **35** (1898). — Lehrbuch der Kinderheilkunde **2** (1911) Leipzig.
Heuser: Bronchographie mit Injektionsmethode. Röntg.-Kongreß 1925.
Hitzig: Beitrag zur Ätiologie der putriden Bronchitis. Virchows Arch. **1895**, 28.
Hochhaus, H.: Über die Behandlung der chronischen Bronchitis und Bronchiektasie mit der Durstkur. Med. Klin. **9**, Nr. 49, 2007 (1913). — Münch. med. Wschr. **1913**, 385.
Hofbauer, L.: Entstehung und Bekämpfung des Asthmas. Klin. Wschr. **1926**, Nr 30, 1366.
Hoffmann: Die Krankheiten der Bronchien. Spez. Path. u. Ther. Nothnagel. **13 III**, 1. Abtg.
Holt, E.: The diseases of infancy and childhood. **1910**, 5. Aufl. New York: Appleton & Co.
Holzhausen, Fr.: Über Bronchiektasie. Inaug.-Diss. Jena 1865.
Hondo: Über kongenitale Bronchiektasien. Zbl. Path. **15** (1904).
Hortopan, L.: Granulie pulmonaire au cours d'une dilatation kystique des bronches à topographie lobaire. Bull. Soc. Anat. Paris **94**, Nr 3, 170 (1924).
Huebschmann: Influenzaerkrankung der Lunge und ihre Beziehung zur Bronchiolitis obliterans. Beitr. path. Anat. **48**.
Hückel, R.: Beiträge zur angeborenen Wabenlunge. (Path. Inst. Göttingen.) Frankf. Z. Path. **35**, 320 (1927).
Hueter, C.: Über angeborene Bronchiektasien und angeborene Wabenlunge. Beitr. path. Anat. **59**, H. 3.
Huguet: Appareillage par injections lipiodolées intratrachéales. J. belge Radiol. **15**, H. 4, 452 (1926).
Hutinel: Les réactions bronchopulmonaires dans les adénopathies médiastines. Gaz. Hôp. **84**, 175 (1911).
— Über die Bronchiektasen im Kindesalter. Pédiatrie pratique de Lille. Leçon à la Faculté en Mai 1905.
— Les petites dilatations des bronches chez l'enfant. Presse méd. **1911**, Nr 14, 121.
— Dilatation des bronches chez l'enfant. Clinique (Paris) 8, 50 (1913).
— Contribution à l'étude anatomo-pathologique et clinique de la dilatation des bronches. Th. Paris 1922.
— und Vitry: Handbuch **4**, 300 (1909).
Iglauer, Samuel: Use of injected iodized oil in Roentgen-ray diagnosis of laryngeal, tracheal and bronchopulmonary conditions. J. amer. med. Assoc. **86**, Nr 25, 1879 (1926).
Isémein, I.: Le traitement chirurgical de la dilatation des bronches. Gaz. Hôp. **100**, Nr 21, 349 (1927).
Jacobäus, H. C.: Lipiodol als Kontrastmittel bei der röntgenologischen Untersuchung der Lungen. Verein. schwed. Tbk.-Ärzte Stockholm, Sitzg. am 31. 10. 1923.
— La bronchographie dans les affections suppurées des poumons au point de vue diagnostique et thérapeutique. Acta med. scand. (Stockh.) Supp **16**, 422 (1926).
— On bronchography in cases of purulent lung affections. Acta radiol. (Stockh.) **6**, H. 1/6, 616 (1926).
Jahn: Zur chirurgischen Behandlung von chronischen Lungeneiterungen. Chirurgenkongr. 1913.
Jamin: Über Bronchiektasien. Klin. Wschr. Ref. **1926**, Nr 33, 1539.
Jansen: Beiträge zur Frage der angeborenen Bronchiektasie. Inaug.-Diss. Köln 1922.
Jehle, Ludwig: Z. Kinderheilk. **22**, 190 (1901).
— Die Bronchialerkrankungen im Kindesalter. Med. Klin. **10**, Beitr. 3, 49—80 (1914).
Jentzer, A.: Bronchiektasie sus-diagphragmatique traitée par phrénectomie et thoracoplastic. Lyon chir. **23**, Nr 4, 530 (1926).

Jochmann und Moltrecht: Über seltene Erkrankungsformen der Bronchien bei Masern und Keuchhusten. Beitr. path. Anat. **36** (1904).
Josefson: Eine einfache Methode zur Füllung von Lungenkavernen. Fortschr. Röntgenstr. **34**, 815.
Jumon, H.: La dilatation des bronches chez l'enfant. Gaz. Hôp. **94**, Nr 38, 597 (1921).
Kaufmann: Spez. Path. Anat. **1**, 217 (1911, 1922) Berlin.
Kausch und Steinert: Über das gleichzeitige Vorkommen von Bronchiektasie und tuberkulöser Lungenerkrankung. Beitr. Klin. Tbk. **67**, 498 (1927).
Kayserling: Z. Tbk. **1902**, H. 3.
Keijser, S.: Röntgenuntersuchung der Lunge nach Injektion von Lipiodol in die Bronchien. Acta radiol. (Stockh.) **4**, H. 1, 58 (1925).
Kelemen, Andr. und Paul Kaufmann: Ein seltener Befund im Auswurfe bei Bronchiektasie. Gyógyászat (ungar.) **64**, Nr 21, 322 (1924).
Keller: Beitr. Klin. Tbk. **22**, H. 2 (1912).
de Kerviliy, M.: Fetale Bronchopneumonie mit Bronchiektasen. L'obstétrique **1908**, 212.
Kessler: Inaug.-Diss. 1858.
Kissel, A. A.: Dietskaja Med. **1902**, 439; **1903**, 42.
— V.: Die Bronchiektasie bei Kindern nach den Berichten des Olga-Hospitals für 35 Jahre (1887—1921) und der Univ.-Kinderklinik für 12 Jahre (1911—1923). Pediatria **10**, Nr 3/4, 249 (1926) (russ.). — Zbl. Kinderheilk. Ref. **20**, 837 (1927).
Kißling: Über Lungenbrand. Mitt. a. d. Hamburg. Staatskrankenanstalt. **10** (1905).
— K.: Bronchiektasien. Diagnose und Behandlung. Klin. Wschr. **1925**, Nr 17, 832.
Klare, K. und P. Reusse: Die Bronchiektasien im Kindesalter. Beitr. Klin. Tbk. **63**, 255 (1926).
Kleinschmidt: Handbuch d. Tuberkul. von Brauer-Schröder-Blumenfeld. **4**, 3. Aufl.
Knipping, H. W. und Wolfgang Ponndorf: Über die Füllung der Lungen mit Jodöl. Beitr. Klin. Tbk. **63**, H. 3, 329 (1926).
Knöpfelmacher, Wilh.: Ein 6jähriges Kind mit Bronchiektasien im Anschluß an eine Aspiration eines Fremdkörpers in den rechten Bronchus. Z. Kinderheilk. Ref. **4**, 85.
— Demonstration in der pädiatrischen Sektion der Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien. 2. 5. 1912.
Köhler (Köln): Die Medizinische Welt. **2**, Nr 3.
Königer: Ther. Mh. **26** (1912).
Körte: Erfahrungen über Operationen wegen Lungeneiterung und Gangrän. Arch. klin. Chir. **85**.
Köstlin: Nach Wanner.
v. Kovats, F.: Die Röntgendiagnose der Bronchiektasien mittels Lipiodol Lafay. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 16, 653.
Kowitz: Verh. d. 37. Kongr. d. Dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1925.
Külbs: Über Lungenabsceß und Bronchiektasie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **1912**, 549.
Kuhn, E.: Die Lungensaugmaske in Theorie und Praxis. Zusammenfassende Ergebnisse usw. Berlin: Jul. Springer 1911.
Kunz: Die Ätiologie und Pathologie der Bronchiektasie. Scott. Med. Surg. J. 1904.
Küttner: Chirurgenkongr. 1908.
Lacher: Klin. med. Wschr. **1901**, Nr 14.
Laënnec: Traité de l'auscultation médiate. **1**, I. édit. (1819); 2. édit., 68 (1826).
Lanceraux: Sur les bronchites. Gaz. Hôp. **1895**, Nr. 108/111.
Landau, W.: Die intratracheale Verwendung von Jodipin zur Kontrastdarstellung in der Röntgendiagnostik der Atmungsorgane. Klin. Wschr. **4**, Nr 39 (1861).
— Die Röntgendiagnose der Bronchiektasien mittels Kontrastöl. Dtsch. med. Wschr. **51**, Nr 27, 1115 (1925).
Landé: Dextrokardie durch blasige Mißbildung der Lunge. Z. Kinderheilk. **17**, 245 (1918); **8** (1910).
Landolfi, M.: Le bronchiectasie. Fol. med. (Napoli) **10**, Nr 19/20, 769 (1924).
Lange, Cornelia de: Angeborene Cystenlunge und agenetische Bronchiektasen. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **70 I**, Nr 24, 2515 (1926).
— — Angeborene Cytsenlunge und agenetische Bronchiektasien. Acta paed. **6**, H. 3/4 (1927); Ref. Arch. **82**, H. 2/3 (1927).

Langstein, Leo: Diagnostische und therapeutische Irrtümer. Z. Kinderheilk. **1924**, H. 4 Leipzig.
— und A., Yllpoe: Ausgewählte Kapitel aus der Physiologie und Pathologie der Respirationsorgane im Kindesalter. Jkurse ärztl. Fortbildg **1917**, Juni.
Lapin: Über Bronchiektasien bei Kindern (Moskau). Arch. Kinderheilk. **1903**, 406.
Larrabee: Boston med. J. **172**, 257 (1915).
Leach: Bronchiectasis in children. Quart. J. Med. April **2** (1909).
Lebert: Über das Vorkommen fibrinöser Entzündungsprodukte in den Bronchien und Lungenalveolen. Dtsch. Arch. klin. Med. **6**, 74 u. 126.
— Handbuch prakt. Med. **2**, 10, (1859) Tübingen.
Lederer: Über chronische nichttuberkulöse Lungenprozesse im Säuglingsalter und frühen Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **78**, H. 1, 68 (1913).
— Chronische Bronchitis, Bronchialasthma und Bronchotetanie. Erg. inn. Med. **19**, 564 (1921).
Leichtenstern, O.: Influenza. Wien u. Leipzig 1912.
Lemon, Willis S.: Bronchiectasis in childhood. Med. Clin. N. Amer. **10**, Nr 3, 531 (1926).
Lenhartz: Krankheiten der Luftröhre und der Bronchien. Handbuch prakt. Med. v. Ebstein-Schwalbe **1**, 176 (1899).
Lenk und Haslinger: Röntgenuntersuchungen an normalen und kranken Bronchien nach Füllung mit Lipiodol. Klin. Wschr. **1925**, 1533.
Letulle, L. und Dalsace, J.: Formen der okkulten Lungensyphilis. Presse méd. **1926**, Nr 1.
Levinthal, Kuczynski, Wolff: Ätiologie, Epidemiologie, pathologische Morphologie und Pathogenese der Grippe. Erg. Path. **19 II**, 848 (1921).
Lian, C., Darbois et P. Navarre: Non-pénétration dans la trachée des injections dites intratrachéales faites par un procédé simplifié. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **38**, Nr 10, 470 (1922).
Lichtheim: Erkrankungen der Nase und des Rachens. Spez. Path. u. Therap. Wien **1895**.
Lichtwitz, Otto: Schädigung durch Lipojodol als Kontrastmittel bei Lungentuberkulose. Wien. klin. Wschr. **39**, Nr 5, 133 (1926).
Lilienthal, Howard: Resection of the lung for suppurative infections with a report based on 31 operative cases in which resection was done or intended. Ann. Surg. **75**, Nr 3, 257 (1922). — Zbl. Kinderheilk. Ref. **13**, 233.
Loebisch und Rokitansky: Zbl. klin. Med. Jan. **1890**.
Löfberg, Otto: Über Bronchographie. Sv. Läkartidn. (schwed.) **22**, Nr 10, 289 (1925).
Löschcke, H.: Bronchiektasien der präterminalen Bronchialsysteme. Beitr. Klin. Tbk. **64**, H. 3/4.
— Emphysema bronchiolektat. und präterminale Bronchiektasien als Systemerkrankung isolierter Abschnitte des Bronchialbaumes. Verh. d. dtsch. pathol. Ges. 21. Tagg. 12.—14. 4. 1926.
Lorey: Über Bronchographie, Verh. d. dtsch. Röntgenges. Nauheim April 1925. Berlin, April 1926.
— Die diagnostische Bedeutung der Bronchographie. Ärztl. Rdsch. **1927**, Nr 7.
Lubotzki, S.: Dietskaja Med. **1900**, 42.
Lumniczer: Wien. med. Presse 6. 5. 1888.
Luxemburg: Beiträge zur Behandlung der Bronchiektasien mit extrapleuraler Thorakoplastik. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **21**, 637 (1910).
Lynah, Henry, L. und William H. Stewart: Roentgenographic studies of bronchiectasis and lungs abscess after direct injection of bismuth mixture through the bronchoscope. Ann. Surg. **73**, Nr 3, 362 (1921).
Mac Callum, W. G.: A Text-Book of Pathology. Philadelphia and London 1922.
Mac Crae, Thomas, Elmer, H. Funk: Bronchoscopy in the treatment of pulmonary abscess and bronchiectasis. Transact. Assoc. amer. Physicians **39**, 72 (1924).
Mac Neil: Edinburgh Med. J. **32**, 152 (1925).
Marais, David P.: Bronchiectasis. Some remarks on its diagnosis and treatment. S. afric. med. Rec. **24**, Nr 22, 497 (1926).
Marfan: Siehe Comby.
Markuson, W. D.: Über die chronischen Lungenprozesse nicht tuberkulösen Ursprungs bei Kindern. Tuberkulose **6**, 86 (1926). (Moskau, Sanatorium.)
Martens: Zur Chirurgie der Pleura und Lunge. Dtsch. med. Wschr. **1908**, 572.

Maxwell, Telling: Brit. J. Childr. Dis. **6**, 55.
Mendelssohn: Der Mechanismus der Respiration und Zirkulation. **1845**, 255 ff. Berlin.
Meyer, H.: Über angeborene blasige Mißbildung der Lungen nebst einigen Bemerkungen über Cyanose aus Lungenleiden. Virchows Arch. **16**, 78 (1859).
Meyer, H. H.: In Gustav Bayers Handbuch. S. Brauer.
Meygret: Tables Thèses Fac. Méd. Paris **1905**.
Mikulowsky, W.: Kongenitale Syphilis mit Beteiligung innerer Organe. Arch. Méd. Enf. **29**, Nr 1.
— Ein Beitrag zur Pathogenese der Bronchiektasie. Schweiz. med. Wschr. **57**, Nr 30, 717 (1927).
Milani, Alessandro: Su di un raro reperto di bronchiectasis. Boll. Soc. med.-chir. Pavia **1**, H. 6, 1389 (1926).
Milchner: Pseudotuberkelbacillen in einem Fall von Bronchiektasie. Berl. klin. Wschr. **1903**, Nr 29.
Milhit, J.: Dilatation bronchiques et hérédo-syphilis chez l'enfant. Arch. Méd. Enf. **17**, Nr 2, 105 (1914).
Miller jr., Robert T.: Congenital cystic lung. Arch. Surg. **12**, Nr 1, 392—405 (1926).
Miller: A series of cases of bronchiolectasis in children. Rep. Soc. Study Dis. Childr. London **1908**, 424.
— J. A.: Amer. J. med. Sci. **154**, 805 (1917).
Moller, P., Flemming, v. Magnus: Investigation of bronchial affections by means of iodine preparations. (Jodumbrin und Lipiodol.) Acta med. scand. (Stockh.) **63**, H. 1/2, 174 (1925).
Moore, Alexander B. and William Marquis: Further observations on the Roentgen diagnosis of bronchiectasis. Amer. J. Roentgenol. **19**, Nr 6, 527 (1925).
Müller, F. v.: Die Erkrankungen der Bronchien. Die dtsch. Klin. a. Anfang d. 20. Jahrh. **1904**, 223.
— Max: Bronchiektasen und ihre operative Behandlung. Inaug.-Diss. Heidelberg 1916. Literaturzusammenstellung.
— G.: Zur Entstehungsgeschichte der Bronchiektasien. Inaug.-Diss. Halle 1882.
Muniagurria, Camilo: Die Bronchialerweiterung beim Kind. Rev. méd. del Rosario **14**, 343—356 (1924). — Zbl. Kinderheilk. Ref. **18**, 366 (1925).
Naggy, Andor: Bronchographie. Kontrastfüllung der Bronchien mit Jodipin. Roentgenologia **3**, H. 2, 13 (1925).
Nather und Sgalitzer: Zur Technik der Bronchographie. Zbl. Chir. **1925**, Nr 27 u. 28.
Nazari: La forma bronchiettasica dell'bronchopolmonie morbillosa dei bambini e la bronchiettasia chronica degli adulti. Policlinico **5**, 1907.
Neisser, E.: Über einseitige Lungenatrophie und über angeborene Bronchiektasien. Z. klin. Med. **42** (1901).
Nicaud, P. et M. A. Dollfus: Contribution à l'étude du diagnostic des dilatations des bronches par l'exploration radiologique après lipiodol. Presse méd. **1924**, Nr 83.
Nobécourt: Affection de l'appareil respiratoire. Clin. méd. Enf. **1924**. Masson et Co. Paris.
Noica: Contribution à l'étude de la fétidité dans les maladies de l'appareil respiratoire. Tables Thèses Fac. Méd. Paris **1899**.
Nugel, W.: Zur Kasuistik des künstlichen Pneumothorax bei Lungentuberkulose und Bronchiektasien. Inaug.-Diss. Jena 1915.
Nuzzi, O.: Zur Kenntnis der Anomalien der kindlichen Lunge, besonders bei hereditärsyphilitischen Kindern. Zbl. Kinderheilk. Ref. **12**, 82.
Oberndorfer: Säuglings- und Kindertuberkulose. Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 31.
Ochsenius: Über den Einfluß der Flüssigkeitsbeschränkung auf die rezidivierende Bronchitis im Kindesalter. Münch. med. Wschr. **43** (1915).
d'Oelsnitz und Ch. Paschetta: Radiologische Diagnostik der Thoraxaffektion beim Kind. Sekt. f. Kinderheilk. 17. internat. med. Kongr. London 6.—12. 8. 1913. Z. Kinderheilk. Ref. **6**, 363.
Ollivier: Leçons cliniques sur les maladies des enfants. **1889**, 3. Leçon.
Osler: Bronchiectasies of left lung. John Hopkins Hosp. Bull. Dec. 1890 (zit. n. Quinke).
Otis, Edward O.: Common pulmonary diseases confused with tuberculosis. Boston med. J. **186**, Nr 2, 41 (1922).
Ottonello, Pietro: Le soluzioni oleose iodiche nella tecnica radiologica dell'apparato respiratorio. Studi sassar. **4**, H. 3, 162 (1926).

Ottonello, Pietro: Le soluzioni oleose iodiche nella tecnica radiologica dell' apparato respiratorio. Riforma med. **43**, Nr 4, 76 (1927).
Oudendal, A. J. F.: Über Epithelproliferationen und Cysten in den Lungen. Virchows Arch. **244**, 59 (1923).
Pagel, W.: Über den Zusammenhang von ungewöhnlichen Wucherungen atypischen und ortsfremden Epithels der Bronchien mit Bronchiektasien.
— Untersuchungen über adenomartige Verästelungen der Bronchien des Meerschweinchens. Virchows Arch. **262**, H. 4, 583 (1926).
Pallasse: Sclérose de la base gauche. Dilatation des bronches. Lipiodol. Lyon méd. **135**, Nr. 2, 46 (1925).
Pappenheim: Berl. klin. Wschr. Nr 37.
Pascanu, Octav, Amilcar Georgescu et Maxentian: Dilatation des bronches. Diagnostic après injection intratrachéale de lipiodol et traitement par la phrénicectomie. Bull. Soc. méd. Hôp. Bucarest **8**, Nr 3, 106 (1926).
Peiser, J.: Über Lungenatelektase. Jb. Kinderheilk. **67**, H. 5.
— Wabenlunge im Säuglingsalter. Mschr. Kinderheilk. **1** (1908).
— Über angeborene Bronchiektasie. Mschr. Kinderheilk. **8**, Nr 10, 602 (1910).
Pielsticker und Vogt: Mschr. Kinderheilk. **11**, 143 (1912).
Pierre, Marie: Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumonique. Rev. Méd. **1890**.
Piltz: Beitrag zur Kenntnis der Bronchiektasien im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **22**, H. 4, 551 (1922).
Pinkerton, Henry: Amer. J. Dis. Childr. **33**, Nr 27, 259.
Pirie, A. Howard: Diseases of the chest demonstrated by lipiodol. Amer. J. Roentgenol. **16**, Nr 6, 553 (1926).
Plesch: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Kraus-Brugsch **4 II**, 1377.
Pomerantzeff: Chirurgische Behandlung von Lungenkrankheiten. (Russ.) Chirurgia **1899**, 301.
Ponfick: Ein Fall von angeborener primärer Atrophie der rechten Lunge. Virchows Arch. **50** (1867).
Pospischill: Über Klinik und Epidemiologie der Pertussis. Berlin: S. Karger 1921.
Posselt: Chronische Bronchialerkrankungen mit Ausschluß der Tuberkulose. Ärztl. Fortbildg. Vortrag i. d. Med. Klin. **1909**, 11.
Prange, M.: Inaug.-Diss. Leipzig 1911.
Pritchard, Stuart, Bruce Whyte, J. K. M. Gordon: Use of iodized oil in diagnosis and treatment of bronchial affections. J. amer. med. Assoc. **86**, Nr 15, 1119 (1926).
Quervain, de: Bronchiektasie des linken Unterlappens, Exstirpation des linken Unterlappens und der Lingula des Oberlappens. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **24**, 905 (1912).
Quinke: Zur Behandlung der Bronchitis. Berl. klin. Wschr. **1898**, Nr 24.
Rach, Egon: Röntgendiagnostik der kindlichen Lungenerkrankungen. Erg. inn. Med. **32** (1927).
— Radiologisch-klinische Semiotik der kindlichen Lungenerkrankungen. Z. Kinderheilk. **15**, 1 (1917).
Rad, Alexander: Die Füllung des Bronchialbaumes mit Jodölen und Bromipin. Wien. klin. Wschr. **39**, Nr 36, 1011 (1926).
Raffo, E.: Concomitance of sinusitis and bronchiectasis. Arch. of Otolaryng. **2**, Nr 6, 557 (1925).
Raimondi, A. A., R. A. Izzo und E. Lanari: Lipojodol bei durch künstlichen Pneumothorax kollabierten Lungen. Rev. Soc. Med. int. **6**, Nr 3, 177 (1925) (span.)
Rapp: Verh. d. phys. med. Ges. zu Würzburg. Sitzg. v. 25. 5. 1850. **1**, 145 (1850) Erlangen.
Ratjen: Mitteilung eines angeborenen Lungenfehlers. Virchows Arch. **38** (1867).
Recklinghausen: nach Wanner.
Reiche, F.: Akute Bronchialdrüsenschwellung mit einseitiger Bronchostenose. Arch. Kinderheilk. **81**, H. 4, 293 (1927).
Reinberg, S. A.: Röntgenstudien über die normale und pathologische Physiologie des Tracheobronchialbaumes. Fortschr. Röntgenstr. **33**, 661 (1925).
— Über sog. trockene Bronchiektasie. (Staatsinstitut für Röntgenol. u. Radiologie.) Beitr. Klin. Tbk. **67**, 507 (1927).
Reinhardt, B.: Über die Übereinstimmung der Tuberkelablagerungen mit den Entzündungsprodukten. Ann. Charité **1** (1850). Berlin.

Reinhold: Über angeborene und in früher Kindheit erworbene Defektbildungen der Lungen. Münch. med. Wschr. **1893**.
Reverdin, Albert: Sur la dilatation bronchique. Presse méd. **34**, Nr 65, 1027 (1926).
Reynaud: Mémoire sur l'obliteration des bronches. Mém. l'acad. royale méd. **4** (1835), Paris.
Rhibadeau-Dumas, L., Chabrun et Wolf: Pseudopneumothorax chez un enfant présentant une large dilatation des bronches. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **43**, Nr 11, 398 (1927).
Ribara, Anselmo: Il pneumotorace artificiale nel trattamento della bronchiectasis. Boll. Clin. **38**, Nr 7, 209 (1921).
Ribbert: In Brüning und Schwalbes Handbuch d. path. Anat. i. Kindesalter. **2**.
Riccitelli, L. e B. Bellucci: Contributo allo studio clinico e radiologico ed alla terapia medicamentosa delle grandi caverne polmonari non tubercolari. Radiol. med. **11**, Nr 11, 699 (1924).
Ricsman: Amer. J. med. Sci. **146**, 313 (1913).
Rilliet et Barthez: Traité clinique et pratique des maladies des enfants. **1853 I**, 413, I. éd. (1843) Paris.
Rist, E.: Le traitement des dilatations bronchiques par le pneumothorax artificiel. Bull. méd. **36**, Nr 13, 246 (1922), 22. März.
— Un cas de bronchiectasie juxte diafragmatique guérie par la phrénicotmie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **40**, Nr 36, 1672 (1924).
— et P. Ameuille: Dilatation bronchique généralisée et tuberculisation secondaire. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **38**, Nr 6, 328 (1922).
Riva-Rocci: Bronchiektasie mit Pneumothorax behandelt. Gazz. med. ital. **1903**, H. 27.
Riviere, Clive: Two papers on bronchiectasis: Recent advances in treatment and diagnosis. I. From the medical aspect. Lancet **211**, Nr 22, 1102 (1926).
Roberts, J. E. H.: Two papers on bronchiectasis. Recent advances in treatment and diagnosis. II. Bronchiectasis from the surgical aspect.
Rohrer: Der Strömungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluß der unregelmäßigen Verzweigung des Bronchialsystems. Pflügers Arch. **162**, 225 (1915).
Rokitansky: Handbuch d. path. Anat. **3**, 56 (1842). Wien.
Romberg: Die Krankheiten der Kreislauforgane. Ebsteins-Schwalbes Handbuch **1**.
Romme, R.: Le mouvement médical Bronchopneumonie foetale et bronchiectasies infantiles. Presse méd. **1908**, 427.
Roque, Germain: Dilatation des bronches. J. Méd. Lyon **4**, Nr 79, 217 (1923).
Rosenthal: Rev. méd. **23**, 357 (1903).
Rosenzweig, Hans: 15jähriges Mädchen mit hochgradigen Trommelschlegelfingern bei Empyem der linken Pleura. Demonstration i. d. pädiatr. Sekt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien. Sitzg. v. 27. 6. 1912.
Roubier, Ch. et Pétouraud: L'exploration lipiodo-radiologique des bronches intrapulmonaires dans les bronchitis chroniques. J. Méd. Lyon **6**, Nr 138, 549 (1925).
Ruediger, E.: Über ein durch Toxinresorption bedingtes Hauterythem bei Bronchiektasien. Arch. Kinderheilk. **55**, 101.
Rühle: Untersuchungen über die Höhlenbildung in tuberkulösen Lungen. Habilitationsschrift Breslau 1853.
Saidman, S.: Bronchiektasien und Lungentuberkulose bei Kindern. Pediatria **10**, Nr 3/4, 239 (1926) (russ.). — Zbl. Kinderheilk. Ref. **20**, 837 (1927).
Salvioli, W. E.: Die chronischen nicht tuberkulösen Erkrankungen von Bronchien und Lungen in der Kindheit. Clin. pediatr. **1925**, H. 8.
Sandoz: Über 2 Fälle von „fetaler Bronchiektasie". Beitr. path. Anat. **41** (1907).
Santy, P. et M. Guilleminet: La thoracoplastic extrapleurale dans la dilatation des bronches. Lyon chir. **21**, Nr 2, 161 (1924).
Sapieschko: Beitrag zur Lungenchirurgie im Zusammenhang mit der Diagnostik der pleuritischen Verwachsungen. Leptois' russkoj. Chir. (russ.) **1** (1899).
Sauerbruch: Zur Frage der Entstehung und chirurgischen Behandlung von Bronchiektasien. 51. Tagg. d. dtsch. Ges. f. Chir. Berlin, Sitzg. v. 20—23. 4. 1927.
— Chirurgie der Brustorgane **1** (1920). Berlin: Jul. Springer.
— Chirurgie der Lungen. Handbuch d. prakt. Chirurgie, **2**, 4. Aufl. (1913). Stuttgart: Ferd. Enke.
Saupe, E.: Das Thoraxröntgenbild im frühesten Kindesalter. München 1925.

Schaefer, Hans: Über Behandlung von Bronchialerkrankungen mit Schräglage. Klin. Wschr. **2**, Nr 6, 252 (1923).
Scheidemandel, E.: Nichttuberkulöse Lungenblutungen. Klin. Wschr. **1927**, Nr 12, 554.
Schelenz, Kurt: Zur röntgenologischen Darstellung der Bronchien mittels eines Jod-Kontrastmittels. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 870.
Schlack, H.: Bronchiektasien im Kindesalter, ihre Diagnose und Prognose. Tuberkulose **1927**, Nr 7, 181.
Schlapper: Die Therapie der Bronchiektasen mit besonderer Berücksichtigung der Autovaccine. Dtsch. Tbk.-Tagung Bad Elster. Sitzg. v. 10. 4. 1927.
Schlesinger: Krankheiten der Lunge, des Brust- und Mittelfells. Schwalbes Diagn. u. therap. Irrtümer. **1923**, H. 8. Leipzig,
Schlicht: Ein Fall von Mißbildung beider Lungen. Münch. med. Wschr. **1885**.
Schmidt, Ad.: Erfahrungen mit dem künstlichen Pneumothorax bei Tuberkulose, Bronchiektasien und Aspirationskrankheiten. Münch. med. Wschr. **1907**.
— Pneumothorax bei Bronchiektasien. Beitr. Klin. Tbk. **1908**.
— Bronchiektatische Kavernen. Berl. klin. Wschr. **1919**.
— Erscheinungen mit dem therapeutischen Pneumothorax bei Bronchiektasien.
Schmorl, G.: Über die Beziehungen anthrakochalikotischer bronchialer Lymphknoten zu Bronchialerkrankungen und über Bronchitis deformans. Münch. med. Wschr. **1925**, 757.
Schnippenkötter, W.: Zur Frage der operativen Zwerchfellähmung. Tierversuche, Überlegungen, klinische Erfahrungen. Beitr. Klin. Tbk. **65**, 56 (1927.
Schott, E.: Über Bronchiektasenbehandlung. Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 30, 1258.
Schottmüller: Ausspr. z. Brauers Vortrag.
Schröder, G.: Anderweitige Erkrankungen der Bronchien und Lungen in ihren Beziehungen zur Lungentuberkulose. Aus d. Handbuch d. Tbk. in 5 Bde. Herausgeg. v. L. Brauer, G. Schröder u. F. Blumenfeld. **4 II** (1922). Leipzig: Joh. Amb. Barth.
Schröter, A.: Beitrag zur Kontrastdarstellung des Bronchialsystems. Beitr. Klin. Tbk. **64**, 269 (1926).
Schuchardt: Hochgradige Atrophie (inveterierte Atelektase) der linken Lunge mit kompensatorischer Hyopertrophie der rechten. Virchows Arch. **101** (1885).
Schumacher: Die Unterbindung von Pulmonalarterienästen zur Erzeugung von Lungenschrumpfung. Chirurgen-Kongr. 1911. Zbl. Chir. **1911**, 1454.
— Beiträge zur Kenntnis einseitiger Lungenbefunde. Z. Tbk. **20**, 138 (1913).
Schwabe, Max: Über den Verlauf der Bronchiektasien bei Kindern. Inaug.-Diss. Erlangen 1926.
Segura, Gerardo: Intratracheale Lipiodolinjektionen als diagnostisches Hilfsmittel. Presse méd. Argent. **12**, Nr 1, 24 (1925). (Span.)
Serenin: Zur Frage der chirurgischen Behandlung der Bronchiektasien. Chirurgia (russ.) **1899**, 457.
Sergent, Emile M.: The diagnosis and treatment of bronchial dilatation. Internat. Clin. **2**, Ser. 36, 20 (1926). — Soc. méd. d. Hôp. 14. Mars 1924.
— et Cottenot: Note sur l'étude radiologique de l'arbre tracheobronchique au moyen des injections intratrachéale de lipiodol. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **39**, Nr 16, 693 (1923).
— — Quelques cas d'utilisation du lipiodol dans le radiodiagnostic des affections pulmonaires. Bull. Soc. Radiol. méd. France **11**, Nr 100, 178 (1923).
— — L'exploration radiologique de l'appareil respiratoire après injection intratrachéale de lipiodol. J. de Radiol. **7**, Nr 10, 141 (1923).
— — Nécessité des injections intratrachéales de lipiodol pour le diagnostic radiologique de la dilatation bronchique. Bull. Acad. Méd. **91**, Nr 4, 93 (1924).
— — Ce que la clinique peut demander aux injections intratrachéales de lipiodol dans le radiodiagnostic des affections de l'appareil respiratoire. Difficultés et erreurs d'interprétation. Presse méd. **33**, Nr 31, 500 (1925).
— Pierre Prévost et P. Cottenot: A propos d'un cas de dilatations bronchiques dévoloppées dans une sclérose pulmonaire avec symphyse pleurale, consécutive à une pleuro-pneumonie tuberculeuse. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **40**, Nr. 37, 1709 (1924).
Sharkey: Akute Bronchiektasie aus St. Thomas Hosp. Rep. **22**.
Sheffield, Neave: Fibrosis of right lung with heart completely on right side in a feminale child, aged 17 months. Proc. roy. Soc. London 6. Section for the study of dis. in childr. **1913**, 113.

Sicard et Forestier: Méthode générale d'exploration radiologique par l'huile iodée. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **38**, Nr 10, 463 (1922).
— — Méthode d'exploration radiologique par l'huile iodée. Bull. Soc. Radiol. méd. France **11**, Nr 99, 148 (1923).
— — Exploration radiologique par l'huile iodée. Presse méd. **1923**, Nr 44, 493.
— — L'exploration radiologique par l'huile iodée. Quatre années d'expérience. J. belge Radiol. **14**, H. 6, 439 (1925).
Siewert, A. K.: Über einen Fall von Bronchiektasie bei einem Patienten mit Situs viscerum inversus. Berl. klin Wschr. **1904**.
Simon und Redecker: Praktisches Lehrbuch der Kindertuberkulose. Leipzig 1926.
Singer, G.: Durstkuren bei chronischen Bronchialerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1912**, Nr 51, 2401.
— Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. **1913**, 380.
Singer und Graham: Roentgen-ray study of bronchiectasis. Amer. J. Roentgenol. **15**, Nr. 1, 54 (1926).
— Röntgenuntersuchung der Bronchiektasien. Fortschr. Röntgenstr. Ref. **34**, 816.
Singer, J. J.: Simple method of introducing iodized oil into the lungs. J. amer. med. Assoc. **87**, Nr 16, 1298 (1926).
Skoda: Zur Pathologie und Therapie der Lungengangrän. Wien. med. Presse **1867**.
Smith, Sidney: Congenital cystic disease of the lungs. Brit. med. J. **1925**, Nr 3361, 1005.
Sotiroff: De la dilatation des bronches chez les enfants. Tables Thèses Fac. Méd. Paris **1897**.
Soulignac: Zit. n. Lapin.
Sourander, Bertil: Ein besonderer Fall chronischer Pneumonie im Kindesalter. Finska Läksällsk. Holl. **63**, Nr 1/2, 45 (1921). (Finnisch.)
Staehelin, R.: Mchr-Staehelins Handbuch d. inn. Med. **2** (1914). Berlin: Jul. Springer.
— Aussprache zu Brauers Vortrag.
— Dtsch. med. Wschr. **1914**. Klin. Wschr. Ref. **1925**, Nr 13 (s. b. Bard).
— Die Darstellung von Bronchiektasien im Röntgenbild mit Hilfe von Lipiodolfüllung der Bronchien. Schweiz. med. Wschr. **56**, Nr 17, 389 (1926).
Steinert, R.: Betrachtungen über Bronchien und Kavernen an Metallausgüssen phthisischer Lungen. Beitr. klin. Tbk. **68**, H. 2/3, 199 (1928).
Steinmeyer und Kathe: Kasuistische Beiträge zur Frage der Bronchiektasien. Beitr. Klin. Tbk. **64**, H. 2, 275 (1926).
Stepp: Eiterungen der Nebenhöhlen der Nase als Ursache von Erkrankungen der tieferen Luftwege. Dtsch. med. Wschr. **1921**, Nr 44.
Stewart, Chester A. and O. B. Sheets: The vital capacity of the lungs of children. A preliminary report. Amer. J. Dis. Childr. **24**, Nr 1, 83 (1922).
Sticker, G.: Erkältungskrankheiten und Kälteschäden. Berlin 1916.
Stoerk: Über angeborene blasige Mißbildung der Lunge. Spez. Path. u. Ther. Wien **1895**.
— Wien klin. Wschr. **10**, Nr 2 (1897).
Stokes: Diseases of the lung. and windpipe. Dublin 1837.
Stuertz: Künstliche Zwerchfellähmung bei schweren einseitigen Lungenerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1911**, Nr 48; **1912**, Nr 19.
Suchanek, E.: Experimentelles zur bronchoskopischen Behandlung chronischer Lungeneiterungen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **40**, H. 4, 439 (1927).
— Zur Technik der Bronchographie. Wien. klin. Wschr. **39**, Nr 33, 942 (1926).
Svejcar: Diagnostik der Bronchiektasien mittels Lipiodol. Čas. lék. česk. **64**, Nr 15, 568 (1925) (Tschech.).
Szydlowski, Henryk: Über Trommelschlegelfinger. Inaug.-Diss. Göttingen 1914 Literatur.
Tagliabue, Enrico: L'imagine radiolcgica dell'apparechio respiratorio con iniezioni intratracheali di lipiodol. Boll. Soc. med.-chir. Pavia **36**, H. 6, 575 (1925).
Tallermann: Fibrose in den unteren Lungenabschnitten bei Kindern. Arch. of Pediatr. **13** (1925).
Tedesko, Fritz: Akute Bronchiektasie bei postmorbillöser tuberkulöser Peribronchitis. Zbl. Path. **16**, Nr 4, 771 (1905)
Teleky: Wien. klin. Wschr. **1897**.

Thiroloix et Debré: Pathogénie de la dilatation des bronches, deformations kystiques. Gaz. Hôp. Paris **80**, 483 (1907).
Thomsen: Über Spätfolgen der Phrenicusausschaltung und deren Berechtigung als selbständige Operation bei Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **68**, H. 1, 134 (1928).
Thursfield, H. and Paterson, D.: Proc. roy. Soc. Med. **20 I** (1926) (Sect. Dis. of Child.).
Tillmann, J.: Über die Pneumothoraxbehandlung der „chronischen Bronchiektasien". Acta med. scand. (Stockh.) **59**, 515 (1923).
Titoff: Über Bronchiektasien. Wratschnebnia Sapisski **1898**, Nr 14, 15. (Russisch.)
Trémolières, F. et Joulia: Diagnostic radiologique de la bronchiectasie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **39**, Nr 19, 769 (1923).
Treupel: Operative Behandlung gewisser Lungenerkrankungen. Münch. med. Wschr. **1902**, Nr 40.
Trojanowsky, C. W.: Klinische Beiträge zur Lehre von den Bronchiektasien. Inaug.-Diss. Dorpat 1864.
Tschernoff: Über Fremdkörper in den Luftwegen bei Kindern. Dietskaja Med. **1899**, Nr 2.
Tschernow: Über akute und chronische Bronchiektasien bei Kindern. Jb. Kinderheilk. **69**, 64 (1909).
Tucker, Gabriel: Technic of bronchoscopic introduction of bismuth subcarbonate and iodized oil, 40 per cent for pneumonographie. Arch. Surg. **14 II**, Nr 1, 175 (1927).
Tuffier: Etat actuel de la chirurgie intrathoracique. Arch. gén. de méd. **92**, Nr 16 (1913).
— Bronchiectasie régionale avec fièvre hêtique. Bull. Soc. chir. Paris **1909**.
Turban: Über Heilung fortgeschrittener Tuberkulose und posttuberkulöser Bronchiektasien. Z. Tbk. **26**, H. 1.
Unverricht: Über die Behandlung von Bronchiektasien mit künstlichem Pneumothorax. Z. physik. u. diät. Ther. **23**, H. 10.
— Über Behandlung von Bronchiektasien mit künstlichem Pneumothorax. Berl. klin. Wschr. **1919**, 516.
Valagussa: Drei Fälle von Bronchiektasie bei Kindern, klinische Symptome und Sektionsbefund. (Kinderklinik zu Rom.) Zit nach Peiser.
Valisneri: Zit. nach Frühwald.
Vasoin: Intorno all' origine delle bronchiektasie multiple. Riv. Clin. pediatr. **10**, 509 (1912).
Vicars: Case of fetid bronchorrhoea treated by prolonged oxygen inhalation. Brit. med. J. **1902** März.
Vinson, Porter P. and Willis S. Lemon: Limitations in the use of lipiodol in the diagnosis of diseases of the lungs. Med. Clin. N. Amer. **10**, Nr 63, 553 (1926).
Virchow: Verhandl. d. phys.-med. Ges. Würzburg. Sitzg. v. 4. 1. 1851. **2** (1852) Erlangen.
Vogelius, Fr.: Durstkur bei Bronchiektasie. Hosp.tid. (dän.) **64**, Nr 12, 177 (1921).
Vogt, Hans: Chronische Bronchiolektasie. Jb. Kinderheilk. **74**, 627 (1911). — Fortschr. dtsch. Klin. **2**, 488.
— Zur Bakteriologie der Respirationserkrankungen im Kindesalter **73**, 142.
— Über künstlichen Pneumothorax bei Kindern. Vortrag a. d. 1. Kongr. d. Assoc. Intern. de Pédiatr., Paris 7.—10. 10. 1912.
Vollhard: Über den künstlichen Pneumothorax bei Lungentuberkulose und Bronchiektasie. Münch. med. Wschr. **59**, 1745 (1912).
Wagner: Inaug.-Diss. Erlangen 1915.
Waldenburg: Ein Fall von chronischem Croup der Bronchien. Berl. klin. Wschr. **1869**, Nr 20, 208.
Walthard: Über antibakterielle Schutzwirkung des Mucins. Zbl. Bakter. **17**, 311 (1895).
Walther: Röntgenologische Untersuchungen über die Wirkung der Phrenicotomie. Bruns' Beitr. **90**, H. 2 (1914).
Wanner: Über Hemmungsmißbildungen der Lungen. Inaug.-Diss. München 1903.
Wätjen, J.: Zur Pathologie der trachealen Schleimdrüsen. Beitr. path. Anat. **68**, 58 (1921).
Webb, Gerald B. and G. Burton Gilbert: Bronchiectasis and bronchitis associated with accessory sinus disease. J. amer. med. Assoc. **76**, Nr 11, 714 (1921).
Wegelin: Über Bronchiolitis cblit. nach Fremdkörperaspiration. Beitr. path. Anat. **43**.
Weil: Fälle von Tracheo- und Bronchostenose. Dtsch. Arch. klin. Med. **1874**.
Weill et Gardère: Tuberculose et dilatation bronchique. Lyon méd. **118**, 1221 (1912).
Weinberger, R.: Über einen Fall von Bronchiektasien, Behandlung mit Schräglagerung. Wien. klin. Wschr. **37**, Nr 41, 1067 (1924).

Whipman: Rep. Soc. Study Dis. Childr. London 8, 244 (1908).
Whittemore, Wyman: The treatment of chronic bronchiectasis. Boston med. J. **196**, Nr 5, 182 (1927).
Wierig, Alfons: Die Technik der Bronchographie. Fortschr. Röntgenstr. **35**, H. 4, 787 (1927).
Wiese, O.: Erfahrungen mit der künstlichen Zwerchfellähmung bei der Lungentuberkulose der Kinder. Dtsch. Tbk.-Ges. Beitr. Klin. Tbk. **65**, 255 (1927).
— Die Bronchiektasien im Kindesalter. Die Tuberkulose und ihre Grenzgebiete in Einzeldarstellungen **2** (1927). Berlin.
— Röntgenbefunde nicht tuberkulöser intrapulmonaler Höhlenbildungen. Tbk.-Kongr. Salzbrunn 1927.
Williams, C. J. B.: Lectures on the physiology and diseases of the chest. 4. ed. London **1840**. Deutsch von Behrend, Leipzig 1841.
Willigk: Sektionsergebnisse aus der Prager path.-anat. Anstalt vom 1. 2. 1850 bis letzten 3. 1855. Prag. Vierteljahrsschr. **10 II**, 15; **11 IV**, 18; **13 II**, 34.
Wilms: Lungenkollaps bei Phthise durch Resektion kleiner Rippenstücke. Chirurgenkongr. 1912.
Winslow: Zit. nach Frühwald.
Winternitz, H.: Über die Wirkungsweise und die klinischen Erfahrungen mit Jodipin als Therapeuticum und als Röntgenkontrastmittel. Merks Jb. **1926**.
Wollmann: Ein Fall von Agenesie der linken Lunge mit Bronchiektasien. Inaug.-Diss. (Freiburg) 1891. Dresden.
Wollstein, M.: J. of exper. Med. **1906**, Nr 6, 8.
Wydler: Radikale Operation der Bronchiektasien. Grenzgeb. **1915**.
Yllpoe, A.: Über das Vorkommen von größeren bronchiektatischen Kavernen bei Kindern. Z. Kinderheilk. **38**, 128 (1924).
Zaaijar (Leiden): Bronchiektasenbehandlung. 51. Tagg. d. dtsch. Ges. f. Chir. Berlin, Sitzg. v. 20.—23. 4. 1927.
Zakutus, Lusitanus: Fall von Ludovicus Nonnus. (L I. Prax. med. adm. Obs. 100).
Zerl: Sopra due cavità bronchiectatische operate con esite felice. Malpighi **1903**, Nr 15. — Zbl. Kinderheilk. Ref. **1904**, 1007.
Zillesen (F. v. Müller): Über Erkältung als Krankheitsursache. Inaug.-Diss. Marburg 1899.
Zink: Beitr. Klin. Tbk. **28**, Nr 2 (1913).
Zinn: Ther. Gegenw. **55**, H. 8 (1914).
Zschocke und Siegmund: Über Influenzacroup des Kindes. Jb. Kinderheilk. **100**, H. 1/2, 15 (1922).

Geschichtliches.

Vor nunmehr genau 120 Jahren ist der erste Fall von Bronchiektasien von Cayol beobachtet und 11 Jahre später von Laënnec in seiner Abhandlung über die mittelbare Auscultation beschrieben worden. Es handelte sich um einen $3^1/_2$ jährigen Knaben, Henry Alexandre Lajoy. Wie in der Exposition eines guten Dramas finden wir schon hier beim Beginn der Bronchiektasengeschichte die wesentlichen Züge dieser Krankheit angedeutet, die bisher die Aufmerksamkeit der Anatomen ebensowenig als die der praktischen Ärzte beschäftigt zu haben schien. Die Ursache davon sei ohne Zweifel, daß diese Erweiterung selten im ganzen Laufe der Bronchien stattfinde und man sie deshalb, wenn man nicht alle Verteilungen der Luftröhre von ihrem Eintritt in die Lungen an verfolge, leicht übersähe und für einen nur etwas großen Bronchialast halte. In knapper Zusammenfassung beschreibt dann Laënnec die Hauptmerkmale der Bronchiektasien. Sie verdanken ihren Ursprung stets einem chronischen Katarrh oder jeder anderen Krankheit, die fähig sei, lange

heftige und ziemlich oft wiederkehrende Hustenanfälle zu erzeugen. Die manchmal bis zu Gänsekieldicke erweiterten Bronchien gingen an ihren Enden in Säckchen von Haferkorn- (Caverniculae!), Kirschkern- oder Haselnußgröße über. Ihre Wandungen seien oft verdickt. Bisweilen nur auf ein bis zwei Bronchialäste beschränkt und dann nur geringe Beschwerden in Form von seltenem Husten mit wenig schleimigem Auswurf hervorrufend, könnten die Erweiterungen jedoch auch alle Bronchien eines ganzen Lappens oder der ganzen Lunge befallen. In diesen Fällen seien die kleineren Äste stets mehr erweitert als die, von denen sie abzweigen, es entstehe ein lebenslänglich dauernder Katarrh, der bei zunehmender Dyspnoe, Erschöpfung, übermäßigen eitrigen Sputummengen das Leben abkürzen könne. Nach kurzer Schilderung der Auscultationsphänomene stellt Laënnec dann in zwei extremen Typen das Krankheitsbild dar: „Akute Erweiterung der Bronchien infolge von Keuchhusten" bei einem $3^1/_2$ jährigen Kinde und „chronische Erweiterung der Bronchien" bei einer 72 jährigen Patientin, die seit ihrem 16. Lebensjahr an einer als Lungenphthise gedeuteten, von zahlreichen Hämoptysen begleiteten Brustkrankheit litt und schließlich „vielmehr an Wassersucht als an Phthisis zu sterben schien".

Wenige Jahre nach Laënnec veröffentlichte Andral einige Beobachtungen von Bronchiektasie. Dann folgten 1835 die Untersuchungen von Reynaud über die Obliteration der Bronchien, die er sehr häufig mit Erweiterungen sowohl oberhalb wie unterhalb der Stenosen antraf. Er wurde dadurch veranlaßt, den Obliterationen eine ursächliche Rolle in der Entstehung der Bronchiektasie zuzuschreiben, indem durch sie die Atmungsfläche verkleinert, der Atmungsmechanismus gestört und kompensatorische Dilatationen bewirkt würden.

Diesen französischen Arbeiten schließen sich mit Ende der dreißiger Jahre englische Arbeiten an, die ebenfalls vom Sektionstisch aus die Theorien von der Genese der Bronchiektasie um neue Gesichtspunkte bereichern — so Stokes, der die Bedeutung der gestörten Elastizität, Contractilität und Flimmerbewegung infolge der Entzündung der Bronchien hervorhob, und Corrigan, der zuerst die Ektasien als sekundäre, von pathologischen Veränderungen des Lungengewebes herrührende Erscheinungen ansah. Bei Verödung des Lungengewebes erweiterten sich die Bronchien, durch die inspiratorischen Thoraxbewegungen darin noch begünstigt, kompensatorisch und füllten den sonst durch narbenähnliche Schrumpfung des chronisch entzündeten Bindegewebes leer werdenden Raum aus.

1843 werden dann die Veränderungen des Lumens der Bronchien in dem Handbuch der Kinderkrankheiten von Rilliet und Barthez bei Besprechung der Bronchitis mehr berücksichtigt. Meist, aber nicht immer, geselle sich zu den Fällen intensiver allgemeiner oder auch partieller purulenter Bronchitis die Erweiterung hinzu, entweder im Verlauf oder an den Enden der Bronchien. Für die Mindestdauer bis zur Entstehung der Bronchiektasie rechnen Rilliet und Barthez 21 Krankheitstage. Wenn die Krankheit chronisch werde, so biete sie vielgestaltige Bilder, doch haben die Verfasser niemals bei Kindern die Entstehung großer, Kavernen vortäuschender Höhlen beobachten können. Sie fanden die Erweiterung öfter rechts als links, meist auf einen Lappen beschränkt. Klinisch erschien ihnen charakteristisch intermittierendes Bronchialatmen und Bronchophonie ohne wesentliche Schallverkürzung. In seltenen

Fällen sei die Krankheit von Erstickungsanfällen begleitet, bei denen Eiter in großen Mengen ausgeworfen werde. Bei Erörterung der Komplikationen der Pertussis erwähnen die Verfasser kurz, daß sie in Fällen intensiver Bronchitis autoptisch meist eine kontinuierliche Erweiterung der kleinen Bronchien fanden, klinisch zeigten sich heftigste, eine Lungenphthise vortäuschende Allgemeinerscheinungen. Das gleiche beobachteten sie bei intensiver Masernbronchitis, jedoch niemals vor dem 10. Krankheitstage. Sie halten als erste die Bronchiektasie für eine durchaus häufige Erkrankung.

1850 trägt Rapp in Würzburg über die seines Erachtens allzu sehr vernachlässigten Bronchiektasien vor, die er in 24 Fällen klinisch und anatomisch zumeist in ihren Endstadien verfolgte. 1856 erschien die erste Monographie der Bronchiektasien von Barth, die, gestützt auf ein Material von 62 Fällen, von denen 43 zur Autopsie gelangten, die pathogenetischen wie anatomischen Erörterungen mit Symptomatologie und klinischer Diagnosestellung verbindet.

Die Reihe der pathologisch-anatomischen Arbeiten erfährt dann zunächst einen Abschluß mit der großen Zusammenstellung Biermers, die 1860 erscheint. Als Möglichkeiten, die zu Bronchiektasien führen können, gibt er an:

A. Mechanische Ursachen:

1. Stagnierendes Sekret
2. Gesteigerter Luftdruck } endobronchial.
3. Übermäßige Ausdehnung bei inspiratorischer Thoraxausdehnung.
4. Extrabronchialer Zug durch schrumpfendes Lungenparenchym.

B. Nutritive Strukturveränderung:

1. Veränderung der Bronchialwand durch Zerstörung oder Obliteration.
2. Veränderung des Alveolarparenchyms. Zerrung der Bronchien.
3. Pleuraadhäsionen.

Obwohl er keine Bronchiektasie ohne Hypersekretion kennt, räumt er der Stagnation des Sekrets doch keine wesentliche ätiologische Bedeutung ein. Die Expektoration sei ja auch meist gar nicht gestört — außer bei Stenosen (v. Gumoens), bei Benommenen (akute Bronchiektasie bei Typhus) und bei Lähmungen. Immerhin werde die Stauung begünstigt durch die herabgesetzte Empfindlichkeit. Im Gegensatz zu Pertussiskranken sähe man, „daß Bronchiektatiker von Zeit zu Zeit eine Überfüllung der Luftwege mit ekelhaft stinkendem Sekret ertragen, ohne dadurch besonders zum Husten angeregt zu werden".

Zum zweiten Punkt der endobronchialen Druckerhöhung meint er, daß beim Husten mit krampfhaftem Schluß der Glottis der Druck hoch ansteigen könne — was aber bei kräftigen Konstitutionen ausgehalten werde. Es müsse also eine besondere Disposition hinzutreten; als solche führt er an:

1. Individuelle Schwäche bei schwächlichen Kindern und marastischen Greisen oder Mißverhältnis von Konstitution und allzu heftigem Husten wie bei Pertussis.

2. Gebrochene Resistenz der Bronchialwand — der Gegendruck gegen das Pressen muß sich an den geschwächten unelastischen Stellen geltend machen.

3. Stenosen (durch Narben oder Tumoren, Fremdkörper).

Wesentlich ist ihm die Verminderung der elastischen Bronchialkräfte, die durch die Bronchialkatarrhe bewirkt werde, sowie die Veränderung des Lungenparenchyms, da er in 12 von 54 Fällen frische, in 24 ältere pneumonische

Veränderungen fand. Eine Beteiligung der Pleura, die er in 90% seiner Fälle feststellen konnte, möchte er nicht entscheidend als primär hinstellen.

Ein neuer Abschnitt in der Geschichte der Bronchiektasie beginnt 1885, als Heller seine Arbeit über die „Schicksale atelektatischer Lungenabschnitte" veröffentlichte. Es sollen nach seiner Anschauung sich dadurch Bronchiektasien entwickeln, daß Lungenabschnitte nach der Geburt nicht zur Entfaltung kommen und in ihrem alveolären Anteil veröden, in ihrem bronchialen dagegen hypertrophisch werden. Noch bis ins hohe Alter blieben die betroffenen Bezirke pigmentlos als Ausdruck dessen, daß sie von jeher vom respiratorischen Stoffwechsel ausgeschlossen gewesen seien. Aber auch gerade diese Pigmentlosigkeit hatte 1880 Grawitz neben Mißbildungen anderer Art und Fehlen geschrumpften Bindegewebes als wesentliches Kennzeichen der angeborenen Bronchiektasie hingestellt, bei denen infolge unvollkommener Ausbildung der Alveolen sich die Bronchien zu unregelmäßig ausgesackten Gebilden mit reichlichen Knorpelmassen und Schleimdrüsen entwickeln. Und obwohl die erste Gruppe postnatal, die zweite fetal bedingt ist, hat man sie beide als sog. angeborene atelektatische Bronchiektasien zusammengefaßt und den erworbenen gegenübergestellt. Mit einer Fülle kasuistischer Mitteilungen wurde in den nächsten Jahrzehnten das Untersuchungsmaterial zwar durchaus bereichert, aber allerdings auch durch die etwas unzureichende Einteilungsart eine gewisse Verwirrung erzeugt. Es finden sich Beispiele aus allen Ländern, begonnen mit den ältesten Fällen von Fontanus und Bartholinus im 17. Jahrhundert über Rokitansky, Ponfick, Ratjen, Meyer, Virchow, Keßler, Fraentzel, Grawitz, Frühwald, zu denen von Appel, Arnheim, Buchmann, Burghard, Coats, Couvelaire, Döblin und Biernath, Edens, Garnier, Hondo, Hueter, Hückel, Jansen, de Kervily, Köstlin, Landé, de Lange, Milani, Miller, Neisser, Peiser, Recklinghausen, Reinhold, Rhibadeau, Chabrun et Wolf, Romme, Ravenna, Sandoz, Schlicht, Siewert, Staehelin, Wanner, Wollmann u. a. m.

Nach der Jahrhundertwende rückt die Klinik der Bronchiektasie immer mehr in den Vordergrund. Besonders ist man bemüht, die therapeutischen Möglichkeiten auszubauen und zu verbessern. Dabei beschäftigen zumeist die beiden Krankheitspole: die beginnenden und die zum schwersten Krankheitsbild ausgebildeten Bronchiektasien; die letzteren, weil bei ihnen auch ernste chirurgische Eingriffe gerechtfertigt erscheinen — diese Reihe wird bezeichnet durch die Namen Brauer, Friedrich, Garré, Körte, Quinke, Sauerbruch und viele andere. Und während man die mittleren Krankheitsstadien mehr oder minder resigniert den internen Behandlungsmethoden überläßt, bemühen sich insbesondere Pädiater, die Frühfälle zu erkennen und das Leiden in seinem Beginn anzupacken. Nicht genug können dabei die Namen von Hutinel und Vogt hervorgehoben werden. Hutinel eifert seit 1905 gegen die Ansicht, daß die Bronchiektasien bei Kindern selten seien, und beschreibt wiederholt das Leiden in seinen Anfangsstadien und wechselnden Verlaufsarten. Vogt weist seinerseits auf die Häufigkeit der allzuoft übersehenen Krankheit und insbesondere mit Nachdruck auf die Bedeutung der Bronchopneumonie, sowie auf den häufigen Sitz der Bronchiektasie im linken Unterlappen in mehreren ausgezeichneten klinischen Arbeiten hin. Tschernow, Lapin geben vorzügliche Zusammenstellungen meist schwerer Fälle des Kindesalters.

Es folgen weitere Veröffentlichungen von Piltz und Bossert, der die Bedeutung des Influenzabacillus bei der Entstehung schwerer Bronchiektasien hervorhebt, so daß der von Brauer 1925 erhobene Vorwurf, die pädiatrische Literatur habe dies Leiden vernachlässigt, nicht ganz gerechtfertigt erscheint.

Der nächste und letzte Schritt, der die klinische Erkenntnis der Bronchiektasien entscheidend förderte, geschah 1921, als zuerst Sicard und Forestier zeigten, daß die röntgenologische Darstellung der Bronchien mit Hilfe von Kontrastmitteln möglich und ungefährlich durchführbar sei. Wohl gab es schon vorher tastende Versuche in dieser Richtung, doch hat sich die Methode von Sicard und Forestier zuerst als fruchtbar erwiesen. Ihnen folgten zahlreiche Autoren mit zahlreichen Abwandlungen der Methodik, doch immer mit dem gleichen Prinzip: Kontrastmitteleingießung in die Bronchien. Zunächst in Frankreich, dann in Deutschland, England, Amerika, Italien und Rußland hat die Methode Boden gewonnen. Sie ermöglicht uns eine exakte Diagnosenstellung, was Art und Ausdehnung der Krankheit angeht, sie ermöglicht uns, was bisher nur vermutungsweise gelang, die Frühfälle eindeutig zu erkennen und damit — was Anfang und Ende all unseres Sinnens und Handelns bleibt — durch rechtzeitiges Eingreifen zu heilen.

Häufigkeit.

Über die Häufigkeit der Bronchiektasien gehen die Meinungen auseinander. Während Tschernow die Krankheit für selten hält, da er in 25 Jahren nur 12—15 Fälle beobachtete, während an der Erlanger Klinik in 14 Jahren nur 25 Fälle verzeichnet wurden, sah von Criegern, ohne zunächst in besonderer Weise sein Augenmerk darauf gerichtet zu haben, in 6 Jahren 55 Fälle, Bittorf in einem Jahr 8, Reinsberg in 4 Jahren 95, Klare unter Einbeziehung der leichteren fraglichen in 5 Jahren 85, Vogt in $1^1/_2$ Jahren 25; er hält die Bronchiektasie im späteren Kindesalter für fast so häufig wie die Tuberkulose. Schon Rilliet und Barthez hielten die Bronchiektasie bei Kindern durchaus für häufig, eine Annahme, die auch später Hutinel lebhaft vertrat und die auf deutscher Seite von Vogt, Schlack, Lederer, Brauer, Wiese durchaus bestätigt wird. Besonders Brauer wies noch in letzter Zeit mit Nachdruck darauf hin, daß die Bronchiektasien häufig eine Kindererkrankung seien, die in jenem Lebensalter zu wenig beachtet würden und sich allmählich zu gröberen Erscheinungen ausgestalteten. Gemessen am Sektionsmaterial fand Willigk in Prag Bronchiektasien in 6% aller Sektionen, Biermer in Würzburg in 4%, Lebert in Breslau in $^1/_6$%, Frank in Hamburg in 1,5% — also recht auseinandergehende Angaben, was zum Teil in der Bewertung dessen, was schon als Bronchiektasie gebucht wird, seinen Ursprung haben kann, zum Teil darin, wie weit der betreffende pathologische Anatom sein Augenmerk auf die Erweiterungen richtet, deren leichtere Stadien sonst sehr leicht übersehen werden können. So betont Frank ausdrücklich, daß sie auch die geringen Grade von Bronchiektasien berücksichtigt hätten, denen vielleicht häufig eine klinische Bedeutung nicht zukomme, von denen aber die Übergänge zu den fortgeschrittenen Formen fließend, ohne scharfe Grenzen seien.

Sicherlich sind die Bedingungen auch örtlich verschieden. So sah Biermer in Würzburg die Bronchiektasie in 4%, dagegen in Bonn nur in 2% seiner Sektionen.

Die einzige genauere Zahlenangabe klinisch beobachteter Bronchiektasien gibt Lederer mit 0,5%, bezogen auf die Klinikaufnahmen, mit 1¾%, bezogen auf die ambulanten Fälle.

Bei uns betrugen die Bronchiektasien

im Jahre	1924	2,8%
	1925	1,8%
	1926	3,4%
	1927	4,9%

also eine deutliche Zunahme, die sicherlich zum Teil auf die schärfere Diagnostik, zum Teil auch wohl auf das zunehmend schwerere Material unserer Klinik und insbesondere des Therapeuticums, der Tuberkulose-Filterstation für die Kinder Thüringens, zurückzuführen ist. Auch Wiese beobachtete eine Zunahme in der Häufigkeit der Bronchiektasie-Erkrankungen und denkt ebenso an die verbesserte Diagnostik wie an die Möglichkeit einer Häufung durch die Grippeepidemie von 1918. Die Folgen dieser schwersten Grippe sollten allerdings in unserer Statistik von 1924 schon erkennbar sein. Es müßte die Zunahme also eher auf die Rückschläge von 1920 und 1922 bezogen werden, eine Ansicht, die auch Scheidemandel vertritt, dem gleichfalls eine Häufung der Bronchiektasien in den letzten Jahren auffiel. Nicht im Einklang damit steht jedoch die statistische Zusammenstellung Franks, die in den Kriegsjahren ein scheinbares Ansteigen der Bronchiektasien in den Sektionsbefunden Hamburgs ergibt, bezogen aber auf die Gesamtheit aller Sektionen ein Schwanken von 1 bis 2% ohne irgend erkennbare Gesetzmäßigkeit zeigt. Immerhin haben diese Zahlen bei der Gesamtsumme von 34000 ein gewisses Gewicht und erscheinen weniger persönlichen Zufällen unterworfen als die anderen Statistiken. Dies spräche wieder mehr dafür, daß die bessere klinische Diagnostik die wesentliche Ursache für die Zunahme der klinisch beobachteten Bronchiektasie ist.

Alter.

Obwohl die Bronchiektasien eine Krankheit sind, die kein Alter völlig verschont, so sahen sie zahlreiche Beobachter wie Barth, Lebert, Willigk bei Greisen und Kindern am meisten, was bereits Biermer mit einer besonderen Disposition zu erklären suchte, bei Greisen bedingt durch Marasmus, bei Kindern durch die Zartheit des Luftröhrensystems. Gerhard meint, daß die Bronchien der Kinder mit größerer Leichtigkeit ihr Kaliber sowohl im Sinne der Erweiterung, als auch in dem der Verengerung änderten. Diese erhöhte Disposition geht sehr deutlich aus der Statistik von Frank hervor, die er auf Veranlassung von Brauer zusammengestellt hat und die eine wesentliche Stütze der von Brauer verfochtenen Anschauung ist, daß die Bronchiektasien bereits im Kindesalter ihren Ursprung nehmen. Es entfielen auf das

1.	Dezennium	188	Bronchiektasien
2.	,,	16	,,
3.	,,	37	,,
4.	,,	39	,,
5.—8.	,,	je 54, 51, 56, 60	Bronchiektasien.

Daß aber an diesem steilen Kindergipfel nicht nur die erhöhte Disposition schuld ist, sondern ebenso die Infektion, wird aus den späteren Ausführungen

über die Bedeutung der Masern und Pertussis für die Entstehung der Bronchiektasie erhellen. Nur Trojanowsky fand die Bronchiektasie am häufigsten im mittleren Lebensalter, ohne diese Diskrepanz näher zu begründen. Hutinel und Nobécourt betonen die Häufigkeit der Erkrankung gerade im Spielalter vom 2.—5. Lebensalter, während Wieses Zahlen bei den Kindern im Beginn des Pubertätsalters ansteigen. Den möglichen Einwand, daß diese Differenz dadurch hervorgerufen sei, daß sich Wieses Zusammenstellung auf Heilstättenkinder beziehe, können wir mit unseren Daten nur verstärken. Auch wir fanden zwar durchaus ein Vorherrschen älterer Kinder, aber auch unsere Beobachtungen erstrecken sich überwiegend auf ältere Kinder. Denn unser Material setzt sich zusammen aus den Fällen der Kinderklinik und des Therapeuticums. Das Therapeuticum erfüllt zwei Aufgaben: Es ist ein Tuberkulosekrankenhaus und eine Beobachtungsstation, in der sämtliche Kinder Thüringens, die für eine Heilstättenkur in Frage kommen, vorbeobachtet und gesiebt werden. Dadurch wird es zum Sammelplatz der echten wie der Pseudotuberkulosen Thüringens. Die geeigneten älteren — d. h. 3—15jährigen Kinder — gelangen in die Heilstätte. Die jüngeren bis zu 3 Jahren werden von vornherein zu uns zur Beobachtung und Behandlung geschickt. Doch ist zu sagen, daß wir Säuglinge und Kleinkinder nicht in so hohem Maße zugewiesen erhalten wie größere Kinder, zum Teil weil sie von der Fürsorge noch weniger erfaßt werden, zum Teil weil sie die Eltern sehr viel schwerer hergeben. So glauben wir, daß auch unser Material in seiner Altersverteilung der Gesamtlage nicht völlig entspricht, daß die Zahlen gerade der ersten 3 Lebensjahre de facto höher sein werden, wie auch Schlack einen Gipfel vom 1.—3. und dann vom 9.—14. Jahr annimmt. Sie gestaltet sich folgendermaßen:

Jahre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	5	3	2	1	2	2	4	8	3	6	6	10	6	3	5
	20%						80%								

Es entfallen also auf das Säuglings- und Spielalter nur 20% (von diesen übrigens wiederum $^2/_3$ auf die ersten drei Lebensjahre), während die große Mehrheit von 80% Kindern das Schulalter betrifft. Auffälligerweise zeigen die bronchiektasenähnlichen Erkrankungsfälle, bei denen wir uns nur durch die Jodipinfüllung von unserer Fehldiagnose überzeugen konnten, eine genau den echten Bronchiektasien entsprechende Altersverteilung, was unsere Annahme unterstützen würde, daß es sich auch bei diesen oft um ganz beginnende Fälle oder gleichsam um Vorstufen gehandelt habe. Besteht doch sicherlich der lokale Katarrh oft schon sehr lange Zeit vor der im Bilde nachweisbaren Ektasie. Wieses Vermutung, daß auffällig oft gerade die jüngsten Kinder oder wenigstens die zu den jüngsten gehörigen in kinderreichen Familien an Bronchiektasie leiden, können wir nicht bestätigen. Wir fanden fast genau in der einen Hälfte der Fälle die Bronchiektasie-Kinder zu der Gruppe der jüngeren Geschwister und in der anderen zu der der älteren Geschwister gehörig; dabei waren nahezu ebensooft jüngste wie älteste Kinder betroffen.

Geschlecht.

Während Biermer und Willigk in ihrem Sektionsmaterial die Bronchiektasien nahezu ebensooft bei Männern wie bei Frauen fanden, stellen andere, von der Klinik ausgehende Beobachter in auffälliger Übereinstimmung ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes bei den erwachsenen Bronchiektatikern fest.

Trojanowsky .	51 ♂	26 ♀
Bamberger . .	14 „	4 „
Thissen	32 „	10 „
Bittorf	9 „	7 „
v. Criegern . .	40 „	14 „
Frank	280 „	221 „
Summe	426 ♂	282 ♀

Das Vorherrschen des männlichen Geschlechtes wird mit den Berufsschädigungen des Mannes in Zusammenhang gebracht. Diese Tatsache wird um so wahrscheinlicher, als im Kindesalter die Verteilung auf die Geschlechter gerade umgekehrt ist, wie die Kinderstatistiken zeigen, wobei in unseren Zahlen auch die Frühformen einbegriffen sind.

Wiese	40 ♂	74 ♀
Findlay	10 „	13 „
Klare	37 „	48 „
Schwabe . . .	8 „	18 „
Wir	41 „	49 „
Summe	136 ♂	202 ♀

Also ein deutliches Überwiegen der Mädchen, und zwar bei uns ganz genau in dem gleichen Verhältnis, in dem die Gesamtzahlen der Knaben- und Mädchenaufnahmen in die Klinik stehen — in beiden Fällen 0,83:1,0. Es entspräche also der größere Anteil der Mädchen an Bronchiektasie-Erkrankungen ihrer auch sonst größeren — sei es absoluten, sei es relativen — Morbidität. Dieser Unterschied gleicht sich mit den Jahren nicht nur aus, sondern das Verhältnis wird durch die Berufsschäden des Mannes geradezu umgekehrt.

Familiäre Belastung und soziale Einflüsse.

Eine unmittelbare Erblichkeit der Bronchiektasie wird kaum angenommen. Wohl sind einzelne Fälle von sog. angeborenen Bronchiektasien bekannt, bei denen Vater und Sohn (Neisser, Posselt) oder zwei Zwillingsschwestern (Sandoz) an der gleichen Erkrankung, groben Bildungsfehlern der Lunge, litten. Schon fraglicher in ihrer Verwertbarkeit sind die Fälle von Grawitz und Neisser, bei denen Kinder mit Lungencysten von asthmaleidenden Eltern stammten. Doch beide Male handelt es sich um Mißbildungen, die mit den erworbenen Bronchiektasien letzten Endes nichts zu tun haben. Bei diesen aber kann von einer Heredität oder Familiarität im eigentlichen Sinne kaum gesprochen werden. Familiär ist nur eine gewisse Organminderwertigkeit, die als débilité bronchique (Florand) oder als idiopathische Form der Bronchiektasie (Bard) bei den Franzosen eine größere Rolle spielt. Bard vergleicht diese idiopathische Form mit den idiopathischen Erweiterungen anderer Höhlen- und Tubenorgane. Die Erweiterungen können sich auf den Bronchialapparat

erstrecken oder auf das Alveolargebiet. Es besteht eine angeborene Gewebsschwäche, die im Laufe des Lebens zu der Entwicklung der Krankheit führt, ohne daß das Auftreten anomaler Druckverhältnisse notwendig ist. Diese Entwicklung schreitet langsam fort und bleibt lange unbemerkt und hört erst auf latent zu sein, wenn stärkerer Husten auftritt, dessen Wiederholung dann zu sekundären Entzündungen führt. Doch auch bei uns hält es Peiser für wahrscheinlich, daß einem großen Teil der erworbenen Bronchiektasien, vielleicht allen, eine angeborene Schwäche der Bronchialwandungen zugrunde liege, was er mit einem Fall von Bronchiektasie bei Geschwistern und mit mehreren Fällen familiärer Neigung zu Lungenaffektionen verschiedener Art belegen möchte. Ähnliche Fälle isolierter familiärer Minderwertigkeit der Lungen führen Piltz und Lederer an. Doch erscheinen uns jene anderen Fälle von Lederer und Wiese schon zweifelhaft in ihrer familiären Bedingtheit, bei denen Keuchhusten zu Bronchiektasie bei Geschwistern geführt hat. Wiese möchte es selbst schon offen lassen, ob nicht eher ein bösartiges Virus dafür verantwortlich zu machen sei. Brünecke stellt fest, daß sich in der Familienanamnese seiner Fälle Lungenerkrankungen der Eltern recht häufig finden. Wir fanden bei unseren Kindern zweimal Angaben über Asthma, elfmal Angaben über schwerere Lungentuberkulose in der engsten Familie. Doch rechnen wir selbst all diese Beispiele ein, so besagen sie im Grunde nur wenig gegenüber den zahllosen Fällen erworbener Bronchiektasien, bei denen wir von Familiarität nicht das geringste finden können. Wichtiger scheint uns da noch, worauf auch Wiese besonders hinwies, die soziale Lage der Familie zu sein. Feuchte schlechte Wohnungen, in denen viele Menschen zusammenleben, wo bei häufigen Erkältungen eines das andere ansteckt und keines in der Lage ist, seine Infekte auszuheilen, dies gibt die besten Vorbedingungen zur Entstehung auch von Bronchiektasien. So weist auch Hutinel darauf hin, daß er in sozial gut gestellten Familien das Bild der klassischen Bronchiektasie viel seltener habe entstehen sehen.

Ätiologisches.

In den meisten Fällen zeigt die körperliche und geistige Entwicklung der Bronchiektasie-Kinder nichts Auffälliges, bevor die Krankheit in ein schwereres Stadium eingetreten ist. Immerhin gehört geistige Minderwertigkeit nicht gerade zu den Seltenheiten. Vogt sah unter 25 Kindern einmal schwere Neuropathie, dreimal geistige Minderwertigkeit, einmal Imbezillität. Wir selbst beobachteten hier ausgesprochene Fälle geistiger Minderwertigkeit, und zwar besonders bei jenen, die eine doppelseitige Erkrankung trugen. Idiotie, Imbezillität und Hilfsschulbedürftigkeit waren nicht selten. In der kleinen Jenaer Hilfsschule befinden sich allein 3 Kinder mit recht schweren Bronchiektasien. Ebenso bemerkten wir früher schon, daß die Bronchiektasien bei Mongoloiden öfter angetroffen werden. Als Zeichen körperlicher Minderwertigkeit sahen wir Steilgaumen, Hohlfuß- und Schwimmhautbildung, auffällige Asymmetrie des Körpers, etwas öfters als der Zahl der Kinder sonst entsprechen möchte. Besonders zu erwähnen ist ein Fall schwerer Bronchiektasie bei einem 6jährigen Kinde mit ausgesprochener spinaler Muskelatrophie, was uns um so mehr auffiel, als wir in einer anderen Familie gleichzeitig bei der Schwester schwerste, unter Erstickungsanfällen verlaufende und früh letal endigende Bronchiektasien

sahen, deren 2 Brüder ebenfalls an einer spinalen Muskelatrophie Typ Werdnig-Hoffmann zugrunde gingen. All diese Befunde berechtigen immerhin, daß man in Zweifelsfällen beim Vorhandensein von Minderwertigkeitszeichen die Diagnose der Bronchiektasie eher gestützt findet. Hier nicht eingeschlossen und an anderer Stelle zu besprechen sind die groben Mißbildungen, die sich mit echten Lungenmißbildungen entsprechend der Multiplizität von Fehlanlagen häufig verbinden.

Die Bedeutung erworbener Verbildungen, wie sie vor allem schwere Rachitis erzeugt, wird verschieden eingeschätzt. Während man es theoretisch für durchaus naheliegend halten könnte, daß eine Krankheit, die durch eine allgemeine Schlaffheit und Weichheit, insbesondere ja der Muskulatur und Knochen gekennzeichnet ist, auch zu ähnlicher Widerstandslosigkeit in den Geweben anderer Organsysteme führen könnte, und während Bauer es für unzweifelhaft hält, daß die rachitischen Skoliosen für die Entwicklung umschriebener Luftröhrenerweiterungen eine, wenn nicht die Hauptgrundlage bilden, geben andere Autoren der Rachitis nur eine sekundäre Rolle, insofern als im floriden Stadium infolge der Thoraxweichheit die Bronchitiden sowohl häufiger wie hartnäckiger auftreten. So rechnet Lederer die Rachitis insbesondere in Verbindung mit der exsudativen Diathese zu den wesentlichen, die Disposition erhöhenden Schäden, die er in etwa 70% seiner Fälle feststellte. Aber er fügt hinzu, daß auch gerade die stertoröse Tracheobronchitis der Rachitiker bei Fehlen von Komplikationen meist in Heilung übergehe, also nicht zu Bronchiektasie führe. Obwohl wir nun den ungünstigen Einfluß der Rachitis auf die Erkrankungen der Respirationsorgane (Langstein-Yllpoe, Foote) hinlänglich kennen und fürchten, sahen wir sie bei unseren Bronchiektasie-Kindern dennoch weder bei den jüngsten im floriden Stadium, noch bei den größeren in ihren Restzuständen auffällig beteiligt. Allerdings kann wohl floride Rachitis, die in einer Klinik behandelt wird, heute nicht mehr zu derartig deletären Folgen führen, seitdem wir in der Höhensonne ein so schnell wirksames Mittel besitzen. Erhebliche Restzustände alter Rachitis fanden wir nur zweimal, Wiese nur einmal, leichtere rachitische Brustkorbdeformitäten etwa achtmal, und zwar ausnahmslos verbunden mit deutlicher Tonsillarhypertrophie, was der Annahme Lederers von der erhöhten Disposition derartig konstitutionell minderwertiger Kinder entspricht. Er rät sogar von der bedingungslosen Entfernung der Adenoide bei diesen Kindern ab, da letzten Endes auch die Adenoide nur ein Symptom einer generellen konstitutionellen Minderwertigkeit seien, die in gleicher Weise die Bronchialerkrankung veranlasse. Andere Autoren wie Steinmeyer und Kathe geben dagegen der Rhinopharyngitis granulosa und der Laryngitis, die sie fast immer feststellen konnten, ätiologische Bedeutung im Sinne einer „ungenügenden Filterung". Wir möchten jedoch eher glauben, daß nur den primär nicht gesunden Bronchien diese ungenügende Filterung verhängnisvoll ist, und daß es sich eher um eine Keimeinwanderung in Gebiete mit günstigem Nährboden handelt, wo sie dann gedeihen — ähnlich den Kolibacillen im dyspeptischen Dünndarm der Säuglinge — als um einen so passiven Filterungsvorgang.

Die Tonsillarhypertrophie spielt übrigens in der amerikanischen Literatur eine verhängnisvolle Rolle. Aschner, Mac Gregor, Lee und Lilienthal führen den größten Teil der kindlichen Bronchiektasie auf Aspiration infektiösen Materials bei der Tonsillektomie zurück, was bei der großen Häufigkeit, mit der dieser Eingriff in Amerika ausgeführt wird, vielleicht im Bereich

der Möglichkeit läge. Jedoch weist schon Clendening auf einen immer noch unseligen, wenn auch den Arzt etwas weniger belastenden Zusammenhang hin, nämlich daß kleine multiple Lungenabscesse metastatisch auf dem Lymphwege zustande kämen, da eine direkte Verbindung zwischen den Lymphwegen der Tonsille und der Lungenspitze bestünde. Diese Lymphwege würden bei der Tonsillektomie eröffnet, so daß bei dem folgenden Austupfen oder der Blutstillung durch Tampons infektiöses Material in die Lunge gelangen könne.

Im Zusammenhang mit der Hypertrophie der Tonsillen sind auch die Adenoide und die unspezifischen Schwellungen der Tracheobronchialdrüsen zu nennen; die Behinderung der Nasenatmung durch die Adenoide stellt sicher ein begünstigendes Moment in der Entstehung der Bronchiektasie dar; Wiese, Field, Reiche, Lederer, Hutinel heben sie besonders hervor und auch wir konnten sie öfters festellen. Die Franzosen, an ihrer Spitze Hutinel, setzen sie in ihrer Bedeutung der von ihnen besonders beachteten adénopathie trachéobronchique gleich. Diese erleichtere die Bronchiektasiebildung, indem durch sie die Ernährung benachbarter Bronchialbezirke behindert werde. Auch Lederer spricht von dieser Adenopathie, die er als Resterscheinung von Pneumonien ansieht, nicht als Ausdruck eines allgemeinen Lymphatismus. Die sekundäre Natur dieser Drüsenschwellung scheint uns gleichfalls näherliegend, zumal unsere Kinder sonstige Züge des Lymphatismus oder der exsudativen Diathese im allgemeinen vermissen lassen. Weder Ekzeme noch Neigung zu anderen Katarrhen außer denen der Bronchien werden in den Anamnesen genannt. Selten nur finden sich urticarielle Eruptionen. In einem Fall beobachteten wir ein bisher nur von Ruediger in charakteristischer Weise gesehenes Erythem, das nichts mit exsudativen Erscheinungen zu tun hatte. Es handelte sich bei Ruediger um ein 4jähriges an schwerer Bronchiektasie leidendes Mädchen, bei dem er in unregelmäßigen Abständen ein morgendlich auftretendes zackiges Gesichtserythem bemerkte, das nachmittags verschwand, nachdem große Sputummengen ausgehustet waren; es wurde von ihm sicherlich mit Recht als durch Toxinresorption bedingt gedeutet.

Auch auf Nebenhöhlenerkrankungen muß nach den Angaben der Literatur geachtet werden. Webb und Gilbert, Mullin, Dennis, Dean, Steinmeyer und Kathe sahen Fälle, in denen sie insbesondere Kieferhöhleneiterungen als Ursache der Bronchiektasie beschuldigten, indem entweder Eiter im Schlafe aspiriert werde, oder eine Eiterverschleppung auf dem Lymphwege erfolge. Adam und Raffo glauben mehr an eine wechselseitig ungünstige Beeinflussung als an einen ursächlichen Zusammenhang, was durch einen Fall Cones, der unter Besserung des Kieferhöhlenempyems Verminderung der Sputummengen, allerdings unter gleichzeitiger bronchoskopischer Absaugung des Sekretes fand, vielleicht bestätigt wird. Wiese berichtet über 3 ähnliche Fälle mit Stirn- und Kieferhöhlenempyem und Ozaena, die sich auch in ihren Bronchiektasien nach der Operation besserten. Immerhin möchten wir diesen Zusammenhang nicht für häufig halten.

Das Hauptaugenmerk jedoch wird in der Anamnese bronchiektatischer oder bronchiektasieverdächtiger Kinder stets auf Masern, Keuchhusten, Influenza, Bronchopneumonien, Bronchiolitiden und chronische Bronchitiden zu richten sein. Bei all diesen Krankheiten können die Bronchiektasien akut oder schleichend entstehen. Von jeher sind diese typischen Formen

gefürchtet worden. Wir können kaum einen Autor nennen, der sich mit den Bronchiektasien besonders des Kindesalters beschäftigt hat, der nicht diesen Krankheiten einzeln oder öfter noch in wechselseitiger Verbindung ursächliche Bedeutung beimißt: Abramowicz, Ausset, Barlow, Boggs, Bossert, Brauer, Brünecke, Engel, Feer, Field, Findlay, Frank, Hart, Hutinel, Jochmann und Moltrecht, Kissel, Kißling, Klare, Langstein, Lapin, Lederer, Leichtenstern, Leichtentritt, Maxwell, F. v. Müller, Piltz, Pospischill, Rilliet und Barthez, Schlack, Schwabe, Staehelin, Tschernow, Vogt, Wiese, Yllpoe u. a. m.

So ist hier der Ort, kurz darauf einzugehen, welche Gemeinsamkeiten diese Krankheiten so bedeutsam für die Entstehung der Bronchiektasie machen und welche Unterschiede am Ende besondere Formen hervorrufen.

Zur Entstehung der Bronchiektasie wird eine Wandschädigung und eine mechanische Beeinträchtigung des Bronchus notwendig sein. Die Wandschädigung wird von Brauer als „Bronchitis et Peribronchitis infiltrativa" oder „deformans" bezeichnet und je nach ihrer Schwere in 3 Stadien eingeteilt: 1. Bronchitis intramuralis, 2. die Peribronchitis in ihren verschiedenen Formen und 3. die Bronchitis ulcerosa. Zu den bei diesen Prozessen bestehenden oft erheblichen Schädigungen des Epithels, der glatten Muskulatur und des elastischen Fasergerüstes kommen nach den Untersuchungen Wätjens aus dem Aschoffschen Institut noch erhebliche Schädigungen der Schleimdrüsen hinzu. Auf diese Schleimdrüsenschädigung, die Fischer 1889 schon erwähnte, machte auch F. v. Müller besonders aufmerksam. In Parallele zur Rhinitis atrophicans, bei der offenbar das Versagen der normalen Schleimsekretion das Auftreten übelriechender Zersetzungen begünstige, nahm er an, daß auch die kranke Bronchialschleimhaut nicht mehr die eindringenden Bakterien unschädlich zu machen vermöge, wie es die gesunde erwiesenermaßen tue. Ebenso sieht Wätjen in der funktionellen Insuffizienz der anatomisch nachweisbar geschädigten Schleimdrüsen „den Ausfall einer wichtigen Schutzvorrichtung, wodurch die Widerstandsfähigkeit der Schleimhaut selbst herabgesetzt wird. Neben einer Sekretstauung kann eine dabei auftretende Veränderung des Schleimes in seiner chemischen Zusammensetzung für die Bakterieninvasion in die Drüse begünstigend wirken". So findet die Wandschädigung der Bronchien eine fortlaufende Zunahme durch die chronischen Entzündungen, denen der Boden bereitet wird durch eine ungenügend geschützte Schleimhaut. Die Auswirkung dieser Schäden wird sich natürlich dort am meisten geltend machen, wo das Sekret schlechten Abfluß hat oder ungenügend entleert wird, also in den unteren dorsalen Lungengebieten. Dies stimmt auch überein mit den Untersuchungen von Loeschke, der „die geringsten Änderungen in der Weite der Bronchiallumina im Gebiete des apikalen Bronchus und des oberen Astes der ventralen Oberlappenbronchien fand, d. h. in den Gebieten, in denen das Bronchialsekret sowohl im Stehen wie im Liegen optimale Abflußbedingungen hat . . . Die weitaus stärksten aber befinden sich sowohl im Ober- als im Unterlappen in den dorsalen und dorsolateralen Gebieten, in denen sich das Sekret im Liegen sackt . . ., wenn es nachts infolge der Herabsetzung der Reizschwelle im Schlafe" nicht entleert wird. Allerdings stimmen wir darin nicht mit Loeschke überein, daß der Sekretstauung die primär ausschlaggebende Bedeutung beizumessen ist.

Was nun die mechanische Beeinträchtigung des Bronchus angeht, so kann diese zustande kommen durch zu starke Belastung (bei Stenosen, durch Drüsenschwellungen, Strikturen, Fremdkörper usw.) oder durch das Mißverhältnis, das dadurch entsteht, daß der schwergeschädigte Bronchus auch der normalen Belastung nicht mehr standhält, also relativ überlastet ist. Dabei ist die Rolle des Hustens noch umstritten. Während Brauer es „für eine fehlerhafte physikalische Vorstellung" hält, daß der Hustenstoß, bei dem von außen ein Druck auf die Bronchien ausgeübt werde, zu deren Erweiterung führen könne, spricht Duken in seiner letzten Arbeit die Überzeugung aus, daß der Husten mit seinem schnellen in- und exspiratorischen Wechsel unbedingt entscheidend für die Entstehung der Bronchiektasie sei, zumal auch die unteren, meist am stärksten betroffenen Bronchialabschnitte den heftigsten Schwankungen durch den Bauchpressenstoß ausgesetzt sind.

Ein weiteres mechanisches, den Bronchus belastendes Moment kann in den Drüsenschwellungen gesucht werden, die bei Influenza, abscedierenden Pneumonien auffällig auftreten und gelegentlich Stenoseerscheinungen hervorzurufen vermögen (Hutinel).

Einen entscheidenden Wert aber möchten wir — worauf Duken ausführlich in seinen Studien zur Pathogenese und Diagnostik der Bronchiektasie im Kindesalter einging — den topographischen Bedingungen des linken Bronchus beimessen. Daß diesen besonderen Bedingungen des linken Bronchus, nämlich seiner winkligen Abknickung von der Trachea mit allen ihren Folgen, eine besondere Häufigkeit der Bronchiektasie im linken Unterlappen entspricht, werden wir später zeigen. Gerade dies häufige Befallensein des linken Unterlappens hat den Anstoß zu seinen pathogenetischen Betrachtungen gegeben.

All diese Faktoren kommen zunächst in Betracht bei der Entstehung der häufigen, über Jahre schleichend verlaufenden Bronchiektasie der älteren Kinder. Die Bronchiektasien erwachsen auf dem Boden einer primär chronischen oder rezidivierenden Bronchitis oder einer Bronchitis, die sich als Folge von lokalen Schäden (eine Bronchostenose bedingende örtliche Zustände wie Fremdkörper u. a.) entwickelt hat (Gruppe 1 nach Brauer). Bei schweren komplizierten Keuchhusten- und Masernerkrankungen jedoch, insbesondere bei der Verbindung Masern-Influenza oder Pertussis-Influenza, in Zeiten schwerer Grippeepidemien, namentlich wenn es sich um echte Influenzaerkrankungen handelt, sehen wir akut Bronchiektasien entstehen, und zwar besonders bei Säuglingen und Kleinkindern. Diese akuten Bronchiektasien stellen eine eigene Gruppe dar. Wir können sie bei Kindersektionen von den ersten Anfängen bis zu den schwersten Stadien verfolgen, sie gehen gewöhnlich aus zwei Erkrankungsarten der Lungen, die nur zu oft auch gerade die Masern und den Keuchhusten komplizieren, hervor: aus den recht häufig abscedierenden Bronchopneumonien und der Bronchiolitis; stets sind die großen Bronchien mit ergriffen. Diese Erkrankungsarten — nach Brauer die häufigste Ursache der Bronchiektasie (seine Gruppe 2) — vermögen, allein vorkommend, Veränderungen im Sinne einer Erweiterung des von ihnen befallenenen Systems oder auch zum Teil des Nachbarsystems auszulösen. Wir kennen Bronchiektasien, Bronchiolektasien und Atriektasien.

In sehr eindrucksvoller Weise schildert Pospischill — gestützt auf ein in 20 Jahren beobachtetes Material von etwa 25000 Fällen — diese Vorgänge

für den Spezialfall der Pertussis-Influenza: „Ein sehr auffälliger Befund in den Pertussisleichen sind die Bronchiektasien, auffällig vor allem durch die Gewöhnlichkeit, fast schon Regelmäßigkeit ihres Erscheinens in den Obduktionsprotokollen, allerdings wieder nur innerhalb oft zwar langer, doch meist scharf abgegrenzter Zeitabschnitte, also im Rahmen bestimmter Epidemien. Sonst, inzwischen hat man nur ganz vereinzelte überraschende Begegnungen mit ihnen oder taucht ab und zu einmal auch wieder eine kleine Serie von ihnen auf; so können auch Jahre vergehen, ohne daß man ihrer trotz großen Materials und reichlicher Sektionen auch nur ein einziges Mal ansichtig wird. Man fand damals (in jener schweren Mischepidemie) die frischen Bronchiektasien in Fällen, wo der Tod die heftige Pertussiskrankheit auf ihrer in erstem oder schon wiederholtem Ansturme eroberten und noch von ihr gehaltenen Höhe abgeschnitten hatte, und traf sie als Überbleibsel solcher Attacken in den Leichen pertussisinfizierter Kinder, welche in einer nun schon länger währenden Remission des Keuchhustenleidens unter den Erscheinungen einer Enteritis oder dergleichen verstorben waren. Sie waren übrigens damals auch in den Leichen aus den anderen Stationen meiner Abteilung mehr weniger stark vertreten (also wohl reine Influenzafälle?). So oft aber auch in der Folge in einzelnen Fällen oder in kleineren oder größeren Gruppen von solchen die Linie der Pertussiskrankheit zu Wellen sich neuerdings kräuselte und so oft auch seither in Stürmen über weiten Gebieten der Pertussis wieder schäumend die Wogen hochgingen — nicht wieder doch waren dabei die Bedingungen für die Bronchiektasie erfüllt". Es handelte sich dann um andersartige Epidemien, nicht um jene Mischinfektionen Influenza und Pertussis, „deren typisches Produkt nächst der Bronchitis und Peribronchitis die Bronchiektasie sind, nicht in so naher Beziehung zum Pertussisspezifischen" wie jene, doch um so „anspruchsvoller bezüglich der sekundären Infektion". Über all die anderen Formen akuter Bronchiektasie sind weiterhin vorzügliche Studien von Bossert, Field, Huebschmann, Leichtentritt, Piltz, Rach, Tschernow, Vogt u. a. vorhanden, ihnen muß auch der erste von Laënnec beschriebene Fall zugerechnet werden. Das pathologisch-anatomische Bild, das sich insbesondere bei den Influenzaformen zeigt, können wir den Schilderungen von Bossert entnehmen, dem wir sorgfältige Studien über die akuten Bronchiektasien verdanken. Bei einer solchen fand er z. B., daß der abhängige Teil des linken Oberlappens und die abhängigen zwei Drittel der beiderseitigen Unterlappen luftleer waren. „Auf der speckigen glatten Schnittfläche der infiltrierten Partien sieht man erweiterte, prall mit Eiter gefüllte Bronchien, um die Bronchien herum kleine, gelblichgrüngraue Herde. Auf Druck quillt der grüngelbe Eiter aus dem Gewebe und die weiten Lumina der Bronchien werden sichtbar". Die Bronchialerweiterungen liegen also in luftleeren Lungenabschnitten und die Bronchiallumina sind prall mit Eiter angefüllt. Der Atmungsapparat (Brustkorb und Zwerchfell) bewegt eine infiltrierte, starre Lunge, deren Elastizitätsgrad eine Dehnung nicht mehr zuläßt, und so wird der Atmungszug übertragen auf die Bronchien, die diesem Zuge nicht gewachsen sind und daher ausweiten. Danach könnte man erwarten, daß es viel häufiger zu Bronchialerweiterungen komme, daß z. B. die lobäre Pneumonie Bronchiektasie hervorrufen müsse. Tatsächlich entstehen manchmal ganz akut Bronchiektasien bei croupösen Pneumonien. Ortner schildert einschlägige Beobachtungen bei Erwachsenen. Wenn wir aber derartige

Beobachtungen sehr selten machen, so hat das seinen Grund, zunächst ganz allgemein genommen, in der Möglichkeit des erforderlichen Raumausgleiches durch den nicht infiltrierten Lungenlappen, der gebläht wird. Bei Kindern kommt als weiterer Ausgleichsfaktor die große Beweglichkeit des Mediastinums hinzu, das sich nach der kranken Seite verschiebt, und ferner die Weichheit des Brustkorbes, der sich beim Kind von der infiltrierten Lunge festhalten läßt (s. Duken, Thoraxdiagnostik). In unserem Material finden sich anamnestisch:

Masern allein	6 mal,	davon als ursächlich für die Bronchiektasie angesehen	1 mal
Pertussis allein	4 „	„	1 „
Masern und Pertussis	4 „	„	1 „
Influenza	7 „	„	5 „
Lungenentzündungen in Verbindung mit Masern oder Pertussis	15 „	„	7 „
Lungenentzündungen	10 „	„	7 „
Bronchitis	2 „	„	2 „

Auch aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß nicht die Kinderkrankheiten als solche, sondern die komplizierten Formen, daneben die sog. Lungenentzündungen — es sind dies anamnestische, also laienhafte Angaben — und echte Influenza zumeist zu den Bronchiektasien führen. Überblickt man alle diese Ergebnisse, so erscheinen die Angaben Sauerbruchs, wonach 80% der Bronchiektasien angeborenen seien sollen, kaum haltbar zu sein. Noch mehr gewinnt man diesen Eindruck, wenn man die Entstehung der Bronchiektasie mit Kontrastfüllungen beobachten kann. Sauerbruch bekommt als Chirurg die Endstadien zu sehen, in deren Trümmerfeldern wohl oft die Spuren der anfänglich verschiedenartigen Formen zugrunde gegangen sind.

Als seltene Vorkommnisse seien sonst noch erwähnt die Bronchiektasie nach Typhus (Posselt und Schwabe, Hutinel), nach Scarlatina und Variola (Hutinel) nach Quartana (Nonnus) und Intermittens (Lapin) sowie als Folge von Kampfgasvergiftung (Bonnamour, Steinmeyer und Kathe).

Die Bedeutung der Lues wird insbesondere von einigen französischen Autoren hoch eingeschätzt. Brenas nennt die Bronchiektasie geradezu das vierte Symptom der Hutchinsonschen Trias der kongenital syphilitischen Kinder. Cade und Zambon wollen die tertiäre Lues für die Bronchiektasie verantwortlich machen. Letulle und Dalsace, Favre, Hutinel, Lapin u. a. halten die Lues unter besonderen Umständen ätiologisch für bedeutsam. Mikulowski dagegen beschreibt einen Fall von Bronchiektasie bei einem luetischen Kinde, bei dem er die Pertussis für das ätiologische Moment hält. Einen ähnlichen Fall können wir anführen. Wiese möchte bei vier von seinen Kindern „mit größter Wahrscheinlichkeit als Basis der Bronchiektasie luetische Gewebsveränderungen“ annehmen. Er schließt dies aus der relativ günstigen Beeinflussung der Bronchiektasie durch die spezifische Behandlung, im selben Satz allerdings hinzufügend, daß auch sonst Bronchiektasiefälle durch Jod und Salvarsan weitgehend gebessert werden können. Im ganzen möchten wir jedoch die Rolle der Lues in der Bronchiektasieentstehung nicht für sehr wesentlich halten und glauben, daß die Fälle luetischer, narbiger Lungensklerosen (de Jong), die zu Bronchiektasie führen können, immer zu den Seltenheiten gehören werden.

Allgemeiner Befund.

1. Habitus, Ernährungszustand.

Ein auffälliges Vorwalten bestimmter Konstitutionstypen wird in den mannigfaltigen Arbeiten kaum angemerkt. Klare erwähnt besonders, daß ihm weder asthenischer noch pyknischer Habitis prädisponierend zu wirken scheine. F. v. Müller, Findlay, Cramer heben eher den kräftigen Habitus hervor, während Schwabe unter seinen 26 Fällen 25% asthenische Typen gefunden hat und daraus folgert, daß vielleicht dieselben Beziehungen zwischen Bronchiektasie und asthenischem Habitus bestünden, wie sie von der Tuberkulose angenommen werden. Doch bemerkt er selbst, daß bei den Nachuntersuchungen im Laufe der Jahre sich ein deutlicher Ausgleich nach den Normalwerten hin ausgebildet habe. Auch können wir nach sehr genauer Durchsicht der mitgeteilten Krankengeschichten uns nicht durchaus überzeugen, ob nicht zuweilen Bronchiektasie vortäuschende Erkrankungen vorgelegen haben, zumal die Belege durch die Kontrastfüllungen fehlen. Wiese fand unter über 100 meist schweren Bronchiektasieerkrankungen nur 7mal den Typ des Asthenikers, wir konnten ihn zweimal feststellen. Unter den Franzosen ist es Ameuille, der für eine besondere Form der Bronchiektasie den phthisischen Habitus für kennzeichnend hält, für die verborgene und versteckte sog. Pseudotuberkulose. Die Kinder magerten ab, zeigten schlechte Gesichtsfarbe, phthisischen Habitus, Neigung zu Temperaturen, bei andauerndem mit nur mäßiger Expektoration verbundenem Husten und häufigen Hämoptysen. Wir werden auf diese larvierte und gerade durch ihre Ähnlichkeit mit der Tuberkulose wichtige Form der Bronchiektasie einzugehen haben. Doch leitet sie uns hier schon über zu der Bedeutung des Allgemeinzustandes überhaupt bei Bronchiektasiekindern. Immer wieder begegnet man, zumal im Rückschluß von den Erwachsenen, der Aussage, daß die Bronchiektasien gerade zum Unterschied von der Tuberkulose durch das Mißverhältnis von guter Körperverfassung und imponierendem Lokalbefund auffielen und dadurch den Verdacht auf eine nichttuberkulöse Erkrankung rege machen. Dazu ist zweierlei zu bemerken. Zuerst, wie Wiese mit Recht hervorhebt, ist für die kindliche Tuberkulose, ganz besonders für die des Säuglings und Kleinkindes, der schlechte Allgemeinzustand durchaus uncharakteristisch. Es sind rotbackige, blühende Kinder, öfter selbst bei erheblichem Befund, bei dem wir durch ganz andere Dinge als das Äußere auf den Verdacht einer Tuberkulose gelenkt werden. Andererseits machen bronchiektatische Kinder, besonders wenn ihr Leiden durch rezidivierende Pneumonieschübe kompliziert ist, oft einen ausgesprochen elenden Eindruck. Oft haben sie schon zahlreiche (2—3—5) Erholungskuren und Bäderkuren durchgemacht, bevor sie zu uns kommen, die aber meist nur kurze Zeit eine gringfügige Besserung des Allgemeinzustandes erzielt haben. Sie sehen blaß und mager aus, fühlen sich matt, sind stiller und in sich gekehrter und tragen zuweilen den Ausdruck des Leidens in so hilflos-ergebener Weise auf ihrem Gesicht und ihrem Gehaben ausgeprägt, wie nur Kinder es zu tun vermögen. Auch andere Pädiater, wie Hutinel und Vogt, betonen den bei zunächst gutartigen Fällen sich allmählich ausbildenden schlechten Allgemeinzustand. Aber daß selbst schon in den Frühfällen das Gewicht der Kinder sowohl im Verhältnis zum Alter wie zur Größe

meist erheblich zurücksteht, wird aus unserer Zusammenstellung sehr deutlich. Dabei ist die Körperlänge meist dem Alter voraus.

	Länge zum Alter[1]	Gewicht zum Alter	Gewicht zur Größe
Frühfälle	+ 6	— 2	— 5
	+ 1	— 2	— 2
	+ 7	— 4	— 7,6
	— 9	— 6	— 2
	+ 5	— 4,5	— 7
	— 7	— 9	— 5
	— 4	— 7	— 5
	+ 4	— 2,6	— 3,8
	+ 3	— 4,2	— 5
circumscripte zyl. Bronchiektasie	+ 15	+ 6	— 2,6
	+ 4	— 1,5	normal
	+ 6	— 3	— 6
	normal	— 2,5	— 2,5
	— 14	— 6	+ 2,5
	+ 13	+ 4,5	— 2
	+ 12	+ 9,5	+ 2
	— 1	— 5	— 4,3
	+ 2	— 5	— 6
	+ 3	— 4	— 5,5
Diff. zyl. Bronchiektasie	— 8	— 11	— 1,5
	+ 2	— 3,2	— 3,7
	+ 2	— 3,5	— 4,5
	— 6	— 9	— 6
Circumscripte sackförm. Bronchiektasie	+ 7	normal	— 4,7
	+ 9	— 3	— 7,8
	— 8	— 6,2	— 3
	— 9	— 7	— 2,5
	— 13	— 7,5	— 1
	— 8	— 4,5	— 0,5
	+ 7	normal	— 6
	+ 17	+ 2,5	— 4,3
Diff. sackförmige Bronchiektasie	+ 2	— 4	— 5
	+ 1	— 1	normal
	— 10	— 8,4	— 4,4
	normal	— 2,8	— 2,8
	+ 4	— 3,3	— 5,3
	+ 3	— 2	— 3
	+ 6	— 3,1	— 5,4
	+ 1	— 0,6	+ 0,3
	+ 5,5	— 1,7	+ 0,6

[1] Bemessen nach den Zahlen von Pirquet-Camerer.

	Länge zum Alter	Gewicht zum Alter	Gewicht zur Größe
Schwere Formen	+ 0,5	— 1	— 1,2
	— 4	— 2,5	— 0,9
	— 1,5	— 0,7	— 0,2
	+ 4	+ 6,7	+ 5,4
	— 4	— 6	— 4,4
	— 3	normal	+ 1,2
Bronchiolektasie	— 1	normal	normal
	+ 8	+ 3	— 1,4
	+ 8	+ 1,6	— 1,6

Es ergibt sich also, daß im Wachstum 30 von 50 Kindern ihrem Alter zum Teil erheblich vorauseilen; im Gewicht sind jedoch von diesen 50 Kindern 38 im Vergleich zu ihrem Alter, im Vergleich zu ihrer Größe sogar 41 zum Teil erheblich rückständig.

2. Dyspnoe, Cyanose, Capillarektasien, Trommelschlegelfinger.

Dyspnoe und Cyanose, von den leichtesten bis zu den schwereren Graden meist der Ausdehnung der Erkrankung parallel laufend, fanden wir bei unseren Kindern im ganzen nur 16 mal. Letzten Endes ist damit nur etwas darüber ausgesagt, daß wir über mehr Früh- als Spätfälle verfügen. Denn daß sie bei ausgeprägten Lungenveränderungen, zumal auch bei fortschreitender Beteiligung der Pleura sich ausbilden, ist ohne weiteres verständlich und aus allen Krankengeschichten ersichtlich. Dabei können sie dauernd bestehen oder auch sich anfallsweise verstärken.

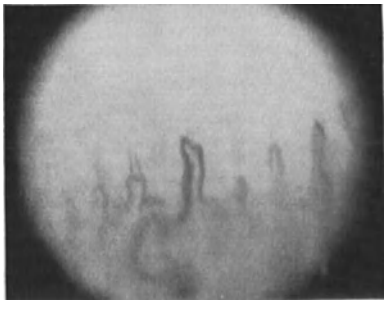


Abb. 1. Ektatische Capillare bei Trommelschlegelfingern.

Die Capillarektasien im Gesicht, auf die Klare besonderes Gewicht legt, und die mit zu den 34 Zeichen gehören, die Landolfi für die Bronchiektasie aufstellt, fanden wir nur 7mal, die Akrocyanose war jedoch viel häufiger sehr deutlich, nicht minder die auch von Wiese erwähnte verstärkte Venenzeichnung auf der Brust. Wiese weist außerdem noch auf ein besonders gedunsenes Aussehen der Bronchiektasiekinder hin. In ausgesprochenen Fällen von Akrocyanose, zumal beim Vorhandensein von Trommelschlegelfingern konnten wir auch capillarmikroskopisch eine deutliche Ektasie der Venencapillaren am Nagelrand feststellen, in denen die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes deutlich gegenüber der Norm verlangsamt war (Abb. 1).

Damit wären wir bei dem zu den klassischen Erscheinungen der Bronchiektasie zugehörigen Symptome der Trommelschlegelfinger angelangt. Pfaundler machte bereits früher darauf aufmerksam, daß man in den Frühstadien des öfteren einer sphärischen Krümmung der Fingernägel begegnet, die gleichsam

als Vorstufe der Trommelschlegelfinger mit ihren verdickten Endphalangen aufzufassen ist (Abb. 2a und 2b). Die Trommelschlegelfinger sind ein ebenso interessantes wie umstrittenes Phänomen, über das eine Fülle von Einzelbeobachtungen vorliegt. Sie wurden zuerst von Bamberger eingehend gewürdigt; er führte sie auf Toxinresorption bei Lungenerkrankungen zurück. Anfänglich als Fingerdeformität auftretend, könnten später auch erhebliche, oft

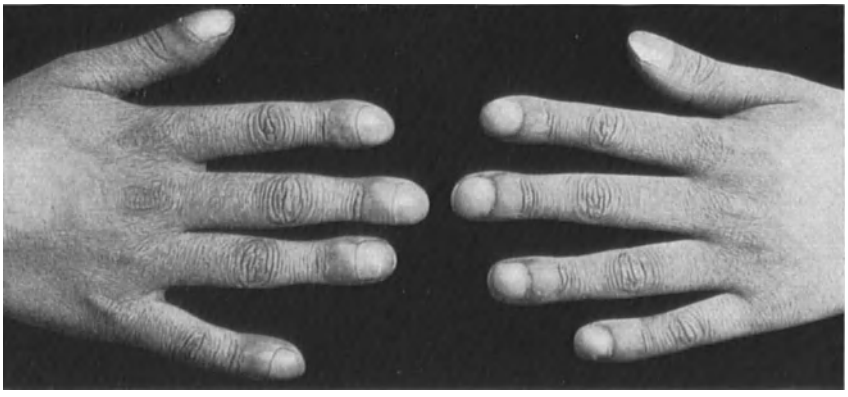


Abb. 2a. Trommelschlegelfinger.

unter Schmerzen verlaufende Verdickungen an den Vorderarm- und Unterschenkelknochen sich ausbilden, die von Pierre Marie gleichfalls auf Toxinresorption bezogen und als Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique beschrieben wurden und heute in der Literatur mit dem Namen „Generalisierte Periostitis hyperplastica" geführt werden. Wie weit die auch in zwei schweren Bronchiektasiefällen von uns sowie von Piltz beobachteten Gelenkschmerzen und -schwellungen, auf die insbesondere Gerhardt, F. v. Müller und Kißling hinweisen, damit in einem ätiologischen Zusammenhang zu stellen sind, wagen wir nicht zu entscheiden. Allerdings scheint sich uns unter Umständen auch eine echte Polyarthritis rheumatica auf dem Boden der Bronchiektasie besonders bösartig zu entwickeln, wie wir es einmal bei einem mit Endokarditis komplizierten Falle verfolgen konnten. In den sich langsam entwickelnden ausgeprägten Formen der Osteoarthropathie sehen die Hände und Füße völlig deformiert aus, die Nägel sind plump, breit „papageischnabel"artig gekrümmt. Duken beschrieb eine solche Form bei einem Knaben mit offenem Ductus Botalli ohne Bronchiektasie (vgl. Abb. 3). Wenn nicht grundsätzlich, so ist doch zum mindestens dem Grad nach jene Osteoarthropathie von den Trommelschlegelfingern bzw. -zehen verschieden, bei denen jeglicher Knochen- und röntgenologische Befund fehlt (mildeste Form nach F. v. Müller). Mit der Toxintheorie



Abb. 2b. Trommelschlegelfinger.

vereinbar wären jene Fälle von Trommelschlegelfingern bei Empyem, bei denen nach Heilung des Empyems die Verdickung der Endphalangen völlig verschwand (Schou, Sollier, West, Schmidt, Orilland, Lacher zit. nach Szydlowski) sowie ähnliche Fälle putrider Bronchitis. Ebenso könnte ein in der Zusammenstellung von Szydlowski erwähnter Fall von Trommelschlegelfingern bei schwerer Dysenterie gedeutet werden. Doch gibt es zahlreiche Fälle ausgesprochener Trommelschlegelfinger, bei denen sich im Körper keine Herde, die toxische Zersetzungsprodukte hervorrufen, nachweisen lassen. Loeschke denkt an Angiospasmen, die vornehmlich an den der Kälte am meisten ausgesetzten Partien des Körpers ausgelöst werden, womit auch die in der Regel bei typischen Bronchiektatikern zu beobachtende Cyanose und Kälte der Nasenspitze und Ohren erklärt werden könnte. Nach Ansicht Pleschs besteht eine Stauung, und zwar in den Venencapillaren dadurch, „daß der rechte Vorhof sich nur gegen einen erhöhten ventrikulären Füllungsdruck entleeren kann, wobei durch die gezerrte und erweiterte Venenein flußöffnung der Vena cava ein Rückfluß nach den Venen erfolgt". „Die distalen Teile des Körpers werden unter dem pulmonalen Zirkulationshindernis am meisten zu leiden haben, und es entwickeln sich die Trommelschlegelfinger". Diese seien jedoch keineswegs nur für die Pulmonalstenosen charakteristisch, sondern sie entstünden im allgemeinen immer dann, wenn vom rechten Vorhof aus das Blut nach der Vena cava zurückströmen könne. Interessant sind in diesem Zusammenhang und auch im Sinne der Stauung sprechend die Fälle einseitiger Trommelschlegelfinger, wie sie bei Druck von Aneurysmen der Arteria subclavia oder der Aorta (Berent, Bernhardt, Ebstein, Groedel u. a., sowie Szydlowski zit. nach diesem) des öfteren beobachtet wurden, sowie die Wahrnehmung von Lapin und von Serenin, daß die Schwellungen an den Fingerendgliedern nach dem Tode schwanden, so daß sie an der Leiche nicht mehr erkennbar waren. Gerhardt, von Criegern, Dahlstedt, Schlack und wir sahen bei beginnenden Bronchiektasien Trommelschlegelfinger in kürzester Zeit entstehen, Rist sah, wie sie sich bei erfolgreicher Bronchiektasietherapie aufs schnellste zurückbildeten. Die deutlichste Anschauung von ihrer Variabilität gibt Pospischill, dessen Ausführungen vielleicht die Ansichten Rombergs stützen, nach dem bei der Bildung von Trommelschlegelfingern Herz und Lunge sich in ungünstiger Weise wechselseitig beeinflussen sollen: die gestörten Kreislaufverhältnisse unterstützten infektiöse Lungenerkrankungen und diese wiederum steigerten die Insuffizienz des Herzens.



Abb. 3. Generalisierte Ostitis hyperplastica. (Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique Pierre Marie.)

Bei Keuchhusten-Trommelschlegelfingern gestalten sich die Verhältnisse nach den Worten Pospischills derart, daß „dieselbe Epidemie, welche für die Entwicklung von Bronchiektasie günstige Bedingungen in so reichem Maße schuf, auch ein zweites Symptom noch zu üppiger Entfaltung und massenhafter Darstellung

brachte: die Trommelschlegelfinger und -zehen. Diese erschienen damals gewissermaßen als ein den Bronchiektasien paralleles Phänomen; die beiden waren fast unzertrennlich. Doch die letzteren hatten längst schon wieder aufgehört, ein regelmäßiger und integrierender Bestandteil des Sektionsbefundes zu sein, ja sie waren endlich jahrelang schon völlig von der Bildfläche verschwunden und die Trommelschlegel wurden noch immer beobachtet; auch sie waren nun allerdings bei weitem nicht mehr so alltägliche Erscheinungen und meist auch nicht zu vollendeten Graden ausgebildet wie einst. In der Influenzapertussis waren also Momente enthalten gewesen, die beiden Phänomen in hohem Maße förderlich, vielleicht sogar für sie erst Voraussetzung waren. In der Pertussis ist die Bronchiektasie gewiß nicht die Conditio sine qua non für die Trommelschlegelfinger, wenn auch damals möglicherweise deren wahrhaft imposante Vegetation von den Bronchiektasien abhängig gewesen sein mochte. Damals war überhaupt das Wuchern dicht ineinander verschlungener sekundärer Infektionen von einer Üppigkeit, daß sich mir, wenn ich meine Beobachtungen von einst und jetzt nebeneinander stelle, als Vergleich der Unterschied zwischen tropischen Urwaldvegetationsbildern und unseren deutschen Waldlandschaften aufdrängt. Nun sind auch die Trommelschlegel freilich lange schon nur mehr in recht dürftigen Exemplaren zu beobachten, aber noch sehr oft und mit Sicherheit zu erkennen. Sie scheinen also in ihren Existenzbedingungen anspruchsloser zu sein als die Bronchiektasie.

Man möge bei der Pertussis nicht schon immer gleich solche unförmliche Kolosse von Trommelschlegeln erwarten, wie wir sie bei den Kindern mit kongenitalen Vitien, bei manchen Empyemen, Phthisen und dergleichen mehr zu sehen gewöhnt sind. Auch haben die Trommelschlegel, die ich jetzt beschreibe, doch eine etwas andere Type als ihre besser gekannten Verwandten. Die Verdickung ist dort nicht so sehr als verstärkte Wölbung des vom Nagel gedeckten Teiles der Endphalange entwickelt, sondern ist vielmehr mit ihrem Maximum knapp hinter den Nagel verlegt und kommt vorwiegend als Verbreitung zum Ausdruck. Es sind eben die richtigen Pertussistrommelschlegel.

Zu schöner und starker Geltung kamen in manchen Fällen die Schwankungen an diesem plastischen Phänomen, mit denen es die analogen Bewegungen der großen Krankheit begleitete. Es war für mich erstaunlich zu sehen, mit welcher Schmiegsamkeit und Präzision diese Trommelschlegel beim Aufflammen eines Pertussisrezidives schwollen und mit welcher Elastizität auch sie beim Abklingen eines solchen sich wieder zusammenzogen. Es war des weiteren auch ganz gewöhnlich, daß dann die Hebung dieses mithin förmlich pulsierenden Symptomes getreulich jedes Wiederaufflackern der Pertussis in diesem ihrem Abschnitte begleitete und also an einem Falle vielfach in Erscheinung trat ... Groß waren oft die Exkursionen, die dieses Symptom in wenigen Tagen vollendete.

In dieser Unruhe des den Rhythmen der Pertussiskrankheit sich innig anschmiegenden Trommelschlegelsymptomes ist vielleicht schon ein Hinweis auf analoge und gleichzeitige Bewegungen an den Bronchiektasien zu erblicken". Pospischill glaubt, „daß die Pertussisbronchiektasien unter Umständen in der kürzesten Zeit, in Tagen nur, entsehen und sich heranbilden können und nicht viel längerer Zeit zu ihrem Schwinden bedürfen, „daß diese leichte Beweglichkeit der Komplikation gar nichts Seltenes ist, ja sogar vielleicht ihrem gewöhnlichen Verhalten entspricht und daß endlich im Einzelfalle unter ihnen

zusagenden Bedingungen die Bronchiektasien schon mehr weniger rückgebildet, im erneutem Sturm eines Pertussisrezidives sich rasch wieder dehnen".

„In prognostischer Beziehung kommt also jener . . . überdies zu einem gewissen Grade so vergänglichen Erscheinung der Trommelschlegel natürlich weiter keinerlei Bedeutung zu". Daß übrigens selbst bei einer Tuberkulose die Trommelschlegelfinger rückbildungsfähig sind, beobachteten wir kürzlich bei einem an einem kavernös zerfallenen Primärkomplex leidenden Säugling, dessen ausgesprochene kolbige Verdickung an den Fingern mit Besserung der Tuberkulose unter Pneumothoraxbehandlung sichtlich zurückging.

Was nun die Häufigkeit der Trommelschlegelfinger insbesondere bei den Bronchiektasien angeht, so fehlen sie in den Endstadien schwerer Fälle so gut wie nie, und zwar scheinen sie sich nach unserer Beobachtung dann zumeist in typischer Weise herauszubilden, wenn die Bronchiektasien durch stärkere Pleuritiden kompliziert werden. Auch hier setzt dann wieder das ungünstige Wechselspiel von gesteigerter Stauung im Kreislauf und gesteigerter Zersetzung des Sekrets offenkundig ein. In den mittelschweren Fällen waren mäßige Verdickungen und vor allem sphärische Krümmung der Nägel für den geübten Blick meist noch gut erkennbar, während gerade in den uns so wichtigen Frühstadien dieses Symptom öfter vermißt als gefunden wird.

3. Husten. Auswurf. Hämoptoe.

Daß bei unseren anamnestischen Erhebungen und unserer klinischen Beobachtung die Frage nach Husten und Auswurf uns besonders beschäftigt, ist ohne weiteres gegeben. Sie gehören zu den klassischen Symptomen und sind so mannigfaltig, daß sie schon besondere Beachtung verdienen. Der klassische Bronchiektatikerhusten ist locker und feucht, tritt zumeist morgens auf, wo nach wenigen Stößen das in der Nacht stagnierte Sekret ausgehustet wird. Das gelingt den geschickten Bronchiektatikern mit lockerem Sputum manchmal mit kaum hörbarem Räuspern. Außerdem ist es kennzeichnend, daß der Termin dieses Räusperns den Betroffenen nahezu völlig freisteht, das sogenannte willkürliche Husten und Expektorieren unterscheidet sie von den meisten andersartigen Patienten (Lemon). Der äußerste Gegensatz dazu ist der namentlich bei Kindern mit Keuchhustenanamnese (Pospischill), aber keineswegs nur bei diesen sich findende Husten mit schwersten Erstickungsanfällen. Die Kinder werden blau und immer mehr blau und nach zahlreichen quälenden Attacken brechen sie untermischt mit Schleim und Mageninhalt erschöpft das Sputum heraus. Dabei sind die Anfälle meist selten, manchmal nur alle 24 Stunden (Landolfi). Jeder unbefangen Hinzutretende würde dies für einen Keuchhustenanfall halten und selbst Ärzte sind oft schwer davon zu überzeugen, daß es sich um einen Pertussis vortäuschenden Bronchiektasienhusten, der keinesfalls ansteckungsfähig ist, handelt. Heubner, Lapin, Andreeff, Tschernow, Piltz, Vogt, Yllpoe und wir sahen unter ihren Fällen das eine oder andere Mal diese Form des Hustens. Übrigens hebt auch Vogt hervor, daß besonders Säuglinge oft genug sonst keuchhustenartige Anfälle aufwiesen, und daß diese eben nicht nur vom Erreger, sondern mehr noch vom Individuum abhängig seien.

Zwischen diesen beiden Gegensätzen gibt es noch zahlreiche Zwischenstufen: ständiger Hustenreiz, wie er sich insbesonders bei Spitzenbronchiektasien

mit spontan ablaufendem Sekret finden soll (Landolfi), und sehr viel häufiger auffallend geringer Hustenreiz. Die Bronchiektatiker müssen im allgemeinen besonders unempfindlich gegen die Sekretfüllung ihrer Bronchien sein, was auch gelegentlich bei Jodipinfüllungen in Erstaunen setzt, wenn 30—40 ccm Öl ohne jeden Hustenreiz in den Bronchien gehalten werden. Auch verschaffen sie sich selbst gleichsam instinktiv im Schlaf die Möglichkeit, vom lästigen Hustenreiz befreit zu werden, der durch das Überlaufen des immer ansteigenden Sekrets in noch empfindliche Schleimhautbezirke erzeugt werden würde, indem sie die Haltung einnehmen, bei der das Sekret am besten absackt. Sie schlafen also auf der kranken Seite. Schon Laënnec berichtet bei seinem ersten Fall von dieser Zwangshaltung und nach ihm haben sie M. Meyer, Tschernow, Keßler und wir des öfteren beobachten können. Übrigens ist diese Unempfindlichkeit auch an Kleinkindern schon Biermer aufgefallen: infolge der Sekretanhäufung „litten diese häufig wochenlang an lauten Rasselgeräuschen, was für die Umgebung der Kranken peinlich anzuhören sei. Nur von Zeit zu Zeit, wenn das Sekret eine gewisse Höhe erreicht und lang genug hin- und hergerasselt, würde es durch Husten in die Rachenhöhle befördert und verschluckt. Dabei befänden sich die kleinen Raßler relativ wohl".

Wie die Form des Hustens ist auch sein zeitliches Auftreten im Ablauf der Krankheit durchaus verschieden. In den ausgeprägten und fortgeschrittenen Fällen wird er kaum jemals fehlen, im Beginn jedoch und bei jüngeren Kindern kann er sehr gering sein. Außerdem ist in der letzten Zeit immer mehr der intermittierende Verlauf der Bronchiektasien betont worden, bei denen die charakeristischen Perioden von nahezu symptomfreien Stadien unterbrochen werden (Hutinel). In diesen Ruhezeiten kann der Husten völlig fehlen und nur die hartnäckigeren, meist noch links hinten unten hörbaren Rasselgeräusche mahnen, daß in den pathologisch veränderten Bezirken noch verborgene Kräfte spielen, die jederzeit bereit sind, wieder im erneuten bronchiektatischen Schub um sich zu greifen und weiteren Boden zu gewinnen.

Auswurf. Kaum bei einem anderen Symptom aus der Klinik der Bronchiektasien als bei dem des Sputums zeigt sich so deutlich die Wandlung der Anschauungen, das Hinwenden von den Spät- zu den Frühfällen, die sich vollzogen hat und vollziehen soll. Das sogenannte Kardinalsymptom des Dreischichtensputums gilt uns als Spätsymptom in gleichem Maße bezeichnend und gefürchtet wie etwa die Kaverne bei der Tuberkulose (s. Abb. 4). Genau wie diese zeigt es bei dem Bronchiektatiker den verhängnisvollen Punkt an, wo selten und kaum noch auf internem Weg radikal zu helfen ist. Die obere Schicht schleimigeitrig, lufthaltig-schaumig, die mittlere trüb-serös, die untere kompakt-eitrig finden wir dies Sputum in den schweren Fällen in Mengen von 200—300 g am Tag. Der Geruch ist verschieden, oft durchdringend stinkend und soll nach Trojanowski etwa den Mengen der untersten „Sedimentschicht" parallel gehen. Er deutet eine Verminderung dieser luftleeren Klumpen als Zeichen der Besserung. Nicht viel günstiger ist das völlig zerfließliche grünliche, meist stark fötide Sputum. Nach F. v. Müller entsteht es, wenn schon weite Bezirke und auch die größeren Bronchien schwer erkrankt sind, so daß sie nur noch geringe Schleimmengen produzieren, die nunmehr intensiv mit dem Eiter vermengt als zerfließliche Masse herausbefördert werden, weil sie nicht mehr ausreichen, um den Eiter auf seinem Wege nach oben einzuhüllen und so geballt

vor dem Zusammenfließen zu bewahren. Brauer erklärt denselben Vorgang mehr dynamisch: Die Bronchien seien durch ihre Miterkrankung zu „passiven funktionell toten Röhren" geworden und ließen es zu, daß Bronchiektatiker auch ohne Kavernen in mundvollen Expektorationen das Sputum „ausfließen" ließen. Die Mengen dieses Sputums können tagweis außerordentlich schwanken, manchmal ohne irgendeine Gesetzmäßigkeit, ein andermal in regelmäßigen Perioden zu einem Maximalwert ansteigend, um dann erneut mit kleinen Mengen zu beginnen. Bezeichnender noch fast als Aussehen und Geruch ist in schweren Fällen die Entleerungsweise, die geradezu nach von Criegern u. a. als sogenannter „Quinkescher Versuch" ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel darstellt, indem sie für Bronchiektasien eindeutig kennzeichnend sei. Bei Lagewechsel, zumal bei Hängelage, strömt der Eiter aus dem Munde heraus, als ob man ein gefülltes Glas ausschütte. Die Säcke oder gefüllten funktionstoten Röhren laufen förmlich über. Zu bemerken ist hier noch, daß aber auch durchgebrochene Empyeme nach der Erfahrung von Criegerns und nach einem selbst beobachteten Fall den positiven Quinkeversuch liefern können. Bei uns handelt es sich um einen 14jährigen Knaben, bei dem seit einer Masernerkrankung vor 10 Jahren ein chronisches, zuerst vernachlässigtes, später als Bronchiektasie mißdeutetes Empyem bestand, das zu hochgradiger Thoraxschrumpfung geführt hatte und mit etwa reichlich bleistiftdicker Fistel (Thorakoskopie) in die Lunge durchgebrochen war. Beim Quinkeschen Versuch Entleerung von 175 ccm gegen sonst 70 ccm milchig-trüben, penetrant stinkenden Exsudats. Wir stellten die zunächst naheliegende Diagnose in Frage, weil das Röntgenbild bei hochgradiger linksseitiger Thoraxschrumpfung statt einer Verziehung nach links eine Verdrängung des Herzens und der Trachea nach der gesunden Seite zeigte. Bei der Jodipinfüllung wurde die Vermutung eines alten Empyems bestätigt. Es floß überhaupt kein Öl in die linke Seite als ob ein raumbeengender Prozeß die ganze linke Lunge komprimiert und verdrängt habe. Darauf nahmen wir eine Punktion vorn im 3. Intercostalraum vor und erhielten, eine dicke Schwarte senkrecht durchstechend, dasselbe stinkende Exsudat, das das Kind sonst aushustete. Durch die gleiche Nadel ließen wir nach Punktion von 90 ccm Exsudat nun Jodipin ein und erhielten jetzt auf dem Röntgenfilm ein anschauliches Bild der ganzen Empyemhöhle (Abb. 5): unten die schwere Jodipinschicht, darüber die Exsudatschicht, darüber die sich nach oben stielartig verjüngende Luftblase — nichts von Bronchiektasien.

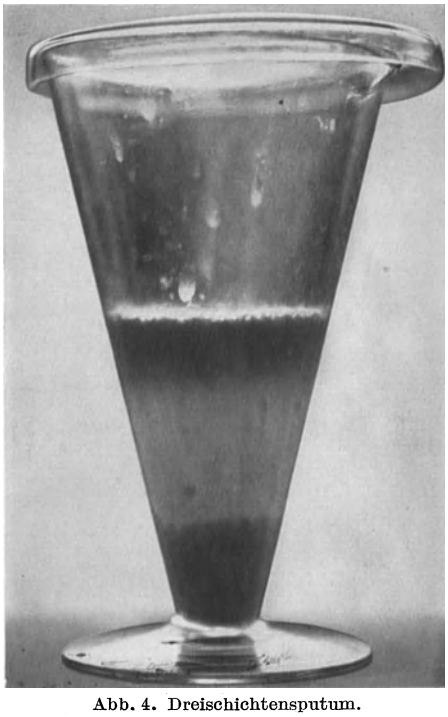


Abb. 4. Dreischichtensputum.

Ein weiterer sehr lehrreicher, ähnlich gearteter Fall betraf ein $2^1/_2$ Jahre altes Mädchen (E. W.), bei dem auf Grund des Lungenbefundes, starker Cyanose und extremer kolbiger Verdickungen der Endphalagen die Diagnose Bronchiektasie gestellt worden war. Die Kontrastfüllung ergab das überraschende Ergebnis eines diaphragmatischen Empyems, das mit dem Bronchialsystem breit in Verbindung stand, so daß das Jodipin unmittelbar einlief (vgl. Abb. 6). Diese Röntgendiagnose wurde durch spätere Punktion bestätigt.

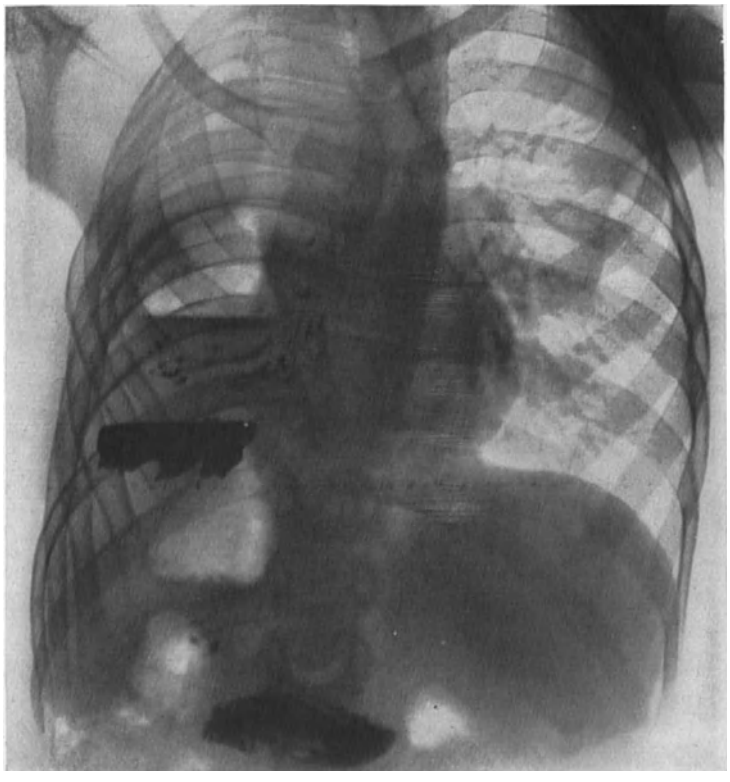


Abb. 5. Durch die Lunge durchgebrochenes Randempyem (vordere Thoraxwand), jahrelang fälschlich als Bronchiektasie behandelt.

Der fötide Geruch, so häufig er die Endstadien begleitet und bereits den Atem völlig unerträglich macht, kündet jedoch schon immer eine sekundäre Infektion und Zersetzung, wenn nicht Gangrän an, die lange Zeit fehlen kann. In solchen Fällen überwiegend eitrigen geruchlosen Sputums werden die Bronchiektasien sehr oft verkannt (Scheidemandel). Und während v. Criegern noch sagen kann „niemals wird die Diagnose (Bronchiektasie) gestellt werden dürfen, wenn der eitrige Charakter des Sputums ganz oder überwiegend fehlt, bemühen wir uns, ohne den Wert charakteristischer Sputa zu verkennen oder zu unterschätzen, doch uns so weit von dem Sputumbefund unabhängig zu machen, daß wir damit nicht die Frühfälle uns entgehen lassen. Denn sicherlich bestehen oft und sind schon diagnostizierbar die sogenannten trockenen Bronchiektasien, die als Autopsienebenbefunde von jeher bekannt waren, und die zur manifesten

Krankheit führen, wenn sie infiziert werden. Doch können sie jahrelang latent bleiben; sie können allmählich zu unbedeutenden Mengen schleimig-eitrigen Auswurfs führen und können schließlich, wie dies besonders in französischen Arbeiten von Ameuille, Bezançon, Weil, Azoulay, sowie später von Reinberg hervorgehoben wird, in einer eigenen Form „sèche hémoptoique de la dilatation des bronches", unter schweren rezidivierenden, unter Umständen tödlichen Hämoptysen verlaufen. Die Blutungen sind hartnäckig und, was gegenüber der stets vermuteten Tuberkulose auffallen muß, nicht von Verschlechterungen begleitet oder gefolgt. Diese trockene Form kann in eine feuchte übergehen, wodurch im Sinne Bezançons eine Komplikation dargetan

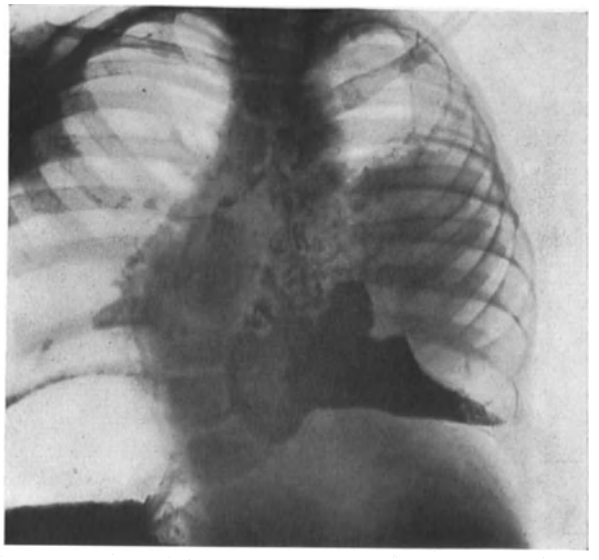


Abb. 6. Durch die Lunge perforiertes diaphragmatisches Empyem, keine Bronchiektasie.

wird. Jedoch können auch interkurrente Grippeerkrankungen folgenlos überstanden werden. Daß man sich hier nicht in Hypothesen ergeht, ist durch die Kontrastfüllung der betreffenden Fälle erwiesen, bei denen es sich meist um Bronchiektasien Erwachsener handelte, die aber auch z. T. in das Kindesalter zurückreichen. Wohl zu unterscheiden sind diese echten trockenen Bronchiektasien von den Fällen, wo es den geschickten Patienten gelingt, sich und die Umgebung durch Verschlucken des Sputums zu täuschen. Besonders Kinder haben darin oft eine außerordentliche Fertigkeit, so daß dieser Akt den Eltern völlig entgeht.

Besondere Beachtung verdient in jedem Fall die Untersuchung auf elastische Fasern, die nicht versäumt werden darf. Fällt sie positiv aus, so besagt sie, daß es sich nicht mehr um Bronchiektasien allein handeln kann, sondern daß Kavernen oder Absceßbildung mit oder ausschließlich vorliegen.

Die bakteriologische Untersuchung des Sputums, in dem man von jeher eine bunte Flora zumeist von Streptokokkenarten, bald von Pneumo- und Staphylokokken seltener von Coli- und paratyphusähnlichen Bacillen und Leptothrixarten gefunden hatte, ist seit den Untersuchungen von Bossert,

Leichtentritt, Vogt u. a. mehr in den Vordergrund getreten. Sie fanden ungewöhnlich oft Influenzabacillen und wollen den Influenzabacillus als ausschließlichen Keim oder in häufiger Mischinfektion mit Masern und Pertussis (Pospischill, Jehle) für die Entstehung der meist schweren Fälle von Bronchiektasien verantwortlich machen. Vogt stützt sich dabei auch auf die ersten Befunde Pfeiffers, der in bronchopneumonischen Herden bei Influenza kleinste Hohlräume autoptisch feststellte. Er fand später in 12 von 14 Bronchiektasiefällen Influenzabacillen und lehnt die Zufälligkeit dieser Befunde oder die Deutung, daß es sich dabei um einen Saprophyten handele, mit Nachdruck ab, zumal der Influenzabacillus als Erreger der foudroyant verlaufenden Influenza-Meningitis seine mangelnde Harmlosigkeit genügend erwiesen habe. Ein intensiv grünliches Sputum soll für den Influenzabacillus charakeristisch sein. Auch wir haben durch Anhustenlassen von Blutagarplatten in noch leichteren und schwereren Fällen den Influenzabacillus züchten können, allerdings nicht so häufig wie die genannten Autoren. Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen vortäuschenden säurefesten, doch im Tierversuch nicht pathogenen Stäbchen im Bronchiektasiesputum hat Brauer ausführlich berichtet. Die notwendig sich ergebende Verschleierung der richtigen Diagnose mit allen ihren sozialen Folgen erhellt ohne weiteres. 1898 zuerst von Pappenheim im Sputum eines Bronchiektatikers nachgewiesen, sind sie seitdem wiederholt, zuletzt von Wiese gefunden und im Tierversuch als unschädlich erkannt worden. Wir konnten sie in einem unserer Fälle als nicht echte Tuberkelbacillen durch die dauernd negativen Tuberkulinproben erweisen. Bei den tuberkulinpositiven Kindern haben wir jedoch stets den Tierversuch ergänzend ausgeführt, um jeden Zweifel auszuschließen. Dabei entdeckten wir einen gleichsam als Tuberkelbacillenträger zu deutenden Bronchiektatiker, bei dem sich echte Tuberkelbacillen unerwartet vorübergehend im Sputum fanden, die daraus wieder verschwanden, ohne daß je vorher oder nachher ein tuberkulöser Prozeß sich hätte nachweisen lassen. Im übrigen können wir der Bemerkung Brauers und Wieses, daß beim Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum zuerst an Tuberkelbacillen zu denken sei, nur zustimmen.

Die sonstigen seltenen morphologischen und chemischen Befunde spielen im Kindesalter praktisch keine Rolle. Für sie möchten wir auf die ausführliche Zusammenstellung in dem Buch von Hoesslins verweisen (Berlin: Springer 1926 — Das Sputum).

Hämoptysen. Immer wieder findet man bei der Beschreibung der Bronchiektasien vermerkt, daß bei ihnen Blutungen sehr viel häufiger seien als bei der Tuberkulose (Landolfi, v. Müller, Reinberg, Saidmann, Schlack, Trojanowski, Wiese u. a.), daß sie aber, die Mitralstenose ausgenommen, niemals öfter verkannt würden (Scheidemandel). Die Blutungen stammen meist aus ektatischen Capillaren oder Capillaraneurysmen, die in der entzündeten Schleimhaut dicht nebeneinander liegen können. Zwar durchaus häufiger beim Erwachsenen als beim Kinde, können sie jedoch auch beim Kinde alle Grade bis zur tödlichen Blutung durchmessen. Findlay, Graham und Lapin, Kissel beschrieben tödliche Hämoptysen bei Kindern mit allen klassischen Symptomen schwerer Höhlenbildung, während Scheidemandel von einem 18jährigen berichtet, der aus scheinbar voller Gesundheit an einer Varixblutung in einem bronchiektatischen Cavum zugrunde ging. Kißling rechnet

sie in 5% der Fälle als Todesursache, Reinberg sah bei 95 Bronchiektatikern 91 mal z. T. schwere Hämoptysen. Wenn diese Zahlen auch für Kinder bestimmt zu hoch gegriffen sind, so kann man doch in 8—10% der mittelschweren Fälle mit ihnen rechnen. Nach v. Criegern kann das blut- und schleimuntermischte Sputum von Bronchiektatikern himbeergeleeartig aussehen. Kelemen und Kaufmann sahen ein 10 cm dickes, 6,5 cm langes Blutkoagulum aus einem zeitweilig abgesperrten zylindrisch erweiterten Bronchus ausgehustet werden. Auf die Form „sèche hémoptoique" der Bronchiektasien haben wir bereits hingewiesen. Bei ihr sind rezidivierende Blutungen gelegentlich das einzig alarmierende Symptom.

4. Temperatur, Blutbild, Senkung.

Die Temperaturmessung scheint uns zur Beurteilung der Bronchiektasien eine etwas größere Bedeutung zu haben, als ihr im ganzen zugewiesen wird. Brünecke unterscheidet zwei Fiebertypen: den periodischen, durch bronchopneumonische Schübe gekennzeichneten, bei dem nach Zeiten normaler Werte die Kurve zu oft hohen Zacken sich erhebt, ähnlich wie wir dies etwa bei pyelitischen Kurven zu sehen gewöhnt sind. Diese Form ist auch nach Hutinel, Vogt und v. Müller durchaus charakteristisch. Sie kann sich bei schweren und schwersten Fällen sepsisartig abwandeln, indem die normalen Perioden ausfallen und unter starken Schüttelfrösten fast täglich hohe Zacken erreicht werden (Wiese). Der zweite Typ ist die staffelförmige Kurve. Gleichlaufend mit der Sputumverhaltung steigen die Temperaturen an, um nach Entleerung des Sputums kritisch abzufallen (Klare, Reusse u. a.). Daneben gibt es aber noch manche andere Arten, vor allen die unruhige Kurve, die keinerlei Gesetzmäßigkeiten erkennen läßt und jedenfalls nicht eindeutig mit Sputumretentionen zusammengeht, dann die häufig beobachtete remittierend subfebrile Kurve mit täglichen Schwankungen, von etwa 36,5° bis 38°. Und so kommen wir zu der grundsätzlich wichtigen Tatsache, daß die Bronchiektasie, gleichgültig welche Gestalt die Fieberkurve annimmt, im ganzen öfter mit subfebrilen oder fieberhaften Temperaturen verläuft als ohne sie, in unserem Material in 60% aller Fälle! Damit verlieren wir wiederum ein Unterscheidungsmerkmal gegen die Tuberkulose. Auch haben wir unser Material in Gruppen geordnet, wie dies die Jodipinfüllung ermöglicht, und dabei feststellen können, daß zwar von den sackförmigen Bronchiektasien, einen einzigen Fall ausgenommen, alle mit anomalen Temperaturen verliefen, auch schon alle die, die bei überwiegend zylindrischen noch sackige Erweiterungen zeigten, daß aber auch keine von den anderen Gruppen, selbst die Frühfälle zylindrischer Bronchiektasien in den medialen Ästen nicht, mit Sicherheit fieberfrei blieben. Wir werden also bei gleichbleibend normalen Temperaturen meist sackförmige Bronchiektasien ausschließen können — weiter kommen wir nicht, und wir werden uns hüten, die Fieberkurve zur Differentialdiagnose gegen die Tuberkulose zu verwerten. Ähnlich steht es mit dem oft noch feineren Indikator der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Wir stellen sie bei jedem Kinde in regelmäßigen Abständen fest und sind von jeher gewöhnt, sie gegen alle möglichen störenden Einflüsse auszuwägen und ihren diagnostischen Wert hoch anzuschlagen. Aber gerade darum können wir nach sorgfältiger

Prüfung unseres Materials uns nicht entschließen, wie Klare, die Senkungswerte den Sputummengen parallel zu setzen: kaum Sputum: gute Senkung, und umgekehrt. Wir fanden sie normal in 53%, beschleunigt (12—25 mm) in 30% und stark beschleunigt (25—60 mm) in 17%; dabei waren die ungünstigen Werte nicht etwa nur auf die klinisch als schwer imponierenden Fälle, sondern ziemlich gleichmäßig auf alle Gruppen verteilt. Wohl können wir uns damit behelfen, daß wir die klinisch schweren Fälle mit normaler Senkung als „torpid" und die klinisch leichten mit beschleunigter Senkung als „frische Entwicklungsstadien" bezeichnen (Wiese), aber eigentlich bedeutet dies doch nur, daß wir keinen klaren Einblick in die sich abspielenden Vorgänge haben. Und wenn wir noch berücksichtigen, daß die sekundäre Tuberkulose der Kinder mit ihren hartnäckigen Hiluskatarrhen häufig mit normaler oder fast normaler Senkung einhergeht, so werden wir uns zu äußerster Vorsicht in Bewertung der Senkungsreaktion für diagnostische und differentialdiagnostische Erwägungen bei Kindern angehalten fühlen. Immer werden auch uns auffällig gute Werte eher im Sinne von Bronchiektasien, auffällig schlechte eher im Sinne einer Komplikation sprechen, jedoch ist das Heer der mittleren und schwankenden Werte bei den Bronchiektasien noch mehr als bei der Tuberkulose unserer verständnisvollen Bewertung entzogen.

Über das Blutbild bei den Bronchiektasien des Kindes gibt es nur wenige Untersuchungen. Nach Bossert ist für die postgrippösen Bronchiektasien eine Leukocytose über 12000 kennzeichnend und gegen die tuberkulöse Natur der Erkrankung sprechend. Wiese, von dem sehr sorgfältige Prüfungen der Blutbilder vorliegen, drückt sich sehr vorsichtig aus, zumal er auch „in buntem Wechsel bei den verschiedenartigsten Tuberkulosefällen bald recht niedrige, bald aber auch recht hohe Leukocytenzahlen mit starker Linksverschiebung des Blutbildes" sah. Er fand in 37 von 114 Fällen Leukocytosen von über 12000 und in 53 eine ausgesprochene Linksverschiebung. Stets entsprachen die stärksten Abweichungen den Fällen mit starker Sekretion. So spricht es wiederum nur für das im Durchschnitt weniger schwere Material, über das wir verfügen, daß wir nur in 8—10% unserer Fälle Leukocytose und Linksverschiebung feststellen konnten. Etwas häufiger waren Anämien von 60—70% Hb., und in einem Viertel der Fälle bestand eine Eosinophilie von über 3%, ziemlich gleichmäßig auf mehr oder weniger ausgedehnte Erkrankungen verteilt, für die sonst in Würmern oder Asthma kein Anhaltspunkt gefunden werden konnte.

Lokaler Befund.

1. Sitz der Bronchiektasie.

Was nun den Sitz der Bronchiektasie angeht, so fällt ein erhebliches Überwiegen des linken Unterlappens auf. Delacour und Dieulafoy wiesen schon 1894 und 1899 darauf hin, später Hutinel, der diesen auffälligen Tatbestand damit erklären will, daß dort die Bronchopneumonien am längsten persistieren, was aber eigentlich mehr eine Umschreibung als eine Erklärung ist. Vogt will dieses Überwiegen geradezu als diagnostisches Hilfsmittel verwerten: „Bei den oft schwierigen Entscheidungen, ob beginnende Bronchiektasien vorlägen, sollte man bei wiederholten sorgfältigen Untersuchungen sich zweckmäßig daran erinnern, daß vorzugsweise der linke, seltener der rechte Unterlappen

befallen ist" und an diesen Stellen nach Rasselgeräuschen fahnden. Das gleiche hebt Findlay hervor.

Auch zahlenmäßige Angaben finden sich wiederholt, die wir zusammenstellen, indem wir die Daten über die noch einseitigen Prozesse herausgreifen.

		linke Lunge	rechte Lunge
Trojanowski . .	1864	21 mal	16 mal
Fox	1871	25 „	10 „
Chaplin	1894	25 „	15 „
v. Criegern . . .	1903	73,8 %	20,6 %
Mac Neil	1925	4 mal	1 mal
Wiese	1927	51 „	13 „
Scheidemandel .	1927	36 „	24 „
Wir	1928	42 „	8 „

Absichtlich nicht mit hier angeführt ist die Statistik Franks, die durch Einschluß der Tuberkulose-, Carcinom-, Fremdkörper- und sonstiger Sonderfälle ein völlig verworrenes Bild gibt. Große Zahlen allein besagen noch gar nichts. Und wenn er an den Schluß seiner Statistik setzt: Damit steht also fest, daß erstens fast $^2/_3$ aller Bronchiektasien doppelseitig sind, zweitens die rechte Lunge einhalbmal (gemeint ist anderthalbmal) so oft befallen ist wie die linke, so ist mit dieser mechanischen Aufzählung ohne Sonderung der Krankheitsbilder leider nicht das geringste anzufangen. Zwar tadelt er, der 23jährige, an Laënnec, daß dieser „wohl nicht über ein großes Material verfügt" oder aber „sich falsche Vorstellungen" gemacht habe — vielleicht sogar in jenem Punkte mit Recht, doch möchte man dann hinzusetzen: wenn ein so junger Mensch „an einem so großen Alten Fehler zu rügen hätte, so sollte es billig nicht anders geschehen als auf den Knien" (Goethe).

Was aber führt nun zu dieser Bevorzugung des linken Unterlappens? Von den lobären Pneumonien wissen wir, daß sie zumeist den rechten Oberlappen befallen (Engel), von den grippalen bronchopneumonischen Erkrankungen, daß sie durchaus diffus auftreten. Welche Kräfte bewirken also diese besondere und hartnäckige Lokalisation im linken Unterlappen?

Dazu ist zu sagen, daß wenigstens in unserem Material nicht nur die Lokalisation auffällig ist, sondern auch der Grad der Erkrankung. Im linken unteren Lungenlappen sind wohl auch schwere Stadien vorhanden, aber es überwiegen unbedingt die leichteren Ausweitungen der Bronchien, die vielleicht erst zwei bis drei Bronchialäste befallen haben. Es überwiegen ferner die zylindrischen Formen ganz ausgesprochen. Dann sind die Vorgeschichten recht interessant. Man hört selten von schwersten Lungenentzündungen, das Kind war nicht irgendwie schwer krank, aber hustete vielleicht schon mit Unterbrechungen seit einigen Jahren. Diese überwiegend linksseitige Lokalisation ist nicht mit der Ansicht Loeschkes in Einklang zu bringen, nach der nicht die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Bronchialsystem, sondern die Orientierung der Bronchien im Raum das Entscheidende für die Entstehung der Ektasien ist. Darin sind aber der rechte und linke Unterlappenbronchus annähernd den gleichen Bedingungen unterworfen, wir müssen also daraus auf eine besondere Disposition des linken Bronchus für diese Erkrankung schließen.

Wann entstehen denn Bronchiektasien aus uns bekannten Ursachen? Wir wissen, daß Bronchostenosen durch Kompression oder auch durch Fremdkörper

häufig Bronchiektasien hervorrufen. Crove hat tierexperimentell das Leiden bei Hunden hervorgerufen. Er legte Hunden eine Striktur eines Bronchus an. Eine Dilatation der distalen Teile trat nicht ein, solange der Bronchus nicht infiziert blieb, sie entstand bei eintretender Entzündung dagegen sehr schnell. Nach MacCallum erzeugt Entzündung der Bronchien allein keine Bronchiektasie, es müsse ein mechanisches Moment hinzutreten.

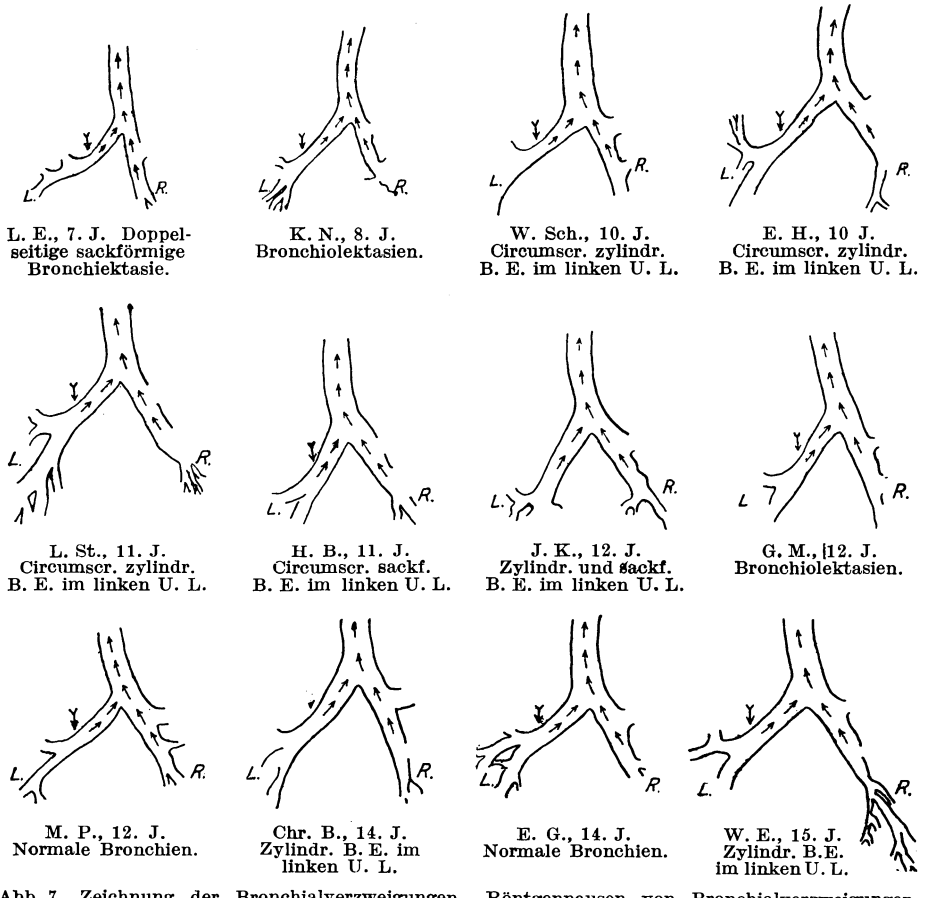


Abb. 7. Zeichnung der Bronchialverzweigungen. Röntgenpausen von Bronchialverzweigungen. Es wurden ohne Ausnahme sämtliche Platten benutzt, auf denen die Trachea und beide Hauptbronchien gleichzeitig deutlich und einwandfrei zu sehen waren.

Es ist nicht anzunehmen, daß das vermehrte Vorkommen von Bronchialerweiterungen im linken Unterlappen dadurch erklärt werden kann, daß diese Bronchien mehr zu Entzündungen neigen als die anderen. Es blieben also mechanische Besonderheiten. Duken hat nun die Verhältnisse des linken Bronchus besonders studiert und bestimmte Beobachtungen machen können, die so regelmäßig wiederkehren, daß er ihnen einen besonderen Wert beimessen muß. Bei Bronchialfüllungen fällt auf, daß der rechte Bronchus sich in einer gleichmäßigen Art verjüngt und daß sein Verlauf so ist, daß er besser als der linke die Richtung der Trachea beibehält, also nur wenig knickt. Der linke Bronchus bildet mit der Trachea einen oberen Winkel, der nicht so stumpf ist wie der entsprechende der rechten Seite (siehe Abb. 7).

Ferner zeigt der linke Bronchus kurz vor dem Abgang seines oberen Astes eine Einengung des Kalibers. Die Verschiedenheit der Winkel vom rechten und linken Bronchus mit der Trachea ist immer auffallend, und fast regelmäßig fällt die Einengung des linken Bronchialrohres auf. Um diese Einengungsstelle, die in den beigegebenen Zeichnungen durch einen Pfeil gekennzeichnet ist, hebelt der Bronchus bei Hustenstößen, wenn durch sie die Lunge hochgepreßt wird (siehe Abb. 7). Den topographischen Verhältnissen nach entspricht diese Einengungsstelle der Kreuzung von Bronchus und Art. pulmonalis. Distal von ihr geht der obere Bronchus ab, dessen Anfangsteil mit dem Stammbronchus gewöhnlich einen etwas erweiterten Raum bildet.

Es ist nicht unbedingt sicher, ob die Stenosierung des linken Bronchus bei Hustenstößen vermehrt wird und ob sie die mechanische Disposition zur Ausbildung der linksseitigen Bronchiektasien bildet, obgleich die Eindrücke bei



Abb. 8. Trachea, Bifurkation und Hauptbronchien.

den Durchleuchtungen ganz in diesem Sinne sprechen. Es kommt noch eine andere Möglichkeit in Betracht. Da der Anfangsteil des linken Oberlappenbronchus mit dem Stammbronchus einen etwas erweiterten Raum bildet, könnte er etwa in dem gleichen Maße wie eine Kaverne wirken, die zur Ausbildung von peripheren Ektasien führt, wenn sie sich im Bronchialverlauf befindet. Daß eine Kompression des Bronchus mit anschließender Bronchiektasienbildung durch ein Gefäß erfolgen kann, wie dies von der linken Arteria pulmonalis zu erwägen ist, lehrt die Erfahrung bei Aortenaneurysmen, die Bronchiektasien erzeugen können. Sicher scheint aber zu sein, daß der linke Bronchus eine mechanische Disposition zu peripheren Erweiterungen hat auf Grund seiner besonderen topographischen Verhältnisse.

Diese findet übrigens auch noch in einem anderen Vorgang Ausdruck. Eine Tuberkulose des rechten Oberlappens setzt bei weiterem Fortschreiten fast mit Regelmäßigkeit ihre Metastasen in die linke Lunge, springt also von rechts nach links hinüber. Diese Tatsache ist uns so geläufig, daß sie uns bei noch

einseitigen Oberlappentuberkulosen rechts zu besonders raschem Eingreifen veranlaßt.

Ganz anders verhält sich die linke Seite. Ein Oberlappenprozeß links streut mit eben so großer Regelmäßigkeit erst in den linken Unterlappen aus, bevor die rechte Seite ergriffen wird, die natürlich bei weiterer Progredienz nicht verschont bleibt. Jedoch bekommen wir öfter eine Durchsetzung der gesamten linken Lunge bei völlig intakter rechter Lunge zu sehen, was umgekehrt so gut wie nie der Fall ist. Was bewirkt nun diesen Unterschied? Wenn wir das Bild (Abb. 8) ansehen, auf dem die an ihren Wänden mit Jodipin belegten Bronchien in ihrem Verlauf gut erkennbar sind, so leuchtet ohne weiteres ein, daß die rechten Bronchien ihr Sekret entweder in gerader Richtung nach oben in die Trachea oder in querer Richtung in den linken Hauptbronchus verhusten werden, während auf der gleichsam in einer Nebenschaltung zum Hauptstrom stehenden linken Seite die Streuung in sich von oben nach unten vor sich gehen muß. Die Abzweigung des rechten Oberlappenbronchus aus dem rechten Hauptbronchus liegt der Bifurkation eben erheblich näher und dieser hält zugleich im wesentlichen die Richtung des linken Hauptbronchus ein, während der linke Unterlappenbronchus entfernt von der Bifurkation in Richtung auf seinen eigenen Unterlappenbronchus verläuft.

Beim Kinde tritt zu solchen topographischen Verhältnissen noch die große Kompressibilität der Bronchien hinzu. So hat Duken nachgewiesen, daß beim Säugling eine stärkere seitliche Kopfdrehung genügt, um eine schnelle Durchlüftung derjenigen oberen Lunge herbeizuführen, von der nach der Kopfdrehung das Gesicht abgewendet ist. Er hat dieses Phänomen dadurch erklärt, daß durch die Kopfdrehung auch das Mediastinum eine Drehung mitmacht und so einerseits der dem Gesicht abgewandte Bronchus eine Drehung und damit eine Verjüngung seines Kalibers erfährt und andererseits dieser Bronchus gegen die Gefäße gedrückt wird, wodurch eine Stenosierung des Bronchialrohres erfolgt. Weiter hat er beim lebenden Kind nachweisen können, daß vergrößerte Bronchialdrüsen einen Bronchus abzudrücken vermögen bis zur Ausbildung vollständiger Lungenatelektase. Diesen früheren Beobachtungen läßt sich noch eine weitere zufügen, die gleichfalls zeigt, wie leicht gerade der linke Bronchus komprimierbar ist. Wenn Kinder an einer Mitralinsuffizienz leiden, so findet man manchmal über der linken unteren Lunge verschärftes Atmen bis zum lauten Bronchialatmen, das vorwiegend bedingt ist durch die Kompressionswirkung von seiten des erweiterten linken Vorhofes, der seiner Lage entsprechend in erster Linie den Bronchialast des linken Unterlappens trifft. Die Erscheinung der linksseitigen Lungenatelektase, denn um eine solche handelt es sich dabei, ist nicht erklärbar durch eine Lungenkompression auf Grund des vermehrten Herzvolumens, da das Bronchialatmen bei mittleren Herzvergrößerungen bestehen kann, aber durchaus nicht immer auftritt, wenn ein typisches Cor bovinum vorhanden ist.

In die gleiche Richtung weisen Beobachtungen von Lorey. Er hat mit Hilfe der Bronchographie festgestellt, daß unter den pathologischen Bedingungen einer schrumpfenden Tuberkulose des rechten Oberlappens auf der rechten Seite ähnliche Verhältnisse entstehen, wie sie für die linke physiologisch sind. „Während normalerweise der Hauptbronchus in gerader Linie schräg nach unten zieht, und der Unterlappenbronchus ungefähr die gerade

Fortsetzung des Hauptbronchus bildet, sieht man bei schrumpfender Oberlappentuberkulose, daß der Hauptbronchus bogenförmig nach oben gezogen ist, so daß der Unterlappenbronchus in einem rechten Winkel aus ihm entspringt. Man kann sich leicht vorstellen, daß dadurch die Sekretentleerung aus dem Unterlappenbronchus erschwert ist und kann sich erklären, warum man bei schrumpfender Oberlappentuberkulose so häufig unspezifische chronische Katarrhe oder Bronchiektasien in den Unterlappen findet".

Die Oberlappenbronchiektasien sind durchaus seltener und sollen klinisch gutartiger sein, weil das Sekret dauernd guten Abfluß hat. So berichtet Loeschke von einem Fall ausgedehnter Oberlappenbronchiektasien, die bei der Autopsie völlig trocken gefunden wurden. Immerhin darf, wie Wiese sicherlich mit Recht hervorhebt, diese relative Seltenheit nicht zur Folge haben, daß bei Oberlappenprozessen nicht mehr an Bronchiektasie gedacht und a priori Tuberkulose diagnostiziert wird. Allerdings kann hier nun die Differentialdiagnose besonders schwer oder gar unmöglich sein, wenn eines dem anderen den Boden bereitet.

Daß immer weiter fortschreitende Bronchiektasien allmählich doppelseitig werden, ist leicht zu verstehen. Doch muß man sich sehr hüten, eine echte doppelseitige Erkrankung mit einer scheinbaren zu verwechseln, wie sie zuweilen durch das Herüberklingen der Rasselgeräusche von der kranken auf die doch noch gesunde Seite vorgetäuscht wird. Brauer, Steinmeyer, Kathe, Lorey, Wiese und wir konnten vor dem Röntgenschirm beobachten, wie das Kontrastmittel von der erkrankten Seite gelegentlich bei Hustenstößen bis zur Bifurkation aufstieg und dann auf die andere Seite aspiriert wurde. Der Schluß liegt nahe, daß es sich mit dem Sputum ähnlich verhalten und so die gesunde Seite immer wieder infiziert werden kann, bis sie der Infektion erliegt und auch hier die Bronchiektasiebildung einsetzt. Vor den Augen des Anatomen sind allerdings die Bronchiektasien sehr oft doppelseitig, weil er die Endstadien zu Gesicht bekommt oder jene Fälle schwerster mehr oder minder akut verlaufender Bronchiektasien nach schweren Bronchopneumonien. Aber das ist gerade das elementar Wichtige dieser ganzen Betrachtungen, daß die Bronchiektasien in der Mehrzahl der Fälle in ihrem Beginne einseitig sind. In diesem Stadium erkannt und rechtzeitig behandelt, sind sie genau wie die Tuberkulose in viel wirksamerer Weise angreifbar als später, so daß wir, wenn auch vielleicht keine vollständigen, doch wenigstens symptomatische Heilungen erzielen.

Zuletzt sei noch vermerkt, daß unter besonderen Bedingungen selbstverständlich jederzeit auch atypisch gelegene Bronchiektasien sich bilden können. So sitzen Fremdkörper-Bronchiektasien gerade entsprechend dem ungeknickten Verlauf des rechten Bronchus überwiegend in der rechten Lunge, wohin die jeweiligen Gegenstände aspiriert werden, so haben Mißbildungen ihre bevorzugten Stellen und so fallen auch Bildungsfehler auf hereditär syphilitischer Grundlage, wie sie Nuzzi beobachtet hat, nicht in den Bereich und unter die Gesetze erworbener Bronchiektasiebildung.

2. Perkussion und Auscultation.

Bei Betrachtung des physikalischen Lungenbefundes ist grundsätzlich zwischen den Früh- und Spätfällen, sowie zwischen den akut einsetzenden und den

schleichenden Formen zu unterscheiden. Die physikalischen Zeichen der akuten Bronchiektasien entsprechen der Krankheit, der sie ihren Ursprung verdanken, also meist den Bronchopneumonien. Sie schalten wir hier vorerst aus und wenden uns den chronischen Formen in ihren Frühstadien zu. Für sie ist es zunächst kennzeichnend, daß die Perkussion keinen Befund ergibt. Denn die schalldämpfenden pleuritischen Prozesse, sowie die Beteiligung des Lungenparenchyms stellen bereits Komplikationen dar. Die Auscultation ist meist ungemein gleichförmig: Links hinten unten sehr viel häufiger als rechts hört man bei normalem oder leicht unreinem Atemgeräusch feine bis mittlere, zähfeuchte bis feuchte, ziemlich dichte Rasselgeräusche. Sie verdrießen fast den Untersucher durch ihre unerbittliche Hartnäckigkeit, mit der sie immer wieder an derselben Stelle zu hören sind. Manchmal scheinen sie verschwunden zu sein, aber bei einem wirklich tiefen Atemzug, nach der Aufforderung zu husten sind sie in gleichförmigster Weise wieder da. Jüngere Kinder, die sich zunächst nicht zum Tiefatmen oder Husten bewegen lassen, täuschen daher zuweilen. Der Befund ist durchaus nicht imponierend, zumal ganz im Beginn, wo er öfter nur in einem paravertebralen Dreieck zu hören ist — denn meist beginnt die Bronchiektasiebildung in den medialen Bronchusästen — aber er ist konstant und mahnt den, der ihn kennt, die Diagnose: Bronchiektasie sehr ernsthaft zu erwägen. Die Fälle, in denen er wechselt, bald da ist, bald verschwindet (Hutinel, Schlack, Vogt, Wiese u. a.), sind durchaus seltener. In etwas mehr fortgeschrittenen Stadien dehnt sich der auscultatorische Befund bis in die hintere Axillarlinie seitlich, bis zum Schulterblattwinkel nach oben aus. Die Rasselgeräusche sind eindeutig feucht und gelegentlich schon mit halbklingenden untermischt. Das Atemgeräusch kann noch völlig unverändert, ebenso die übrigen Lungenbezirke noch völlig frei sein. Hier liegt die Diagnose schon näher durch die auffällige Dissonanz zwischen Perkussion und Auscultation. Auch in den schlimmeren Fällen pflegt die räumliche Ausdehnung der Erkrankung noch die gleiche zu bleiben, die Intensität der Auscultationsphänomene jedoch zuzunehmen. Höchst feuchte und klingende Rasselgeräusche, noch fein- bis mittelblasig, doch bis zu dem Symptom des „Maschinengewehrknatterns" (Bossert) dicht gedrängt, legen bei fehlender Schallverkürzung die Diagnose äußerst nahe. Hier kann es auch schon gelegentlich geschehen, daß die Rasselgeräusche auf die andere Seite herüberklingen und so eine in Wahrheit nicht bestehende Doppelseitigkeit vortäuschen. Zeitweilig hört man orales Knistern, das namentlich bei zentral liegenden Bronchiektasien (Wiese) leichter das Vorhandensein von Rasselgeräuschen verrät als die thorakale Untersuchung. Befunde bis zu dieser Stufe machen mehr als die Hälfte unseres Materials aus, und mit Recht macht Schlack darauf aufmerksam, daß sie beim Kinde häufiger sind als die schwereren.

In den nächsten Stadien setzen bereits meist die Pleurakomplikationen ein — womit wir hier die Pleuritis entgegen der Ansicht mancher früheren Autoren ohne weiteres als Komplikation, als sekundäres Merkmal gekennzeichnet haben. Es wird die Pleura wahrscheinlich lymphogen infiziert, nachdem die Lymphbahnen ihrerseits durch Übergreifen des Prozesses vom endobronchialen auf das peribronchiale Gewebe erkrankt sind (Brauer). Wohl gibt es sicher in seltenen Fällen sog. pleurogene Bronchiektasien. Wir selbst sahen, wie bei einem 12jährigen Knaben am Rande einer dicken Schwarte nach metapneu-

monischem Empyem, wodurch der Thorax stark deformiert wurde, bezeichnenderweise rechts vorn einzelne regelmäßige zackige Bronchiektasien entstanden waren (Abb. 9). Es soll nach Hamilton die Schwarte, die als feste Mauer und noch dazu wie ein Bogen mit ihrer Konkavität gegen den Zug gerichtet ist, sehr viel weniger beeinflußt werden als die dünne Bronchuswand, die, den Zug von ihrer Konvexität her erleidend und weniger widerstandsfähig kompensatorisch ausweitet oder — wie Brauer es ausführt — es bestehen bei Pleuritiden

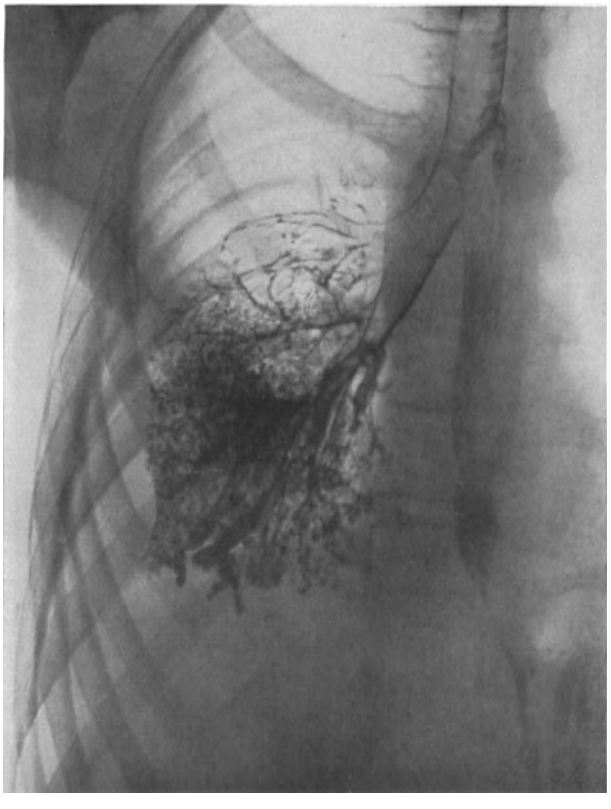


Abb. 9. Umschriebene Bronchiektasie im Mittellappen, alte Empyemhöhle.

im angrenzenden Lungengewebe stärkere interstitielle Prozesse. „Das Alveolargewebe ist verödet, die in diesen Abschnitten liegenden Bronchiallumina sind durch den Narbenzug, der sich in den schrumpfenden Lungengeweben und der Pleuraschwarte geltend macht, erweitert". Nicht unter dem Drucke des Exsudates an und für sich, ebensowenig wie bei unkomplizierter Pneumothoraxbehandlung, veröde das Lungengewebe, sondern nur in den Fällen von Pleuritis trete eine bindegewebige Obliteration der Alveolen und Bronchiektasiebildung ein, bei denen neben der Rippenfellentzündung gleichzeitig eine in Karnifikation umgewandelte Lungenentzündung bestanden habe (Versuche von F. von Müller, Chilesotti, Brauer).

Allein die Tatsache, daß die meisten Frühfälle noch eine intakte Pleura haben (Brauer, Brünecke, Vogt u. a.), was durch Anlegung des künstlichen

Pneumothorax oft erwiesen wurde, beschränkt jene Theorie auf die angedeuteten Sonderfälle.

Besteht nun eine Pleurabeteiligung, so können die Klopfschallveränderungen natürlich alle Grade bis zur massiven Dämpfung durchlaufen. Es kann zuweilen zu völliger Dextrokardie kommen (Lapin, Sheffield), meist wenigstens zu Herzverziehungen. Und nunmehr wird es zu einer wechselseitigen ungünstigen Beeinflussung von Herz, Pleura, Bronchiektasie und jetzt auch des Lungenparenchyms kommen. Dann bilden sich allmählich all die klassischen Symptome aus mit bronchialem und amphorischem Atmen, wechselnd mit fast aufgehobenem Atemgeräusch, je nach dem Füllungszustand der Bronchiektasie, mit dem bunten Gewirr sämtlicher Rasselgeräuschtypen bei beträchtlicher Dyspnoe — und dieser imposante Befund oft in völligem Widerspruch mit dem leeren Röntgenbild. Dann kommt es zu Skoliosen und Thoraxschrumpfungen; in diesem Stadium bleiben die Bronchiektasien auch kaum noch linksseitig, häufige Bronchitiden oder bronchopneumonische Schübe komplizieren das Bild.

Von diesen beiden ist noch ein Wort beim Verlauf der Bronchiektasien zu sagen. Hier sei nur hinzugefügt, daß die Bronchitis als „Begleitbronchitis" schon zu sehr frühen Krankheitsstadien häufig hinzutritt, vielleicht sie einleitet. Keineswegs auf die „Frühjahrs- und Herbstphasen" (Klare) beschränkt, doch naturgemäß in diesen Jahreszeiten am seltensten fehlend, finden wir sie oft wochenlang bestehen und dann plötzlich verschwinden und ebenso schnell für eine vielleicht kürzere Periode wieder auftauchen. Sie ist es auch, die, sei sie lokalisiert, sei sie diffus, die Prognostik dieses Leidens bestimmt. „Die Bronchiektasien machen vorwiegend dadurch Symptome, daß sich in ihnen hartnäckige Entzündungen festsetzen. Es entsteht dadurch das Krankheitsbild der chronischen Bronchitis. Oft aber nimmt die Entzündung einen putriden Charakter an. Das Krankheitsbild wird also im wesentlichen durch die Symptome der chronischen Bronchitis putrider oder aputrider Natur beherrscht. Wenn die Entzündung der Schleimhaut fehlt, so können jahrelang alle Krankheitserscheinungen vermißt werden. Erst die Bronchitis macht die Bronchiektatiker krank" (Staehelin). Diese Anschauung klingt vielleicht etwas dogmatisch, aber sie ist doch durch wichtige Erfahrung begründet. Objektiv ist der Bronchiektatiker ohne Bronchitis selbstverständlich auch krank, etwa wie ein Mensch als krank angesehen werden muß, der ein Aortenaneurysma hat, ohne etwas davon zu ahnen. Wenn unsere heutige Diagnostik einen großen Fortschritt zu verzeichnen hat, so liegt dieser gerade darin, daß wir das Leiden der Bronchialerweiterungen selbst dann erkennen können, wenn wir klinisch nur unzureichende Zeichen finden.

Abgesehen von der schon genannten Osteoarthropathie und den Störungen, insbesondere des kleinen Kreislaufs, die sich bei zunehmendem Widerstand bis zu völliger Insuffizienz steigern können, so daß, wie dies bereits Laënnec beschrieb, die Patienten an Wassersucht zugrunde gehen, sind die Befunde in den anderen Organen gering. Brünecke erwähnt eine Mesenterialdrüsenschwellung durch resorbierte Toxine verschluckten Sputums, die mit Obstipation einherginge. Öfter findet sich hartnäckiges Erbrechen, das vielleicht mit Erkrankung der linken Pleura zusammenhängt (Lapin, v. Criegern, Wiese).

So sahen wir es bei einem Kinde mit ausgedehnten zylindrischen und sackförmigen Bronchiektasien bei Exsudatbildung auftreten.

Röntgenbefund ohne Kontrastfüllung.

Von jeher hat das Röntgenbild bei der Bronchiektasie eine sehr umstrittene Rolle gespielt und spielt sie noch. Jedoch sind wir jetzt durch die Möglichkeit der Kontrastfüllung in der Lage zu scheiden, was von unseren Deutungen richtig, was falsch war, und dabei haben wir gelernt, in der Bewertung des einfachen Röntgenbildes ebenso vorsichtig wie zurückhaltend zu sein. Wenn wir von dem allseitig Anerkannten ausgehen wollen, so ist zu sagen, daß in ausgeprägten Fällen meist sackförmiger Bronchiektasiebildung, die schon mit Beteiligung des Lungenparenchyms und der Pleura einhergeht, charakteristische Bilder vorkommen, insbesondere nach ausgiebiger Sputumentleerung durch Hängelage. Dicht nebeneinander gedrängt, am intensivsten in der Nähe des Herzschattens, sieht man rundliche oder ovale Aufhellungen, die bald größer, bald kleiner, schmal oder breit umrändert sich aus dem gleichmäßig getrübten Grunde des unteren Lungenfeldes herausheben und ihm das Aussehen eines schwammartigen Gerüstes verleihen können. (Alweres, Aßmann, von Criegern, Duhem und Lemaire, Groedel, Kleinschmidt, Rach, Saupe, Schlesinger, Wiese.) Als Beispiel dient das Bild des Kindes M. B. (Abb. 10), eines 14jährigen Knaben mit ganz überwiegend zylindrischen Bronchiektasien, bei dem die Felderung links neben dem Herzen sehr schön zu erkennen ist. Diese Platte ist angefertigt nach ausgiebiger Pneumothoraxbehandlung. Der jetzt helle Grund war vor der Ruhigstellung durch bronchopneumonische Verdichtungen gleichmäßig trüb. Übrigens ist der Fall auch gerade darin lehrreich, daß die Waben nicht etwa sackförmigen Bronchiektasien oder gar Kavernen, sondern ausgeprägten zylindrischen Bronchiektasien entsprechen, wie sie durch die Jodipinfüllung sichergestellt wurden. Doch da wir mit Staehelin, Scheidemandel, Schlack u. a. solche Röntgenbilder zu den Seltenheiten rechnen und außerdem hinzufügen müssen, daß gerade diese meist den klinisch ohnedies typischen Fällen eignen, so bleibt damit die Frage von dem Werte des Röntgenbildes zur Klärung in fraglichen Fällen noch unberührt. Und während nun auf der einen Seite gerade dem völlig nichtssagenden Röntgenbild

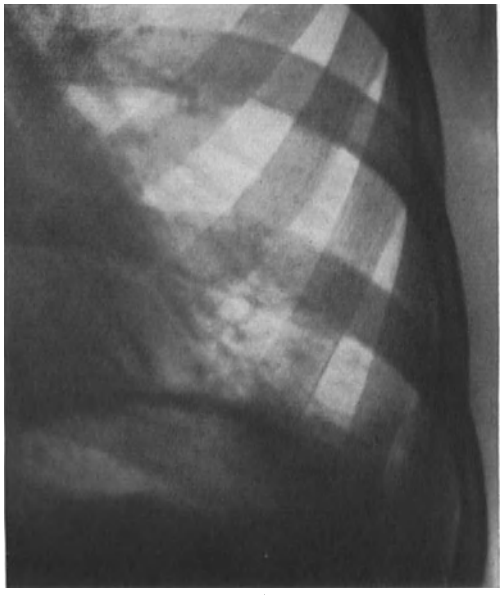


Abb. 10. Wabenzeichnung bei zylindrischer Bronchiektasie im linken Unterlappen.

bei einem klinisch erheblichen Befund diagnostischer Wert beigemessen wird (Cohn, Brünecke, Lorey, Scheidemandel, Vogt), ja diese Diskrepanz zumeist zur Diagnose Bronchiektasien verhilft, während Findlay schon skeptischer angibt, daß das Röntgenbild ebensooft Bronchiektasien vortäusche, wo sie in Wahrheit fehlten, als es versage, wenn sie vorhanden wären, gibt es auf der anderen Seite eine größere Anzahl, die auch im einfachen Röntgenbild mittelschwerer Fälle sichere Kennzeichen finden, die die Diagnose Bronchiektasie ermöglichen (Abramovicz, Kißling, Moore, Marquis, d'Oelsnitz, Schwabe). Angefangen von der verstärkten Hiluszeichnung, den vermehrten Strängen, über die wabige Struktur in Hilusnähe und die Schattenbänder mit zentraler Aufhellung bis zu den feineren Differenzierungen der Tropfen-Regen- und fließenden Schatten sollen diese Zeichen für zylindrische oder sackförmige oder zentrale Bronchiektasien kennzeichnend sein. So sagt Kißling, daß ein Röntgenbild dann „als charakteristisch angesprochen werden kann, wenn hauptsächlich median gelegene streifige Schatten gegen das Zwerchfell ziehen oder in den Unterlappen ausstrahlen. . ." Weiterhin, wenn die Bilder eine wabenartige Zeichnung aufweisen, die wir erhalten, wenn zahlreiche nebeneinanderliegende Hohlräume durch Septen getrennt und größtenteils lufthaltig sind. Er geht so weit, aus diesen Befunden Indikationen für operatives Vorgehen aufzustellen, Schlüsse auf etwaige Einseitigkeit und auf das Vorhandensein bronchiektatischer Kavernen zu ziehen. Schwabe, auf den in diesem Zusammenhang mit einigen Worten eingegangen werden muß, stützt in einer Zusammenstellung von 26 Fällen der Erlanger Klinik seine Diagnose: Bronchiektasie sehr oft wesentlich auf den Befund verstärkter Hilus- und Strangzeichnung; diese können doppelseitig sein, wenn auch die Bronchiektasien einseitig sind. Er schließt auf Heilungsvorgänge, indem er unter anderem Röntgenplatten mit einem Intervall von Jahren vergleicht und ein „Schmälerwerden der Strangzeichnung infolge Schrumpfung" feststellt. Dabei ist aus den fleißig aufgeführten Krankengeschichten nicht zu ersehen, ob nicht statt Bronchiektasie vielmehr chronische Bronchitiden oder gar Stauungslunge bei Vitium, oder eine etwas hartnäckige Typhusbronchitis vorgelegen habe. Aus solcher Verwertung solcher Röntgenbilder müssen verhängnisvolle Fehlschlüsse entstehen, die darum hier besondere Erwähnung finden, weil sie bereits in der Literatur Boden fassen. Da erscheinen diese nur Bronchiektasien vortäuschenden Erkrankungen als geheilte Bronchiektasie und suchen von der Gutartigkeit einer Erkrankung zu überzeugen, die gar nicht ernst genug genommen werden kann.

Was bedeuten nun aber in Wahrheit alle jene oft aufgeführten Schattenbildungen und insbesondere wie weit sind sie zur Differentialdiagnose der Bronchiektasie verwertbar? Daß die verstärkte Hiluszeichnung alle möglichen Entzündungsvorgänge in der Lunge begleiten, durch Stauung in den Gefäßen bei Vitium, durch Hyperämie bei Pneumothorax hervorgerufen werden kann, daß sie bei Asthma, ja schon bei schwerer Behinderung der Nasenatmung (Hofbauer) vorhanden sein kann, all diese spezifischen und unspezifischen Möglichkeiten sind so verbreitet, daß jedenfalls für die Bronchiektasie mit der verstärkten Hiluszeichnung differentialdiagnostisch nichts anzufangen ist.

Dann werden die vermehrten Stränge genannt, zumeist die zur Basis ziehenden, doppelkonturierten, die lufthaltigen, zylindrisch erweiterten Bronchien

entsprechen sollen. Es mag in sehr seltenen Fällen möglich sein, daß sich diese Stränge als breite Schattenbänder darstellen, wenn die Bronchien mit Sekret gefüllt sind, und daß unmittelbar danach, wenn das Sekret durch Hängelage

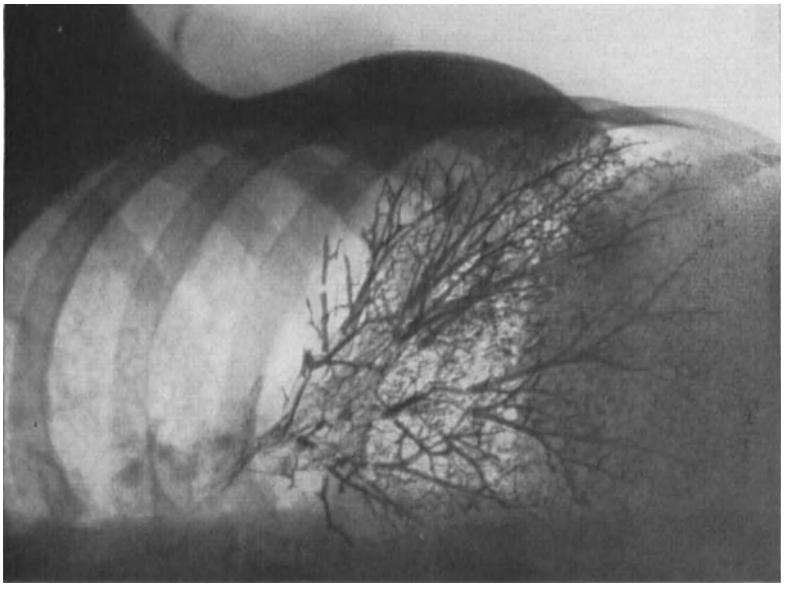


Abb. 12. Normale Bronchialverzweigung (zu Abb. 11).

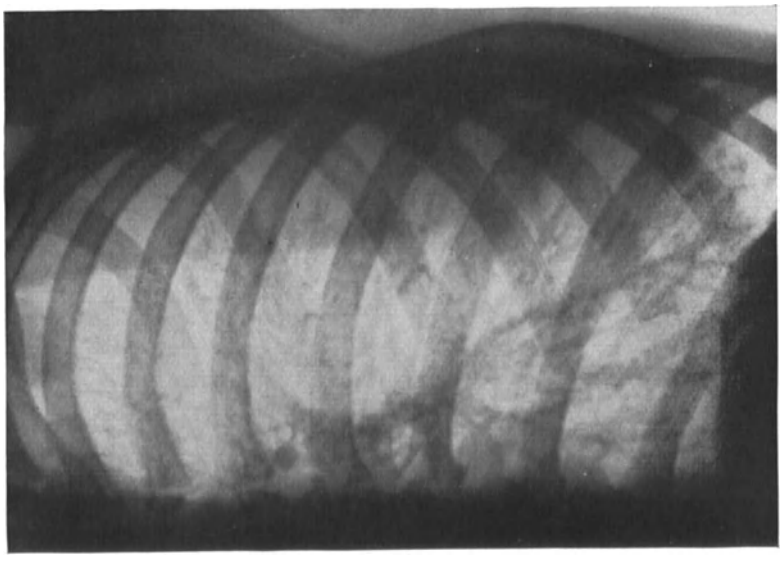


Abb. 11. Doppeltkonturierte Strangzeichnung (siehe Abb. 12).

reichlich ausgeflossen ist, diese selben Bänder als luftführende Zylinder erkennbar sind (Saupe). Dieser Schattenwechsel würde immerhin für Bronchiektasie sprechen, doch ist dieser Befund sicherlich sehr selten und sehr viel häufiger die irrtümliche Annahme, daß die einmal beobachteten doppelkonturierten Stränge erweiterte Bronchien mit lufthaltigem Lumen abbildeten.

Dazu ist mit Lorey zu sagen, daß „die Wand der gesunden Bronchien zu zart ist, als daß sie einen Schatten geben könnte, und die in den Bronchien befindliche Luftsäule kann sich nicht gegen das lufthaltige Lungengewebe abheben. Erst wenn durch chronische Entzündung die Wand der Bronchien verdickt, wenn das peribronchitische Gewebe schwielig ist, ist die Absorptionsfähigkeit ausreichend zur Erzielung eines Schattens. Da die Bronchien sich mit den Blutgefäßen zusammen verzweigen, wird es dann zu einer Verstärkung der normalen Lungenzeichnung kommen. Eine solche sagt uns aber noch nichts über den Zustand der Bronchien, insbesondere nichts über Veränderung des Lumens aus". So kann auch die doppelte Konturierung durch Nebeneinanderprojizierung verdickter Bronchialwände in den verschieden tiefen Schichten ohne weiteres zustande kommen, ohne daß dabei irgend zwei parallele Konturen einem Bronchus und die lufthaltige Schicht dazwischen gerade seinem Lumen zu entsprechen brauchte. Wir haben uns bei der Jodipinfüllung oft genug von solchen Fehlschlüssen überzeugen können, zu denen das zweidimensionale Röntgenschattenbild immer wieder verführt, und geben hier als Beispiel das Bild eines 18jährigen Mädchens I. P., die seit 8 Jahren die typischen Bronchiektasiesymptome in kaum wechselnder Intensität aufweist. Vor der Füllung sieht man (Abb. 11) doppeltkonturierte bleistiftdicke Schatten im Gefäßverlauf der unteren rechten Lunge. Auf diesen Befund hin wurde von fachärztlicher Seite die Anlegung des Pneumothorax links, wo bereits typische überwiegend zylindrische Bronchiektasien sichergestellt waren, abgelehnt. Die erneute Füllung bestätigte unsere auf Grund klinischer Untersuchung gewonnene Annahme, daß die rechte Seite intakt sei. Man sieht auf dem Bilde (Abb. 12) noch links die Jodipinreste in den erweiterten Endbronchien von der bereits 7 Tage zurückliegenden Kontrastfüllung, während der durch die erneute Kontrastfüllung dargestellte Bronchialbaum rechts die denkbar zarteste Verästelung zeigt. Es ist dies ein Normalbild zierlichster Bronchialverzweigung, wie sie schöner nicht gedacht werden kann. Also müssen die Schattenstreifen doch wohl den Gefäßen entsprochen haben, wie dies gewöhnlich der Fall sein wird, und auch oft genug von Aßmann, Duken u. a. m. hervorgehoben worden ist.

Nicht geringere Vorsicht ist bei der Deutung der Wabenzeichnung angezeigt. Wir sagten bereits, daß es dafür unbestreitbar kennzeichnende Bilder gäbe, wiesen aber gleichzeitig auf den anderen Irrtum hin, daß diese Waben das Schattenbild eines Höhlensystems in der Lunge sein müßten. Bei räumlicher Vorstellung erhellt ja auch ohne weiteres, daß das Geäst sich verzweigender, überkreuzender Bronchien, deren verdickte Wände sich abbilden, in die Ebene projiziert, ein Wabenwerk ovaler oder rundlicher Schatten ergeben kann. Wir wollen also keineswegs in Frage stellen, daß verdickte Bronchialwände, bzw. erweiterte Lumina als umrandete Aussparungen sichtbar werden. Insbesondere scheinen es uns peribronchitische Prozesse spezifischer oder unspezifischer Natur zu sein, die die Bronchien zur Darstellung bringen, und die in mannigfachen Überkreuzungen projiziert ein feineres oder gröberes Netzwerk bilden, das oft gerade durch seine unregelmäßigen Formen auffällt. Dabei muß man im Auge behalten, daß die Bronchien ja nicht nur in allen möglichen schrägen Projektionen getroffen werden, sondern daß auch durch ihre Plattenferne und ebenso durch Überstrahlung das Bild so vielgestaltig wie schwer deutbar sein kann. Auch Erbsen stellte wiederholt durch Jodipinkontrolle fest, daß die sog.

„Ringschatten" nicht von Kavernen, sondern von übereinander projizierten Bronchien hervorgerufen wurden, und zwar, worauf wir ausdrücklich wieder hinweisen möchten, nicht von den Bronchien allein, sondern immer wieder von den Gefäßen. Wiederholt haben wir dies bei sekundären Tuberkulosen beobachten können, die dabei oft außerordentliche, differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen. So geben wir hier das Bild eines $10^1/_2$jährigen Jungen K. H. (Abb. 13) wieder, der, vom Schularzt herausgegriffen, uns zur Untersuchung geschickt wurde, obwohl er sich selbst niemals krank gefühlt hatte oder den Eltern etwas an ihm aufgefallen war. Es handelte sich um einen etwas untersetzten, aber kräftigen Jungen, bei dem rechts oben eine leichte Schallverkürzung und rechts interscapular massenhaft feuchte und halbklingende Rasselgeräusche bei normaler Atmung über Wochen unverändert zu hören waren. Senkung normal, Moro positiv, 5—20 ccm schleimigeitriges Sputum ohne Tuberkelbacillen. Das Röntgenbild zeigt neben einigen alten Kalkschatten im rechten Hilusgebiet eine feine Netzzeichnung, die das gesamte rechte Ober- und halbe Mittelfeld durchsetzt und in Hilusnähe zu etwas kräftigeren, mehr Wabenwänden entsprechenden Konturen sich verstärkt. Alles schien für Bronchiektasie zu sprechen — die Jodipinfüllung des Oberlappenbronchus jedoch ergab vor dem Leuchtschirm einen völlig normalen Befund, so daß nunmehr doch eine sekundäre Tuberkulose angenommen werden mußte. — Ein anderer Fall betraf einen Säugling von einem Monat, bei dem das Röntgenbild eine ausgesprochene Wabenstruktur und Ringschattenbildung zeigte, derart, daß über dem rechten Zwerchfell (Abb. 14) sogar an eine Höhle gedacht werden konnte. Klinisch bestanden unentwegt dichte feuchte bis mittelblasige Rasselgeräusche, hinten beiderseits von oben bis unten. Das etwas hypoplastische Kind gedieh zunächst leidlich. Im zweiten Monat trat eine anfallsweise Cyanose auf, die unsere Vermutung, es könne sich um eine kongenitale Cystenlunge handeln,

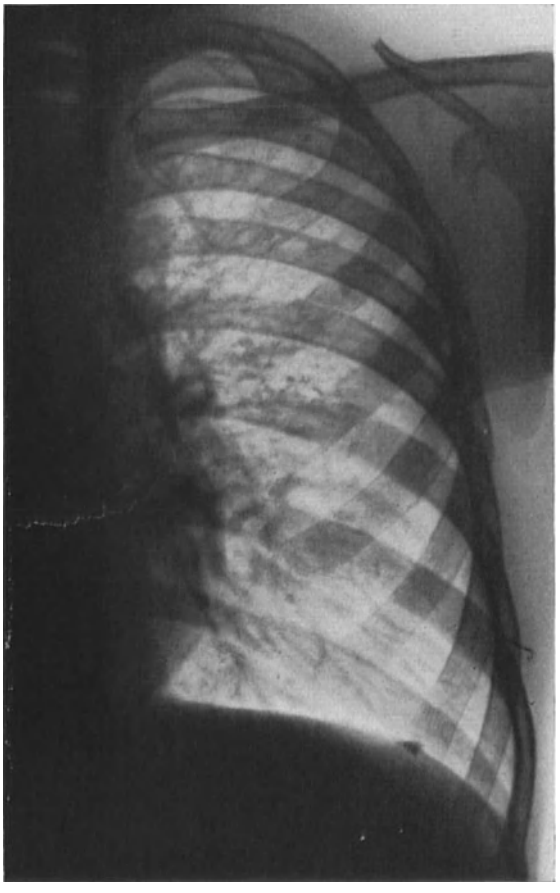


Abb. 13. Wabenähnliche vermehrte Strangzeichnung bei sekundärer Tuberkulose.

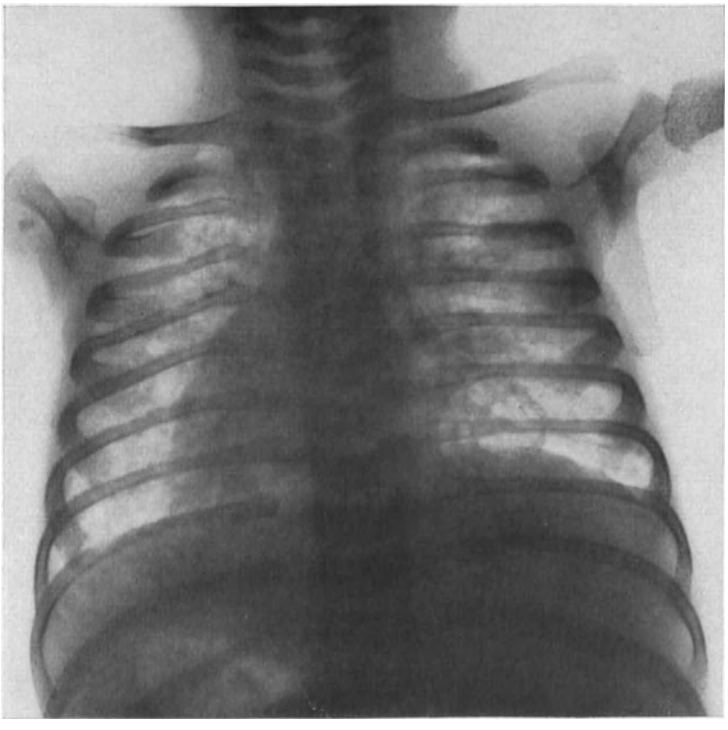


Abb. 14. Waben- und Ringschatten.

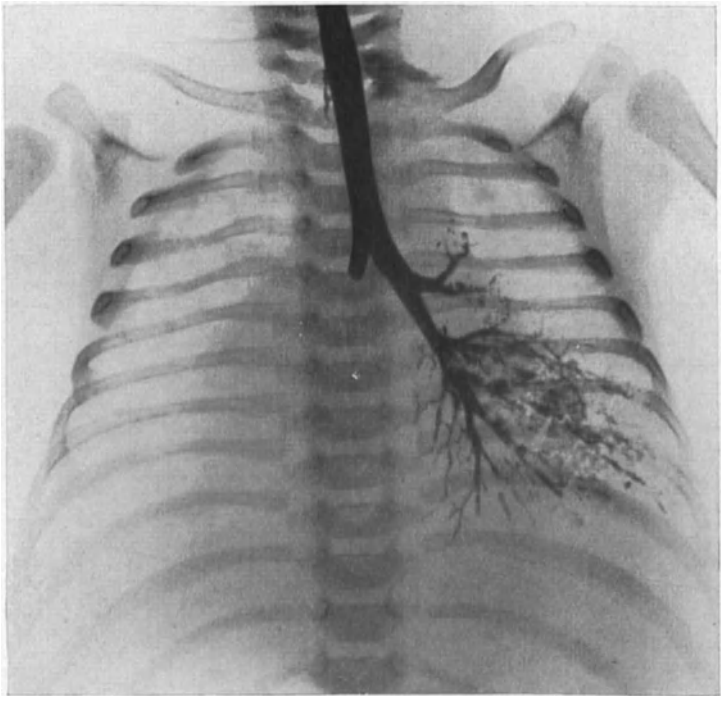


Abb. 15. Normale Bronchialverzweigung (zu Fall Abb. 14).

nur unterstützte. Mit $2^1/_2$ Monaten starb das Kind an Bronchopneumonien. Nachdem die post mortem ausgeführte Jodipinfüllung uns bereits veranlaßt hatte,

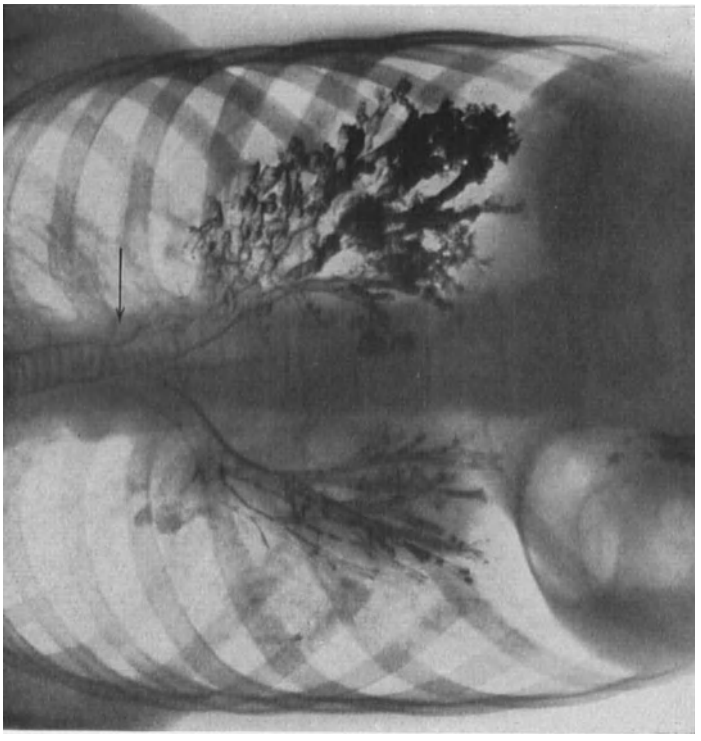


Abb. 17. Doppelseitig zylindrische Bronchiektasie; Trachealstenose unmittelbar über der Bifurkation (zu Fall Abb. 16).

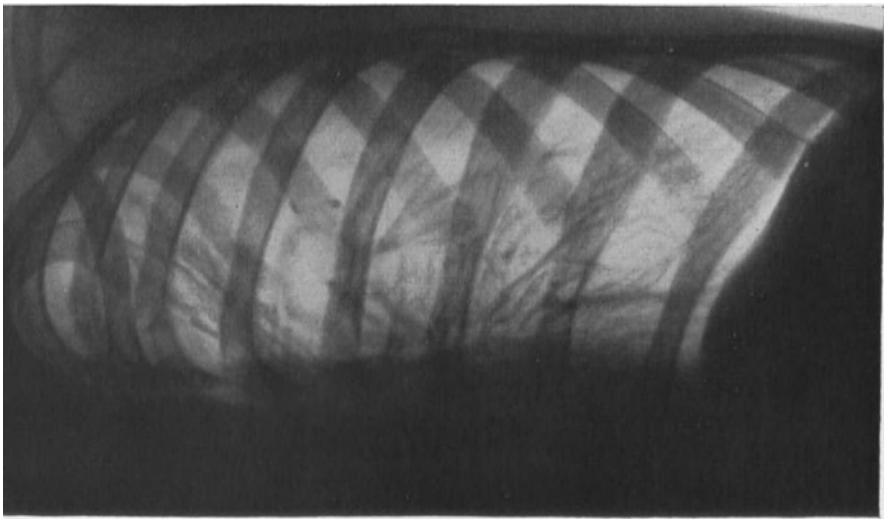


Abb. 16. Sog. „großwabige" cystische Lungenzeichnung. (Pseudokavernen.)

unseren Verdacht auf kongenitale Cystenbildung fallen zu lassen: wir hatten dabei im Bereich des ganzen rechten Unterlappens eine vollkommen normale Bronchialverzweigung ohne jede Höhlenbildung gefunden (siehe Abb. 15), ergab auch

die Sektion außer frischen bronchopneumonischen Herden lediglich bronchitische und peribronchitische Veränderungen — also wiederum eine durch Hyperämie und Bronchialwandverdickung hervorgerufene Wabenzeichnung, die nichts mit Bronchiektasien zu tun hat. Wir könnten diese Beispiele noch erheblich vermehren, möchten aber nur noch einen Fall anführen, der in der Monographie von Wiese eine wie uns scheint mißdeutete Parallele hat. Dort wird das Röntgenbild eines 12jährigen Mädchens gezeigt, mit „großwabigen cystischen Schatten in der rechten Lunge, nach Vorgeschichte vielleicht angeborene Bronchiektasie (?) (Abb. 16)"; dort Husten seit ersten Lebensmonaten, mit einem Jahr Lungenentzündung; mit 11 und 12 Jahren über der rechten Hilusgegend, sowie oral, feuchte halbklingende Rasselgeräusche. Bei uns handelt es sich um einen Jungen von 9 Jahren, der bereits als Säugling in unserer Klinik gelegen hatte und damals bei leichter Cyanose ohne Fieber einen zwar wechselnden aber im wesentlichen unveränderten Befund aufwies: über der ganzen rechten Lunge hinten feine, feuchte Rasselgeräusche, zeitweise rechts hinten oben bronchiale Atmung, linker Hilus wenige mittlere Rasselgeräusche, orales Knistern, reichlich eitriges Sputum, Pirquet negativ, Rachitis, Spasmophilie. Aus der ganzen Säuglingskrankengeschichte geht die Ratlosigkeit, diesen Befund zu deuten, hervor. Im Alter von 9 Jahren erneut vorgestellt finden wir ein zartes, etwas zurückgebliebenes Kind. Akrocyanose, Hühnerbrust, orales Rasseln. Über der ganzen rechten Lunge hinten fein bis mittelblasige, klingende Rasselgeräusche, links spärliche basale Rasselgeräusche. Kein Sputum, wenig Husten, Senkungsreaktion 3 mm, Pirquet negativ. Das Röntgenbild zeigt rechts mehr als links ausgesprochen großwabige Zeichnung, zumeist in Hilusnähe, doch auch nach oben und unten sich erstreckend (Abb. 16). Die Annahme einer kongenitalen Cystenlunge lag sehr nahe. Die Jodipinfüllung jedoch ergab nichts von Höhlenbildung, sondern schönste gleichmäßige, zylindrische Bronchiektasien in beiden Lungen, rechts sehr viel mehr als links, sowie einen auffälligen, wahrscheinlich ätiologisch bedeutsamen Befund an der Trachea: unmittelbar oberhalb der Bifurkation zeigen die mit Jodipin belegten knorpelfreien Teile eine Verkrüppelung, die offenbar durch eine von der rechten Seite her einwirkende Kompression verursacht wird, vielleicht durch eine vereiterte in die Trachea eingebrochene und mit ihr verbackene Drüse (Abb. 17). Die so eingedrückte und wie eine spondylitische Wirbelsäule verkrümmte Trachea kann sehr wohl als Stenose wirkend das mechanische Moment bei der Bildung dieser doppelseitigen Bronchiektasien gewesen sein, noch dazu, wenn man bedenkt, daß diese Prozesse schon im frühesten Säuglingsalter gespielt haben, wo die Trachea noch außerordentlich kompressibel ist. Auf solche Erfahrungen gestützt glauben wir aber berechtigt zu sein, im Wieseschen sowie in allen ähnlich gearteten Fällen großwabiger, angeblich „cystischer", ein Kavernensystem darstellender Lungenzeichnung solche Deutung als Hypothese zu bezeichnen, der die Tatsachen wahrscheinlich nicht entsprechen werden.

Jedoch, daß auch wir die Wabenzeichnung beachten, wenn wir sie auch mit Zurückhaltung bewerten, möge das Röntgenbild des Kindes I. L. (Abb. 18) zeigen. Das 7jährige Mädchen wurde wegen Hustens und Röchelns zu uns gebracht, die von einer vor drei Vierteljahren überstandenen Lungenentzündung bestehen geblieben waren. Es handelte sich um ein kräftiges, leicht cyanotisches und subfebriles Kind mit mittleren feuchten Rasselgeräuschen über dem rechten

Oberlappen ohne merkliche Schallverkürzung. Senkungsreaktion 20 mm. Moro positiv. 10 ccm überwiegend schleimigen Sputums, Tuberkelbacillen negativ.

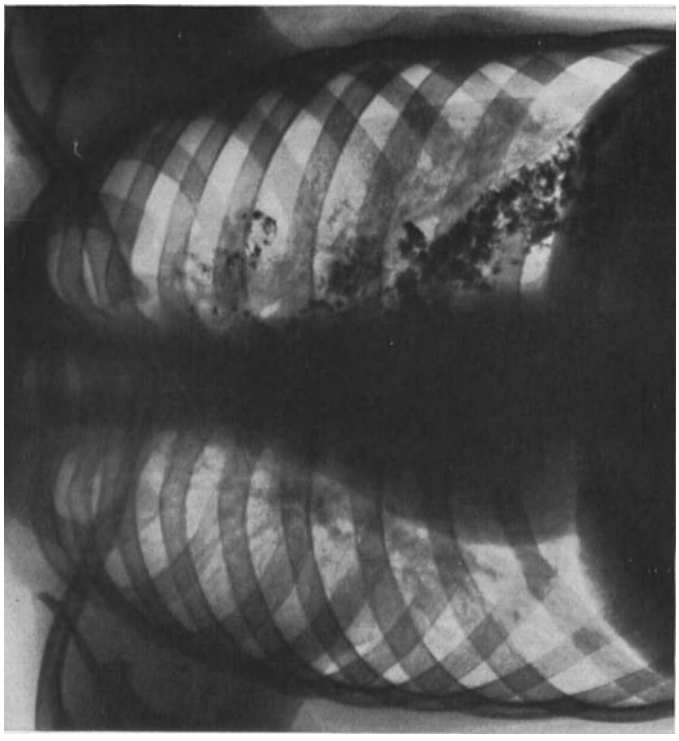


Abb. 19. Durch Pneumothorax verdeutlichte Wabenzeichnung (s. Abb. 18).

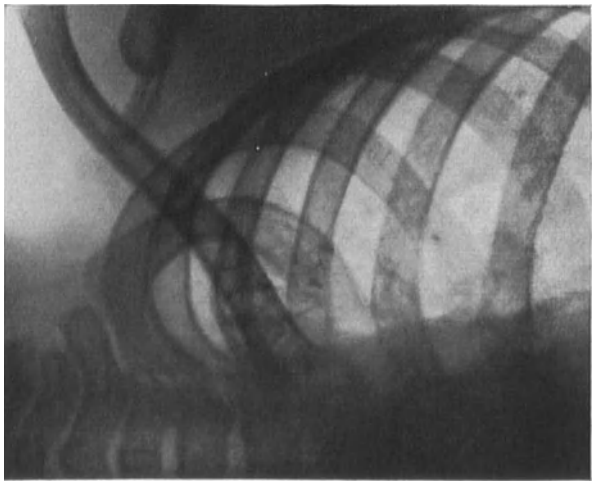


Abb. 18. Gleichmäßige Wabenzeichnung im Gebiet der Clavicula.

Trotz dieser eher für eine Tuberkulose verdächtigen Krankheitserscheinungen ließ uns die ausgesprochen gleichförmige Wabenzeichnung unter der rechten Clavicula an Bronchiektasien denken; die Jodipinfüllung ergab dann auch deutliche

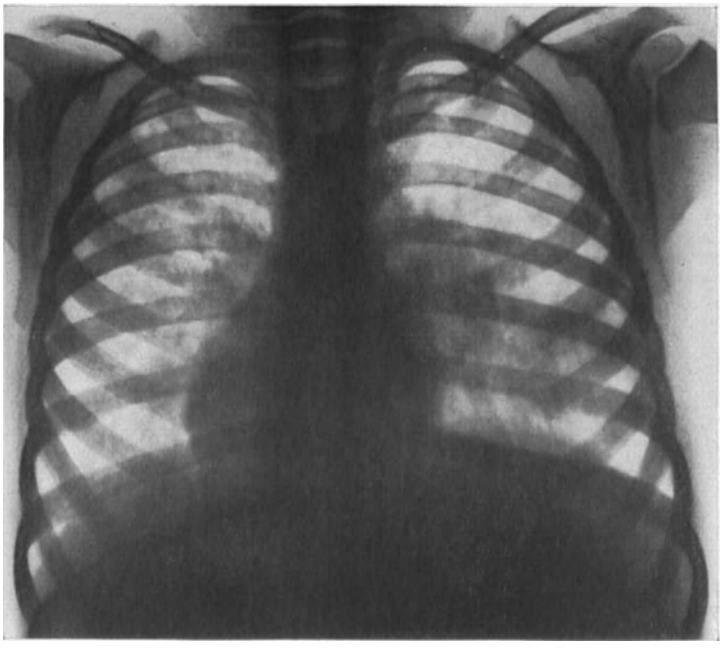


Abb. 20. Sog. „fließende Schatten"; veratmetes Bild einer frischen sekundären Tuberkuloseaussaat (vgl. Abb. 21, 22).

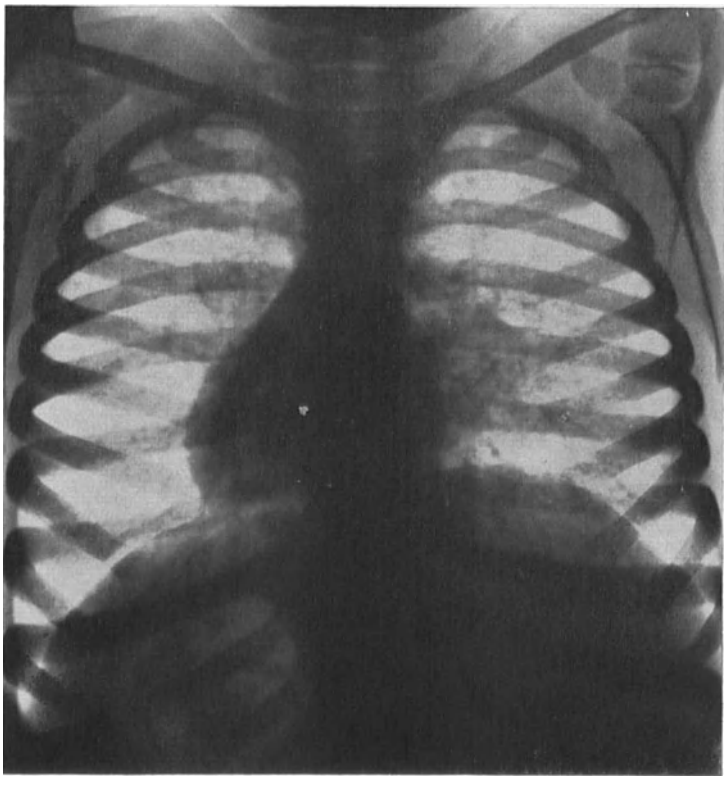


Abb. 21. 1 Woche später; deutlich umschriebene sekundäre Lungenaussaat.

zylindrische Erweiterungen, die später, nach Anlegung eines therapeutischen Pneumothorax im kollabierten Oberlappen noch schöner zur Darstellung gelangten (Abb. 19). Die Schatten im Unterfeld kommen durch resorbiertes Jodipin zustande. Dieser auch schon von anderer Seite erhobene Befund, daß die Bronchiektasien durch Kollaps der Lunge deutlich erkennbar werden (Wiese), regt an, den relativ harmlosen Eingriff eines diagnostischen Pneumothorax öfter zu versuchen.

Zu den eigenartig „fließenden Schatten, die Wiese als diagnostisches Merkmal für zentrale Brochiektasien verwenden will, möchten wir bemerken,

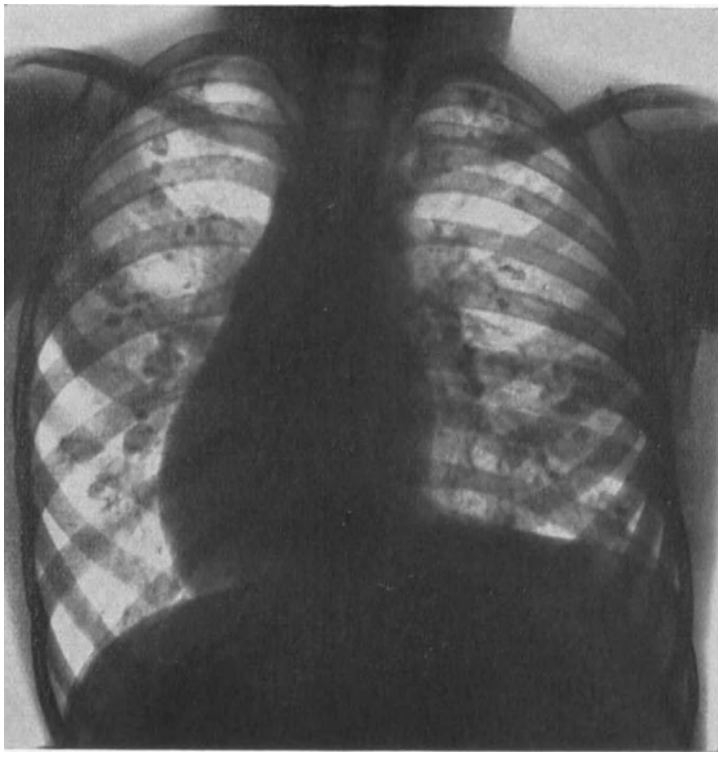


Abb. 22. Verkalkte sekundäre Aussaat, 2 Jahre später (vgl. Abb. 20, 21).

daß uns diese fließenden Schatten viel eher als Folge von Veratmung oder Herzpulsation zustande zu kommen scheinen, unscharf also infolge von Verwacklung feinerer oder gröberer Schatten in der Lunge, die an den Rippen nicht erkennbar zu sein braucht. Zum Vergleich mögen die Bilder (Abb. 20, Abb. 21) dienen, die im Abstand von einer Woche hergestellt sind. Es ist deutlich, wie die verschwommenen Schatten, die Wieses „fließenden" Schatten durchaus entsprechen, durch Veratmung der im zweiten Bilde umschrieben gezeichneten Fleckenschatten zustande gekommen sind. Auch bedeutet dieser Hinweis sehr viel mehr als ein Spiel mit Möglichkeiten; denn wie dieser Fall zeigt, kann sich hinter den verschwommenen Flecken eine ausgedehnte sekundäre Aussaat verbergen, die in ihren Anfangstadien röntgenologisch oft genug schwer erkennbar ist und klinisch eine Bronchiektasie vortäuschen kann. Daß der selbst hier

schon erheblich erscheinende Befund in Wahrheit noch viel ausgedehnter war, möge eine 2 Jahre später angefertigte Platte bezeugen, auf der die nunmehr verkalkten Herde deutlich hervortreten (Abb. 22). Wir werden bei der Differentialdiagnose auf diese oft ebenso schwierige wie wesentliche Entscheidung Tuberkulose oder Bronchiektasie noch einzugehen haben.

Röntgenbefund mit Kontrastfüllung.

Technik.

Die Möglichkeit, den Bronchialbaum mit Kontrastmitteln zu füllen und auf diese Weise zur röntgenographischen Darstellung zu bringen, hat in der Klinik der Bronchiektasien entscheidende Bedeutung gewonnen. Denn da einerseits in den Frühfällen, wie wir noch zeigen werden, die Diagnose: Bronchiektasien stets eine Vermutungsdiagnose ist, da andererseits uns nichts mehr angelegen ist als gerade diese Frühdiagnose — so erhellt ohne weiteres, welchen Wert eine Methode für uns haben muß, die uns diese Frühdiagnose gestattet, erhellt, daß wir diesen großen Vorteil auch mit einigen Unannehmlichkeiten erkaufen können, wenn wir uns dabei bemühen, diese Unannehmlichkeiten auf das unumgängliche Mindestmaß zu beschränken und Schädlichkeiten auszuschließen. Diese beiden letzten Forderungen zu erfüllen, ist im wesentlichen eine Frage der Technik und der Geschicklichkeit dessen, der sie ausführt. Zu diesem Urteil glauben wir nach nunmehr hundert Kontrastfüllungen, die glatt verliefen, berechtigt zu sein.

Der älteste Vorläufer der heutigen Füllungsmethoden stammt aus dem Jahre 1838, wo Horace Green die Bronchialsonde zum ersten Male anwandte, um Medikamente in die Bronchien einzugießen und sie an bestimmter Stelle unmittelbar zur Wirkung kommen zu lassen — also letzten Endes und vor allem technisch genau dasselbe, was wir heute mit dem Kontrastmittel zu diagnostischen, ja manchmal auch zu therapeutischen Zwecken tun.

Die ersten Versuche zur Kontrastdarstellung machte 1906 Springer an Hunden, denen er Jodoform und Wismutpulver in die Trachea einstäubte; er wollte die Versuche noch vervollkommnen, indem die Tiere schattengebende Dämpfe wie Chloroform oder zerstäubte Flüssigkeiten wie kolloidales Silber oder Jodlösungen einatmen sollten. 1919 spritzte Weingärtner zuerst beim Menschen mit einem Gebläse durch Katheter oder Bronchoskop 5,0 g Thorium oxyd. anhyd. in die Trachea ein und erhielt in 3 Fällen sehr schöne Bilder. 1918 zeigte Jackson auf dem Kongreß amerikanischer Laryngologen Röntgenogramme, die er nach intratrachealer Insufflation von Wismut mittels Bronchoskop gewonnen hatte. Vorversuche mit 10%iger Wismutaufschwemmung hatte Telemann 1913 am Kaninchen ausgeführt. 1920 brachte Lynah einen Lungenabsceß durch Eingießung einer Suspension von Wismut in Öl zur Darstellung. Dann folgten 1923 die nunmehr entscheidenden Veröffentlichungen von Sicard und Forstier, die den Bronchialbaum und andere Hohlorgane nach Einführung von Lipiodol, einer 40%igen Jodfettverbindung, die dem gleichartigen Jodipin der Firma Merck nachgebildet war (Winternitz), in schönster Weise auf der Röntgenplatte abbildeten. Ihnen schlossen sich in Frankreich Sergent und Cottenot, sowie Armand-Delille, der die Methode ausgiebig bei Kindern anwandte, in zahlreichen Arbeiten an. Dann folgten

schlagartig in allen Ländern zahlreiche größere und kleinere Veröffentlichungen, die die Literatur über die Bronchiektasien oft mehr vermehrten als bereicherten. In Deutschland trat zunächst die Zusammenstellung von Lorey besonders hervor.

Die Techniken sind sehr mannigfaltig, doch gibt es im wesentlichen 3 Typen: 1. Die Injektion des Kontrastmittels nach Einstich in die Trachea durch die Membrana cricothyreoidea hindurch. Der Eingriff wird in Lokalanästhesie ausgeführt und besonders von den Franzosen ausgeübt. Armand-Delille hat diese Methode für Kinder modifiziert, indem er einen gebogenen, der Tracheotomiekanüle angeglichenen Troikar mit einem Durchmesser von 1,5 mm herstellte, der mit einer 5 cm langen viereckigen Platte armiert ist. An dieser wird er wie die Tracheotomiekanüle festgebunden. Durch die dünne Öffnung wird das erwärmte Jodipinöl förmlich hindurchgepreßt, was bei dem dickflüssigen Öl längere Zeit in Anspruch nimmt. Daß diese Methode insbesondere bei unruhigen Kindern gefährlich werden kann, ist naheliegend. Abbrechen der Nadel (Guy und Elder), Larynxödem (Boidin, Bianchini), schweres Hautemphysem bei zu weiter Kanüle sind beschrieben worden. Duhem und Lemaire lehnen diese Technik daher als barbarisch ab, Marfan, Lesné, Lereboullet schließen sich ihnen an. Wiese hat die Methode verlassen, weil bei der langen Dauer des Injizierens die Kinder gefährlich unruhig geworden seien.

Die zweite Methode besteht darin, das Öl durch den Kehlkopf nach gründlicher Anästhesie einzuträufeln; das kann mit der Kehlkopfspritze geschehen (Keijser, Schröter, Pritchard, Bruce und Gordon) oder mit Hilfe eines Intubators mit 2 Kanülen, dessen einer Weg für Luft, der andere für das Öl bestimmt ist (Iglauer). In dasselbe Gebiet gehört die Verschluckmethode, die Nather, Sgalitzer, Pick und I. Singer anwenden: Bei hervorgezogener Zunge wird das Öl auf der Zungenbasis mittels Spritze mit gebogener Kanüle deponiert, nachdem Pharynx und Larynx cocainisiert worden sind. Durch Verschlucken soll dann das Öl in die Bronchien gelangen. Lian, Darbois und Navarre halten dieses Vorgehen jedoch für höchst unzuverlässig, in 6 von 9 Fällen geriet das Öl in die Speiseröhre, wobei die Gefahr des Jodismus recht groß ist, da unkontrollierbare Jodipinmengen in den Magen gelangen und der Resorption im Darm anheimfallen können. Aber auch im günstigen Falle haftet all diesen Methoden der Fehler an, daß man recht wenig in Händen hat, wohin das Öl gelangt. Das sucht die dritte Methode zu vermeiden, die das Kontrastmittel unter Leitung des Auges an die gewünschte Stelle bringt, sei es mit Hilfe des Bronchoskops, wie das vielfach in Amerika geschieht (Lynah, Steward, Suchanek), oder, was als ungleich milderes Vorgehen in Deutschland bevorzugt wird: mit Hilfe einer Gummisonde (Dahlet, Duken, Lorey, Lenk und Haslinger, Beck und Sgalitzer, Rad, Wiese u. a.). Da es natürlich sehr reizvoll wäre, einen Weg zu finden, auf dem man das Jodipin ohne besonderen Eingriff in die Bronchien bringen könnte, wurde auch versucht, das Jodöl durch Einatmung in die Lungen gelangen zu lassen. Zu diesem Zwecke wurde das Jodipin unverdünnt und in verschiedenen Verdünnungsarten mit unseren sehr guten Inhalationsapparaten zerstäubt, z. T. unter einem Druck von 2 Atmosphären. Die Zerstäubung gelang tatsächlich recht gut, das Öl wurde äußerst fein verteilt und war nur als feiner Rauchnebel sichtbar, der aber trotzdem durch den relativ hohen Druck in kurzer Zeit genügend Öl versprayte. Ein 14 jähriger Junge atmete ausgezeichnet ohne jeden Hustenstoß einen solchen

Nebel $1^1/_2$ Stunden lang ununterbrochen ein. Das Jodipin wurde jedoch nur im Oesophagus und im Magen sichtbar, nicht aber im Bronchialbaum. Diese Sachlage änderte sich auch nicht, wenn wir die Strömungsgeschwindigkeit des Nebels abschwächten. Die feinen Tropfen des recht schweren Jodöls schlagen nach diesen Erfahrungen auch nach Anwendung von Verdünnungen bereits im Rachen nieder, werden also in merkbarer Form bestimmt nicht aspiriert. Es ist nicht uninteressant, sich dieser Tatsache bei manchen therapeutischen Maßnahmen zu erinnern. So hat sich uns allein die Einführung des Jodöls durch eine Gummisonde bewährt.

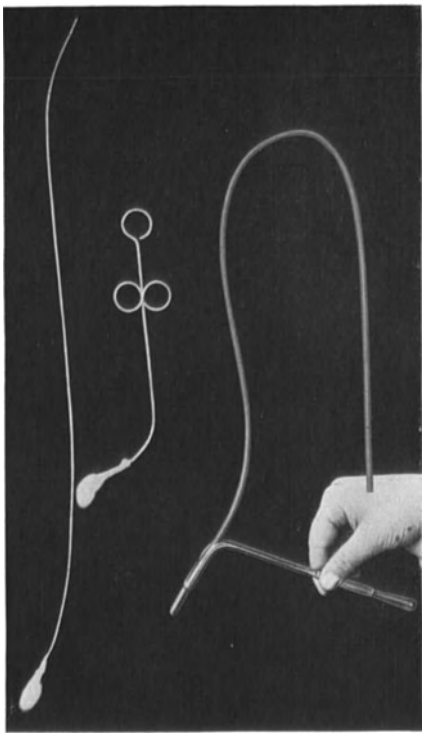


Abb. 23. Instrumentarium nach Dr. Dahlet-Jena.

Das Kind bleibt vor dem Eingriff nüchtern. Von der früher von uns verabfolgten Injektion von Morphium oder Pantopon $^1/_2$ Stunde vor der Jodipinfüllung haben wir in letzter Zeit abgesehen, weil wir den Eindruck hatten, daß die Morphium- und Cocainwirkung sich ungünstig potenzieren können. Es scheint uns, als ob die Kinder, die durch die Spritze vorher nicht beunruhigt worden sind, bei der Füllung zum mindestens ebenso ruhig sind, danach aber viel schneller oder eigentlich unmittelbar wieder munter werden, ohne Brechen und Übelkeit, was das Morphium so oft bewirkt hat. Es werden nun zunächst Rachen und Kehlkopf mit Cocain-Adrenalin unempfindlich gemacht, dann die Trachea mit Hilfe einer gebogenen, am Ende mit Wattebausch versehenen Sonde bis über die Bifurkation hinaus, von der aus stets bekanntlich der meiste Hustenreiz ausgelöst wird, ohne Träufelung anästhesiert. Sind diese Vorbereitungen getroffen, so wird eine dünne Gummisonde mit vorderer Öffnung durch eine eigens hergestellte hohle und gebogene Pinzette in den Kehlkopf gelegt und noch ein kurzes Stück vorgeschoben, bis sie richtig in der Trachea liegt. Nun wird das Kind hinter den Röntgenschirm gesetzt und unter Neigung des Körpers die Sonde während der Durchleuchtung in den Bronchus geführt. Durch Zurückziehung der Sonde und entsprechende Neigung des Kranken gelingt es immer, die Sonde auf die gewünschte Seite zu bringen. Nun erst wird eine Spritze mit dem vorgewärmten Jodipin an das distale Ende des Schlauches angesetzt und langsam das Öl vorgetrieben. Durch Abklemmen der Sonde oder Zubeißenlassen ist man jederzeit imstande, die Zufuhr zu unterbrechen. Die Methode hat den Vorzug, daß man von vornherein unter Leitung des Auges vor dem Schirm das Öl dahin bringen kann, wo der Krankheitsherd vermutet wird. Ist genügend Öl eingeflossen, so wird die Sonde herausgenommen. Die Anästhesierung des Kehlkopfes wie auch die Einführung der Sonde wurden bei

uns stets von einem Spezialisten Dr. Dahlet vorgenommen, weil dazu natürlich besondere Geschicklichkeit und Übung notwendig sind. Der gesamte Eingriff ist für das Kind keineswegs schlimm, besonders dann nicht, wenn man verhindert, daß es sich unangenehme Vorstellungen davon macht. Nach beendigter Untersuchung wird das Kind in ein Bett gelegt, dessen Fußende hochgestellt wird, um das Aushusten zu erleichtern.

Diese Technik gilt für die Füllung der unteren Bronchien. Will man das Jodipin in die oberen Lungen bringen, so muß man liegende Durchleuchtungen vornehmen, bei denen der Oberkörper tief gelagert, also der Tisch gekippt wird, sonst bleibt das Vorgehen gleichartig (Abb. 23).

Schäden.

Ernstliche Schäden haben wir nie beobachtet. In wenigen Fällen fanden wir kurze Zeit erhöhten Dermographismus und einmal Gesichtsödeme, was vielleicht als Jodwirkung zu deuten war. Ausgeprägten Jodismus oder Cocainschäden wie Lorey haben wir niemals beobachtet, obwohl wir 20%iges Cocain verwenden, das jedoch nicht eingeträufelt, sondern nur gepinselt wird und das die Kinder — wohl wegen seines bitteren Geschmacks — nicht verschlucken, sondern auf Aufforderung sehr sorgfältig ausspucken.

Das Jodipin, das wir als Kontrastmittel verwenden, ist ein 40%iges Jodpräparat, das sich trotz seines hohen Jodgehaltes als vollkommen haltbar und frei von lokalen Reizwirkungen erwiesen hat. Es ist keine „Lösung" von Jod in Öl, sondern ein jodiertes Öl. „Eine Spaltung des Jodipins durch den Speichel findet nicht statt, ebensowenig im Magen, wie Winternitz durch Versuche am Hund beweisen konnte. Selbst im emulgierten Zustand wurde Jodipin vom Magen nicht resorbiert, dagegen unterliegt es nach seinem Übertritt in den Darm all jenen Veränderungen, denen Fette unter der Einwirkung von Galle, Pankreas- und Darmsekreten anheimfallen. Das Jod bleibt jedoch bei der Fettspaltung in Fettsäuren und Glycerin bis auf minimale Spuren, die durch den Alkaligehalt der Darmsäfte abgespalten werden, an die Fettsäuren gebunden und passiert im wesentlichen als jodfettsaures Alkali die Darmwand. Im Blute zirkuliert das Jodipin in feinster Emulsion und gibt von seiner Oberfläche Jodspuren durch Kontaktwirkung an das Alkalisalz des Blutes ab. Der größte Teil des resorbierten Jodipins dürfte erst in den Geweben oxydiert werden, wobei das Jod hier gleichsam in statu nascendi, also wahrscheinlich in besonders aktiver Form zur Wirkung kommt" (Winternitz). Während Sicard, Fabre und Forestier gefunden hatten, daß in den ersten Tagen nach der Jodöleinfüllung der größte Teil des Jods mit dem Urin ausgeschieden wurde, und sie daraus den Schluß zogen, daß das Öl in der Lunge gut resorbiert werde („Lipiodierese"), konnten Knipping und Ponndorf durch Beobachtungen an zahlreichen Fällen, welche durch das Tierexperiment bestätigt wurden, zeigen, daß die Jodölresorption der Lunge verschwindend gering ist, daß vielmehr mit den Lungen- und Bronchialsekreten dauernd Jodipin hochgebracht wird und mit dem heruntergeschluckten Speichel in den Magendarmkanal gelangt, wo es nunmehr resorbiert wird. Ernstere Schädigungen durch massige Jodresorption seien also nicht zu befürchten. Vorsicht sei geboten bei Hyperthyreoidismus, Nierenfunktionsstörung und bei Jodidiosynkrasie. Es empfehle sich daher,

die Empfindlichkeit gegen Jod vorher durch kleine Gaben per os zu prüfen. Das aber einmal in die Alveolen gelangte Jodipin kann offenbar nicht mehr ausgehustet werden. Es gelangt in das Gewebe, wo es manchmal monate-, ja jahrelang (Reinberg) nachweisbar ist, ohne dort irgend erhebliche Reaktionen hervorzurufen. Dabei ist es Duken aufgefallen, daß das Jodipin in den Tagen nach der Füllung ganz fein verteilt in den Lungen in Form kleinster Tröpfchen sichtbar sein kann. Das Jod gibt sehr scharfe und dichte Schattenflecke; sehr schnell, bereits nach 24 Stunden, entstehen um die Jodflecke herum viel zartere Schattenherde, die sehr an die Bilder bronchopneumonischer Prozesse erinnern (siehe Abb. 31). Das Substrat dieser beiden Schattensorten mußte nach ihrer Darstellbarkeit verschiedenartig sein. Auch haben die zarteren Flecke eine kürzere Dauer, sie treten bald wieder zurück, während ja das Jod zum Teil in das Gewebe aufgenommen wird und dort recht schwer verschwindet.

Um diese zarteren Schattenbildungen um die Jodflecke aufklären zu können, hat Duken Tierversuche unternommen. Dabei ließ sich einwandfrei nachweisen, daß durch das eingebrachte Jodipin eine Exsudation in die Alveolen erfolgt, die gewöhnlich zellos ist, aber doch vereinzelte Zellen zeigen kann, allerdings das letztere nur bei schwersten Fällen. Weiter ließ sich nachweisen, daß das Öl allein, das zur Herstellung des Jodipins benutzt wird, wenn man es in die Brochien bringt, auch zu einer Exsudation in die Alveolen führt, so daß sich sagen läßt, daß das Jod gar nicht der bestimmende Faktor ist. Diese Feststellung könnte natürlich sehr die Frage aufwerfen, ob man überhaupt Bronchialfüllungen mit Jodipin vornehmen darf. Wir glauben sie aber im positiven Sinne beantworten zu dürfen. Zunächst sind diese zarten Schattenflecke beim Kinde selten. Dann hat keines unserer vielen Kinder unter Folgen der Bronchialfüllung subjektiv noch objektiv zu leiden gehabt, und diese Tatsache ist doch wohl entscheidend. Immerhin sollte die Alveolenfüllung, die wahrscheinlich durch starke Anästhesierung zustande kommt, nach Möglichkeit vermieden werden. Übrigens schließen Lenk und Haslinger aus der Tatsache, daß das in die Alveolen gelangte Jodipin so lange nachweisbar bleibt, daß überhaupt nur Bronchialinhalt ausgehustet werden könne, während der Inhalt der Alveolen ausschließlich durch Resorption verschwände. So wäre die Abneigung, bei Pneumonien Expektorantien zu geben auch theoretisch begründet.

Damit wären schon die wesentlichen aber seltenen Schädigungsmöglichkeiten genannt. Ebenso bilden frische Bronchopneumonien eine unbedingte Gegenanzeige (Brauer), nicht minder progrediente Tuberkulose (Aumont, Lichtnitz u. a.), es sei nach Ansicht Cottenots „nicht die Methode, sondern der Arzt zu beschuldigen", wenn solche Fehlfälle von aktivierter Tuberkulose auftreten, wie sie von Aumont, Leuret, Secousse und Caussimon veröffentlicht worden sind. Wie weit sich auch bei Tuberkulose die Schädigungen durch das 40%ige Bromipin ausschalten lassen — ein entsprechendes Brompräparat — vermögen wir nicht zu entscheiden. Völlig unschädlich soll außerdem das seit kurzem hergestellte Thoriumdioxydsol sein, das als Thordiol in 20%iger dünnflüssiger Lösung (Frick und seine Mitarbeiter) von Dr. Ernst Silten, Berlin, hergestellt wird. Doch wird es nach unseren Erfahrungen sehr schnell ausgehustet und ist, da es nicht so unmittelbar und nicht so starke Kontraste wie das Jodipin gibt, bei der Durchleuchtung sehr viel schwerer zu beurteilen, so daß wir einstweilen das Jodipin für die Bronchialfüllung vorziehen.

Unter Beachtung jener Einschränkungen jedoch rechtzeitig und maßvoll angewandt, vermag die Kontrastfüllung der Bronchien Entscheidendes zu leisten, und zwar zumeist, wenn es gilt, die fraglichen

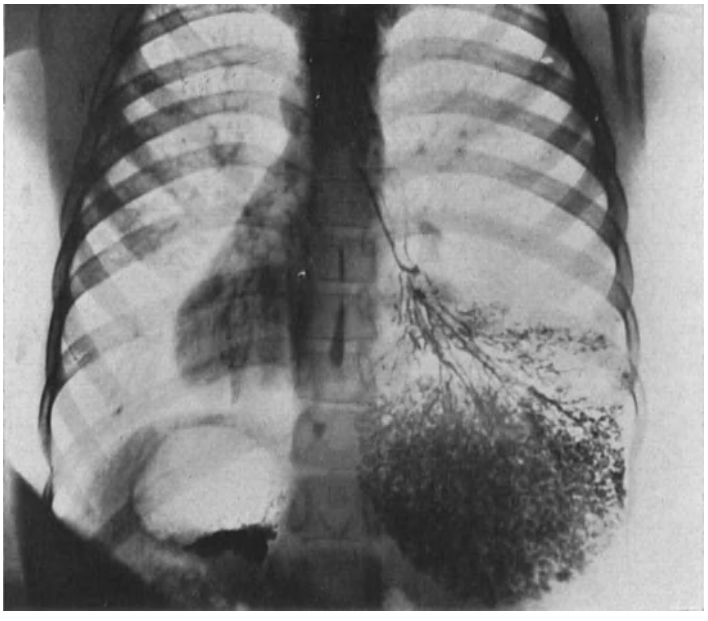


Abb. 24. Alveolarfüllung.

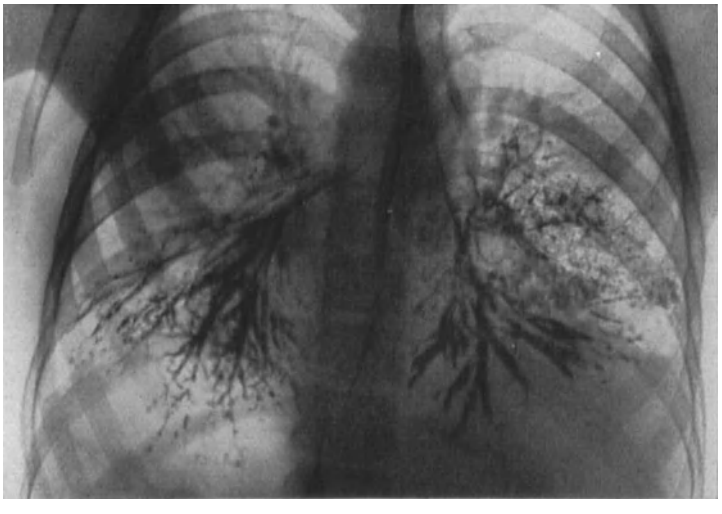


Abb. 25. Beginnende zylindrische Bronchiektasiebildung im rechten Unterlappen (Fall O. M.).

Fälle aufzuklären, kaum minder, wenn die Ausdehnung eines Prozesses, seine Ein- oder Doppelseitigkeit vor therapeutischen Eingreifen festgestellt werden soll. Über diese wichtigsten Indikationen hinaus gewährt sie uns auch bei schon gestellter Diagnose oft einen klareren Einblick in den jeweiligen Zustand und gibt uns damit einen festeren Boden für Prognose und jeweilige Therapie.

Grenzen und Irrtümer.

Allerdings muß man sich vor Fehldeutungen hüten und der Grenzen dieser Methode bewußt bleiben. Drei Dinge kommen dabei besonders in Betracht.



Abb. 27. Vortäuschung von Kavernen im rechten Hilus durch orthoröntgenograd getroffene Bronchien. Geringe zylindrische Bronchiektasie rechts medial.

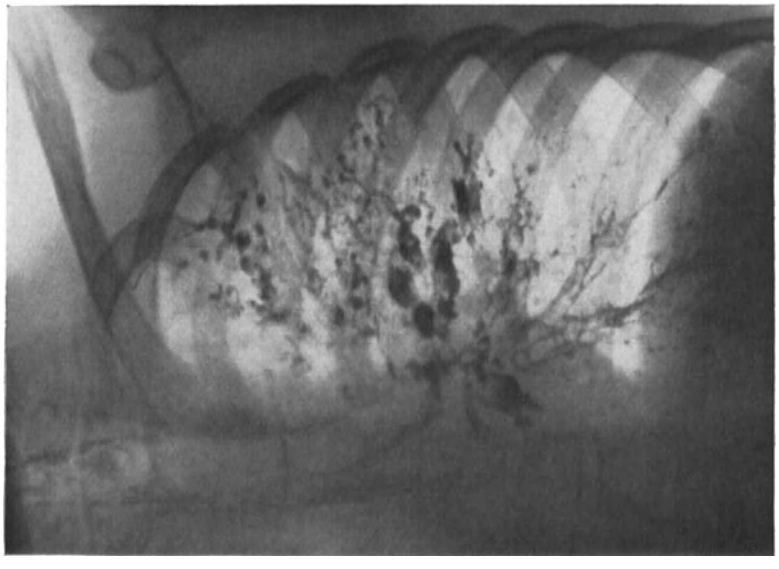


Abb. 26. Kavernenvortäuschende orthoröntgenograd getroffene Bronchien. (Kontrastbild zu Abb. 13.)

Der häufigste Irrtum ist wohl der, daß eine Alveolarfüllung für kleinste erweiterte Bronchien oder für Caverniculae angesehen wird, was besonders leicht auf der Platte geschehen kann, wenn sich die Alveolarbezirke ineinander projizieren (Lorey, Lenk und Haslinger u. a.). Die Annahme von Gelston und Armand Delille, daß es sich um kleinste Höhlen bei ihren nicht vor dem

Schirm kontrollierten Befunden gehandelt haben müsse, weil das Jodöl noch 10 Tage nachweisbar gewesen sei, würde unseres Erachtens gerade für eine Alveolenfüllung sprechen. Daß aber selbst bei sorgfältiger Beobachtung der Füllung vor dem Röntgenschirm Fehlschlüsse möglich sind, haben wir selbst erfahren. Bei dem jetzt 13 jährigen Knaben O. M., der schon als Kleinkind an immer wiederkehrenden Katarrhen gelitten hat und 1927 bei einem typischen Befund über dem rechten Unterlappen etwa 20—30 ccm grünlich eitrigen Auswurfs aushustete, hielten wir auf Grund der Jodipinfüllung Bronchiolektasien für sehr wahrscheinlich. Das Jodöl war beim Einlaufen sofort in die Endverzweigung gelangt, die Bronchien zeigten normales Lumen mit gleichmäßiger

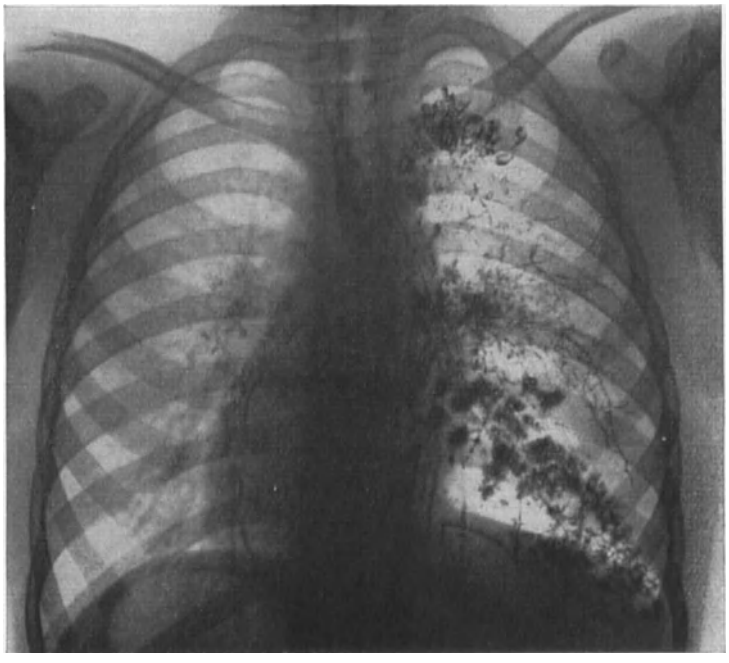


Abb. 28. Zylindrische Bronchiektasie in schiefer Projektion, dadurch Kavernen vortäuschend. (Kontrastbild zu Abb. 18 und 19.)

Verjüngung. Das ganze Bild erinnerte an einen großen Schwamm (Abb. 24). Am nächsten Tage schienen uns kleinste Hohlräume mit einem Flüssigkeitsspiegel erkennbar zu sein. Ein Jahr später nahmen wir eine Kontrollfüllung vor, nachdem die Beschwerden inzwischen eher zugenommen hatten. Da zeigte sich zu unserer Überraschung eine leicht zylindrische Erweiterung der distalen Unterlappenbronchien rechts, besonders medial; von einer Darstellung von Bronchiolektasien oder kleinen Höhlen war nichts mehr zu sehen (Abb. 25). So entscheiden wir rückläufig, daß damals doch eine Alveolarfüllung vorgelegen hat, die wahrscheinlich durch eine zu ausgiebige Tiefenanästhesie und Lähmung der Muskulatur in den Endbronchien möglich geworden war. Wir ließen damals noch Cocain in die Trachea einträufeln, das, da es sich um eine rechtsseitige Füllung handelte, wohl ungehindert in den rechten Unterlappenbronchus hineingelangte. Angeblich soll übrigens eine Alveolarfüllung beim Fehlen von

Bronchiektasien sehr viel leichter zustande kommen, weil die ektatischen Bronchien das Jodipin gleichsam an sich zögen (Findley, Graham).

Weiterhin wird wiederholt darauf hingewiesen, daß Kavernen oft nicht zur Darstellung gelangen, weil ihre Verbindung mit den Bronchien zu fein ist, als daß wesentliche Mengen des Kontrastmittels hineingelangen. Es ist also nicht angängig, bei negativem Kontrastbild das Vorhandensein von Kavernen auszuschließen (Lorey, Vinson, Blegvard, Raimondi). Dagegen füllen sich Bronchusausstülpungen — Pseudokavernen — gut (Sergent).

Häufiger wird der umgekehrte Fall eintreten, daß Kavernen durch ein Kontrastbild vorgetäuscht werden, wo sie in Wirklichkeit fehlen, und zwar geschieht dies am ersten in den hilusnahen Bezirken, wenn dort die Bronchien orthoröntgenograd getroffen werden, ganz besonders dann, wenn Füllung und Röntgenaufnahme in horizontaler Lage des Patienten vorgenommen worden sind. Armand Delille, Duhamel und Marty beschreiben diese Gebilde als „disques obscurs", die erst in vertikaler Lage recht zu beurteilen sind. Auch Archibald hält Oberlappenbefunde von vornherein für schwerer deutbar (Abb. 28). Diese kavernenvortäuschenden Schatten sind recht gut bei dem Bild des Kindes K. H. zu erkennen (Abb. 26), das wir schon anläßlich der bronchiektasienverdächtigen wabenähnlichen Strangzeichnung im Oberlappen erwähnten (vgl. Abb. 13), bei dem wir uns aber gerade auf Grund der im Kontrastbild fehlenden Bronchiektasien für die Diagnose Tuberkulose entschieden. Ohne Kontrolle bei der Durchleuchtung hätte man vielleicht versucht sein können, diese orthoröntgenograd getroffenen Bronchien der Röntgenplatte für kavernöse Bronchiektasien zu halten, was in diesem Falle eine durchaus nicht bedeutungslose Fehldiagnose gewesen wäre.

Noch schöner fast sieht man diese „Scheinhöhlenbildungen" auf dem Bilde des Kindes H. S., eines $14^1/_2$ jährigen Mädchens mit ausgesprochenen zylindrischen und umschriebenen sackförmigen Bronchiektasien des linken Unterlappens. Wiedergegeben ist hier (Abb. 27) die rechte Seite, die wir mitgefüllt haben. Es läßt sich darauf auch die in typischer Weise im medialen Ast beginnende Bronchiektasienbildung der anderen Seite erkennen. In und neben dem Hilus findet sich jedoch ein Konglomerat scheinbarer Kavernen mit Spiegelbildung, in Wahrheit die orthoröntgenograd getroffenen großen und nur halb gefüllten Bronchien, die wir bei der Durchleuchtung bei wechselnder Strahlenrichtung eindeutig als solche indentifizieren konnten.

Daß man plattenferne Bronchien in ihrer Weite nicht überschätze und lipiodolüberschwemmte emphysematöse Partien nicht für kleine Höhlen ansehe, darauf weist noch Sergent besonders hin. Auf der anderen Seite kann das Fehlen von Füllungsschatten durch zu geringe Mengen von Kontrastmitteln bei klinisch einwandfreien Befunden vorgetäuscht werden.

Befunde.

Wenn wir nun dazu übergehen wollen, unsere Befunde in typischen Einzelfällen darzustellen und den großen Sammelbegriff in Untergruppen zu ordnen, die besonders für unser therapeutisches Handeln maßgebend sind, so liegen bisher dafür keine bindenden Systeme vor und können es wohl auch nicht, solange die bronchiektatische Erkrankung noch so viel unbeantwortete Fragen aufweist. Die übliche Einteilungsart in zylindrische und sackförmige Bronchi-

ektasien, die von F. von Müller seinerzeit angefochten wurde, weil sie für den Kliniker nicht erkennbar sei, hat seit der Kontrastfüllung neue Berechtigung gewonnen — nunmehr sind diese Formveränderungen auch am Lebenden festzustellen. So ist auch in der Fülle der neuen Arbeiten meist dieses Prinzip bewahrt und nur entsprechend den neu gewonnenen Differenzierungsmöglichkeiten weiter ausgebaut worden. Insbesondere hat der romanische Sinn für Anschaulichkeit in zahlreichen Bildern und Vergleichen die Befunde zu kennzeichnen versucht. Sergent, Armand Delille, Levy, Marie sowie Bonnamour und Badolle teilen etwa folgendermaßen ein (unter Ausschluß fraglicher „Taubennest-" und „Beckenformen", die wohl durch Alveolarfüllung und orthoröntgenograd getroffene Bronchien pathologische Bilder vortäuschen):

1. Perlschnurartige und spindelige Erweiterungen der kleinsten und kleinen Bronchien.
2. Zylindrische Erweiterungen, die

a) gleichmäßig eine abgegrenzte Gruppe pinselförmig auseinanderstrebender kleiner Bronchien betreffen oder

b) diffus über einen Lappen oder die ganze Lunge alle Bronchien handschuhfingerförmig oder wie Bündel von Bananen verändern. Dabei können die Enden wie aufsitzende kleine Nüsse noch besonders erweitert sein.

3. Rundliche, erbs- bis weinbeergroße Erweiterungen in traubenförmigen Gruppen als Glycinendolden mit wagerechten Spiegeln. Die zu- und abführenden Bronchien können normal sein.
4. Maulbeerförmige, unregelmäßig gestaltete Erweiterungen in einem mittleren oder größeren Bronchus.

Der naheliegende Versuch, diese verschiedenen Formen mit bestimmten klinischen Verlaufsarten zu identifizieren, wird von Bonnamour in nicht überzeugender Weise gewagt, von Armand Delille jedoch abgelehnt.

Auch die Loreysche Einteilung in gleichmäßig zylindrische und kolbige Ektasien, sowie Caverniculae und größere bronchiektatische Kavernen sucht in der gleichen Weise verschiedene Typen herauszuschälen.

Wir möchten unter etwas stärkerer Verwertung auch des klinischen, nicht nur des radiologischen Bildes folgendermaßen einteilen:

1. Frühfälle (unter Einschluß der akuten Brocnhiektasie).
2. Bronchiolektasien.
3. Zylindrische Bronchiektasien ohne klinische Eindeutigkeit,
   a) umschrieben,
   b) diffus.
4. Zylindrische Bronchiektasie mit klinischer Eindeutigkeit,
   a) umschrieben,
   b) diffus.
5. Umschriebene sackförmige in Verbindung mit zylindrischen Bronchiektasien.
6. Umschriebene sackförmige Bronchiektasie bzw. bronchiektatische Kaverne.
7. Diffuse sackförmige Bronchiektasie einer oder beider Lungen.
8. Sonderfälle,
   a) Tuberkulose und Bronchiektasie,
   b) Fremdkörper-Bronchiektasie,
   c) Lungenmißbildungen,
   d) sekundäre Bronchiektasie.

1. Die **Gruppe der Frühfälle** umfaßt bei uns 10 Kinder. Das typische Bild stellt das Kind A. F. dar.

A. F., ♀, geb. 24. 12. 1919. Mutter an Leukämie gestorben, Familienanamnese sonst o. B. Mit 6 Jahren Masern. Von jeher Neigung zu Erkältungen, meist trockener lockerer Husten mit wenig weißem Auswurf, 3—4 ccm. Appetitlosigkeit.

Einweisende Ärztin stellte wiederholt bronchitische Geräusche über dem linken Unterlappen fest.

Unser Befund: Kräftiges Mädchen. Temperatur subfebril. Senkungsreaktion 19 mm. Moro positiv. Wenig feuchter Husten, links hinten unten vom Angulus scapulae abwärts zahlreiche klein- bis mittelblasige Rasselgeräusche.

Röntgenbefund: Linkes Zwerchfell hemmt im Phrenicocostalwinkel, kein Anhaltspunkt für Tuberkulose. Während der Beobachtung ist konstant der gleiche Befund zu erheben.

Jodipinfüllung ergibt geringe Erweiterung der medialen Bronchialäste im linken Unterlappen. Rechts frei.

Therapie: Transpulminkur, Freiluftbehandlung. Sorgfältige Überwachung bei Erkältungen.

Befund nach einem Jahr. Stets leicht erkältet, selten etwas Auswurf, sehr guter Allgemeinzustand. Venenzeichnung an der Brust. Über den Lungen zur Zeit kein Befund zu erheben.

Epikrise: Klinisch sowohl wie radiologisch ein typischer Frühfall: kaum Husten, kaum Auswurf, jedoch dabei subfebrile Temperaturen und erhöhte Senkungsreaktion, dauernd lockerer Husten. Bei positiver Tuberkulinreaktion und völlig uncharakteristischem Röntgenbild scheint eine Klärung nur durch die Kontrastfüllung möglich, die den typischen Beginn zylindrischer Bronchiektasiebildung im medialen Ast des linken Unterlappens zeigt. Bei einmaliger Untersuchung nach 1 Jahr ist kein Befund mehr zu erheben, die Bronchiektasien „ruhen", das heißt es fehlt der Katarrh, der Bronchiektatiker krank macht. In diesem Falle ist die Transpulminkur sicher von gutem Einfluß gewesen.

Die akuten Bronchiektasien sind rein zeitlich Frühfälle, sofern wir ihre akute Entstehung beobachten. Je nach der Krankheit, die sie verursacht, werden sie aber sehr verschiedene Formen annehmen.

Wir beobachteten ihre Entstehung im Anschluß an Bronchopneumonien, was wohl ihre häufigste Genese ist, sei es, daß diese Bronchopneumonien andere Krankheiten wie Masern und Pertussis komplizieren, sei es, daß sie die einzige Erkrankung darstellen. Bezeichnenderweise waren die drei von uns beobachteten Fälle primär doppelseitig. Die elenden heruntergekommenen Kinder im Alter von 1—3 Jahren machten den schwerstkranken Eindruck mit Dyspnoe und Cyanose. Die Temperaturen waren über Wochen unruhig, zeitweise hochfieberhaft. Entsprechend erhöhte Senkung, bis 62 mm, und Linksverschiebung im Blutbild. Lungenbefund und Röntgenbild waren durch die Bronchopneumonie bestimmt. Einmal wurde die Diagnose Bronchiektasie durch die Autopsie, die beiden anderen Male durch Jodipinfüllung gesichert, die nach lange abgeklungenen akuten Krankheitserscheinungen ohne Lokalanästhesie ausgeführt wurde. Es fanden sich zylindrische Bronchiektasien in beiden Unterlappen.

2. Bronchiolektasien. Im Zentralblatt für innere Medizin hat Loeschke einen Fall von Bronchiolektasien veröffentlicht, den er durch sehr sorgfältige Untersuchungen stützt. Es ist natürlich schwierig, derartige Erkrankungen klinisch einwandfrei zu klären, immerhin konnten wir eine Beobachtung machen, bei der vielleicht das Recht besteht, Bronchiolektasien anzunehmen. Bei dem Kind K. N., ♀, $8^1/_4$ Jahr alt, bestand Verdacht auf Bronchiektasie. Das Kind hatte vor einem Jahr Keuchhusten mit Lungenentzündung durchgemacht und litt unter dauerndem schwerem Husten mit Auswurf. Über der Lunge fand sich klein- bis mittelblasiges Rasseln, das nur links hinten unten klingenden Charakter trug. Bei der Jodipinfüllung waren die Bronchien normal bis auf einige kleinere Äste im linken Unterlappen, die zylindrisch erweitert waren.

In den Tagen nach der Füllung zeigten sich jedoch kleine linsengroße Hohlräume mit einem Flüssigkeitsspiegel in den Randgebieten der linken unteren Lunge, namentlich über dem Zwerchfell (siehe Abb. 39). Es sind uns die gewöhnlichen Bilder von Alveolarfüllungen und auch die bei ihnen vorkommenden Täuschungsmöglichkeiten ausreichend bekannt, doch glauben wir, daß bei diesem Falle derartige Fehlschlüsse nicht in Frage kommen. Selbstverständlich kann dies nur unter Vorbehalt mitgeteilt werden, weil weitere Beobachtungen notwendig sind und weil man aus dem Füllungsbild ja auch nicht sagen kann, in welchem Abschnitt der Bronchialverzweigungen die kleinen Hohlräume liegen, sofern nicht die Lagerung in den Endverzweigungen bereits durch Kontrolle vor dem Röntgenschirm gegeben ist.



Abb. 29. Bronchiolektasien. 2 Tage nach der Füllung. Man sieht sehr schön die kleinen Flüssigkeitsspiegel.

Vielleicht auch sind diese kleinen Hohlräume, die wir hier beobachten konnten, eine Vorstufe der von Brauer als Caverniculae bezeichneten Zerfallshöhlen des Lungenparenchyms, die ebenfalls mit ganz leichten Erweiterungen der Bronchien einhergehen, dem sie wie kleine Trauben anhängen. Die Therapie bestand in Phrenicusexhairese, die allerdings nicht zur vollständigen Ruhigstellung des Zwerchfells führte. Im Laufe des nächsten Jahres sind, wie sich bei der Nachuntersuchung herausstellte, die Bronchiektasien nur deutlicher geworden, sowohl die Säckchen wie die zylindrischen Erweiterungen, obwohl keinerlei Erkrankungen inzwischen vorgelegen haben. Die Bronchiektasien zeigen bei diesem Kinde also — was vielleicht in seiner Konstitution begründet sein mag, da es durchaus nicht vernachlässigt worden ist, sondern unter günstigen Bedingungen gestanden und eine Heilstättenkur durchgemacht hat — die Neigung, um sich zu greifen und weiter zu fressen. Wir werden auf diese Verlaufsart noch zurückkommen.

3. Zylindrische Bronchiektasien ohne klinische Eindeutigkeit. a) Umschriebene: Zu der Gruppe der umschriebenen zylindrischen Bronchiektasien ohne klinische Eindeutigkeit werden zunächst fast alle wirklichen Frühfälle gehören. Bei ihnen wird der Befund sehr oft tuberkuloseverdächtig sein können, wie wir dies bei dem Kinde J. L. zeigen konnten, bei dem eigentlich nur die zarte Wabenzeichnung in ihrer auffälligen Gleichförmigkeit an Bronchiektasie denken ließ. Oder die Befunde können völlig uncharakteristisch sein wie bei dem Kinde:

W. E., ♂, geb. 13. 3. 1912. Klinikbeobachtung 10. 1. bis 17. 3. 1927. Familiär keine tuberkulöse Belastung. Masern und Keuchhusten überstanden. 1924 Lungenentzündung, sonst keine besonderen Krankheiten, oft Nasenbluten.

Unser Befund: Mäßiger Ernährungszustand, Moro positiv.

Lungen: Keine Schalldifferenzen. Überall Vesiculäratmen. Fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche nicht klingend links hinten unten. Befund verschwindet schnell fast restlos. Husten kaum vorhanden. Kein Auswurf.

Röntgenuntersuchung o. B.

Jodipinfüllung: Ausgedehnte zylindrische Bronchiektasie in allen unteren Bronchien des linken Unterlappens, während die Bronchien rechts normal sind.

Diagnose: Circumscripte zylindrische Bronchiektasien im linken Unterlappen.

Therapie: Phrenicusexhairese.

In gleicher Weise schwerer erkennbar können die Bronchiektasien sein, wenn sie spontan oder durch eine günstige Therapie in ein Ruhestadium getreten sind, aus dem sie wahrscheinlich durch neue Infektion sehr leicht wieder aufgerüttelt werden können. Im Intervall sind sie dann, wenn nicht eine gute Anamnese vorliegt, schwer oder gar nicht zu diagnostizieren.

Chr. R., ♀, geb. 26. 3. 1914. Klinikbeobachtung vom 14. 2. bis 25. 3. 1927. Familiär tuberkulöse Belastung durch beide Eltern. Im ersten Lebensjahr Keuchhusten mit Lungenentzündung. Anschließend gesund. 1918 Masern. Später leicht erkältet. 1921 Grippe. 1922 Husten mit Auswurf. 1924 $^1/_2$ Jahr Heilstätte, dort Pneumothorax wegen Bronchiektasie. Lungenkollaps war vollständig.

War während der ganzen Kindheit in Beobachtung der Lungenfürsorge.

Unser Befund: Guter Ernährungszustand. Menses bereits vorhanden. Moro positiv.

Lungen: Überall normaler Schall und reines Vesiculäratmen. Hin und wieder links unten vereinzelte bronchitische Geräusche. Kein Auswurf. Kaum Husten.

Röntgenuntersuchung o. B.

Jodipinfüllung: Die Bronchien des linken Unterlappenastes deutlich zylindrisch erweitert, sonst normale Bronchien.

Diagnose: Circumscripte zylindrische Bronchiektasie geringen Umfanges im linken Unterlappen.

Solche Fälle sind außerordentlich wichtig zur Beurteilung, ob und wie weit Bronchiektasien heilungsfähig sind, zum mindesten bezeugen sie, daß eine symptomatische Heilung über Jahre möglich ist.

b) Diffuse zylindrische Bronchiektasien ohne klinische Eindeutigkeit. Zu den Formen diffuser zylindrischer Bronchiektasien, die nicht ohne weiteres erkennbar sind, werden häufig die Fälle akuter Bronchiektasie gehören, bei denen das Stadium, in denen die Bronchopneumonie, die Bronchiolitis oder Peribronchitis aufhört, mit dem anderen, in dem die Bronchiektasien beginnen, vollkommen ineinanderfließen kann. Die Vermutung, daß sich Bronchiektasien gebildet haben, taucht auf, wenn der Lungenbefund bei oft kaum noch fieberhaften Temperaturen nicht weichen will oder in immer neuen bronchopneumonischen Schüben rezidiviert.

A. Sch., ♂, geb. 8. 11. 1925. November 1925 Luftröhrenkatarrh, der bestehen blieb. Juli 1926 Lungenentzündung, danach gesund. Anfang Februar 1927 erneute Lungenentzündung mit hohem Fieber und schwerer Cyanose. Anfang März 1927 zunächst Besserung, dann aber schwerer Rückfall, schon im Februar Entwicklung von Uhrglasnägeln.

Unser Befund: Schwer cyanotisches Kind. Trommelschlegelfinger.

Lungen: Schwerster pneumonischer Befund über beiden Lungen. Sputum eitrig mit Pneumokokken.

Diagnose: Chronische doppelseitige Pneumonie mit Bronchiektasie. Nach 3 Tagen gestorben.

Sektion (Pathol. Institut Jena, Prof. Berblinger): Chronische Pneumonie der linken Lunge und des rechten Oberlappens; acinöse und konfluierende bronchopneumonische Herde im rechten Mittel- und Unterlappen mit Abscedierung. Chronische Bronchitis mit Bronchiektasie beiderseits (zylindrische Form).

Histologisch: Konfluierende pneumonische Herde mit Organisation des intraalveolären Exsudates. Bronchiolitis obliterans in verschiedenen Entwicklungsstadien. Eitrige Bronchitis der größeren Bronchien mit Ektasie derselben.

In dieselbe Reihe gehört das Kind W. E., das wir bereits wegen seiner „großwabig-cystischen" Lungenzeichnung erwähnten, bei dem eine auf die Trachea drückende und wohl mit ihr verwachsene Drüse zu beiderseitigen zylindrischen Bronchiektasien geführt hatte. Klinisch kaum Husten, kein Auswurf, ausgesprochen rachitische Thoraxverbiegung derart, daß der Verdacht, der wiederholt auf der rechten Lunge zu hörende fein- bis mittelblasige Katarrh könne darauf zurückzuführen sein, durchaus nahe lag, zumal die Anamnese keinerlei Lungenentzündung oder sonst Belastendes aufwies.

Dann ließe sich noch ein Fall von Mitralstenose mit Bronchiektasie aufführen, bei dem allerdings die Bronchiektasien hinter dem besonders schweren Herzleiden zurücktraten, der jedoch ein Beleg ist für die nicht seltene Entstehung von Bronchiektasie in einer Stauungslunge.

A. H., ♂, geb. 17. 8. 1911. Familiär keine Belastung. Masern und Keuchhusten in der frühen Kindheit. 1924 im Sommer trat Atemnot auf, er konnte nicht mehr laufen und wurde viel schwindlig. Damals wurde ein Herzfehler festgestellt. Husten war immer leicht vorhanden. März 1926 Lungenbluten, es wurden $^3/_4$ Liter Blut ausgehustet. Die Blutung wiederholte sich am nächsten Tag. Kam nun $^1/_2$ Jahr ins Krankenhaus, von wo er uns später überwiesen wurde. Juli 1926 Gelenkrheumatismus.

Unser Befund: Sehr elender blasser Junge, Hände und Füße cyanotisch.

Lungen: Zunächst bei der Aufnahme kein wesentlicher Befund außer Bronchitis. Später typische Stauungsbronchitis, als die vorhandene Mitralstenose zu schwerer Insuffizienz führte. Schwerste Lungenblutungen. 1400 ccm Blut in einer Stunde bei der ersten Blutung. Gestorben.

Röntgenuntersuchung: Mitralstenosenherz. Pleuraverwachsung am Zwerchfell.

Sektion: Spindelförmige Bronchiektasie in beiden Lungen gleichmäßig vorhanden, aber nicht sehr hochgradig. Stärkste Stauungslunge.

Die Beispiele sind natürlich etwas willkürlich zusammengestellt, zeigen uns aber doch, unter welchen Umständen wir diffuse Bronchialerweiterungen erwarten können und infolgedessen besonders darauf zu achten haben.

4. Zylindrische Bronchiektasie mit klinischer Eindeutigkeit, umschrieben und diffus. Bei den klinisch eindeutigen Fällen zylindrischer Bronchiektasiebildung bedeutet der Unterschied zwischen umschrieben und diffus oft nur noch einen Gradunterschied, ausgenommen allerdings die seltenen Fälle von primär doppelseitigen Bronchiektasien, die ihre Ursprungskrankheit längere Zeit überdauern und so das klassische Endbild ausgestalten können.

Als Beispiel noch verhältnismäßig geringen anatomischen Befundes bei schon deutlichen klinischen Symptomen und typischer Anamnese möge das Kind G. B. gelten.

G. B., ♀, geb. 20. 12. 1914. Familienanamnese o. B. Als Kleinkind Masern. 1918 schwere Lungen- und Rippenfellentzündung, seitdem kränkelnd. 1923 Keuchhusten. Neigt zu Erkältungen. Seit 2 Jahren wiederholt Gelenkschmerzen.

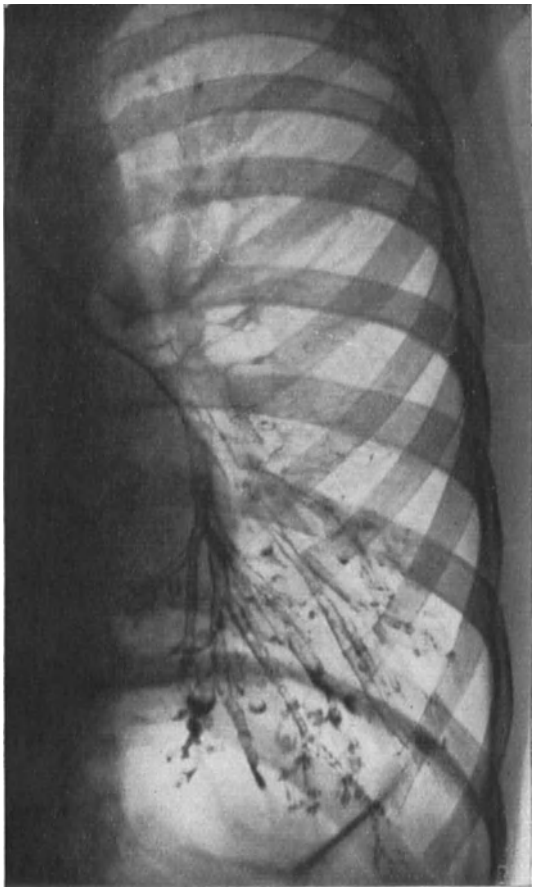


Abb. 30. Gleichmäßig zylindrische Bronchiektasie; daneben tangential getroffener Bronchus, Kaverne vortäuschend.

Unser Befund: Graziles untergewichtiges Kind. Leichte Cyanose. Mäßiger Husten, 10—30 ccm eitrig-zähen Sputums. Trommelschlegelfinger angedeutet. Temperatur normal. Eosinophilie bis 9%, Senkungsreaktion 15 mm.

Lungen: Hinten unten beiderseits, links viel mehr als rechts feinblasige, zum Teil klingende Rasselgeräusche. Zeitweise Begleitbronchitis.

Röntgenbefund: Leichte Verschleierung der rechten Seite. Rechtes Zwerchfell hemmt. Starke Strangzeichnung bis in die Peripherie beiderseits.

Jodipinfüllung: Gleichmäßige zylindrische Bronchieektasie links. Tangential getroffener Bronchus, Kaverne vortäuschend (Abb. 30).

Therapie: Phrenicusexhairese. Bei $1^1/_2$jährigen Nachbeobachtungen Lungenbefund im wesentlichen stationär. $^1/_2$ Jahr nach der Phrenicusexhairese zum ersten Male Anfall von paroxysmaler Tachykardie, die sich später wiederholt.

Eindeutig ist weiterhin Anamnese und Befund bei dem Kinde:

W. N., ♂, geb. 4. 6. 1913. Klinikbeobachtung vom 24. 9. 1926 bis 24. 2. 1927. Familiäre tuberkulöse Belastung durch Großeltern, Mutter und Bruder. Masern und Diphtherie überstanden. Wegen häufiger Lungenerscheinungen mit starkem Husten und Auswurf vor 5 und 3 Jahren in ein Bad geschickt. Frühjahr 1926 wieder schwere Lungenerscheinungen. Im Sommer 1926 3mal ärztlich beobachtete Lungenblutungen im Anschluß an Hustenanfälle. Die Menge des Blutes wurde nicht gemessen, es war hellrot und schaumig.

Unser Befund: Guter Allgemeinzustand, keine Trommelschlegelfinger.

Lungen: Überall reine Atmung, nur links hinten unten zahlreiche klein- bis mittelblasige Rasselgeräusche. Während der Beobachtung wechselt der Befund im Charakter, bleibt aber stets intensiv. Husten reichlich, Auswurf schleimig-eitrig, täglich ungefähr 20 ccm.

Röntgenuntersuchung: Strangförmige, nach abwärts ziehende Zeichnung nach beiden Seiten.

Jodipinfüllung: Die Bronchien des linken Unterlappens, soweit sie abwärts gerichtet sind, zeigen starke zylindrische Erweiterungen. In jedem ektatischen Bronchialast sieht man den breiten Flüssigkeitsspiegel. Die Bronchien der rechten Seite sind normal. In den

anschließenden Tagen wird das Jodipin von der linken Seite in die obere rechte und auch in die obere linke Lunge verhustet (Abb. 31 und 32).

Diagnose: Circumscripte zylindrische Bronchiektasie im linken Unterlappen.

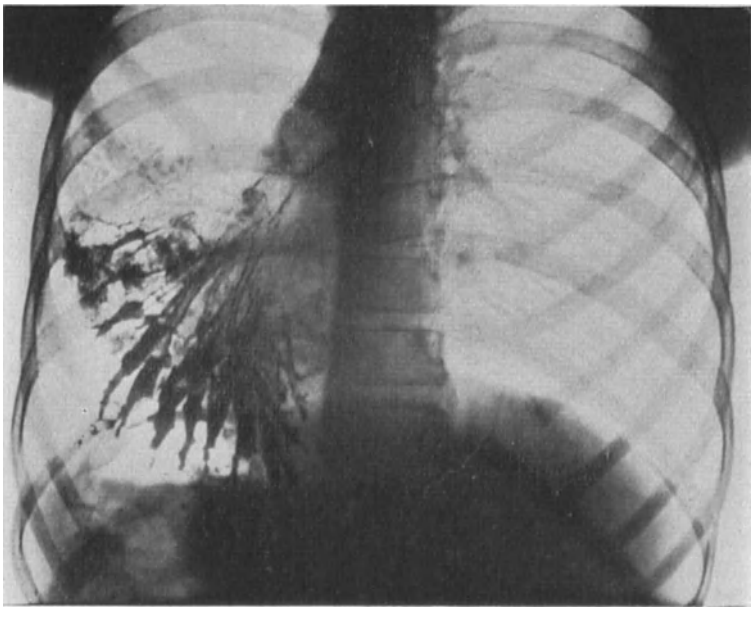


Abb. 31. W. N. Circumscripte zylindrische Bronchiektasie im linken Unterlappen.

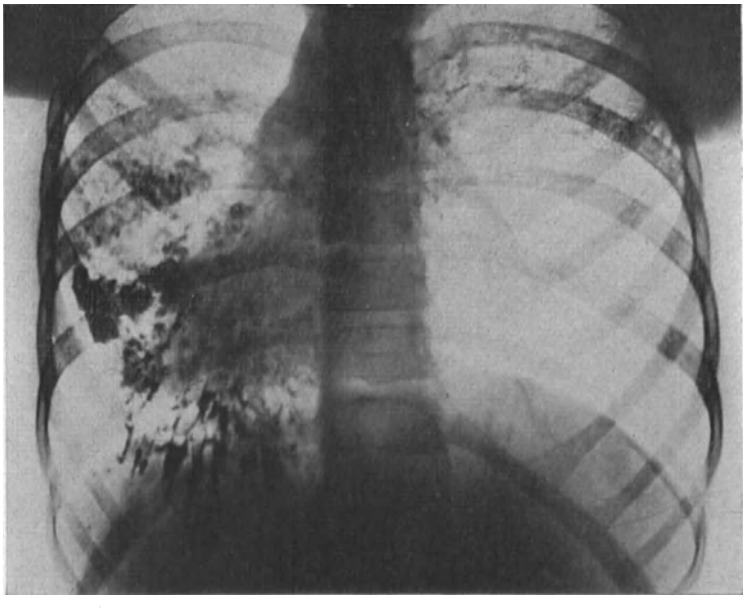


Abb. 32. Aufnahme 2 Tage nach der Füllung. Verhustung des Jodipins in beide Lungen mit verwaschener Schattenbildung durch das sich ausbildende Exsudat.

Dieser 14jährige Junge hat eine Vorgeschichte, die durch die Lungenblutungen, besonders aber durch die Lungenerscheinungen auf Bronchiektasie

deuten muß. Sein klinischer Befund weist unbedingt auf das Leiden hin. Ähnlich verhält sich das 15jährige Mädchen E. H., das, im Gesamteindruck eher leicht erkrankt, vielleicht einer doppelseitigen Lungenentzündung seine doppelseitigen Bronchiektasien zu danken hat.

E. H., ♀, geb. 22. 8. 1912. Familienanamnese o. B. Mit 8 Jahren Influenza, seitdem öfter Husten. Mit 14 Jahren doppelseitige Lungenentzündung. Öfter Nesselfieber.

Wechselnd starker Husten. Viel gelblich geballter Auswurf kommt morgens „geschossen". Beim Liegen auf der rechten Seite zumeist.



Abb. 33. Doppelseitige zylindrische Bronchiektasien der abhängigen Bronchien durch Trachealsteonse.

Unser Befund: Großes, kräftiges Mädchen. Sphärisch gekrümmte Fingernägel. Temperatur hochliegend. Eosinophilie von 5%. Senkungsreaktion von 31 mm. Sputum dreischichtig, etwa 20 ccm. Moro —.

Lungen: Beiderseits hinten unten bis in die Axilla reichend weniger vorn, reichlich mittelblasige Rasselgeräusche. Begleitbronchitis. Rechts unten geringe Schallverkürzung. Orales Knistern.

Röntgenuntersuchung: Beide Phrenicocostalwinkel überschattet. Beide Hili verbreitert und verstärkt mit verstärkten, nach abwärts ziehenden Strängen, die noch hinter dem Herzschatten erkennbar sind.

Jodipinfüllung: Zylindrische Bronchiektasie der abhängigen Bronchien beiderseits, während die oberen normal sind (Abb. 33).

Therapie: Erholungskur im Thüringer Wald.

Differentialdiagnostisch und sozial wichtig, obwohl letzten Endes eindeutig, ist noch folgender Fall:

E. Sch., ♂, geb. 13. 4. 1912. Klinikbeobachtung 18. 10. bis 19. 11. 1924, dann Heilstätte und wieder Klinik vom 4. 4. bis 30. 7. 1915 und 20. 5. bis 4. 6. 1926.

Familiär keine tuberkulöse Belastung. Außer einer Erkrankung bei einer Base.

Im 2. Lebensjahr Masern mit doppelseitiger Lungenentzündung. Seitdem immer kränklich durch Husten und reichlichen Auswurf, hatte viel Kopfschmerzen.

Unser Befund: Magerer, blasser Junge, deutlich sphärisch gekrümmte Nägel an den Fingern und Zehen.

Lungen: Perkutorisch keine Schalldifferenzen, auskultatorisch über der ganzen linken Lunge Rasselgeräusche und Brummen, nach unten zu vermehren sich die Rasselgeräusche und haben klingenden Charakter. Rechts klein- bis mittelblasige Rasselgeräusche nur hinten unten.

Während der Beobachtung hat sich der Befund grundsätzlich nie geändert, obgleich er sehr an Intensität wechseln konnte. Der Husten war nie quälend und nur gering, die

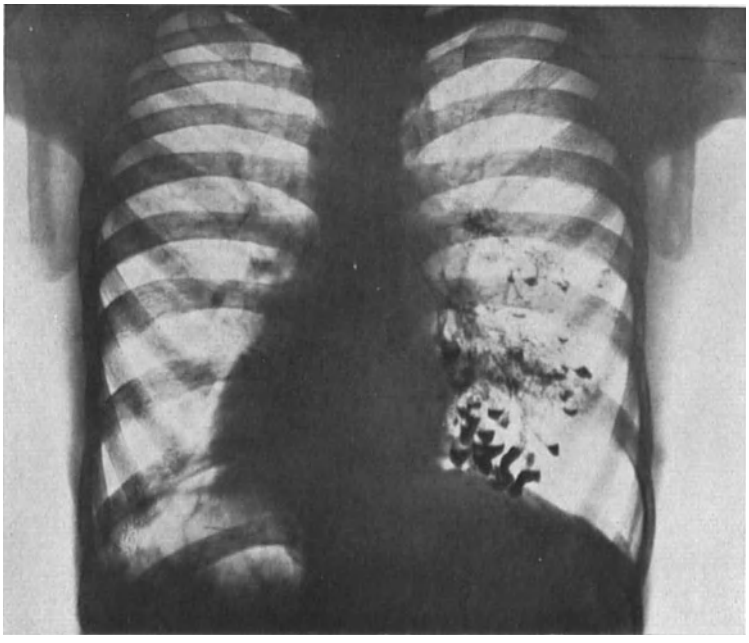


Abb. 34. E. Sch. Diffuse zylindrische Bronchiektasie beider Lungen bei positivem Tuberkelbacillenbefund.

Sputummengen auffallend klein. Im Sputum Tuberkelbacillen mikroskopisch und tierexperimentell durch viele Monate positiv. Keine elastischen Fasern.

Röntgenuntersuchung: In beiden Lungen, besonders unten, eine stark hervortretende Lungenzeichnung. Eine Veränderung, die sich tuberkulös deuten ließe, ist nicht vorhanden.

Jodipinfüllung: In beiden Lungen bis über die mittleren Lungenfelder hinaus sind die Bronchien ziemlich gleichmäßig, aber doch recht stark erweitert. Die Erweiterungen schwellen in den untersten Lungenabschnitten zum Teil zu leicht kolbigen Enden an. Die beigegebene Röntgenaufnahme zeigt uns die rechte Seite, man sieht aber sehr schön die Ausweitung und die Flüssigkeitsspiegel des Jodipins (Abb. 34).

Diagnose: Diffuse zylindrische Bronchiektasie beider Lungen mit positivem Tuberkelbacillenbefund.

Bei dem Jungen sind Tuberkelbacillen im Auswurf. Der starke klinische Befund wird unter den gegebenen Umständen auf eine ausgedehnte offene Lungentuberkulose deuten können. Das krasse Mißverhältnis zwischen klinischem und röntgenologischem Befund muß den Verdacht auf Bronchiektasie lenken. Die Jodipinfüllung klärt den Fall in seiner Art restlos auf. Die Tuberkelbacillen verschwanden nach Monaten, und zwar seit nunmehr 2 Jahren

ganz aus dem Sputum. Der Fall beweist, daß Bronchiektatiker praktisch genommen wie Tuberkelbacillenträger auftreten können.

5. Umschriebene sackförmige in Verbindung mit zylindrischen Bronchiektasien. Diese Gruppe umfaßt bei uns 8 Fälle; es kann also diese Form der Bronchiektasiebildung nicht selten sein. Als Krankheitsbild meist im ganzen charakteristisch, hat sie jedoch ihre Besonderheiten, die diese acht Fälle in solcher Übereinstimmung zeigen, daß sie nicht ganz zufällig sein können.

Zumeist fällt auf, daß die Vorgeschichten gänzlich uncharakteristisch sind. Masern und Keuchhusten sind im Kleinkindesalter in völlig normaler Weise überstanden worden. Nur bei einem Kinde liegt eine Lungenentzündung vor,

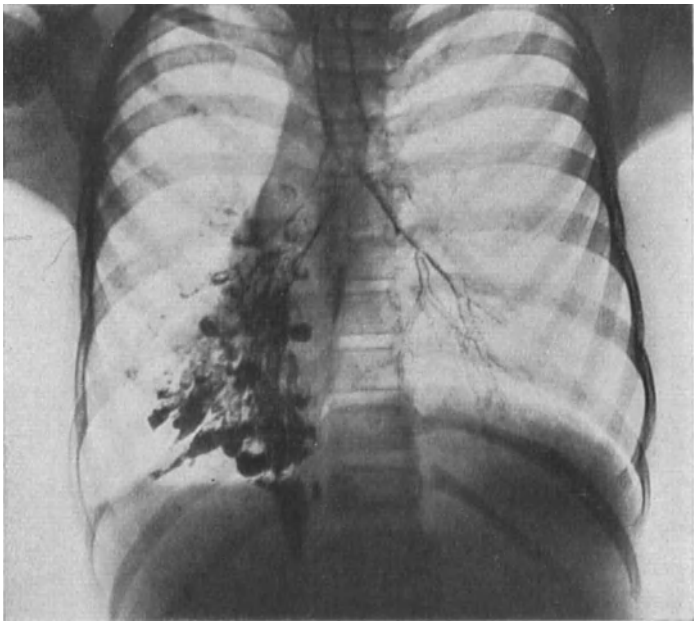


Abb. 35. H. B. Circumscripte sackförmige und zylindrische Bronchiektasie im linken Unterlappen.

die in ursächlichen Zusammenhang mit der Krankheit gebracht wird, von der wir aber — wie auch häufig in anderen Fällen — viel eher annehmen möchten, daß sie die bereits bestehende Krankheit kompliziert hat.

Dagegen weisen nun sämtliche Kinder bis auf eines Minderwertigkeitszeichen auf, körperlicher oder geistiger Art: 2 ausgesprochen läppische geistig rückständige Kinder, 2 imbezille Hilfsschüler, 1 Enuretiker, 1 ausgesprochen „infantiles" Kind mit Strabismus, 1 Kind mit „krebsartiger" Unterkiefererkrankung. Gerade dieses Zusammentreffen von eigentlich negativer Anamnese und deutlichen Minderwertigkeitssymptomen spricht dafür, daß zum mindesten bei dieser Gruppe ein konstitutioneller Faktor beteiligt ist. Weiter spricht dafür der Verlauf. Diesen Formen von Bronchiektasiebildung wohnt eine besondere Neigung zum Fortschreiten inne, die den rein zylindrischen Formen nicht eignet und die wir einmal in geradezu erstaunlicher Weise trotz sorgfältig durchgeführter, sonst durchaus ausreichender Therapie mit eigenen Augen

beobachten konnten. Der klinische Befund war jedesmal von vornherein eindeutig.

H. B., ♀, geb. 9. 10. 1915. Familiär keine tuberkulöse Belastung. Mit 2 Jahren Lungenentzündung. Mit 3 Jahren Masern, sonst angeblich nie krank gewesen. Kein Husten. Vor einem Jahr stellte der Schularzt fest, daß das Kind lungenkrank sei.

Unser Befund: Infantiles mageres Kind mit frischer Hautfarbe. Keine Veränderungen an den Fingernägeln. Strabismus.

Lungen: Schallverkürzung über der linken unteren Lunge. Auscultatorisch links hinten oben einzelne Rasselgeräusche, hinten unten klingende Rasselgeräusche mit Bronchialatmen und Bronchophonie. Während der Beobachtung wechselt der Befund. Das Sputum war sehr gering und zeigte nichts Besonderes.

Röntgenuntersuchung: Leichte Überschattung links unten.

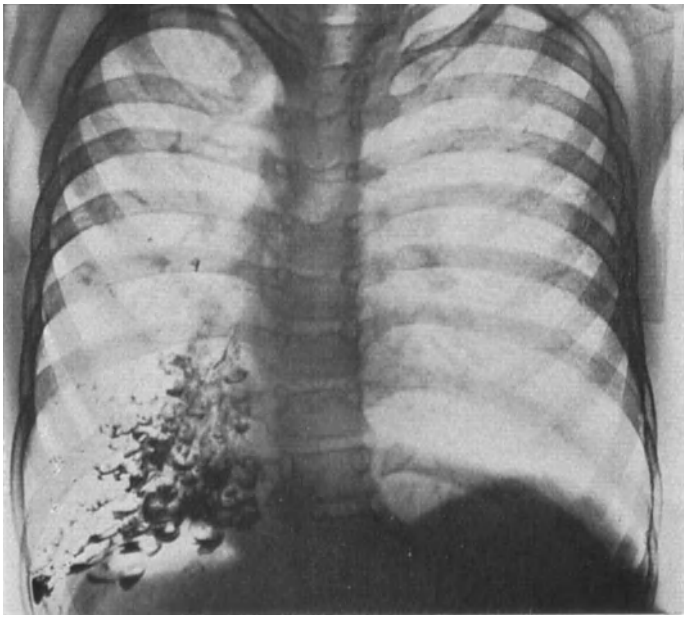


Abb. 36. H. B., geb. 21. 2. 1923. Circumscripte sackförmige Bronchiektasie.

Jodipinfüllung: Die Bronchien im linken Unterlappen sind stark zylindrisch erweitert, außerdem zeigen sich teils kolbige Erweiterungen an den Bronchialenden, teils Hohlräume von ziemlicher Ausdehnung. Die Bronchien der rechten Seite sind normal (siehe Abb. 35). In den anschließenden Tagen wird das Jodipin auch in die rechte Lunge verhustet.

Diagnose: Circumscripte, sackförmige und zylindrische Bronchiektasie im linken Unterlappen.

H. B., ♂, geb. 21. 2. 1913. Keine familiäre Belastung für Tuberkulose. Keine Lungenentzündungen und keine schweren Erkrankungen durchgemacht. 1924 vom Schularzt der Lungenfürsorge überwiesen.

Unser Befund: Großer, magerer Junge mit läppischem Benehmen. Keine Veränderung an den Fingernägeln.

Lungen: Rechts kein besonderer Befund. Links hinten unten klein- bis mittelblasige klingende Rasselgeräusche. An einzelnen Stellen Bronchialatmen.

Während der Beobachtung wechselt der Befund. Das Sputum ist gering und ohne Besonderheiten.

Röntgenuntersuchung o. B.

Jodipinfüllung: In der linken unteren Lunge liegt eine sackförmige Ausweitung neben der anderen; die Bronchien, soweit sie sichtbar werden, sind zylindrisch erweitert.

Die beigegebene Aufnahme ist vom Tage nach der Füllung, um die Flüssigkeitsspiegel zu zeigen (siehe Abb. 36). Rechter Bronchus o. B.

Diagnose: Circumscripte sackförmige und zylindrische Bronchiektasie im linken Unterlappen.

C. J., ♀, geb. 6. 1. 1915. Familienanamnese o. B. Säuglingsanamnese o. B. Keine Rachitis. Mit 7 Jahren Lungenentzündung, danach gut erholt. Mit 8 Jahren Masern, komplikationslos. Mit 9 Jahren zur Erholung in Frankenhausen. Vor 2 Jahren an „krebsartiger" Erkrankung des Unterkiefers operiert. Seit einem Jahr Husten mit reichlich grünlichem Auswurf.

Unser Befund Juli 1927: Blasses, schlecht aussehendes, geistig rückständiges Kind. Reichlich feuchter Husten. 30—50 ccm fötider dreischichtiger Auswurf. Tuberkelbacillen

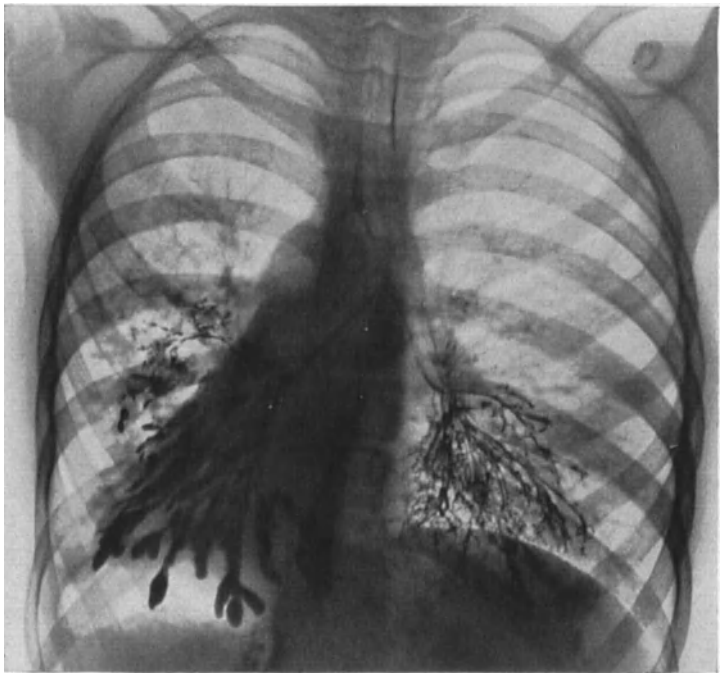


Abb. 37. Spindelige Bronchiektasie mit sackigen Erweiterungen distal, in Form von Schneeglöckchenblüten und -knospen. (Fall C. J.)

negativ, Influenza negativ, elastische Fasern negativ, Akrocyanose, Trommelschlegelfinger, Temperatur subfebril. Zeitweise Erbrechen. Eosinophilie 4%. Senkungsreaktion 50 mm. Rechter Unterkieferast fehlt.

Lungen: Schallverkürzung links hinten vom Angulus abwärts. Bronchialatmen, mittlere klingende Rasselgeräusche. Vorn unten feinblasige Rasselgeräusche. Nach Expektoration Schallverkürzung aufgehellt. Rechts unten vereinzelte Rasselgeräusche. Zeitweise Begleitbronchitis.

Röntgenuntersuchung: Im linken Unterfeld verwaschene Schattenflecke.

Jodipinfüllung: Spindelige Bronchiektasie mit sackförmigen Enderweiterungen, die vollkommen wie Schneeglöckchen aussehen, Knospen und Blüten. Rechts vollkommen normales Bronchialbild (Abb. 37).

Therapie: Pneumothoraxanlage, wobei die Lunge unten und seitlich etwas adhärent bleibt und gerade der erkrankte Bezirk nicht kollabiert. Daher Phrenicusexhairese, die gut gelingt. Verlegung in die Heilstätte August 1927.

Verlauf: Pneumothoraxbehandlung fortgeführt, schöne Ruhigstellung. Freiluftliegekuren, Transpulmin. Dabei zunächst Besserung des Allgemeinbefindens. Dezember 1927

bis April 1928 einzelne Fieberzacken, Übelkeit, stets kurzdauernd, Temperatur subfebril, remittierend, Kind recht matt, Senkungsreaktion 28 mm. Sputum 20 ccm.

Lungenbefund: Pneumothorax links, leises Bronchialatmen, keine Rasselgeräusche.

Mai 1928 wegen weiterer Progredienz aus Heilstätte rückverlegt. Röntgenuntersuchung zeigt nun, daß die kollabierte Lunge dichten Schatten wie eine pneumonisch infiltrierte Lunge gibt. Kleines Exsudat. Pneumothorax abgelassen. Klinischer Befund nunmehr völlig einem Empyem gleichend: massive Dämpfung, sehr stark abgeschwächtes Atmen. Kaum Rasselgeräusche.

Röntgenuntersuchung: Gleichmäßige Verschattung der linken Thoraxhälfte, oben kleiner Spiegel mit Luftblase. Herz jedoch nicht verdrängt. Bei Hängelage Expektoration von 120 ccm höchst fötiden Sputums. Danach Dämpfung beträchtlich aufgehellt. Lautes broncho-amorphisches Atmen. Massenhaft klingende Rasselgeräusche — typischer Bronchiektasiebefund.

Erneute Röntgenaufnahme: In der diffus verschatteten linken Lunge gleichmäßige, großwabige Schattenaussparungen, die im Unterfeld in reichlich taubeneigroße Kavernen übergehen (Abb. 38), elastische Fasern positiv.

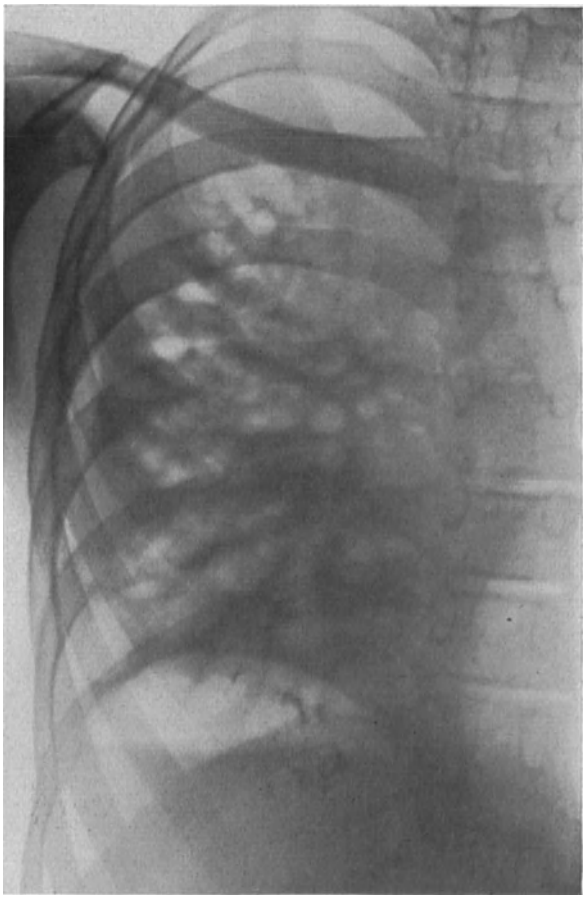


Abb. 38. Großwabige und kavernöse Schattenaussparungen bei bronchiektatischer Gangrän. (Fall C. J., 12 J., S. 542).

Epikrise: Geistig rückständiges Mädchen mit fraglicher Bronchiektasienanamnese, weist typischen Bronchiektasiebefund im linken Unterlappen auf. Trotz ausgiebiger, durch Phrenicusexhairese und gut liegenden Pneumothorax bewirkter Ruhigstellung unter den günstigsten hygienisch-diätetisch-klimatischen Bedingungen stete Progredienz, die zu Totalinfiltration der Lunge und rapidem Fortschreiten der bronchiektatischen Höhlen, sowie Übergreifen auf den Oberlappen führt. Nach aufgelassenem Pneumothorax klinisch und röntgenologisch völlig einem Empyem gleichend, im Quinkeschen Versuch jedoch Entleerung von 120 ccm fötidem Sputums und danach klinisch und radiologisch klassische Bronchiektasiensymptome. Thorakoplastik.

6. **Umschriebene sackförmige Bronchiektasien.** Fälle mit einzelnen bronchiektatischen Kavernen werden wohl immer selten sein, sofern sie nicht etwa auf Fremdkörperaspiration beruhen. Wir beobachteten einen Knaben:

W. R., ♂, geb. 18. 8. 1920. Geschwister der Mutter an Tuberkulose gestorben. Normale Säuglingsanamnese. Mit 3 Jahren Keuchhusten, seitdem öfter Husten. Mit 4 Jahren

Masern. 3mal Lungenentzündung. In letzter Zeit häufig nachts heftige Hustenanfälle mit reichlicher Sputumentleerung.

Unser Befund: Mäßiger Allgemeinzustand. Mundatmung. Orales Knistern. Keine Trommelschlegelfinger. Bis 100 ccm eitrig-dünnen Sputums. Pneumo- und Streptokokken. Reichlich Hustenanfälle. Temperatur subfebril, remittierend. Moro negativ.

Lungen: Links hinten unten von der Scapula abwärts Schallverkürzung nach axillar abnehmend. Paravertebral links an umschriebener Stelle Bronchialatmen und klingende Rasselgeräusche. Sehr wechselnder Befund.

Röntgenuntersuchung: Costo-mediastinale Schwarte in Form eines segelförmigen Schattens links neben der Wirbelsäule.

Jodipinfüllung zeigt deutliche Füllung einer pflaumengroßen bronchiektatischen Kaverne im linken Unterfeld.

Therapie: Pneumothoraxanlage. Wieder Erwarten kompletter Pneumothorax. Glänzende Erholung. Weder Husten noch Auswurf nach 7 Wochen.

Epikrise: Die umschriebene wohl auf Grund von Pneumonien entstandene bronchiektatische Kaverne konnte durch Pneumothoraxbehandlung sehr gut beeinflußt werden. Zunächst symptomatische Heilung.

7. **Diffuse sackförmige Bronchiektasien**, a) einseitig. So gut beeinflußbar und damit prognostisch günstig einzelne bronchiektatische Kavernen erscheinen, um so verhängnisvoller sind wohl die diffusen, sackförmigen Erweiterungen einer und noch mehr beider Lungen. Von diesen Kindern werden wohl nur einige ein höheres Alter erreichen. Sie gehen öfter vorzeitig an bronchopneumonischen Erkrankungen zugrunde. Diagnostisch bieten sie kaum Schwierigkeiten.

Diffuse sackförmige Bronchiektasien einer Lunge:

F.M., ♀, geb. 1. 5. 1916. Klinikbeobachtung 1. 2. bis 7. 3. 1916 und Juli 1926. Keine tuberkulöse Belastung. Bis zum Schulbeginn immer gesund, im 8. Jahr Masern. Fühlte sich immer wohl, war gut in der Schule, konnte springen und laufen wie andere Kinder. Kein Husten, kein Auswurf. Erst 1925 durch schlechtes Aussehen aufgefallen und daher in ein Solbad geschickt. Dort fiel der Lungenbefund auf.

Unser Befund: Ziemlich elendes, blasses Kind. Sphärisch gekrümmte Nägel. Tuberkulinreaktionen sämtlich negativ.

Lungen: Linke Thoraxseite schmaler als die rechte, atmet schlecht mit. Rechte Lunge vollkommen o. B. Linke Lunge überall stark verkürzter Schall. Auscultatorisch über der Spitze neben verschärftem Atemgeräusch grobe Rasselgeräusche, der Befund nimmt hiluswärts zu. Bereits in Höhe der Scapula klingende Rasselgeräusche mit bronchialer Atmung. Über den unteren Lungenabschnitten hinten bis nach vorn hin wird das Atemgeräusch leiser, bis es vollkommen aufgehoben ist.

Während der Beobachtung zeitweise links unten lautes bronchiales Atmen, rechts kein Befund. Sputum sehr wenig, o. B. kaum Husten vorhanden.

Röntgenuntersuchung: Starke Schrumpfung der linken Seite mit Verlagerung des Herzens und des Mediastinums nach links. Wabenstruktur der linken Lunge.

Jodipinfüllung: Man sieht durch die ganze linke Lunge Höhlen, deren Wand mit Jodipin ausgekleidet ist. Die zuführenden Bronchien sind erweitert. Auf dem beigegebenen Röntgenbild sieht man die Kaverne sehr schön. Außerdem sieht man, wie Jodipin gerade im Oesophagus nach abwärts gleitet bei sehr schöner peristaltischer Bewegung der Speiseröhre. Ferner sieht man die starke Verlagerung der Bifurkation und einen völlig normalen Bronchialast des rechten Bronchus, der sich auf die Wirbelsäule projiziert. Die ganze Trachea ist sichtbar (Abb. 39).

Diagnose: Kavernöse Bronchiektasie der ganzen Lunge, kongenitale Cystenlunge?

S.F., ♀, geb. 18. 11. 1919. Klinikbeobachtung 11. 2. bis 13. 3. 1924, später ambulant in Beobachtung. Gestorben 1925. Gesunde Familie. Lief erst mit 3 Jahren; mit 1 Jahr Lungenentzündung, bald danach Masern mit doppelseitiger Lungenentzündung, später

noch ein drittes Mal Pneumonie. Vor 1 Jahr stark verschleimt, mit keuchhustenähnlichen Zuständen, daß sie ins Krankenhaus mußte.

Unser Befund: Ausgesprochene Imbezillität. Starke Cyanose, starke Trommelschlegelfinger.

Lungen: Linke Lunge abgeschwächter Schall. Bronchialatmen, klingende Rasselgeräusche.

Während der Beobachtung Lungenbefund ziemlich unverändert. Sputum sehr reichlich, außerordentlich stinkend. Husten ungemein krampfhaft mit starkem Ziehen wie beim Keuchhusten.

Röntgenuntersuchung: Wabenstruktur der linken Lunge.

Behandlung: Pneumothorax, der einen Totalkollaps der Lunge herbeiführte und das Sputum langsam ganz beseitigte. Starb nachdem der Pneumothorax nicht mehr bestand.

Diagnose: Kavernöse Bronchiektasie der linken Lunge.

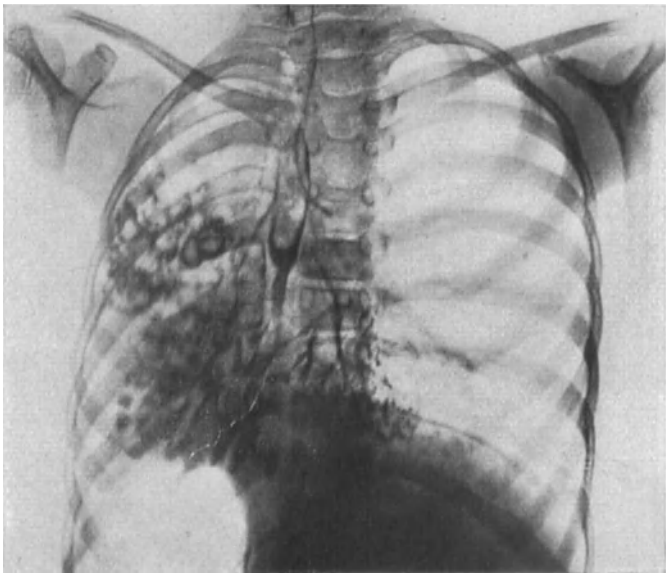


Abb. 39. F. M. Kavernöse Bronchiektasie der ganzen linken Lunge. Man sieht Jodipin im Oesophagus, der sich peristaltisch bewegt.

Epikrise: Im ersten Falle ist die rechte Lunge von sackförmigen oder, wohl besser gesagt, von kavernösen Bronchiektasien durchsetzt. Die Vorgeschichte versagt bei diesem Mädchen ganz. Der letzte Fall bietet vorgeschichtlich schwerste Lungenentzündungen. Bei ihm wurde der künstliche Pneumothorax angelegt, der zu einem völligen Lungenkollaps und zur Beseitigung des äußerst stinkenden Sputums führte. Die Behandlung wurde später von den Eltern aus unterbrochen. Das Kind starb an einer Pneumonie. Auch hier wieder ein imbezilles Kind.

Bei beiden Fällen könnte man sehr wohl an Cystenlungen denken, doch können wir den Beweis dafür nicht antreten.

b) Diffuse sackförmige (kavernöse) Bronchiektasien beider Lungen.

A. W., ♂, geb. 8. 10. 1919. Klinikbeobachtung vom 20. 4. bis 15. 6. und Dezember 1925. Familiär fragliche Tuberkulosebelastung. Mit 3 Jahren Masern. Kein Keuchhusten. Seit

1 Jahr starker Husten mit schlimmem Auswurf, bekam in dieser Zeit mehrfach schwerste Lungenblutungen und wurde dadurch immer elender.

Unser Befund: Sehr dürftiges Kind. Trommelschlegelfinger.

Lungen: Beiderseits hinten unten Dämpfung. Auscultatorisch klein- bis mittelblasige Rasselgeräusche. Vielfach klingend und an mehreren Stellen Bronchialatmen.

Während der Beobachtung wechselt der Befund. Er wechselt auch nach Hängelage. Der Auswurf ist sehr reichlich vorhanden, enthält Pneumokokken und manchmal elastische Fasern. Nach längerer Freiluftbehandlung entschiedene Besserung. Besucht jetzt die Schule.

Röntgenuntersuchung: Wabenstruktur in beiden Lungen.

Diagnose: Diffuse kavernöse Bronchiektasie beider Lungen mit Parenchymzerfall des Lungengewebes, also echter Kavernenbildung.

Nachbeobachtung 1928: Prozeß langsam fortgeschritten, im Wesen das gleiche Bild. Auch jetzt noch durch konservative Maßnahmen vorübergehend günstig beeinflußbar, doch immer erneute bronchopneumonische Schübe. Ausgedehnte Schwartenbildung.

A. Sp., ♀, geb. 8. 2. 1917. Klinikbeobachtung Mai und Juni 1920. 2 Geschwister gestorben an Werdnig-Hoffmannscher Erkrankung. Mit $1^1/_2$ Jahren „Keuchhusten", der aber die Geschwister nicht mit befiel, danach schwere Lungenentzündung. Vor einem Jahr wieder Zunahme des Hustens, die Anfälle waren so stark, daß das Kind stets ganz blau wurde. Sie dauerten 10 Minuten lang. Aus mehreren Heimen erfolgte ärztlicherseits die Ausweisung wegen Keuchhustens.

Unser Befund: Guter Ernährungszustand, Cyanose, Trommelschlegelfinger.

Lungen: Überall Schachtelton. Über beiden Lungen nichtklingendes Rasseln, Giemen und Pfeifen, links hinten unten Bronchialatmen.

Während der Beobachtung bleibt der Husten, wenn er nicht therapeutisch beeinflußt wird, ziemlich unverändert. Er ist stets ausgesprochen pertussiform. Das Sputum setzt sich in 3 Schichten ab. Keine elastischen Fasern.

Röntgenuntersuchung: Sichere Höhlen auf beiden Seiten, die sich bei der Inspiration erweitern und bei der Exspiration zusammenziehen (Abb. früher bereits veröffentlicht Duken, Thoraxdiagnostik).

Diagnose: Bronchiektatische Kavernen beiderseits. Kind starb 1922 an Pneumonien.

Epikrise: In beiden Fällen handelt es sich um schwerste diffuse kavernöse Bronchiektasien. Die Erkrankung des Jungen war durch abscedierende Lungenprozesse und Lungenblutungen kompliziert, die des Mädchens durch schwerste spastische Zustände, die sich durch Atropin beeinflussen ließen.

8. Sonderfälle. a) Bronchiektasien und Lungentuberkulose. Wir haben verschiedene Fälle von Lungentuberkulose mit gleichzeitigem Bestehen von Bronchiektasien beobachtet. Gewöhnlich waren die Bronchialerweiterungen dabei ziemlich ausgedehnt und es bestanden ausgesprochene Trommelschlegelfinger. Selbstverständlich haben wir die Fälle gewöhnlich nicht mit Jodipin gefüllt, weil Lungenblutungen nach der Füllung tuberkulöser Kavernen beobachtet wurden. Im übrigen handelt es sich dabei um Sonderfälle, die wir absichtlich aus dem Rahmen unserer Betrachtung ausgeschlossen haben und die auch im Kindesalter keine große Rolle spielen. Es ist auch hier nicht der Ort, auf den alten Streit einzugehen, ob die Bronchiektasien das Primäre seien, die für eine Tuberkuloseinfektion einen günstigen Boden darstellen, oder ob durch die formveränderten sklerotischen Prozesse der Tuberkulose die mechanischen Vorbedingungen für die Bronchiektasienbildung geschaffen würden, worüber Lorey 1925 und 1926 auf Röntgenkongressen seine einschlägigen Beobachtungen mitteilte. Beide Meinungen bestehen sicherlich zu Recht, wenn auch die primäre Tuberkulose das häufigere sein wird. Uns geht die Tuberkulose nur so weit an, als sie differentialdiagnostisch in Betracht kommt, wovon

wir noch zu sprechen haben werden. Doch sei hier immerhin ein Sonderfall wiedergegeben, der pathogenetisch nicht ganz unwichtig ist.

14jähriges Mädchen. Das Röntgenbild zeigt eine große tuberkulöse Kaverne, die im Bronchialgebiet liegt. Unterhalb dieser Kaverne sind die Bronchien ziemlich stark ektatisch (siehe Abb. 40). Die Jodipinfüllung zeigt den Verlauf der Bronchien und der Trachea sehr schön. Oberhalb von den Kavernen ist der Hauptbronchus nicht erweitert. In diesem Falle könnte man sehr wohl daran denken, daß das absackende Sputum die unteren Bronchien erweitert habe, es sind in diesem Falle aber auch die Bronchien oberhalb der Kaverne

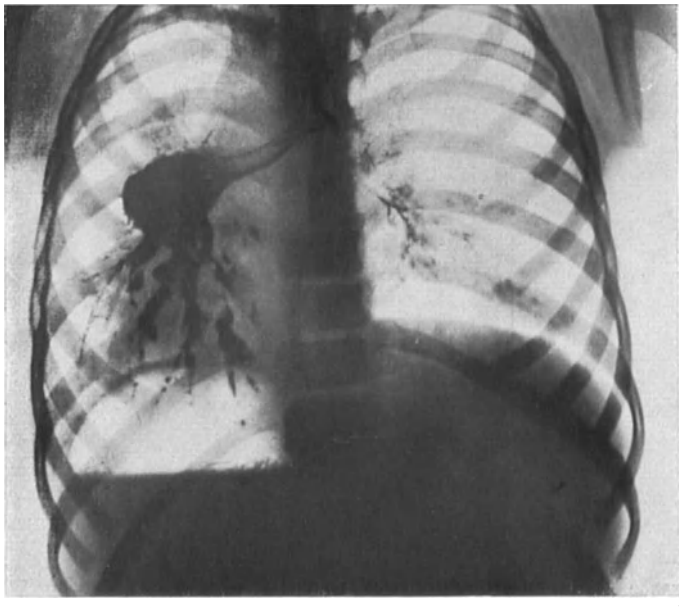


Abb. 40. Große tuberkulöse Kaverne mit zylindrischen Bronchiektasien.

ektatisch. Das Kind wurde nach der Thoracoplastik frei von Tuberkelbacillen und befindet sich jetzt in einem vorzüglichen Allgemeinzustand.

b) Umschriebene zylindrische Bronchiektasien durch Fremdkörper. Am 2. 4. 1927 wurde uns von Prof. Brünings (Univ.-Ohrenklinik Jena) das 1¾jährige Kind E. M. überwiesen. Herr Prof. Brünings teilte uns dazu folgendes mit:

„Das Kind wurde mir am 22. 3. 1927 im Auto aus Ch. gebracht, weil es seit 14 Tagen einen Fremdkörper (angeblich 2 Sicherheitsnadeln) im rechten Hauptbronchus hatte und dortige Extraktionsversuche nach Tracheotomie vergeblich gewesen waren. Es bestand bei der Aufnahme eine diffuse Bronchitis der ganzen rechten Lungenseite und Temperatur bis 39°. Die Extraktion gelang hier sofort. Der Fremdkörper erwies sich als eine Celluloidhaarspange mit Metallmechanismus, welche in allen Teilen vollständig und unbeschädigt herauskam. Auffallenderweise sind die Temperaturen nur langsam in 8 Tagen verschwunden und dann neuerdings unter deutlicher Verschlechterung des Allgemeinbefindens wieder aufgetreten. Ich habe bei der Extraktion des Fremdkörpers wegen dessen Vollständigkeit und Übereinstimmung mit dem Röntgenbild von einer Absuchung der Lunge nach einem etwaigen zweiten Fremdkörper abgesehen, und es liegen bis heute keinerlei Anzeigen dafür vor. Ich möchte deshalb, falls Sie mit anderen Mitteln zu einer befriedigenden Erklärung

des Zustandes gelangen, auch jetzt von einer nochmaligen diagnostischen Bronchoskopie absehen. Andernfalls könnte diese natürlich jederzeit ohne Bedenken vorgenommen werden." Es ist interessant, daß durch die Vorgeschichte nicht feststellbar ist, wann das Kind den Fremdkörper aspiriert hat. Es wurde dem Krankenhaus wegen einer schweren Bronchitis übergeben und dort sah man den Fremdkörper im Röntgenbild, konnte ihn nach der Tracheotomie aber nicht entfernen. Bei der Aufnahme in unserer Klinik fanden wir eine diffuse eitrige Bronchitis und eine Bronchopneumonie im rechten Unterlappen. Der Auswurf war recht zäh und eitrig. Da die Tracheotomiewunde noch nicht geschlossen war und der Auswurf eher zu- als abnahm, entschlossen wir uns am 13. 4. 1927, eine Jodipinfüllung durch die Tracheotomieöffnung mit einer Gummisonde vorwiegend aus therapeutischen Gründen auszuführen. Die Bronchien der linken Seite waren völlig normal. Rechts waren sie nur im Unterlappen zylindrisch erweitert. Nach der Füllung wurde das Sputum dünnflüssiger und entleerte sich nun wesentlich besser in der Hängelage als zuvor. Am 20. 4. 1927 wurde erneut Jodipin eingelassen, wieder aus therapeutischen Gründen. Die erhöhten Temperaturen sind bei dem Kind natürlich durch die eitrige Bronchitis erklärt, die noch bestand, nachdem der pneumonische Befund schon zurückgegangen war. Die Ausbildung der Bronchiektasie hat wahrscheinlich nicht gleich nach der Aspiration des Fremdkörpers begonnen, sondern erst mit der Entstehung der eitrigen Bronchitis, die zu der ersten Krankenhausaufnahme Veranlassung gab. Später Tod unter septischen Erscheinungen.

Es ist bekannt, daß Fremdkörper von Kindern unbemerkt aspiriert werden können. Duken hat bei einem Jungen Jahre hindurch eine Stecknadel in einem Bronchus beobachtet, von der die Eltern nichts ahnten. Die Nadel lag mit dem Kopf peripherwärts gerichtet und hat nie Störungen hervorgerufen. Zu bronchiektatischen Veränderungen kommt es eben nur dann, wenn Entzündungen und Stenoseerscheinungen den Bronchus befallen. Diese Tatsache betonte auch Tschernow als am meisten wesentlich für die Bronchiektasieentstehung.

Im übrigen ist der deletäre Verlauf unseres Falles durchaus nicht häufig. Es sind Beispiele veröffentlicht, bei denen der Fremdkörper erst nach 7 (Albert) oder 8 Jahren (Bertholle) ausgehustet wurde, und die vollkommen heilten. Comby hat zahlreiche Fremdkörperbronchiektasien verschiedener Autoren zusammengestellt und er sowohl wie Hedblom glauben, daß sie viel häufiger seien als sie erkannt würden. Dabei kann man sich allerdings nicht genug daran erinnern, daß der Akt der Aspiration nahezu ohne Beschwerden, als harmloses Verschlucken vor sich gehen kann. Albert weist an Hand von 3 Fällen auf die Häufigkeit des Verschluckens von Fleischbrühe mit kleinsten Knochensplittern hin und mahnt, bei akut entstandenen Bronchiektasien oder putriden Bronchitiden zunächst an Fremdkörperaspiration zu denken. Klinisch bieten diese Fälle sonst kaum Auffälliges, ausgenommen daß sie auch in Remissionen verlaufen können (Yllpoe). In dem unseren ist es interessant und sehr wichtig, daß nur die unteren Bronchien erweitert sind, trotzdem der Fremdkörper im rechten Hauptbronchus so saß, daß er noch in die Trachea ragte. Diese Beobachtung deckt sich mit den Befunden der linken Lunge, bei der wir ätiologisch für die Entstehung der Bronchiektasien die Stenosierung des Hauptbronchus annehmen und bei der sich die Ektasien doch nur im Unterlappen ausbilden.

c) Lungenmißbildungen. Um sich über die hier bestehenden Möglichkeiten ein Bild zu verschaffen, ist es notwendig, die Entwicklungsgeschichte der einzelnen Organabschnitte heranzuziehen. Nach Kaufmann kommt die Lungenagenesie dadurch zustande, daß die Entwicklung der Lunge, die sich nach dem Typus einer traubenförmigen Drüse vollzieht, nicht bis zu ihrem Ende geführt

wird. „Es kommt zwar durch dichotomische Teilung zu Bildung von Bronchien (was dem ersten Stadium der Entwicklung entspricht), aber die Alveolenbildung, die im 4. Monat beginnt und der Lunge erst die typische Struktur verleiht, bleibt aus. In der 5. Embryonalwoche ist der Bronchialbaum schon so weitgehend entwickelt, daß man an ihm bereits leicht die spätere Lungenlappung erkennen kann. Die Alveolen entstehen jedoch erst vom 6. Embryonalmonat ab, ihre weitere Ausbildung und Differenzierung ist mit der Geburt jedoch noch nicht vollendet. Es geht aus diesen Befunden hervor, daß das Bindegewebe und die Gefäße zeitlich erheblich früher angelegt sind als das Röhrensystem der Bronchien". Werden in diese Entwicklungszeit Störungen irgendwelcher Art getragen, so werden Bindegewebe auf der einen Seite, Bronchien oder später auch Alveolen auf der anderen Seite graduell verschiedenes Wachstum zeigen, wobei die Entwicklung der Alveolen unter Umständen auf einer früheren Stufe stehen bleibt.

Bei den sogenannten fetalen Bronchiektasien fehlen die Alveolen oder sie sind mangelhaft entwickelt, während die Bronchien abgesehen von ihrer Ausweitung ein hyperplastisches Wachstum zeigen. Die primäre Ursache kann hier im Verhalten der Bronchien liegen, sodaß die Alveolarbildung ausbleibt, weil ihre Differenzierung durch die Bronchien gestört ist. Das Verhalten der Bronchien, ihr wucherndes Wachstum, kann aber auch hervorgerufen sein durch den Ausfall der Alveolarentwicklung. Jedenfalls können wir dem entwicklungsgeschichtlichen Gang entnehmen, daß die Hemmungsbildungen, denn um solche handelt es sich bei den fetalen Bronchiektasien, noch in einer relativ späten Embryonalzeit beginnen können unter Fortführung des entstehenden Mißverhältnisses zwischen den verschiedenen Gewebsarten in der ersten Lebenszeit, wenn nicht sogar hier noch eine Hemmung in der Differenzierung der Alveolen möglich ist. Die schwersten Veränderungen wären danach zu erwarten nach Störungen in der frühen Embryonalzeit und die leichten in den späteren Zeitabschnitten. Die Schilderung bestimmter Gewebsverhältnisse und bestimmter Gewebsentartung bei einer Lungenmißbildung würde dann sofort erkennen lassen, aus welcher Embryonalzeit diese stammen muß oder umgekehrt, wir würden bei entstehender Bildungshemmung in den einzelnen Embryonalzeiten sagen können, welche Art von Mißbildung wir erwarten können. Tatsächlich sind uns nun so ziemlich sämtliche Stadien bekannt, die wir nach diesen Überlegungen zu erwarten haben. Wir kennen die cystische Degeneration einer oder beider Lungen, bei der Bronchien überhaupt nicht nachgewiesen werden konnten (1. Embryonalmonat). Die zweite Gruppe würde der ersten Gruppe der von Kimla gegebenen Einteilung entsprechen. „Es kommt bei ihr zur Bildung großer Cysten mit zylindrischem Epithel. Das Interstitium besteht aus embryonalem Bindegewebe ohne Spuren von Alveolen, Knorpel und Muskeln". Die Bildung der kleinen Bronchien ist ausgeblieben, die großen Bronchien sind dilatiert und hypertrophiert (3.—5. Monat). Dritte Gruppe: Bronchiektasien mit totaler oder partieller Agenesie des Lungenparenchyms, starkem Gefäßreichtum des gewucherten Interstitiums, Wucherung von Fett- und Muskelgewebe und Knorpel. Der betroffene Lungenteil ist meist um die Hälfte kleiner als normal, die übrige Lunge kompensatorisch hypertrophiert. 4. Gruppe: einzelne oder auch mehrfache Ektasien der kleinen peripheren Bronchien mit mehr oder weniger gut erhaltenen Alveolen (eine

ausführliche Sichtung des pathologischen Materials findet sich besonders bei Edens, dem auch Angaben über die einzelnen Zustände entnommen sind).

Die meisten besonders der geringeren Lungenmißbildungen sollen sich auf der linken Lungenseite finden. „Über die Ursache bestehen nur Vermutungen. Man bringt sie mit dem späteren linken Verschluß des Zwerchfells und mit der Entwicklung des Herzohres in Verbindung (Eigler)". Sauerbruch, der glaubt, daß die Mehrzahl der Bronchiektasien auf kongenitalen cystischen Erweiterungen beruhe, führt geradezu als Beweis seiner Theorie an, daß die Mehrzahl der Bronchiektasien im linken Unterlappen läge, der embryologisch anderen Bedingungen unterstünde als der rechte. Denn die Lunge sproßt aus dem Schlundrohr zu einer Zeit, in der die Ausbildung des Herzens schon fortgeschritten sei. Rechts steht ein großer Raum zur Verfügung, links dagegen besteht ein Hemmnis durch das Herz und durch die Abschnürung von seiten des Ductus Cuvieri. Je nach der Zeit, in der die Cystenbildung erfolgte, solle ihre Größenbildung verschieden sein. Das Hinzutreten von Infektionen mache dann die Cysten früher oder später zu einer Krankheit. In seinen 4 (!) Fällen, auf die er diese Theorie gründet, habe bei der Operation schon die grobanatomische Betrachtung gezeigt, daß wohl Veränderungen des Bronchialbaumes, aber nicht des Lungengewebes vorhanden gewesen seien, und auch histologisch hätten die Bronchien ein wirres Durcheinander des Aufbaues, keine regelmäßigen Bildungen wie bei echten Bronchiektasien dargestellt.

Dazu ist zu bemerken, daß diese von Sauerbruch beschriebenen Fälle sicherlich zu Recht bestehen, daß wir jedoch solche Häufigkeit dieser Fehlbildungen — 80% aller Bronchiektasien — durchaus bezweifeln möchten und auf die früheren Ausführungen verweisen.

Freilich wird es stets ebenso schwierig wie reizvoll sein, rein klinisch eine solche kongenitale Form zu erkennen. Unterstützend kann dabei die Feststellung anderer geistiger oder körperlicher Mißbildung wirken. So erkannte Duken bei einem $4^1/_2$ Monate alten lebenden Mongoloidenkinde eine angeborene Höhlenbildung aus dem Röntgenbild. Diese Diagnose findet ihre Stütze an einem von Aurnhammer beschriebenen autoptisch erkannten Fall, der röntgenologisch ein vollkommenes Spiegelbild zu dem Dukenschen darstellt. Die Sektion ergab, daß die rechte Lunge in ihrem Mittel- und Unterlappen in einen etwa faustgroßen, lufthaltigen Sack umgewandelt war, der keine Lappengliederung erkennen ließ. Die Wandung des Sackes war sehr dünn, durchscheinend mit zahlreichen Gefäßen und einzelnen schmalen Gewebssträngen durchzogen. Der Sack stand mit dem rechten Bronchus durch zwei sehr feine Öffnungen in Kommunikation. Aurnhammer bezeichnet diesen Fall als eine primäre Entwicklungsstörung, die charakterisiert ist durch eine disproportionierte und unvollkommene Ausbildung der einzelnen Teile des Bronchiallungensystems. Während der Aurnhammersche Fall jedoch erst durch die Sektion festgestellt werden konnte, zumal da die Röntgenbilder, wie Duken bemerkt, so sehr an einen Spontanpneumothorax erinnern, daß die Diagnose intra vitam eine Vermutungsdiagnose bleiben muß, gelang es in 2 anderen Fällen unter besonderen Bedingungen, die Diagnose „Lungenmißbildung" durch das Kontrastbild einwandfrei zu stellen.

H. St., 8 Jahre alter Knabe. Der Vater des Kindes soll lungenkrank gewesen sein. Die Mutter leidet an fibröser Lungenphthise. Vater sowie Großvater mütterlicherseits

haben durch Selbstmord geendet. Andere anamnestische Familiendaten waren nicht zu bekommen, besonders auch keine über Mißbildungen. Einziges Kind, rechtzeitig geboren, keine Krankheiten in der ersten Lebenszeit. Seit 2 Jahren viel Husten; sei immer blaß; in der Schule immer gut mitgekommen. Munterer Junge, der seinem Alter nach in der körperlichen Entwicklung zurückgeblieben ist. Adenoider Gesichtsausdruck. Nach links konvexe Skoliose. Sternum im unteren Drittel zurückgesunken. Hängebauch.

Lungen: Perkussorisch wie auscultatorisch normal, bis auf einen scharf begrenzten Bezirk rechts unten neben der Wirbelsäule. Hier Dämpfung, Bronchialatmen, manchmal amphorisch mit klingenden Rasselgeräuschen. Sputum eitrig-schleimig, täglich 30—40 ccm.

Röntgenuntersuchung: Im rechten phrenicokardialen Winkel scharf begrenzte Schattenfigur, die den Winkel voll ausfüllt. Der Schatten ist nicht ganz homogen, einer costo-mediastinalen Schwarte gleichend.



Abb. 41. Lungenmißbildung des rechten Untenlappens mit Lungencysten.

Der eben geschilderte Befund blieb röntgenologisch in der Beobachtungszeit völlig unverändert. Klinisch war ein wechselnder Auscultationsbefund besonders nach stärkerem Husten vorhanden, aber stets im Sinne eines Kavernenbefundes. Unsere Diagnose wurde auf Bronchiektasie gestellt. Die Tuberkulose war trotz positiver Tuberkulinreaktion wegen des Sputumbefundes schon unwahrscheinlich, weil Bacillen und elastische Fasern fehlten.

Bei der Jodipinfüllung entsteht ein sehr interessantes Bild. Der linke Bronchus ist auch in seinen Verzweigungen normal. Der rechte Hauptbronchus teilt sich kurz unterhalb der Bifurkation in zwei Äste. Die Teilung imponierte wie eine zweite Bifurkation (siehe Abb. 41). Der mediale der beiden Äste führt ohne Nebenverzweigung in die schon geschilderte dreieckige Schattenfigur. Der laterale Ast führt nach unten seitwärts bis zum Zwerchfell hinab und verzweigt sich in normaler Weise. Er gibt einen stärkeren Ast nach oben ab, versorgt also die ganze Lunge mit Ausnahme des Dreieckschattengebietes. Die Teilungsart des rechten Hauptbronchus gibt uns sicheren Aufschluß über die Verteilung der Lappen der rechten Lunge. Der rechte Hauptbronchus gibt unter normalen

Verhältnissen zunächst nach oben und seitwärts den Bronchus für den Oberlappen ab, dann folgt der Abgang des Mittellappenbronchus. Der Unterlappen wird versorgt durch die eigentliche Fortführung des Hauptbronchus, also durch den medial gelegenen großen Hauptast. In dem vorliegenden Fall haben wir eine voll ausgebildete Zweiteilung, von der der laterale Stammast die gesamte Lunge versorgt, die lufthaltig ist. Der mediale Stammast führt in das ganz scharf begrenzte Schattengebilde, von dem wir auf Grund der Bronchialversorgung mit Sicherheit sagen können, daß es einem Lungenlappen, und zwar dem Unterlappen entspricht. Die Bronchialfüllung erlaubt uns also anzugeben, daß in der rechten Lunge Ober- und Mittellappen fast den ganzen Thoraxraum einnehmen. Der Unterlappen ist durchsetzt mit jodipingefüllten Hohlräumen und ist ein völlig verkümmertes Organ. Es kann sich also hier nur um eine Mißbildung im Sinne eines hypoplastischen Lungenlappens mit Bildung von Cysten oder Bronchiektasien handeln.

Eine postnatale Schrumpfung kann ausgeschlossen werden, da die vorliegende Art der Bronchialverzweigung nur anlagemäßig entstehen kann.

Ein vollständiges Gegenstück zu diesem Fall bildet ein zweiter, bei dem die minderwertige Anlage deutlicher als bei dem anderen Kinde hervortritt — allerdings waren auch bei jenem Suizidfälle in der Familie reichlich belastend.

B. Pf., 13 Jahre. Seit dem ersten Lebensjahr angeblich wiederholt Lungenentzündungen mit reichlich eitrigem Auswurf. Husten immer vorhanden. Hilfsschüler, macht psychisch albernen Eindruck. Körperlich äußerst dürftig entwickelt. Steilgaumen. Angewachsene Ohrläppchen. Lungenbefund klinisch fast genau dem von dem Jungen H. St. entsprechend, ebenso das Röntgenbild. Auch in diesem Falle ist der rechte Lungenunterlappen nur ein ganz kleines Organ auf Grund einer fetalen Entwicklungshemmung.

Mit diesen beiden Beobachtungen sind uns grundsätzlich neue diagnostische Wege vorgezeichnet. Sie beweisen uns sehr klar, daß es uns auf Grund der Art der Bronchialverzweigung wie der Lungenlappenverteilung gelingen kann, die Diagnose einer Lungenmißbildung am lebenden Menschen zu stellen mit Hilfe der Kontrastfüllung der Bronchien. Für unser therapeutisches Handeln ergibt sich aus dieser Diagnose, daß wir uns alle besonderen Kuren und alle Eingriffe ersparen können, weil diese Mißbildung unbeeinflußbar bleiben wird. Man könnte höchstens an die Resektion des Lappens denken, wofür aber keinerlei Indikation gegeben ist.

d) Sekundäre Bronchiektasien. Zum Schluß möge noch ein eigenartig interessanter Fall angeführt werden, der allerdings nur kurz in unserer Beobachtung war. Es handelt sich um ein $1\frac{3}{4}$ Jahre altes Mädchen. Das Kind war angeblich gesund gewesen bis 12 Wochen vor der Klinikaufnahme, die am 9. 4. 1926 erfolgte. Es war erkrankt unter starkem Husten, hatte sich auch verschluckt. Soll 14 Tage später Krämpfe gehabt haben. Bei der Klinikaufnahme war das Kind schwerkrank. Es gurgelte im Rachen ständig große Mengen von sehr stark eitrigem stinkendem Auswurf, den es auch unausgesetzt erbrach, die linke Lidspalte war verengt, linkseitige Facialislähmung, Gaumensegellähmung, Nystagmus, schwerste Corneaveränderungen, Iritis. Sehnenreflexe waren vorhanden, kein Babinski. Das Kind kann sitzen, zittert sehr auffällig dabei. Über den Lungen schwerstes Rasseln und Bronchialatmen. Später trat links Halbseitenlähmung auf. Wa.-R. ++++. Nach verschiedenen diagnostischen Erwägungen glaubten wir Bronchiektasien mit Hirnabsceß annehmen zu dürfen. Bei der Sektion (Prof. Berblinger, Path. Institut) fand sich: chronische Bronchitis, zylindrische

Bronchiektasien, konfluierende Bronchopneumonien paravertebral beiderseits. Pleuritis purulenta links. Pleuritis sero-fibrinosa rechts. Dilatation des rechten Ventrikels.

Erweichungsherd in der Brücke und der Medulla oblongata links, fortgesetzt auf das Brachium pontis und die linke Kleinhirnhemisphäre mit Einbruch in den 4. Ventrikel. Kollaterales Ödem der Umgebung. Hämorrhagischer Liquor in den Hirnventrikeln. Erweiterung der Seitenventrikel. Hirnödem. Hirnhyperämie.

Es schien nach dem Sektionsbefund sich um Bronchiektasien zu handeln, die sekundär zu einem Hirnabsceß geführt hatten. Die mikroskopische Untersuchung aber zeigte, daß es sich um ein erweichtes Gliom handelte. Hier waren also die Bronchiektasien nicht das Primäre, sondern das Sekundäre, und zwar hervorgegangen aus einer Schlucklähmung, die zu Pneumonien und der putriden Bronchitis führte.

Differentialdiagnose.

Differentialdiagnostische Erwägungen können nach zwei Richtungen gehen: daß man eine Krankheit nicht übersehe, wo sie vorhanden ist, oder daß man sie nicht zuviel sehe, selbst da, wo nur andere Krankheiten ihr ähneln. Die Hinweise in der Literatur, sogar noch in der letzten Monographie von Wiese gehen im wesentlichen den ersten Weg: Sie ermahnen, nicht immer nur an Tuberkulose, sondern auch an Bronchiektasien zu denken, vor allem die gerade bei Kindern oft negativ ausfallenden Tuberkulinreaktionen nicht zu versäumen und auf diese Weise die Krankheit nicht so häufig zu übersehen, wenn sie mit allen ihren Symptomen sich darstellt. Wir sind in allen voraufgegangenen Abschnitten so sorgfältig auf die gesamte Symptomatologie der Bronchiektasien eingegangen in all ihren bevorzugten vielfältigen Formen und Entstehungsarten, daß wir damit wohl allen Fällen, in denen die Diagnose zu Recht besteht, Genüge getan haben. Und so schlagen wir lieber gerade den zweiten Weg ein, der uns erkennen läßt, wann wir die Diagnose noch nicht stellen dürfen, welche Krankheiten Bronchiektasien nur vortäuschen, die in Wahrheit nicht bestehen.

Da sind zunächst die rezidivierenden oder chronischen Bronchitiden mit schleimig-eitrigem oder putridem Auswurf zu nennen. Anamnese mit vielen Erkältungen oder sogar Lungenentzündungen, Hartnäckigkeit des Befundes, der öfter durchaus auf einzelne Lungenteile beschränkt sein kann, und nichtssagendes Röntgenbild haben sie mit den Bronchiektasien gemeinsam. An Temperatur, Auswurf, Blutbild oder Senkungsreaktion sind sie nicht zu unterscheiden. Doch werden die rein bronchitischen, nicht auf Ektasien zurückgehenden Formen meist mehr dazu neigen, in ihrer Lokalisation zu wechseln. Besteht der Katarrh jedoch dauernd hinten über dem linken Unterlappen, so ist die Entscheidung noch öfter ex iuvantibus zu stellen. Eine Kontrastfüllung kann dazu verhelfen, für den jeweiligen Augenblick, die Gewißheit zu geben, ob Bronchiektasien vorliegen oder nicht, doch möchten wir hier noch einmal besonders hervorheben: nur für den jeweiligen Augenblick. Gerade die Kinder mit solchen chronisch rezidivierenden eitrigen Bronchitiden sind Anwärter für Bronchiektasien und nichts wäre verkehrter, als auf das einmalig negative Füllungsergebnis nun die Möglichkeit einer im Röntgenbild zwar

noch nicht nachweisbaren, doch vielleicht schon in Bildung begriffenen Bronchienerweiterung für immer auszuschließen. Wir verfügen über 3 solche Fälle, von denen 2 durch Transpulmin und ausgiebige klimatische Kuren völlig gesund wurden — ex iuvantibus also wahrscheinlich keine Bronchiektasien und auch im Kontrastbild keine Bronchiektasien. Das 3. Kind jedoch behielt seinen Bronchitis, die überwiegend rechtsseitig lokalisiert war, monatelang in wechselndem Umfang. Von zwei innerhalb $^5/_4$ Jahren ausgeführten Jodipinfüllungen zeigt zwar die erste ein normales Bild, die zweite aber leichte jedoch eindeutige Erweiterung einer Gruppe besenreiserartig auseinanderstehender Endbronchien im rechten Unterlappen.

Während hier wenigstens noch der Verlauf einen Anhaltspunkt für die Diagnosestellung gibt, kann dieser Faktor bei den peribronchitischen Prozessen auch noch völlig versagen. Da hört man dann über Monate oder Jahre den für Bronchiektasien typischen Befund feuchter Rasselgeräusche über einer oder öfter beiden Lungen, nach der Basis zunehmend, wohl etwas wechselnd, aber im ganzen immer der gleiche. Feuchter Husten, orales Rasseln; hier vielleicht im Röntgenbild eine ganz feine Fleckung bei verstärkter netzartiger Lungenzeichnung. Wir beobachteten einen Säugling von 4 Monaten, der angeblich draußen eine Lungenentzündung überstanden hatte, wie er über Monate den beschriebenen Lungenbefund bot. Dabei gutes Gedeihen. Die bei ihm mit 8 Monaten ausgeführte Jodipinfüllung (Einführung eines Seidenkatheters ohne Anästhesie) ergab zierlichste Bronchialverzweigung. Nach 10 Monaten Wiederaufnahme. In der Zwischenzeit wiederholt fieberhaft erkrankt. Fast ständig Röcheln. Lungenbefund völlig unverändert. Erneute Jodipinfüllung — wiederum gänzlich normaler Befund. Diagnose: Peribronchitis mit kleinsten interkurrenten Bronchopneumonien, noch keine Bronchiektasien. Eine Entscheidung vor der Jodipinfüllung ist in solchen Fällen unmöglich und ist selbst danach nur mit Vorbehalt zu geben.

Auf ähnlichen Dingen beruhen wahrscheinlich die von Herbst und später von Köhler beschriebenen „katarrhalischen Lungenverdichtungen mit eigentümlicher Verlaufsweise bei Kindern", die bis zu 152 Tagen nachweisbar gewesen sein sollen, unter fieberlosem wechselndem Verlauf.

Von diesen völlig „schlaffen" Formen ist dann wiederum nur noch ein Schritt zu den chronischen Pneumonien, die nach Langstein kaum andere Erscheinungen machen als die Bronchiektasien und lediglich durch das Röntgenbild von ihnen zu unterscheiden seien. Doch glauben wir, daß in solchen Fällen, wenn uns auch das Röntgenbild chronisch-pneumonische Herde zeigt, sich die Bronchiektasien nicht ausschließen lassen. So wiesen wir selbst bei zwei Kleinkindern mit sogenannter chronischer Pneumonie zylindrische Bronchiektasien durch die Kontrastfüllung nach und verhielten uns bei einem dritten Kind, bei dem der schwere Allgemeinzustand eine Jodipindarstellung nicht zuließ, therapeutisch so, als ob Bronchiektasien in Bildung begriffen wären, deren weiterer Ausprägung wir bei dem überwiegend einseitigen Prozeß durch Pneumothoraxanlage unbedingt vorbeugen wollten, unter bewußtem Verzicht auf eine letzte diagnostische Klarstellung, jedoch mit bestem therapeutischem Erfolg.

Auf mannigfache Weise können sich Bronchiektasien uud Tuberkulose verbinden und bedingen. Von dem einen Grenzfall, wo sie sich in unlösbarer Verbindung gegenseitig steigern und den Befallenen — gerade des öfteren

Säuglingen — zum Verhängnis werden (Bossert, Dieudonné, Hutinel, Nobécourt), bis zu dem anderen Grenzfalle, wo sie, in vollkommen beziehungslosem Nebeneinander auf verschiedene Lappen verteilt, ihre eigenen Wege gehen (Kausch und Steinert, von Criegern, Wiese) und unabhängig voneinander ausheilen können (von Criegern) — zwischen diesen beiden Gegensätzen, die für unsere differentialdiagnostischen Erwägungen hier ohne Belang sind, gibt es noch zahlreiche Zwischenstufen, in denen sie sich gegenseitig verbergen und schwer erkennbar sind. In einer Fülle von Fällen wird die Diagnose Bronchiektasie nicht gestellt, weil sie überhaupt nicht erwogen worden ist (Hutinel, Klare, Wiese), in anderen Fällen jedoch sind beide Krankheiten bei reiflicher Überlegung kaum zu unterscheiden. Im fieberhaften Stadium, wo unter oft schweren Allgemeinerscheinungen ein deutlicher Lungenbefund bis zur Höhlenbildung sich ausprägt, ist nach Hutinel, Lapin, Vogt die Differentialdiagnose besonders schwer. Jedoch soll die schnelle Ausbildung von Höhlensymptomen, deren basaler Sitz (Hutinel, Findlay), dann wieder die schnelle Rückbildung interkurrenter Anfälle durchaus für Bronchiektasien sprechen. In je jüngerem Alter dabei schon Lungenerscheinungen begonnen hätten, um so wahrscheinlicher seien bei älteren Kindern die Bronchiektasien (Vogt). Auch sollte in solchen Stadien bei spezifischer Erkrankung der Nachweis von Tuberkelbacillen gelingen.

In der Differentialdiagnose zwischen Bronchiektasien und frischer sekundärer Aussaat möchte Klare die Senkungsreaktion entscheidend verwerten, die bei der Aussaat stark beschleunigt sei. Bleibe jedoch der Befund konstant, die Senkung niedrig, so handle es sich gewiß um Bronchiektasien. Wir können auf Grund unserer Beobachtungen dieser entscheidenden Bewertung der Senkungsreaktion nicht zustimmen, da wir sie zu oft — nahezu bei der Hälfte aller Fälle — bei Kindern beschleunigt fanden. Piltz möchte den Verlauf der Erkrankung in den Vordergrund stellen. Wenn auch eine einzelne Untersuchung in den meisten Fällen keine sichere Entscheidung erlaube, so ließen sich doch im Verlauf der Beobachtung die Bronchiektasien sicherstellen, sofern man nur an sie denken würde. Auch Vogt weist mit Nachdruck auf den Wert wiederholter Untersuchungen hin. Ohne daß wir im geringsten die Bedeutung der laufenden Beobachtung bei diesen Kindern anzweifeln wollen, müssen wir dennoch hinzufügen, daß trotzdem in gar nicht seltenen Fällen die Differentialdiagnose zwischen Bronchiektasien und sekundärer Tuberkulose außerordentlich schwer sein kann. Bei beiden finden wir häufig an derselben Stelle hartnäckigsten feuchten Katarrh, meist vom Hilus abwärts bis zur Basis, ohne ausgeprägte Schalldifferenzen, bei beiden sind gleich kennzeichnend erhöhte Senkung, leicht subfebrile Temperaturen, mäßiger Husten mit weißlichem Auswurf ohne Bacillen, bei beiden außer vermehrter Strang- und Hiluszeichnung oft ein völlig nichtssagendes Röntgenbild. Und wenn wir infolge unseres besonders auf frühzeitige Bronchiektasienerkennung gerichteten Blickes vielleicht etwas öfter Bronchiektasien vermuteten als irgend jemand sonst und als der Wirklichkeit entsprach (vgl. Fall K. H.), so sind wir überzeugt, daß von anderer Seite noch öfter der Fehler begangen wird, daß ohne Bedenken Tuberkulose diagnostiziert wird, wo sie nicht vorliegt. Diese Differentialdiagnose zwischen sekundärer Tuberkulose, Hiluskatarrh und Bronchiektasien wird noch kaum gewürdigt, und doch ist ihre Bedeutung in sozialer, sowie in therapeutischer Hinsicht außer

Zweifel. Daß in solchen Fällen negative Tuberkulinreaktionen die Sachlage unmittelbar klären können, bedarf kaum der Erwähnung. Doch ist leider bei den meisten im Schulalter stehenden Kindern schon mindestens in der Hälfte der Fälle mit positiven Tuberkulinproben zu rechnen, ohne daß darum die vorliegende Erkrankung spezifisch zu sein braucht. So sehen wir in solchen Fällen keine andere Möglichkeit, zur Klarstellung zu kommen, als die Kontrastfüllung. Dabei sei auch noch einmal daraufhin gewiesen, worauf wir in der Symptomatologie schon näher eingegangen sind, daß der gute Allgemeinzustand als differentialdiagnostisches Moment nicht zu verwerten ist, ja, daß man beim Kinde fast sagen könnte: guter Allgemeinzustand gehe öfter mit Tuberkulose, schlechter mit Bronchiektasien einher. Ein Ähnliches gilt von den Trommelschlegelfingern, die nicht den Bronchiektasien allein eignen und ohnedies meist erst in klinisch schweren Fällen auftreten.

Eine andere Form der Bronchiektasie, bei der fast immer die Diagnose Tuberkulose gestellt wird, ist die Pseudotuberkulose von Ameuille. Sie ähnelt der echten Tuberkulose sehr durch Abmagerung, schlechte Gesichtsfarbe, phthisischen Habitus, Neigung zu Temperatur durch andauernden, mit nur mäßiger Expektoration verbundenen Husten und häufige Hämoptysen, bei der Auscultation durch Rasselgeräusche, die häufig konsonierend sind, endlich durch das radiologische Bild — es handelt sich aber um Bronchiektasien. Reinberg hat diese Pseudotuberkulose in mehreren Fällen bestätigen können. Er fand bei der Röntgendurchleuchtung große Ringschatten, die auch bei Strahlenänderung bestehen blieben, die sich dann auch bei der Kontrastfüllung als große Hohlräume, die in die Bronchien übergingen, darstellten. Klinisch zeigten die Patienten meist guten Allgemeinzustand, Neigung zu pneumonischen Schüben, oft mit Schwartenbildung. Im Intervall fast symptomlos etwas trockener Husten ohne Auswurf, leichte Dyspnoe, oft aber zahlreiche Hämoptysen. Gerade diese Blutungen führen dann immer wieder zu der Fehldiagnose Tuberkulose. Wir sind dieser Verlaufsart der Bronchiektasien bei Kindern noch nicht begegnet, doch soll ein Fall von Reinberg bis in das 8. Lebensjahr zurückreichen. Differentialdiagnostisch wichtig ist dabei, daß auch bei Kindern Hämoptysen noch eher im Sinne der Bronchiektasien als der Tuberkulose sprechen. Ein negativer Tierversuch wird aber in diesen Fällen sehr wichtig sein. Dieses Krankheitsbild solle des öfteren plötzlich in die feuchte Form umschlagen und dann alle klassischen Bronchiektasiensymptome bieten können.

Kaum weniger schwierig, doch nicht ganz so bedeutsam ist die Differentialdiagnose zwischen echten Bronchiektasien und der „Pertussislunge" Pospischills. Die Entscheidung ist uns, sowie Findlay, nur durch die Jodipinfüllung möglich gewesen, die bei den typischen, über Monate verfolgten Symptomen beginnender und auch schon ausgedehnter Bronchiektasien ein völlig normales Bronchialbild zeigte. Es gibt denn auch keine Eigenschaft, die wir den Bronchiektasien nachsagen möchten, die nicht Pospischill an der Pertussislunge tausend Male beobachtet und auf Grund dieser Beobachtungen das Bestreben aufgegeben hätte, klinisch beide voneinander zu sondern. Zuerst habe er die Bronchiektasien bei der Sektion gesehen, dann „habe ich sie auch eine Zeitlang mit Glück am Lebenden diagnostiziert, was gar keine Kunst war, weil eben damals alle Pertussisfälle, das heißt alle letalen mit ihnen kompliziert waren. Eines Tages aber wollte es mit dieser Diagnosenstellung nicht mehr

klappen. Die Bronchiektasien hatten plötzlich aufgehört und auch ich hörte dann natürlich — leider erst um merkliches später — endgültig auf, sie zu diagnostizieren. An den Auscultationsergebnissen der Lungen hatten sich in der gleichen Zeit keinerlei Veränderung bemerkbar gemacht. Nun weiß ich freilich schon lange, daß man sie an pertussiskranken Kindern nicht diagnostizieren, eher und im besten Falle vielleicht noch erraten kann, in einzelnen „Epidemien" fallweise mit Analogieschluß erwarten darf. Noch einmal möchte ich auf Grund meiner Erfahrung hier mit Bezug auf dieses spezielle Vorkommnis jeden dringend davor warnen, sich etwa im Vertrauen auf die erworbene Routine auf klinische

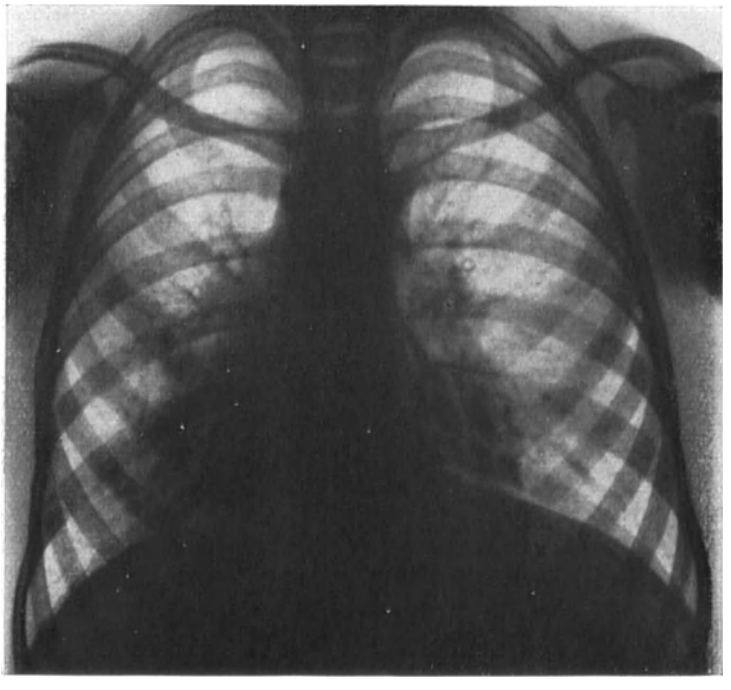


Abb. 42. Keuchhustenlunge.

Detaildiagnosen an Pertussislungen einzulassen. So wie in dieser Pertussisbronchitis, in den peribronchitischen (und lobären) Herden gewaltige Potenzen enthalten sind, welche viele Jahre lang auf sekundäre Infektion lebhaft reagieren, so kommen auch jene meist allein nahezu für alles auf, was immer wir in so vielen Einzelfällen über den Lungen keuchhustenkranker Kinder hören und was uns so oft in Versuchung führen will.

Die Bronchiektasie der pertussiskranken Kinder bietet kein einziges akustisches Phänomen dar, das nicht auch die peribronchitischen Infiltrate der „Pertussislunge" schon fertig brächten, und sie selbst bescheidet sich sogar meist mit den bei der letzteren gewöhnlichen Auscultationsbefunden. Kavernen sind doch im ganzen schon seltenere Befunde und zum mindesten nicht immer spezifischen Pertussisbronchiektasien zugehörig, und selbst Höhlensymptome vermag die Lunge in der Pertussis mit den ihr hier stets zu Gebote stehenden geringen Mitteln täuschend nachzuahmen. Die Symptome der Bronchiektasien

werden also meist von dem gleichen der immer auch vorhandenen gewöhnlichen Pertussislungenschädigung gedeckt, die Bronchiektasien selbst durch die letztere oft vorgetäuscht . . .

„Massiges, maulvolles Sputum ist von mir zumindest schon ebensooft bei pertussiskranken Kindern ohne wie bei solchen mit Bronchiektasien (letzteres beides nach den Sektionsbefunden) beobachtet worden".

Daß auch das einfache Röntgenbild der Pertussislunge dem von ausgeprägten Bronchiektasien durchaus entsprechen kann, möge Abbildung 42 bezeugen. Mächtiger Hilus beiderseits mit reichlich vermehrten, teilweis doppelt konturierten Strängen. In den Lungenfeldern fleckige Aufhellungen und Fleckenschatten, sowie wohl auf Bronchopneumonien zurückzuführende Infiltration besonders im linken Unterfeld am Herzrand. Da nun auch noch die Pertussis, zumal in Verbindung mit Bronchopneumonien zu den häufigen Ursprungskrankheiten der Bronchiektasien gehört, scheint uns die entscheidende Differentialdiagnose, ob im jeweilig vorliegenden Fall nur eine „Pertussislunge" oder doch Bronchiektasien bestehen, klinisch oft kaum lösbar zu sein, außer durch Kontrastfüllung, die dann auch bei uns in 3 Fällen in überraschender Weise ein normales Bild gab.

Daß gelegentlich eine Stauungslunge den Verdacht auf Bronchiektasien erwecken kann, ist noch zu erwähnen. Bei ihnen kann gerade links hinten unten hartnäckig an umschriebenen Stellen ein Katarrh sich unterhalten, der zu Reizhusten und mäßigen Auswurfmengen führt. Wir beobachteten einen 13jährigen Jungen mit wahrscheinlich kongenitalem Vitium, der Tag um Tag diese Erscheinungen bot, ohne daß sonst Stauungssymptome vorgelegen hätten, leichte Trommelschlegelfinger, Steilgaumen, abnorme Zahnstellung, Temperatur subfebril, Senkungsreaktion 40—10 mm, schwankend, Moro positiv. Im Röntgenbild Verbreiterung des Herzens nach rechts und etwas vermehrte Strangzeichnung. Wir haben bei diesem immerhin verdächtigen Symptomkomplex die Jodipinfüllung in der Absicht vorgenommen, das Fehlen von Bronchiektasien zu erweisen. In der Tat waren die Bronchien normal gestaltet. Es wird also in ähnlich gearteten Fällen wohl immer zunächst an eine lokale Stauungsbronchitis zu denken sein.

Einen noch selteneren Sonderfall stellt die Differentialdiagnose der Bronchiektasien gegen costomediastinale Pleuritis dar, wie ihn Debré und Julien veröffentlicht haben. Sie fanden bei einem 4jährigen Kinde mit Husten und Fieber rechts hinten unten eine Dämpfung, der auf dem Röntgenbild ein großer Dreieckschatten über dem inneren rechten Zwerchfellwinkel entsprach. Probepunktion negativ. Lipiodolfüllung: starke Bronchiektasien. Ob es sich nicht um einen unseren Mißbildungen ähnlichen Fall gehandelt hat?

Daß ein verschlepptes Empyem, das in die Lunge durchgebrochen ist, das Bild von Bronchiektasien mit positivem Quinckeschen Versuch vortäuschen kann, haben wir bereits dargetan (K. S.). Sehr wesentlich und für die Differentialdiagnose geradezu entscheidend ist dabei die Lage des Herzens, das in unserem Fall, trotz hochgradigster linksseitiger Thoraxschrumpfung und Verschwartung nicht nach links verzogen, sondern mit der Trachea ausgesprochen nach rechts verdrängt war, wie das nur bei einem stark raumvermehrenden Prozeß möglich ist. So konnten wir auch gerade bei dem Kinde K. J.

den umgekehrten Fall zeigen. Hier ließen klinischer und Röntgenbefund an ein Empyem glauben, obwohl Bronchiektasien wahrscheinlich mit beginnender Lungengangrän bestanden. Hier war denn auch das Herz nach der erkrankten linken Seite verzogen. Differentialdiagnostisch nicht minder wertvoll als das Verhalten des Herzens war überdies der Quinckesche Versuch, bei dem 120 ccm fötiden Sputums entleert wurden, derart, daß nun in plötzlichem Wechsel alle klinischen und röntgenologischen Bronchiektasienhöhlensymptome zutage traten.

Verlauf und Prognose.

Zwei wesentlich verschiedene Verlaufsarten sind zunächst zu unterscheiden: die in Schüben mit jähem Exazerbationen verlaufende, die ihrem sprunghaften Charakter entsprechend auch zu völligen Remissionen führen kann, und die schleichende, lange Zeit stationäre, dann wieder langsam progrediente, die vielleicht erst später durch komplizierende Erkrankungen entscheidend verschlechtert wird. Die erste Gruppe steht im Zeichen der Bronchopneumonie; ihr gehören sackförmige Bronchiektasien an, die zweite steht noch im Zeichen der Bronchitis und umfaßt öfter die zylindrischen Formen, doch können sie vielfach miteinander verschmelzen und ineinander übergehen. Diese Scheidung ist mehr eine systematische Möglichkeit, als eine häufig angetroffene Wirklichkeit.

Der erste Verlaufstypus ist besonders anschaulich von Hutinel und Vogt in seinen verschiedenen Stadien geschildert und insbesondere bei jungen Kindern gesehen worden. Nach einer bronchopneumonischen Erkrankung bleiben zunächst geringfügig scheinende Symptome an umschriebener Stelle zurück, die jedoch einen Hinweis dafür bilden, „daß hier ein Herd besteht, aus dessen Funken jeder Zeit ein neuer Brand entfacht werden kann". Gewöhnlich handelt es sich zunächst noch um kleine Erweiterungen und Wochen und Monate bleibt die Affektion latent, weder durch Husten noch Auswurf, noch Dyspnoe, Fieber oder Abmagerung die Aufmerksamkeit auf sich lenkend. Vorübergehend kann selbst die Auscultation nichts ergeben, wenn die ungereizten Bronchien nicht sezernieren. Aber dann plötzlich breitet ein banaler Infekt oft mit Influenzaerregern sich in den erweiterten Bronchien rapid aus und entwickelt seine Virulenz wie in einem Cavum. Nun bestehen schwere beunruhigende Symptome, frequenter Puls, leichte Dyspnoe, oscillierendes Fieber, Husten mit reichlich rein eitrigem Auswurf. Über den erkrankten Lungenteilen leichte Schallverkürzung, ein Brodeln feuchter und klingender Rasselgeräusche, untermischt mit diffusen sonoren Rhonchi bei hauchender Atmung. Diese entzündlichen Schübe können Monate dauern; dann ist es schwer, sich des Eindrucks, es bestehe eine Tuberkulose, zu erwehren. Je jünger die Erkrankung noch ist, um so besser sind noch die Heilungsaussichten, die aber bei jedem erneuten Schube sich erheblich verschlechtern, so daß auf die Dauer auch bei zunächst scheinbar gutartigen Fällen der Allgemeinzustand sich verschlechtert, die Pleura mit ergriffen wird, Trommelschlegelfinger entstehen; dann ist die wahre Natur des Leidens nicht mehr zu verkennen und dessen Endkatastrophen: Gangrän, metastatische Eiterungen, tödliche Hämoptysen, Pleuradurchbruch mit Empyem stehen bevor. Nur wenn es bei sehr zeitiger, sehr sorgfältiger Überwachung gelingt, die frühen Schübe abzukürzen und die mit großer Regelmäßigkeit in

den sogenannten „Frühjahrs- und Herbstphasen" (Klare) durch Erkältung erwachenden Gefahren zu beschwören, besteht die Möglichkeit einer „praktisch an Heilung grenzenden Besserung". Der Lungenbefund an der Basis bleibt zwar noch lange bestehen, doch dieser allein erlaubt nicht, „einem kindlichen Bronchiektatiker zugleich mit der Diagnose das Zeichen der Unheilbarkeit und des lebenslang arbeitsschwachen Kranken anzuhaften" (Schlack).

Daß dieser zuletzt günstige Verlauf, wenn er überhaupt sich abspielt, gerade bei den kleinsten Kindern sich findet, darüber sind die meisten Beschreiber sich einig; Yllpoe begründet diese Tatsache mit der „Restitutionsfähigkeit der Lunge im Säuglingsalter" anläßlich eines Falles, bei dem er die restlose Heilung einer walnußgroßen Kaverne nach Fremdkörperaspiration beobachten konnte — ein Vorgang, der bei unseren tuberkulösen Säuglingen sogar Parallelen findet — Trojanowsky glaubt an einen Ausgleich, der bei fortschreitendem Wachstum durch das gesunde Gewebe hergestellt werden könne. Santy hebt dabei das Fehlen von Sklerosierungen hervor, die beim Erwachsenen zumeist die Heilung verhindern, oder, wie Tschernow sich ausdrückt, beruhe die Besonderheit des kindlichen Organismus auf der besseren Regeneration eines reicheren elastischen Gewebes.

Die Annahme solcher Elastizität der Bronchien ist auch schon in der von Gerhard wiedergegebenen Anschauung ausgedrückt, daß bei Kindern die Bronchien ihr Kaliber sowohl im Sinne der Erweiterung, als auch in dem der Wiederverengerung sehr schnell änderten. Ebenso bestätigt Pospischill dieses Wechselspiel der Bronchien bei Pertussisbronchiektasien, wie er es, klinische und autoptische Befunde vergleichend, immer wieder hat feststellen können.

„Auf die Bronchiektasien nun wieder zurückkommend, möchte ich bemerken, daß ich es für höchstwahrscheinlich halten muß, daß diese die Bewegungen der Krankheit jedenfalls so lange, als die elementaren Verhältnisse, die für sie als ursächlich in Betracht kommen, gegeben sind, mit entschiedenen parallelen Schwankungen mitmachen, also bei allgemeinen Remissionen mehr weniger zurückgehen und bei Exazerbation rasch sich wieder erweitern. In der großen Epidemie Pertussis-Influenza waren die ihnen günstigen Bedingungen massenhaft vorhanden.

Welches ist nun das Schicksal der in ihrer Pertussis mit Bronchiektasien behafteten Kinder?

Selbst wenn es gelänge, einen Zusammenhang zwischen späteren Bronchiektasien und seinerzeitiger Pertussis noch nachzuweisen, könnte uns doch die verschwindend kleine Zahl erwachsener Bronchiektatiker, welche für die Pertussisätiologie ihres Leidens etwa herangezogen werden könnten, als Ausklänge der massenhaft dem Pertussistode entgangenen Bronchiektasien unmöglich genügen. Sie heilen also aus, aber nicht allein das. Die Bronchiektasien heilen, wenn die sie verursachende Pertussisperiode einmal zum Schweigen gekommen ist, rasch und restlos aus".

Die ganz gegensätzliche Anschauung zu dieser optimistischen Pospischills vertreten insbesondere Brauer und F. v. Müller für die Bronchiektasien der Erwachsenen. Nach ihnen wird der Bronchiektatiker „vorübergehend gebessert aber nicht geheilt", er kann lange ein erträgliches Stadium aushalten, aber

„erst einmal in stärkere Weise entwickelt, führe die Krankheit langsam aber doch ziemlich sicher zum schlechten Ende".

Unter den Kinderärzten sind es wenige, die den Bronchiektasien eine durchaus schlechte Prognose stellen. Immerhin ist es bemerkenswert genug, daß Findley und Graham gerade auf Grund zahlreicher Jodipinfüllungen und somit auf Grund der Beurteilung von eindeutig sichergestellten Bronchiektasiefällen nicht wie Nobécourt und Thursfield und die schon früher Genannten, an die Rückbildung der Bronchiektasien glauben können. Die von ihnen beobachteten Fälle wurden immer schlimmer. Sie glauben vielmehr, daß die Fälle von Besserung gar keine Bronchiektasien waren, da diese Diagnose sich mit Sicherheit nur durch Jodölfüllung stellen ließe.

Wenn diese Äußerung vielleicht auch etwas zu weit geht, so möchten wir uns im Kern ihr anschließen. Auch wir halten die Bronchiektasien für ein sehr ernst zu nehmendes Leiden, das sehr häufig schon bei Kindern — auch bei guter Therapie und keineswegs nur bei Verschleppung, wie Brauer dies der Kinderheilkunde vorwirft — um sich greift und wie eine Säure langsam weiterfrißt. Und zwar sind es die durch chronische Bronchitis gekennzeichneten der zweiten Gruppe angehörenden Fälle, die ohne akute Exazerbation, ohne alarmierende Zwischenfälle auch die den Bronchiektasien der Erwachsenen eigene Neigung zur Progredienz aufweisen. Es ist uns bei den jeweilig im Jahresabstand ausgeführten Jodipinfüllungen ein erstaunliches Bild gewesen, wie der Befund dieser Kinder, die sich nach Aussage ihrer Eltern durchaus wohl gefühlt, die Schule besucht und nur wenig gehustet haben, sich verschlimmert hat. Und wenn wir auch keineswegs die Möglichkeit von Stillständen leugnen wollen, so glauben wir doch, daß den allzu optimistischen Anschauungen gelegentlich ein Material zugrunde liegt von nur bronchiektasieähnlichen Erkrankungen, auf die wir bei der Differentialdiagnose eingegangen sind, und die auch uns nun durch die Kontrastfüllung als Scheinbronchiektasien erkennbar waren.

Es erübrigt sich hier, auf die bekannten Endkatastrophen der Bronchiektasien einzugehen, die im Kindesalter kaum von denen der Erwachsenen verschieden sind. Spontanpneumothorax, Lungengangrän, metastatische Eiterungen, Amyloid sind bei den Kindern vielleicht etwas seltener als bei den Erwachsenen, aber um so hoffnungslosere Vorboten des Endes.

Therapie.

Aus unserer Vorstellung, daß die Bronchiektasien eine durchaus ernst zu nehmende Erkrankung sind, die man „als beginnende Prozesse fürchten lernen" (Brauer) soll, und aus unserer Hervorhebung, daß es so notwendig sei, gerade die Frühfälle zu erkennen, erhellt, daß wir mit manchen anderen Autoren (Bendix, Brauer, Hutinel, Lederer, Piltz, Trojanowsky, Wiese) die Prophylaxe bei den noch geringfügigen Bronchiektasien sowohl, wie bei Erkrankungen, die anerkanntermaßen oft Bronchiektasien hervorrufen, für fundamental wichtig halten. Dieser Gedanke zieht sich auch in Wieses Monographie wie ein „ceterum censeo" durch sein ganzes Therapiekapitel hindurch und bildet das letzte Wort seiner Abhandlung. Zuerst die Beachtung der banalen Infekte des Nasenrachenraumes, Bekämpfung des Reizhustens, dann schon

wichtiger die Ausheilung der Bronchitiden und zumeist die sorgfältigste Überwachung und Behandlung der Bronchopneumonien, wenn sie allein oder in Verbindung mit Influenza, Pertussis, Masern auftreten, das Achten auf scheinbar geringfügige Resterscheinungen — das sind die oft alltäglichen und doch oft so wichtigen Gelegenheiten, bei denen viel genützt und viel geschadet werden kann. So sahen wir uns kürzlich veranlaßt, bei einem $2^1/_2$jährigen Kinde, bei dem der chronische Verlauf von Pertussisbronchopneumonien der rechten Lunge uns an Bronchiektasienbildung nur denken ließ, den Pneumothorax anzulegen, und der ausgezeichnete, geradezu überraschende Erfolg wird uns ermuntern, in Zukunft wieder so zu handeln. Bei wenigen Leiden sollte man sich so sehr wie bei den Bronchiektasien bemühen, immer den sicheren und vorsichtigeren Weg einzuschlagen und sich niemals begnügen mit der oft, aber eben durchaus nicht immer berechtigten Hoffnung, daß auch ohne besondere Maßnahmen alles gut enden würde. Dabei wissen wir sehr gut und haben es selbst erfahren, daß auf der anderen Seite selbst alle Sorgfalt vergeblich sein kann, und zwar durchaus schon in Stadien, wo die Krankheit den Kranken noch nicht überwältigt hat, wo unser Einblick nicht ausreicht, um zu erkennen, warum eigentlich die Krankheit unaufhaltsam fortschreitet. Aber nichts wäre verkehrter, als sich von diesen trüben Erfahrungen zur Resignation verleiten zu lassen. Andere Fälle sind anders geartet, auch ohne daß wir von vornherein wüßten, welche von ihnen. Dort können wir die guten Kräfte, die immer Voraussetzung sind, unterstützen und selbst in den schwereren, unserer berechtigten Einsicht nach letzten Endes hoffnungslosen Fällen können wir dem Kranken wenigstens für sein objektives Empfinden Erleichterungen verschaffen. Gerade die Bronchiektasien mit dem oft ekelerregenden Sputum bieten solche rein menschlichen Aufgaben genug.

Entsprechend den mannigfaltigen Arten und Graden der Krankheit, entsprechend ihrer ausgesprochenen Chronizität und der Seltenheit einer anatomischen Heilung gibt es die verschiedensten therapeutischen Möglichkeiten. Aber das Prinzip ist fast ausnahmslos Herabsetzung, Beseitigung des Sekrets und insbesondere der Zersetzung des Sekrets entgegenzuarbeiten. Dies geschieht auf zweierlei Weise: indem man die Sekret- und Zersetzung verursachenden Faktoren ausschaltet oder, wenn dies nicht mehr angängig ist, indem man ihnen radikal den Boden nimmt (Sauerbruch).

Eine der wesentlichsten Maßnahmen ist Freiluftliegekur, deren Wert für die Bronchiektasien sicherlich nicht geringer ist als für die Tuberkulose. Wir beobachten an den Kindern unserer Liegehalle, die Tag und Nacht, Sommer und Winter im Freien liegen, daß sie völlig frei von Erkältungen bleiben, solange nicht etwa ein schwerer Infekt hineingetragen wird. Das Freibleiben aber von Erkältungen ist für den Bronchiektatiker die wichtigste Prophylaxe. Klimatische Kuren, zumal auch im Süden, wie sie Brauer jüngst empfiehlt, werden ähnlich gute Wirkung haben.

Von physikalischen Maßnahmen wird Brustmassage zur Beförderung der Expektoration angeraten (Gerhard). Sehr viel wirksamer ist die Quinkesche Hängelage, die, wirklich energisch durchgeführt, sicherlich sehr wertvoll ist. Wir lassen die Kinder 3mal am Tage $^3/_4$ Stunden vor den Mahlzeiten 5—10 Minuten die Hängelage ausführen, indem wir das auf den Tisch gelagerte Kind an den Beinen festhalten und es, den Oberkörper über den Rand des Tisches

senkrecht nach unten, hängen lassen. Bei nicht schon spontanem Ausfließen des Sekrets genügt meist schon eine einmalige Aufforderung zu husten, um die „Drainage" in Gang zu bringen. Die Kinder sind durchaus nicht angestrengt, so daß wir es oft wagen können, sie unmittelbar danach inhalieren zu lassen, was sicherlich nach solcher Entleerung ungleich wirksamer ist. Bei den leichteren Fällen ohne Beteiligung der größeren Bronchien fördert die Hängelage meist kein Sputum zutage und erübrigt sich. Uns scheint mit Wiese und Brauer diese kurze aber energische Hängelage ungleich wirksamer zu sein als die oft „symbolische" Schräglage.

Über die Kuhnsche Saugmaske und die Ausübung des expiratorischen Summens nach Hofbauer haben wir bei Bronchiektasien kein eigenes Urteil.

Neuerdings wird die Diathermie (Schott) oder Hochfrequenztherapie (Engelen) empfohlen. Es sollen dabei die Entladungen, die auf der Körperoberfläche statthaben, auch in den luftführenden Räumen der Lunge sich abspielen und dabei durch Ozonisierung desinfizierend wirken, also die Sekretzersetzung herabsetzen.

Das gleiche Ziel der Erleichterung der Expektoration und Hemmung der Sekretzersetzung verfolgen eine Unmenge Präparate, deren Hauptbestandteil meist Jod, Guajacol, Kreosot, Terpentin, Mentol und andere ätherische Öle sind.

Daß das Jodipin eine eitrige Sekretion in schleimige verwandeln und auch die Sputumabsonderung erheblich vermindern kann, haben wir öfters als Folge unserer Kontrastfüllung bemerkt. Meist war allerdings der Erfolg nur vorübergehend. Für ähnliche Erfahrungen finden sich zahlreiche Beispiele in der Literatur (Armand-Delille, Abromowicz, Bonin, Forestier, Guyot, Jacobaeus, Reverdin u. a. m.)

Die Erfolge der Inhalation ätherischer Öle, und zwar am besten durch Einführung des Glasrohres in den Mund, sind bei Sputumzersetzung außer Zweifel und werden besonders von den alten Schulen gerühmt. Man lasse etwa 10—15 Minuten lang wiederholt am Tage Emser Salzwasser inhalieren unter Zusatz von

Ol. Therebinthini 10,0
Ol. Menthae gutt. 15,0 } 15 Tropfen auf ein Inhalationsglas.
Ol. juniperi 3,0

Zu den heute oft bevorzugten Injektionen werden besonders das Transpulmin, ein Chinincampherpräparat mit ätherischen Ölen (Cahn-Bronner), das Supersan (Menthol-Eukalyptol mit Antifebrin und Antipyrin), Olobintin (100%ige Lösung von Terpentinölen) sowie das Anastil (injizierbares Guajacolpräparat (Hamburger, Engelen) empfohlen. Wir haben das Transpulmin vielfach mit Erfolg zumeist gegen die Begleitbronchitiden angewandt.

Ganz auffällige Erfolge sieht man gelegentlich mit Salvarsan (Abramovicz, Curschmann, Gralka, Wiese u. a. m.), dessen Wirksamkeit auf der günstigen Beeinflussung der in dem stagnierenden Sekret wuchernden Spirochäten beruhen soll.

Staehelin empfiehlt Gomenolinstillationen in die Trachea (10—20 ccm einer 5%igen Lösung in Öl).

Sehr viel wirksamer als alle diese unterstützenden Präparate, allerdings auch unter Aufwand von sehr viel mehr Energie und Geschicklichkeit von seiten der die Kinder überwachenden Personen scheint uns die „Durstkur" nach Singer zu sein. Die Kinder erhielten an je 3 aufeinanderfolgenden Tagen erst 500, dann 400, dann 300, dann 200 ccm trinkbarer Flüssigkeit unter Einschaltung eines Trinktages. Auf 200 ccm sind wir stehengeblieben. Der regelmäßig eingeschobene Trinktag ist zum mindesten psychologisch äußerst wichtig: die kleinen Patienten freuen sich so auf den Trinktag, daß sie inzwischen die „Durstkur" ganz brav ertragen. Es gelang uns dadurch, gerade reichliche Sputummengen erheblich herabzusetzen, während in den mittleren Fällen der Erfolg weniger deutlich war. Hochhaus, Guillenot, Kißling, Müller, Schlapper, Wiese haben ihrerseits Gutes berichtet. Nach Singer läßt sich die Kur noch durch Injektion von 10 ccm 10%iger hypertonischer Kochsalzlösung intravenös wirksamer gestalten. Schott empfiehlt Atropin. Es sollen die Erfolge dieser Kur (Einschränkung des Sputums auf $^1/_{10}$) übrigens nicht nur unmittelbar auf der Flüssigkeitsarmut, sondern ebenso mittelbar auf der Schonung des oft überlasteten Herzens und Beseitigung der oft ungünstigen Stauungserscheinungen beruhen.

Mit der Anwendung von Autovaccine (Schlapper, Steinmeyer und Kathe, Girbal) haben wir bei den Bronchiektasien keinerlei Erfahrungen, doch sind die Literaturberichte nicht sehr ermutigend.

Die Sauerstoffinhalationen zur Desodorierung und Desinfizierung des Sputums (v. Criegern, Herringham, Singer, Vicars) dürften ein teures Verfahren sein.

Wir möchten die Leistungsfähigkeit all dieser medikamentösen Maßnahmen durchaus nicht unterschätzen, jedoch sind wir geneigt, wenn es sich nicht um sehr leicht und schnell beeinflußbare Frühfälle handelt, lieber energisch vorzugehen und einen Pneumothorax anzulegen. Obwohl in der kollabierten Lunge gerade die Bronchien meist nicht zum Kollaps kommen (Landau, Lorey), kommt es doch zum Abklingen der Entzündungserscheinungen, zumal in den Lymphgefäßen, und damit wird der Besserung oder gar Heilung der Weg gebahnt. Fast keiner der zahlreichen Autoren, der die Pneumothoraxbehandlung versucht hat, lehnt sie ab. Doch wird von mancher Seite hervorgehoben, nicht nur, daß sie langwierig sei (Deist), sondern daß auch nach Auflassen des Pneumothorax sämtliche Entzündungserscheinungen wiedergekehrt seien, unter Umständen noch nach 2—3 Jahren (Vollhard). Demgegenüber stehen Berichte von Nugel, Unverricht, Wagner, Zinn, wonach schon eine 6—8 wöchentliche Pneumothoraxbehandlung zu voller Heilung geführt haben soll. Dieser unwahrscheinlich schnelle und durchgreifende Erfolg legt allerdings die Vermutung nahe, daß es sich in jenen Fällen doch um Scheinbronchiektasien gehandelt habe. Eine Zusammenstellung der früheren Pneumothoraxfälle bei Bronchiektasien hat Tillmann gegeben und als Ergebnis die Kollapstherapie im frühen Stadium durchaus befürwortet. Ebenso möchten Brauer, Rist, Vogt, Pielsticker, Wiese auch gerade die frühzeitige Pneumothoraxbehandlung empfehlen; da bei ihr meist noch ein vollständiger Kollaps gelingt, der fast eine conditio sine qua non für einen durchgreifenden Erfolg bedeutet.

Bei Kindern sind wir allerdings oft in der Lage, noch einen kompletten Pneumothorax zu erzielen; wir haben bei einseitigen Bronchiektasien, die das

erste Anfangsstadium der zylindrischen Erweiterung der medialen Bronchusäste überschritten haben, immer die Pneumothoraxanlage versucht und in 3 von 16 geeignten Fällen nur einen partiellen Kollaps erhalten. Der Rückgang der klinischen Erscheinungen war zunächst stets deutlich, jedoch sind unsere Erfahrungen noch nicht alt genug, um zu entscheiden, wie lang solche Besserung anhalten kann. Daß sich nach einer gelungenen Pneumothoraxbehandlung alle Symptome unmittelbar wieder einstellen können, haben wir auch erfahren und sind daher im allgemeinen geneigt, die Behandlung solange als irgend angängig fortzusetzen.

In den Fällen, in denen die Bronchiektasien einseitig und überwiegend an der Lungenbasis gelegen waren, ließen wir nach Versagen des Pneumothorax wegen Verwachsungen die Phrenicusexhairese ausführen, im ganzen 8 mal. Der Entschluß ist uns nicht immer leicht gefallen, weil diese Operation dauernde Veränderungen schafft, deren Folgen wir insbesondere fürs Herz trotz zahlreicher Tierversuche nicht völlig übersehen. So hat Francillon gefunden, daß der linke Phrenicus, der meist in Frage kommt, unter anderem 7 Perikardzweige führt, die ihm durch Anastomose mit dem Ganglion cervicale inferius zugeführt werden. — Wir haben nicht so glänzende Erfolge erzielt wie Rist, Pascanuo der gar Chauffard, der die Phrenicotomie als Methode der Wahl bezeichnet; im Gegenteil, wir sind durch 2 Erfahrungen gewarnt worden, diesen Eingriff auf die nur am besten geeigneten Fälle einseitiger basaler Bronchiektasien zu beschränken, bei denen aller Voraussicht nach ein unbestreitbarer Nutzen auch noch die möglichen Schäden aufwiegt. Wir sahen bei einem Mädchen $^1/_2$ Jahr nach der Phrenicusexhairese Anfälle paroxysmaler Tachykardie auftreten, wahrscheinlich als Folge der Verletzung von Vagusfasern, die in nicht ganz seltener Variation mit dem Phrenicus verlaufen können, vielleicht auch ein Ausdruck des gastrokardialen Symptomkomplexes, bei dem durch Zwerchfellhochstand (zumal im Liegen nach der Mahlzeit) und Herzverlagerung solche Tachykardien vorkommen können. Das Elektrokardiogramm schien jedoch für eine Vagusschädigung zu sprechen. Wenn auch dieser Fall sicherlich eine seltene Ausnahme darstellt, so mahnt er uns dennoch ganz allgemein, strenge Indikationen zu stellen. Als zweites ist bei dem Kinde — und dies bewirkt eine spezielle Indikationseinschränkung — die Phrenicotomie möglichst dann zu vermeiden, wenn noch eine Thoracoplastik in Frage kommt. Das kindliche Mediastinum ist so weich, daß es bei der Plastikoperation nach schon früher ausgeführter Zwerchfellähmung vollkommen von der gesunden Seite angezogen wird, woraus lebensbedrohliche Zustände erwachsen können.

Die Thoracoplastik haben wir wegen Bronchiektasien bei einem Kinde ausführen lassen, das durch ständig wiederkehrende bronchopneumonische Schübe nicht zu retten schien. Die Operation wurde ausgeführt, obwohl die Gegenseite nicht völlig frei war. Der Erfolg, der in einem glatten Aufhören jener vorher nicht endenwollenden Infektion bestand und bisher 3 Jahre anhielt, hat uns recht gegeben. Der jetzt 16 jährige Patient ist groß und kräftig geworden. Es bestehen noch etwa 30—40 ccm dreischichtiges Sputum, bei Anstrengung tritt leichte Dyspnoe auf, jedoch wird er durchaus in der Lage sein, einem geeigneten Beruf nachzugehen. Über die Erfolge anderer Plastikoperationen können wir noch nicht abschließend berichten.

Die großen und gewagten Operationen der Lungenkaustik (Graham), der Lappenexstirpation (Sauerbruch) mit Pulmonalisunterbindung und der Querresektion (Brauer) werden einstweilen für Kinder kaum in Frage kommen.

Und wenn wir zum Schluß ein Urteil über den Wert der verschiedenen Heilungsmaßnahmen in der Behandlung der kindlichen Bronchiektasien fällen sollen, so müssen wir sagen, daß wir dazu nicht imstande sind. Wir sind noch viel zu wenig unterrichtet über die möglichen Verlaufsformen der kindlichen Bronchiektasien. Wir verfügen erst über eine viel zu kurze Beobachtungszeit, seit uns durch die Kontrastfüllung die Möglichkeit einer genauen Diagnosenstellung am lebenden Menschen gegeben ist, als daß wir schon entscheiden könnten: Dies Kind hat dies Schicksal zu erwarten und durch diese Maßnahmen müssen wir ihm helfen können. Wir bemühen uns einstweilen, unsere Erfahrungen zu bereichern, die Lücken auszufüllen, indem wir die Kinder nicht aus den Augen lassen. Aber schon die kurze Beobachtungszeit hat zu der Erkenntnis geführt, daß wir der Krankheit oft bereits in ihren frühen Stadien fast machtlos gegenüberstehen. Und so glauben wir, daß wir unsere wirksamsten Kräfte nie zu früh einsetzen können, daß schon von Anfang an große Anforderungen an die Ausdauer von Arzt und Patient gestellt werden. Doch sind wir nicht minder überzeugt, daß das Leiden keineswegs hoffnungslos zu verlaufen braucht, daß daher jede Mühe sich lohnt.

X. Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland.

Von

Horst Habs - Kiel.

Mit 7 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

Literatur 567
Einleitung 568
Infektionsmöglichkeit 569
Krankheitsbild 570
Diagnose 575
Prognose 578
Therapie 579
Prophylaxe 581

Literatur.

Ascoli: Presse méd. **1926**, 572.
— Z. Hyg. **75**, 172.
Bang: Z. Tiermed. **1897**, 241.
Bassett-Smith: Maltafieber in Handb. d. Tropenkrankh. 2. Aufl.
Bastai: Münch. med. Wschr. **1927**, 2141.
Bevan: Lancet **1924**, 873.
Burnet: C. r. Acad. Sci. **174**, 421.
Bürger und Habs: Klin. Wschr. **1927**, 2125.
Dietel: Münch. med. Wschr. **1927**, 1704.
Eber: Med. Ges. Leipzig. Ref. Dtsch. med. Wschr. **1923**, 460.
Evans: J. amer. med. Assoc. 88, 630 (1927).
Gaarde: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1927**, 1141.
Habs: Klin. Wschr. **1928**, 453.
— Z. klin. Med. **108**, 445.
Huddleson, Husley and Torrey: J. inf. Dis. **40**, 352.
Klimmer und Haupt: Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 33.
Konrich: Z. Hyg. **41**, 369.
Kreuter: Klin. Wschr. **1927**, 126.
Kristensen: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1927**, 113.
Lustig und Vernoni: Handb. d. pathog. Mikroorg. **4**, 511.
Mayer, M.: Maltafieber in Handb. d. Tropenkrankh. 3. Aufl.
Morawitz: Klin. Wschr. **1928**, 731.
Mühlens: Dtsch. med. Wschr. **1920**, 640.
Ostertag, Kolle-Wassermann: **3**, 827.
Pröscholdt: Molkerei-Ztg **1926**, 425.
Ross: Journ. of hyg. **26**, 403.
Sacquépée: Nouv. Traité méd. **3**, 432.
Schittenhelm: Med. Ges. Kiel. Ref. Klin. Wschr. **1927**, 92.

Schnürer: Zbl. Bakter. Abt. 1, Orig. **104**.
Schulten: Münch. med. Wschr. **1924**, 1362.
Smith und Fabian: Zbl. Bakter. Abt. 1, Orig. **61**, 549.
Steinert: Münch. tierärztl. Wschr. **1927**, 1380.
Veilchenblau: Münch. med. Wschr. **1927**, 1705.
Ziemann: Dtsch. med. Wschr. **1921**, 500.

I. Einleitung.

Der epidemiologische Monatsbericht der Hygienesektion des Völkerbundes [1] vom 15. Mai 1928 stellt eine Zunahme der Erkrankungen an Mittelmeerfieber in den verschiedensten Ländern fest. Betont wird besonders, daß es sich offenbar in einem großen Teil der Fälle nicht um eine Infektion mit dem Bact. melitense (Bruce), dem Erreger des eigentlichen Maltafiebers, handelt, sondern daß ursächlich das nahe verwandte Bact. abortus (Bang) in Frage kommt. Dementsprechend handelt es sich um Erkrankungen, die in örtlichem Zusammenhang stehen mit dem Vorkommen des infektiösen Verwerfens der Rinder. Der ausgedehnten Verbreitung dieser Seuche zufolge besteht die Möglichkeit des Auftretens von Erkrankungen an „Maltafieber" nicht nur, wie bis vor kurzem angenommen, in den subtropischen und tropischen Zonen, sondern auch in den Gebieten, die bisher als frei von Maltafieber galten. Mit der allgemeinen Annahme dieses Gedankenganges ist das Studium der Erkrankung, die nach englischem Vorschlag [2] treffend als Febris undulans bezeichnet wird, in einen neuen Abschnitt eingetreten und verdient vermehrte Beachtung auch in Mitteleuropa.

Früher konnte das Maltafieber (vgl. Bassett-Smith und M. Mayer) — insbesondere nach den Studien der Mediterranean Fever Commission — als ein Krankheitsbild gelten, das nicht nur klinisch und bakteriologisch, sondern auch epidemiologisch zu den bestbekanntesten gehörte und ein völlig abgeschlossenes Bild bot. Wenn auch Krankheitsherde außerhalb des Mittelmeerbeckens beobachtet wurden, so war doch als nördliche Grenze der Infektionsmöglichkeit der 46. Breitengrad angenommen (siehe die Karte bei Sacquépée). Seit etwa 1918 trat die Erforschung der Krankheit in ein neues Stadium, als — besonders von Evans — systematisch die Beziehungen zwischen Bact. melitense und Bact. abortus untersucht wurden, die von der Autorin als Brucella-Gruppe zusammengefaßt werden. Die weitgehende Ähnlichkeit, die sich hinsichtlich aller biologischen Eigenschaften der beiden Bakterienarten ergab, ließ auch die Frage nach der Menschenpathogenität des Bact. abortus, die früher wohl erwogen, aber noch nicht bewiesen war (Klimmer und Haupt), in neuem Licht erscheinen. Seitdem sind wiederholt Fälle beschrieben, bei denen Erkrankungen an Febris undulans auf Abortus-Stämme zurückgeführt wurden, unter ihnen besonders beachtenswert die aus Rhodesia mitgeteilten (Bevan). Interesse fanden diese Forschungen vor allem auch in Italien, wo außer der Melitensis-Infektion der Ziegen der infektiöse Rinderabort endemisch ist. Es sind wiederholt Endemien bei Menschen beobachtet, die auf Kontakte mit Abortus zurückgeführt werden mußten.

---

[1] Ref. Münch. med. Wschr. **1928**, 1060.
[2] Vgl. Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 378.

In der Folge kam es zu zahlreichen Versuchen, eine morphologische, serologische, kulturelle oder biochemische Trennung der Brucella-Typen durchzuführen. Doch sie führten zu keinem eindeutigen Resultat; beide Arten erwiesen auch im Tierversuch sich als fast gleich pathogen. So blieb als wesentlicher Unterschied die Menschenpathogenität, die Forscher, wie Bastai, auch jetzt noch allein dem Bact. melitense zuschreiben. Da sich experimentell beweisen läßt, daß das Bact. melitense nicht nur ziegen-, sondern auch rinderpathogen ist, kann von diesem Gesichtspunkt aus für die Fälle von Febris undulans beim Menschen, die in Abhängigkeit von Rindererkrankungen aufgetreten sind, die Annahme gemacht werden, daß es sich hier beim Rind um Melitensis-Infektion und nicht um Abortus-Infektion gehandelt hat. Zweifellos trifft diese Annahme nur für Gebiete zu, in denen tatsächlich die Melitensis-Infektion endemisch ist. Lustig und Vernoni kommen nach ausführlicher Erörterung dieser Fragen zu dem Schluß: „Aber ein Komplex von Tatsachen scheint uns das Recht zur Annahme zu geben, daß das echte Virus des Abortus epizooticus auch den Menschen infizieren kann".

Für Deutschland besonders bedeutungsvoll sind die Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens der Bang-Infektion beim Menschen aus Dänemark. Kristensen hat im November 1927 über 89 Fälle von Erkrankungen berichtet, die seit dem 1. April 1927 ins Statens Seruminstitut in Kopenhagen bakteriologisch-serologisch festgestellt wurden bei der Untersuchung von Blutproben, die wegen Typhusverdacht eingesandt waren. Aus dem ersten Vierteljahr 1928 werden bereits wieder 62 Erkrankungen aus Dänemark gemeldet.

Bei dem zahlenmäßig gleichen Befallensein der deutschen Rindviehbestände von der Verwerfsseuche muß bei gleichartigen epidemiologischen Bedingungen auch bei uns mit einem vermehrten Auftreten von menschlichen Erkrankungen gerechnet werden. In der deutschen klinischen Literatur hat aber diese „neue" Erkrankung noch nicht die Würdigung erfahren, die ihr sicher zukommt. Bisher liegen nur Mitteilungen über Berufsinfektionen bei Tierärzten aus Süddeutschland (Steinert, Kreuter, Dietel, Veilchenblau) und über die im Jahr 1927 in der medizinischen Klinik Kiel unabhängig von den Erkrankungen in Dänemark beobachteten Fälle vor (Habs).

II. Infektionsmöglichkeit.

Der seuchenhafte Abort der Rinder (Lit. bei Ostertag) gehört zu den verbreitetsten Tierinfektionen in Deutschland. Nach Schnürer sind bis 80% aller Rindviehbestände von der Erkrankung befallen. Das wesentlichste Symptom der Erkrankung ist das Verkalben, das am häufigsten im 7. Trächtigkeitsmonat eintritt. Von Bedeutung ist aber, daß auch nach dem Abortieren die Krankheit latent weiter bestehen kann, und daß dann als Bakterienherd vor allem die Milchdrüse in Frage kommt. Schwerere anatomische Veränderungen finden sich nicht, aber ein großer Prozentsatz der Kühe scheidet nach dem Verwerfen, zum Teil noch jahrelang, Bakterien mit der Milch aus. — Die Übertragung der Infektion erfolgt beim Vieh meist enteral durch infiziertes Futter, ferner durch infizierte Streu, daneben ist auch vaginale Infektion möglich durch Bullen, bei denen gelegentlich eine spezifische Entzündung an den Geschlechtsorganen nachgewiesen ist.

Von den Menschen erscheinen zunächst diejenigen einer Infektion am ehesten ausgesetzt, die Gelegenheit haben, direkt mit infizierten Tieren in Berührung zu kommen. So sind vor allem die Tierärzte gefährdet; die ersten deutschen Mitteilungen beziehen sich auf derartige Erkrankungen, die mit Wahrscheinlichkeit als cutane Infektion gelegentlich des Ausräumens von Abortresten

aufgefaßt werden müssen. — Für die Gesamtbevölkerung wesentlicher ist jedoch die Übertragungsmöglichkeit durch die Milch. Ein hoher Prozentsatz aller Kühe ist infiziert, von diesen scheidet wieder eine große Zahl den Erreger mit der Milch aus; so muß, besonders bei dem System der Sammelmolkereien, mit einer weitgehenden Verunreinigung der Marktmilch durch Bact. abortus gerechnet werden. Dementsprechend erhob z. B. Winkler in 32% der Milchproben einen positiven Befund. Eber fand in 9% der Mischmilch Abortusbakterien. Gerade diese Möglichkeit der Übertragung durch eins unserer wichtigsten Nahrungsmittel hebt die Banginfektion aus der Reihe anderer septischer Erkrankungen heraus und stellt sie in ihrer hygienischen Bedeutung an die Seite der typhösen Erkrankungen.

Es ist nach dem bisher vorliegenden Material noch nicht sicher zu beurteilen, welchem Infektionsmodus — dem direkten oder dem indirekten — der wesentliche Anteil an der Verbreitung der Erkrankung zukommt. Bei den von uns beobachteten acht Fällen bestanden nur in einem — bei einem landwirtschaftlichen Verwalter — unmittelbare Infektionsmöglichkeiten. Aber auch bei ihm schien der enterale Infektionsweg wahrscheinlicher zu sein. Kristensen gibt an, daß von seinen 89 Beobachtungen 34 Personen in direkten Kontakt mit infizierten Kühen gekommen waren, daß bei 39 die Infektion durch Milch oder Sahne erfolgt war, während bei dem Rest der Infektionsmodus unbekannt blieb.

Bei der allgemeinen Infektionsmöglichkeit, die sicher für die gesamte Bevölkerung anzunehmen ist, wenn man bedenkt, daß die Bakterien ja nicht nur in roher Milch, sondern auch in den Milchprodukten Sahne (Huddleson) Butter, Käse reichlich enthalten sein können, muß offenbar eine besondere Disposition angenommen werden, um die doch verhältnismäßig niedrige Erkrankungsziffer zu erklären. Dabei ist bemerkenswert, daß Männer in erheblich größerer Anzahl erkranken als Frauen (in Kiel 6 von 8 Fällen, in Dänemark 68 von 89, in Pignau-Südfrankreich 24 von 24), eine Erscheinung, die beim echten Maltafieber nicht beobachtet ist. Und gerade bei den männlichen Personen ist ein derartig reichlicher Milchgenuß, wie ihn unsere Patienten in der Regel angaben, besonders auffallend. Vielleicht ist daraus zu schließen, daß eine enterale Infektion erst dann zustande kommt, wenn durch lange Zeit reichliche Bakterienmengen in den Darmkanal gelangen. — Weiter ist auffallend, daß noch nichts bekannt geworden ist über Infektionen bei Kindern. Der jüngste von Kristensen beobachtete Patient war 13 Jahre alt; eine Umfrage von Kristensen in Kinderhospitalen, in denen reichlich rohe Milch verbraucht wurde, deckte keine Erkrankungsfälle auf. Zweifellos sind dies Tatsachen, die weiterer Beachtung und Untersuchung wert sind.

III. Krankheitsbild.

Der Schilderung des Verlaufs der Erkrankung seien zwei im ersten Halbjahr 1928 in der Medizinischen Klinik Kiel beobachtete Fälle vorangestellt:

Fall 1 (5). Der Kaufmann E. H. wird am 3. II. der Klinik mit Paratyphusverdacht eingeliefert. Er stammt aus gesunder Familie. Von Kindheit an ausgesprochen nervös. 1902 komplikationslos verlaufene Gonorrhöe. Im Oktober 1925 in Rußland Typhus. Sonst nie ernstlich krank. Er arbeitet seit dem Krieg in einem Büro. Im Jahre 1927 hat er sich

angewöhnt, dort täglich $^1/_2$ Liter rohe Milch zu trinken, während im Haushalt des Patienten nur abgekochte Milch verwendet wurde. Im November 1927 litt er an einem Bronchialkatarrh, der bis Weihnachten wieder abklang. Von der ersten Januarwoche an fühlte er sich nicht mehr ganz wohl. Besonders abends nach der Arbeit fühlte er sich sehr schlapp; nachts schwitzte er zeitweise. Am 17. 1. fühlte er sich besonders schlecht; er maß Fieber von fast 39° axillar (s. Abb. 1) und rief den Arzt. Dieser konnte keinen wesentlichen Befund

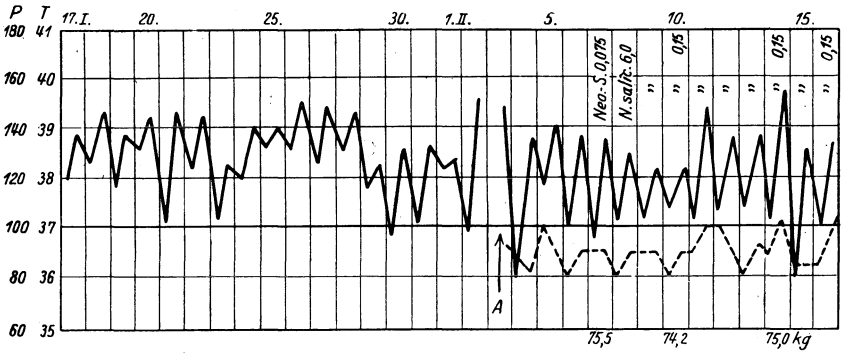


Abb. 1a. Fall 1 (5).

erheben, abgesehen von einer geringfügigen Bronchitis. Da die Temperaturen bei wechselnden Gaben von Antipyreticis dauernd anhielten trotz des negativen Befundes, wird er der Klinik überwiesen (Abb. 1a).

Befund: Kräftig gebauter Patient mit reichlichem Fettpolster. Gewicht 75,5 kg. Schleimhäute reizlos. Rachenorgane frei. Zunge feucht, ziemlich stark weißlich belegt. Kein Exanthem. Keine besonderen Drüsenschwellungen. Sehr feuchte Haut. Lungen klinisch frei, auf Fernaufnahme einzelne zarte Fleckchen im rechten Spitzenfeld. Herzgefäßsystem o. B. Pulsfrequenz 75. R.R. 150/70 mm Hg. Abdomen: Fettreiche Bauchdecken, Leber daher nicht sicher abgrenzbar, Milz ist gut zwei Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel. Nervensystem frei. Urin: Eiweiß: Spur. Zucker 0, Urobilin +, Urobilinogen vermehrt. Diazo. 0, Russo 0. Sediment: Oxalate, einige Leukocyten und Epithelien, bakteriologisch: steril. Blut: 91% Hglob., 4,8 Mill. Erythrocyten, 3600 Leukocyten, im Ausstrich 28% Stabkernige, 33% Segmentkernige, 22% Lymphocyten, 4% Eos., 9% Monocyten, 3% Mastzellen. Wa.R. 0, SaG. 0. Blutsenkung 24, 55, 120 mm nach 1, 2, 24 Stunden. Bilirubin i. Ser. direkt 0, indirekt 0,67 mg%. Widal Ty 1 : 30 +, Para B 0, Bang 1 : 2000 +. Stuhl: keine pathogenen Keime, sang. 0.

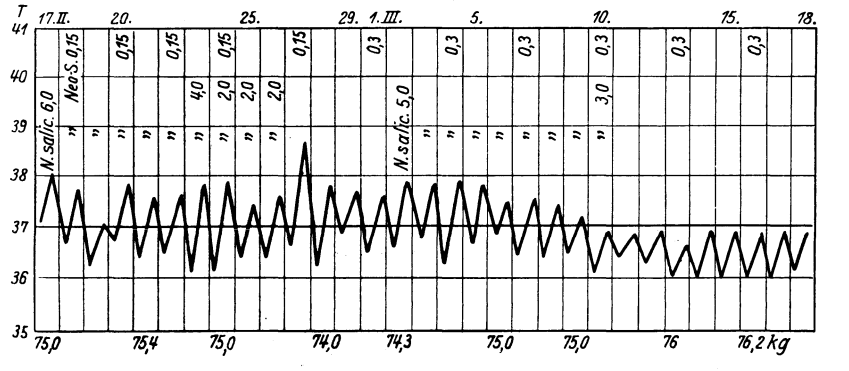


Abb. 1b. Fall 1 (5).

Verlauf: Die Temperatur zeigte in den ersten Tagen intermittierende Werte bis 39°. Schüttelfröste wurden nicht beobachtet, dagegen klagte Patient über starkes Schwitzen

nachts, das sich nach Agaricin besserte. Im übrigen machte der etwas ängstliche Patient keinen schwerkranken Eindruck. Mehrfache Blut- und Urinkulturen blieben steril, Widal auf Bang am 6. 1. 1:3000 +. Eine Duodenalsondierung ergab keine pathogenen Keime, der Urin wurde frei von Eiweiß und Urobilin. Am Organbefund änderte sich nichts. Am 7. 2. wurde mit einer Salicyl- und Neo-Salvarsantherapie begonnen, die zunächst keine Wirkung zeigte. Blutsenkung am 13. 14. 25, 82 mm (Abb. 1b).

Am 17. 4300 Leukocyten mit 45% Lymphocyten und Fehlen der Eosinophilen. Vom 18. ab halten sich die Temperaturen auch abends unter 38°; Patient schwitzt nachts nicht mehr und fühlt sich sehr wohl. Milz noch deutlich palpabel. Urin frei von krankhaften Bestandteilen. Am 23. 2. 4200 Leukocyten mit 41% Lymphocyten, Eos. 0. Senkung 22. 55, 106. Widal unverändert 1:3000. Bei zahlreichen Versuchen gelingt es nicht, aus dem Blut das Bact. abort. zu isolieren. Am 25. wurde die Salicylbehandlung unterbrochen, am 26. stieg die Temperatur wieder bis 38,7°. Nach erneuten Salicylgaben bei Erhöhung der Neo-Salvarsandosen ging die Temperatur auf normale Werte zurück, die auch nach Aussetzen aller Medikamente nicht wieder anstieg. In dieser Zeit klagte Patient über leichte ziehende Beschwerden in der Gegend eines Schultersteckschusses, die auch früher gelegentlich aufgetreten waren. Das Blutbild zeigte in den letzten Wochen stets Leukocytenwerte um 4000 mit unveränderten Prozentzahlen, eine sekundäre Anämie war nicht aufgetreten. Das Körpergewicht hielt sich unverändert. Vom 20. 2. an war der Patient außer Bett, er konnte am 28. entlassen werden. Auch nach mehrmonatiger Nachbeobachtung war er noch fieber- und beschwerdefrei. Der Milztumor war zurückgegangen. Blutbild zeigte normale Werte. Der Serumtiter gegen Bact. Bang ging auf Werte von 1:300 zurück. Zu erwähnen ist noch, daß er nie früher Gelegenheit hatte, in direkte Berührung mit Vieh zu kommen.

Fall 2 (6). Die 31jährige M. Z., Krankenhauswärterin, aus deren früherer Anamnese nichts zu erwähnen ist, erkrankte Anfang April 1928. Es trat jeden Nachmittag ein Frösteln ohne stärkere Beschwerden auf. Patientin konnte dabei ihren Dienst weiter versehen. Sie tat dies auch noch, nachdem regelmäßige Messungen abendliche Temperaturen von 39° ergaben. Sie fühlte sich auch immer noch, abgesehen von dem abendlichen Frösteln, das niemals als richtiger Schüttelfrost auftrat, wohl. Sie wird erst der Klinik überwiesen, nachdem eine vom Arzt dem Untersuchungsamt eingesandte Blutprobe eine positive Agglutination gegen Bact. abortus ergeben hatte. Patientin gibt noch an, daß sie nie mit Kühen in Berührung gekommen ist, daß sie jedoch oft kühle Milch, teils roh, teils abgekocht in Mengen von ungefähr $^1/_2$ Liter trank. Durchfälle hatten nicht bestanden (Abb. 2).

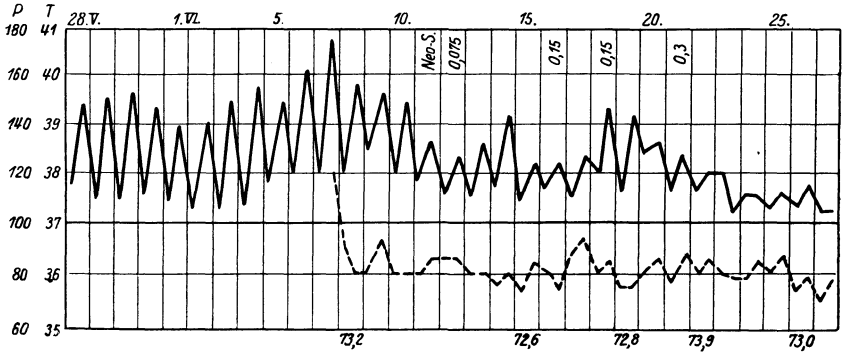


Abb. 2. Fall 2 (6).

Die kleine, adipöse Frau zeigt an den inneren Organen keinen krankhaften Befund. Auch die Milz ist zunächst nicht palpabel und wird erst später einmal im Bad gefühlt. Conjunctiven und Rachenorgane frei. Kein Exanthem, keine Drüsenschwellungen. Der Urin ist frei von krankhaften Bestandteilen. Erst am 15. 6. wird die Diazoprobe vorübergehend schwach +. Im Blutbild 4000 Leukocyten mit 16% Stabkernigen, 22% Segmentkernigen, 59% Lymphocyten, 0% Eosinophilen, 2% Monocyten. Bei späteren Untersuchungen ungefähr gleiche Werte. Blutsenkung 48, 76, 116 mm. Bilirubin i.S. direkt 0, indirekt

0,32 mg%. Die Temperaturen blieben trotz hoher Salicylgaben zunächst unverändert hoch. Ebenso blieb Chinin ohne Einfluß. Erst vom 21. ab fallen sie lytisch zur Norm ab, blieben allerdings bei der Entlassung am 2. 7. noch um 37°. Schon während des Fieberstadiums hatte die Patientin, die sich völlig wohl fühlte, ständig auf Entlassung gedrängt. Der Serumtiter war dauernd gleich hoch geblieben (1:3000), es gelang nach vielen Aussaaten auch die Züchtung eines Keimes aus dem Blut, der sich als Bact. Bang identifizieren ließ.

Vergleichen wir diese beiden Krankheitsfälle mit den früher beschriebenen, so zeigen sie weitgehende Übereinstimmung. Das führende Symptom ist das Fieber, das sich über Wochen bis Monate erstreckt. Der Fiebertyp ist ausgesprochen intermittierend, Temperaturschwankungen von 2 Grad im Laufe des Tages sind nichts Seltenes. Der Fieberanstieg erfolgt meist am frühen Nachmittag im Verlauf weniger Stunden, er ist ausgezeichnet durch das Fehlen stärkerer subjektiver Erscheinungen. Schon die Angabe von Frösteln, wie sie die oben beschriebene Patientin machte, ist eine Ausnahme. Wirkliche Schüttelfröste haben wir nicht beobachtet. Auch der Temperaturabfall in der Nacht erfolgt im allgemeinen nur unter mäßigem Schweißausbruch. Die höchste von uns beobachtete Abendtemperatur betrug 41°, im allgemeinen liegt sie zwischen 39 und 40° in den Zeiten stärkeren Krankseins, um zwischendurch auf subfebrile Werte heruntergehen zu können.

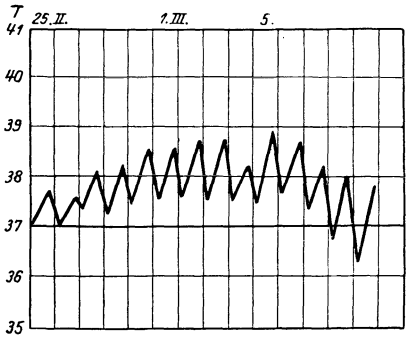


Abb. 3. „Fieberwelle" (Fall 4).

Die Abb. 3 gibt eine typische „Fieberwelle"; sie stammt von dem früher beschriebenen Patienten 4 aus der Zeit nach der ersten Entlassung aus der Klinik. So kann die Bezeichnung „Febris undulans" mit Recht auch auf die Banginfektion übernommen werden und als übergeordneter Begriff für Melitensis- und Abortusinfektion gelten.

Die Pulsfrequenz ist nicht der Fieberhöhe entsprechend gesteigert; schwerere Erscheinungen von seiten des Kreislaufssystems, die eine Behandlung erforderlich gemacht hätten, haben wir nicht gesehen.

Charakterisiert wird das Krankheitsbild weiter durch völliges Freisein des Sensoriums. Man ist oft überrascht von der Fieberhöhe, die man dem Patienten in seinem Verhalten nicht angemerkt hat. Die Kranken fühlen sich kaum angegriffen und sind oft nur schwer im Bett zu halten. Sie bieten keinerlei septischen oder toxischen Anblick. Der Appetit bleibt gut, die Patienten nehmen trotz der langen Fieberperiode kaum an Gewicht ab; eine Anämie entwickelt sich nicht. Auch Organerscheinungen pflegen zu fehlen. Die Schleimhäute sind reizlos, Exantheme haben wir nicht beobachtet, ebenso keine allgemeinen Drüsenschwellungen. Die körperliche Untersuchung ergibt meist einen deutlichen Milztumor, in einigen Fällen außerdem eine leichte Lebervergrößerung. Für eine Nierenbeteiligung besteht kein Anhalt, Magendarmerscheinungen pflegen zu fehlen. An Komplikationen sind in Analogie mit dem Maltafieber rheumatoide Erscheinungen an Gelenken und Muskeln zu erwarten, außerdem

Entzündungen der Geschlechtsorgane. Wir sahen keine derartigen Erscheinungen; die in Fall 2 auftretende Angina, wie die Cystitis des 4. Falles, faßten wir als interkurrent auf. Bieten so unsere Fälle ein ausgesprochenes leichtes Krankheitsbild, so beschreibt Kreuter eine schwere Orchitis und Epididymitis, Dietel eine bullöse Dermatitis und Enteritis. Überhaupt gewinnt man den Eindruck nach den vorliegenden Krankheitsgeschichten, daß die Tierarztinfektionen einen schwereren Verlauf zeigten als unsere Fälle mit enteralem Infektionsweg.

Bei weiterer Untersuchung findet man die Leukocytenzahl normal oder leicht herabgesetzt mit mäßiger Lymphocytose und einer nicht regelmäßigen Verminderung der Prozentzahl der eosinophilen Zellen. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist nur mäßig beschleunigt im Vergleich zu anderen Infektionskrankheiten; bei den jetzt beobachteten Fällen zeigte sie allerdings nicht nur die niedrigen Werte, die wir früher beobachteten. Die Diazoreaktion kann auf der Höhe der Erkrankung positiv werden. Der Bilirubinspiegel im Serum hält sich an der oberen Grenze der Norm. So ergeben die Laboratoriumsuntersuchungen einen Befund, der dem einer typhösen Erkrankung entspricht und mit dem beim Maltafieber beschriebenen übereinstimmt.

In Einklang mit den deutschen Erfahrungen steht die Beschreibung des Krankheitsbildes, die Kristensen über die dänischen Fälle gibt. Er bildet Temperaturkurven ab, deren Verlauf den unserigen gleicht, und betont das auffallende Freisein des Sensoriums und die geringe Störung des Kräftezustandes durch das langdauernde Fieber. Gleich uns findet er oft relative Pulsverlangsamung, ebenso fast konstant einen Milztumor, daneben aber auch allgemeine Drüsenschwellungen, aber niemals Roseolen. Öfters scheint die Krankheit mit einer katarrhalischen Angina zu beginnen, in einigen Fällen kam es im Verlauf der Erkrankung zum Auftreten eines vesiculösen Ausschlages in der Mundhöhle. Außer dem Vorkommen von Diarrhöen und Bronchitiden erwähnt er noch die Neigung, die bei einigen Patienten zu Nasen- und Darmblutungen besteht; einen durch eine schwere Purpura komplizierten Fall beschreibt Gaarde bei einem Schlächterlehrling, der sich beim Schlachten erkrankten Viehes infizierte. Kristensen erwähnt noch das Vorkommen von Schmerzen verschiedenster Lokalisation ohne deutlichen objektiven Befund, die er den Neuralgien und Arthralgien beim Maltafieber an die Seite stellt. Die Fälle, bei denen ein Blutbild ausgezählt wurde, zeigten in der Regel Leukopenie mit relativer Lymphocytose. Schwerere Organkomplikationen, die auf die Abortusinfektion zu beziehen wären, wurden in seinen Fällen nicht beobachtet.

Vergleicht man diese Krankheitsbilder mit den Schilderungen des Maltafiebers, bei dem es zu schwerster Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes mit starker Abmagerung und Entwicklung hochgradiger Anämie kommen kann, bei dem das Auftreten von Kreislaufstörungen und von starken subjektiven Beschwerden durch Gelenkschmerzen und auch durch Orchitis nichts Seltenes ist, so erscheint es berechtigt, wenn auch Kristensen sagt, daß die Bang-infektion sich klinisch wie ein gutartiges Maltafieber verhält. Ebenso berichtete Ross aus Südrhodesia, daß die Abortusinfektionen im allgemeinen leichter verlaufen als die Melitensisinfektionen.

Bei dem gutartigen Verlauf der Bang-Infektion liegen Sektionsbefunde von Menschen noch nicht vor. In Analogie mit den pathologischen Erfahrungen

bei Tiererkrankungen und beim Maltafieber dürfen wir aber nach dem klinischen Krankheitsbild annehmen, daß der Infektionsherd im Gebiet des Pfortaderkreislaufes zu suchen ist, und daß sich die spezifische Entzündung in Milz. Leber und in den mesenterialen Lymphdrüsen abspielt.

IV. Diagnose.

So leicht sich auch das typische Krankheitsbild bereits rein klinisch erkennen läßt, so muß es doch gesichert werden durch die bakteriologische Untersuchung. — Drei Wege stehen hierzu im wesentlichen zur Verfügung.

Voran, als zunächst allein beweisend, die Züchtung des Bact. abortus aus dem Körper. Dieser stellen sich jedoch gerade bei der Bang-Infektion besondere Schwierigkeiten entgegen, die in den biologischen Eigenschaften des Keims bedingt liegen. Es handelt sich darum, daß das Bact. abortus vor allem bei der ersten Züchtung aus dem Tierkörper besondere Ansprüche an den Sauerstoffgehalt der Umgebung stellt, die von denen wohl aller anderen Bakterien abweichen. Weder unter den üblichen aeroben noch unter rein anaeroben Bedingungen gelingt die Kultur; vielmehr ist es nötig, die O_2-Spannung im Kulturgefäß entweder auf fast 100% zu erhöhen oder sie unter die der atmosphärischen Luft herabzusetzen (Bang und Stribold). Außerdem befördert ein Zusatz von 5—10% Kohlensäure das Wachstum (Huddleson). Einzelne Stämme zeigen erhebliche Differenzen in ihren Ansprüchen; und auch unter günstigen Bedingungen findet das Wachstum nur langsam statt. In der Praxis haben sich im wesentlichen Methoden bewährt (Ascoli), die den Sauerstoffgehalt der Kulturen durch Zusatz steriler Organstücke oder durch Züchtung zusammen mit stark sauerstoffzehrenden Bakterien — Bact. coli, Bac. subtilis — herabsetzen. Diese Methoden kommen zunächst bei einer Isolierung aus hochgradig infiziertem Material in Frage, bei menschlichen Erkrankungen also etwa aus auftretenden Metastasen. Bei starker Mischinfektion gelingt die Züchtung nicht, so daß z. B. Stuhluntersuchungen aussichtslos erscheinen. Aber auch bakteriologische Urinuntersuchungen fielen in Kristensens wie in meinen Fällen negativ aus, während beim Maltafieber Züchtung aus dem Urin in einem hohen Prozentsatz gelingt.

Für die Züchtung aus dem Blut erscheint am zweckmäßigsten eine Vorkultur in flüssigen Nährböden — also Bouillon unter Zusatz von Traubenzucker, Serum oder sterilen Organstücken, evtl. auch von Galle, bei gleichzeitiger Regelung des Sauerstoff- und Kohlensäuregehalts des Kulturgefäßes. Von dieser Kultur aus werden nach mehreren Tagen Bebrütung Aussaaten auf feste Nährböden vorgenommen. Für die Plattenkulturen läßt sich das Prinzip der Symbiosezüchtung durchführen, wenn man eine Küstersche Anaerobenschale mit Bouillon beschickt und diese mit Bact. coli beimpft. Als Deckel wird dann eine mit dem zu untersuchenden Material beimpfte Blutagar- oder Drigalskiplatte verwendet und beide durch einen Plastilinring verbunden (vgl. Abb. 4).

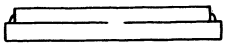


Abb. 4.

Aber auch bei Verwendung verschiedener Methoden gelingt die Züchtung nicht in dem Prozentsatz der Fälle wie beim Maltafieber. — Geeignet für die

Züchtung könnte noch die hochprozentige Peptonbouillon (Schottmüller, le Blanc, Schulten) erscheinen, die sich auch uns sowohl bei der Züchtung aerober wie anaerober Keime aus dem Blut gut bewährt hat. Bei zahlreichen derartigen Versuchen kam es jedoch nur einmal zu einem Wachstum von 2 Kolonien etwa $1^1/_2$ cm unter der Oberfläche, die mikroskopisch Abortusbakterien glichen, deren Fortzüchtung jedoch nicht gelang. — Als letzter Weg der Züchtung bleibt noch der Tierversuch: Intraperitoneal geimpfte Meerschweinchen zeigen bei Tötung nach 4—6 Wochen einen typischen Sektionsbefund (Smith und Fabian). Im wesentlichen findet sich eine Lymphdrüsen- und Milzschwellung und eine an Tuberkel erinnernde Knötchenbildung in der Leber. Aus den Meerschweinchenorganen gelingt die Kultur leicht.

Die Identifizierung eines fraglichen Erregers bereitet keine Schwierigkeiten. Die Oberflächenkulturen zeigen etwas erhabene, runde, feuchte, durchsichtige Kolonien, die langsam an Größe zunehmen und nach längerer Bebrütung ein gelbliches Pigment bilden können. Bouillon wird wenig getrübt, ihre Reaktion nach der alkalischen Seite verändert (in einem Versuch z. B. von p_H 7,2 auf 7,8). Aus Zuckerarten wird keine Säure gebildet, Blutfarbstoff wird nicht verändert, Indolbildung findet nicht statt. Morphologisch stellen sich die Abortusbakterien als sehr feine, kurze, unbewegliche Stäbchen dar, die oft kokkenförmig aussehen können mit meist unregelmäßiger Lagerung. Anilinfarbstoffe färben gut, die Gramfärbung wird nicht angenommen. In Präparaten aus älteren Kulturen findet sich öfters eine ungleichmäßige Färbbarkeit. — Entscheidend für die Identität der Stämme ist die serologische Untersuchung. Es gelingt leicht, beim Kaninchen durch mehrfache intravenöse Injektionen abgetöteter Kulturen ein hochwertiges Testserum herzustellen, das die fraglichen Stämme bis zur Titergrenze agglutiniert. Auf die zahlreichen Versuche, die Brucellagruppe serologisch aufzuteilen, soll hier ebensowenig wie auf die sonstigen Methoden der Differenzierung von Brucella abortus und Brucella melitensis eingegangen werden. Die mir zur Verfügung stehenden Stämme ließen sich durch Absättigungsversuche nicht unterscheiden. — Beweisend für die Natur des Erregers bleibt schließlich noch der Tierversuch, entweder wie oben beschrieben am Meerschweinchen, oder, wie Bang es an einem der Kristensenschen Stämme durchgeführt hat, an der trächtigen Kuh.

Die Schwierigkeiten, die sich nach dem Gesagten der Züchtung entgegenstellen, müssen uns versuchen lassen, die Diagnose der Bang-Infektion auf anderem, in der Praxis leichter durchführbarem Wege führen zu lassen. Am geeignetsten erweist sich hierzu die serologische Untersuchung, die sich in der Veterinärmedizin voll bewährt hat. Zwei Methoden kommen in Betracht: Die Agglutination im Widalschen Versuch und die Komplementbindung. Gegen die Verwertbarkeit der serologischen Untersuchungen für die Diagnose einer menschlichen Erkrankung sind Einwendungen bereits erhoben worden, ehe sichere Erkrankungen bekannt waren. Von dem Studium des Maltafiebers her war das gelegentliche Vorkommen von Normalagglutinationen in noch relativ hohen Serumverdünnungen bekannt (Konrich), gleichartiges Verhalten des Serums gegenüber Bact. abortus war anzunehmen. Zum anderen ist die Frage diskutiert worden, inwieweit insbesondere bei Säuglingen damit zu rechnen ist, daß eine direkte Resorption der in der Kuhmilch nachweisbaren Antikörper in nennenswertem Maße zustande kommt, inwieweit ferner die Möglichkeit besteht, daß allein die Anwesenheit der Bakterien im Darm es zu einer Antikörperbildung ohne gleichzeitige Infektion kommen läßt. Es erscheint heute nicht mehr nötig, auf diese noch gelegentlich geäußerten Einwände einzugehen, nachdem die Zuverlässigkeit der serologischen Methoden sich in der Praxis bereits erwiesen hat. — Auch bei den von uns beobachteten Erkrankungen hielt sich der Agglutinationstiter, den wir als beweisend ansahen,

stets auf einer Höhe von mindestens 1:2000, während wir in hunderten von Kontrollen, vor allem auch bei fieberhaften Erkrankungen, nur vereinzelt noch in einer Verdünnung von 1 : 50 eine feinflockige, eben noch zu erkennende Flockung fanden.

Bei der praktischen Durchführung der Agglutination ist zu beachten, daß die endgültige Ablesung erst nach längerer Zeit erfolgen soll als beispielsweise beim Typhus-Widal. Uns hat sich am geeignetsten eine zweistündige Bebrütung bei 37° mit nachfolgendem 18stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur erwiesen. Ferner soll die Agglutination in jedem Verdachtsfall sofort auch in höheren Verdünnungen ausgesetzt werden, um bestimmt aus einer etwaigen Hemmungszone herauszukommen. Die Agglutination wurde bei uns, wie folgende Tabelle zeigt, mit mindestens 3 verschiedenen Stämmen ausgeführt, und zwar einem Abortus-Rind, einem Abortus-Mensch und einem Melitensis.

Serum	1:30	50	100	200	300	500	1000	2000	3000	5000	10 000	20 000
Bang (Tier) . .	±	±	++	++	+++	+++	++	+	±	± ?	0	0
Bang (Mensch)	+	++	+++	+++	++	++	+	±	±	0	0	0
Melitense . . .	++	++	+++	+++	+++	++	+	±	0	0	0	0

In Instituten, die anläßlich der Wassermannreaktion über ein eingestelltes hämolytisches System verfügen, kann die Beweiskraft des Agglutinationsversuches weiter gesichert werde durch Anstellung einer Komplementablenkung. Als Antigen werden in Kochsalzlösung abgeschwemmte und auszentrifugierte Kulturabschwemmungen verwandt. Eine Hemmung der Hämolyse durch eine Serummenge von weniger als 0,1 darf als beweisend angesehen werden. — Weitere serologische Methoden wie die von Vigano für das Maltafieber angegebene Modifikation der Thermopräcipitinreaktion dürften entbehrlich sein.

Der Wert serologischer Untersuchungen zur Diagnose akuter Infektionskrankheiten wird dadurch eingeschränkt, daß die Antikörperbildung erst in einem relativ späten Krankheitsstadium auftritt und so ihr Ausfall in den ersten Krankheitswochen im Stich lassen kann. Im allgemeinen dürfte dies gerade bei der Bang-Infektion von geringerer Bedeutung sein, da die Kranken meist erst nach länger bestehendem Fieber den Arzt aufzusuchen pflegen, so daß damit gerechnet werden kann, daß der zur Antikörperbildung nötige Zeitraum bereits überschritten ist. Daß jedoch in einem Verdachtsfall ein etwa einmal negativ ausfallendes Agglutinationsresultat nicht von weiteren Untersuchungen abhalten darf, zeigt der von mir früher beschriebene Fall 4. Der Erkrankungstermin war bei ihm mit dem 21. XI. 1927 anzusetzen. Bei der Aufnahme am 7. XII. fiel die Bang-Agglutination noch negativ aus, wurde bei erneuter Untersuchung am 12. bis 1:200 positix gefunden, um am 14. bis zu 3000 und bis zu 10000 am 29. anzusteigen.

Als Latenzzeit der Antikörperbildung sind in diesem Fall etwa 3 Wochen anzunehmen, eine etwas auffallend lange Dauer im Gegensatz zum Maltafieber, bei dem der Beginn des Erscheinens von Agglutininen im Serum bereits mit dem 5.—7. Krankheitstag angegeben wird. — Der Serumtiter zeigte in unseren Fällen während der Dauer der Erkrankung keine auffallenden Schwankungen; ob aus seiner Höhe prognostische Schlüsse gezogen werden können, erscheint

zweifelhaft. Nach Abklingen der Infektion sind noch über Monate, in manchen Fällen auch Jahre hinaus Agglutinine im Serum nachweisbar.

Als dritte Gruppe spezifischer diagnostischer Methoden sind die allergische Reaktionen zu erwähnen. Burnet hat in die Diagnose des Maltafiebers eine Cutireaktion eingeführt, zu der ein Filtrat einer 15—20 tägigen Bouillonkultur unverdünnt verwendet wird. Da eine Toxinbildung der Abortusbakterien in der Kultur noch nicht erwiesen ist, habe ich, auch um etwa auftretende unspezifische Reaktionen zu vermeiden, die auf die in der bebrüteten Bouillon vorhandenen Eiweißabbauprodukte bezogen werden könnten, zur Anstellung derartiger Reaktionen eine Aufschwemmung durch Hitze abgetöteter Bakterien verwandt, ähnlich wie es Fermo für das Maltafieber angewandt hat.

Die bisher untersuchten Patienten zeigten auf diese intracutan injizierte Vaccine eine typische Lokalreaktion mit Rötung und Quaddelbildung, während bei gesunden Kontrollpersonen kein positives Resultat erzielt wurde. Das Studium dieser Reaktionen ist noch fortzusetzen, besonders in bezug auf ihre diagnostische Bedeutung. Ascoli weist z. B. darauf hin, daß beim Maltafieber durchaus nicht alle Stämme zur Intracutanreaktion geeignet sind.

V. Prognose.

Während die Mortalität beim Maltafieber mit um 2% schwankend angegeben wird, sind bisher noch keine Fälle von Bang-Infektion mit tödlichem Ausgang beschrieben, der auf die Krankheit selbst zu beziehen sei. Es zeigt sich auch hier wie im klinischen Verlauf der Erkrankung überhaupt, daß man die Abortusinfektion am besten mit einem leichten Febris undulans charakterisiert. — Ist also die Prognose quoad vitam als gut zu bezeichnen, so ist eine Voraussage über die Dauer der Erkrankung in keinem Fall zu treffen. Unsere Beobachtungen zeigten fast alle einen über Monate sich hinziehenden Verlauf. Dabei ist allerdings zunächst offen zu lassen, ob diese Beobachtung nicht durch die Eigenart des klinischen Materials mit bedingt ist, und ob sich nicht bei systematischer Beobachtung in der Praxis auch noch mehr leichtere, vielleicht auch ambulante Erkrankungen feststellen lassen. — Die Fieberhöhe gestattet keinen sicheren Rückschluß über die Schwere der Erkrankung. Kristensen glaubt, daß gerade die Fälle, die durch verhältnismäßig niedriges Fieber und einen nicht sehr hohen Agglutinationstiter den Eindruck einer geringen Reaktionsfähigkeit erwecken, sich durch längere Dauer bis über 1 Jahr auszeichnen. Auch nach fast fieberfreien Intervallen kann es zu erneuten Schüben kommen, oder es besteht noch lange Zeit Neigung zu leichten abendlichen Temperatursteigerungen.

Nachkrankheiten nach Bang-Infektion sind bisher noch nicht beschrieben worden. Folgender Fall mag aber auf die Möglichkeit hinweisen, daß die chronische Entzündung, die sich in Milz und Leber abspielt, vielleicht gelegentlich doch zu einer irreparablen Schädigung dieser Organe führt.

Der landwirtschaftliche Haushalter W. B., 48 Jahre alt, suchte im Januar 1928 die Klinik auf. Aus seiner Anamnese ist nur ein 1910 durchgemachter Gelenkrheumatismus zu erwähnen. In seinem Beruf hatte er besonders in der Nachkriegszeit, als die Tierseuchen gehäuft auftraten (Streptokokken-Mastitis, Kälberparatyphus, Ruhr, septische Pneumonie), sich um die erkrankten Tiere zu kümmern. 1923 wurde auch das ansteckende Verwerfen

auf das Gut, auf dem er arbeitete, eingeschleppt. Etwa 25% der tragenden Kühe verwarfen. — Er selbst hat immer viel rohe Milch getrunken, er erinnert sich nicht, nach dem Krieg einmal fieberhaft erkrankt gewesen zu sein.

Seit Sommer 1926 begann er sich schlechter zu fühlen. Er war matt und unlustig, der Appetit wurde immer schlechter, er nahm 20 kg an Gewicht ab. Im Sommer 1927 kamen hierzu Beschwerden im Oberbauch, häufiges Aufstoßen, außerdem trat eine leichte Gelbfärbung der Haut auf. Er befindet sich seitdem in ärztlicher Behandlung.

Befund: Kräftig gebauter Mann. Gewicht 83 kg. Temperatur normal. Leichter Haut- und Scleralikterus. Herz, Lungen, Nervensystem o. B. Abdomen: Etwas aufgetrieben mit geringem Druckschmerz im Oberbauch. Die Leber überragt den Rippenbogen um 4 Querfinger, ist derb mit glattem Rand. Milz ist fast handbreit unter dem Rippenbogen palpabel. Kein Ascites. Keine Venenzeichnung.

Urin: E 0, Z 0. Urobilin +, Urobilinogen vermehrt, Bilirubin 0, Diazo 0. Sediment o. B.

Blut: Hgb. 92%, 4,6 Mill. Erythr., 5 500 Leukocyten, im Ausstrich 5,5% Stabkernige, 69,5% Segmentkernige, 16,5% Lymphocyten, 2,5% Eosinophile, 5% Monocyten, 1% Mastzellen. — Blutsenkung 36, 64, 102 mm nach 1, 2, 24 Std. Wa.R. 0. Sa.G. 0. Bilirubin i. S. dir. Spur, indir. 1,68 mg%, Hämolyse bei 0,45%iger NaCl-Lösung.

Magen: Nüchtern leer, nach Probefrühstück normale Säurewerte. Röntgen: Schwache Peristaltik, sonst o. B. Duodenalsondierung: Klarer, dunkelbrauner Duodenalsaft, mikroskopisch o. B., steril.

Leberfunktionsproben: Nach 100 g Dextrose 2,4 g, nach 100 g Lävulose 0,7 g, nach 40 g Galactose 4,9 g ausgeschieden. 4 Stunden nach 100 g Öl mit 5 g Cholesterin zeigt das Serum nur eine Spur Opalescenz (Bürger und Habs). — Rumpel-Leede negativ. Adrenalinversuch: Leukocyten vorher 5200, nach 20 Min. 6800, nach 40 Min. 7000.

Interessant wurde dieser Fall einer hepato-lienalen Erkrankung dadurch, daß oft wiederholte Blutuntersuchungen konstant eine Agglutination von 1:200 gegen Bact. abortus zeigten, während sie gegen die Typhusgruppe stets negativ ausfielen.

Zweifellos läßt die Erkrankung eine Diskussion über die Ätiologie zu. Mit der gleichen Berechtigung wie der seuchenhafte Abort können auch die anderen Tierkrankheiten herangezogen werden, mit denen der Patient in Berührung kam. Aber die vorliegende, außerhalb der Fehlergrenze liegende Reaktion gegen Bact. abortus muß uns, wenn überhaupt wieder das ursächliche Moment entzündlicher Prozesse bei derartigen splenomegalen Erkrankungen jetzt verstärkt betont wird (Morawitz), darauf hinweisen, in Zukunft unsere Fälle von Bang-Infektion noch über Jahre zu beobachten auf etwaige Nachkrankheiten, und andererseits bei der Suche nach einer entzündlichen Noxe für eine hepatolienale Erkrankung auch die serologische Untersuchung mit einschließen lassen.

VI. Therapie.

Dem Krankheitsbild entsprechend bietet die allgemeine Pflege keine besonderen Schwierigkeiten; man wird sogar oft Mühe haben, die Patienten zu der nötigen Bettruhe zu bewegen. Ausgehend von der Annahme des Infektionssitzes im Darmgebiet wird man eine leichte, aber ausreichende Kost verordnen. Bietet so die Allgemeinbehandlung keine Schwierigkeiten, so ist es desto schwerer, wirksam gegen die Infektion selbst vorzugehen. Auch beim Maltafieber hat sich ja noch keine Therapie allgemein durchsetzen können.

Bei einem Teil der Fälle scheint wenigstens eine symptomatische Fieberbehandlung möglich. Wie die folgenden Kurven beweisen, sprachen diese Patienten prompt auf mittlere Dosen Salicyl an (Abb. 5, 6).

Bei anderen versagte das Mittel aber gänzlich; ebenso sahen wir niemals von Chinin eine überzeugende Wirkung. Wir pflegen die Salicylbehandlung mit kleinen, gehäuften Dosen Neosalvarsan zu kombinieren (Schittenhelm) und haben von der konsequenten Durchführung dieser Therapie einen günstigen Eindruck bekommen. Während der Patient der Abb. 6, der die Behandlung

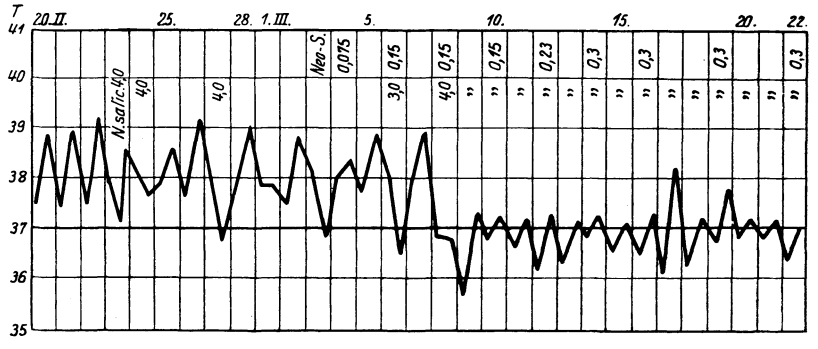


Abb. 5. Salicyl-Neosalvarsan-Therapie (Fall 1).

vorzeitig abbrach, später das oben (Abb. 3) wiedergegebene Rezidiv bekam, blieb der Patient der Abb. 6 ebenso wie der geschilderte Fall 6 später völlig fieberfrei.

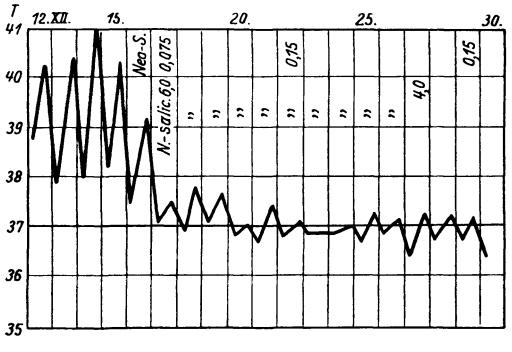


Abb. 6. Salicyl-Neosalvarsan-Therapie (Fall 4).

Aussichtsreich kann nach gelegentlichen Erfahrungen beim Maltafieber auch die Behandlung mit kolloidalen Metallen erscheinen.

So berichtet Ziemann über mehrere prompte Coupierungen durch Collargol, Mühlens über einen Erfolg mit Argochrom. Dagegen sagen Lustig und Vernoni: Chemische Medikamente von irgendwelcher nachweisbaren Wirksamkeit kennt man nicht. — Bei der Abortusinfektion berichten Roß und Martin[1] über Versuche mit Merkurochrom. In dem von Veilchenblau berichteten Fall gingen nach Injektionen von Silberpräparaten die Temperaturen von Werten über 40° auf 39° herunter. Aus Dänemark liegen Erfahrungen über Chemotherapie nicht vor.

[1] Roß und Martin: Zbl. Bakter. Ref. 89, Abt. 1, 68.

Wir verwandten das Präparat Solganal der Schering-Kahlbaum-A.-G. Folgende Kurve stammt von dem oben zitierten Fall 4 gelegentlich der zweiten Klinikaufnahme (Abb. 7).

Sie zeigt am Tag der Solganalinjektion einen deutlichen Fieberanstieg, der ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einherging und die am folgenden Tag einer deutlichen Temperatursenkung Platz macht. — Jedenfalls ermutigen unsere Erfahrungen zu weiterer systematischer Anwendung der Chemotherapeutica, wenn auch gerade der so wechselnde Verlauf der Bang-Infektion ein sicheres Urteil nicht immer wird fällen lassen.

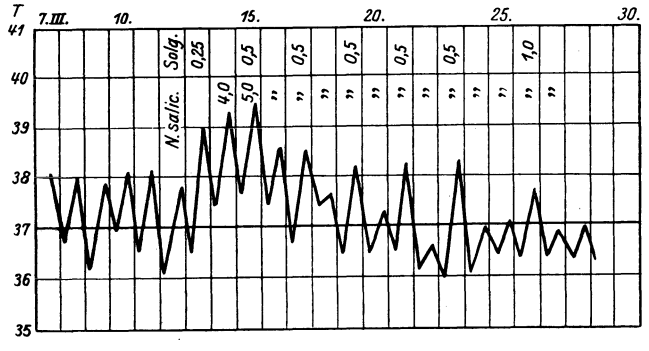


Abb. 7. Solganaltherapie (Fall 4).

Der zweite Weg der Behandlung einer Infektionskrankheit ist der der spezifisch-biologischen Therapie. Die Immunserumtherapie erscheint bei einer derart langdauernden Krankheit ohne toxische Symptome, wie es die Bang-Infektion darstellt, von vornherein wenig aussichtsreich. Auch die bis jetzt mitgeteilten Beobachtungen beim Maltafieber mit antibakteriellem Serum sind wenig ermutigend. Dagegen erfreut sich hier die Vaccinetherapie einer gewissen Beliebtheit, so daß es naheliegt, diese auf die Bang-Infektion zu übertragen. Auch in der Veterinärmedizin ist sie ja das Therapeuticum, wenn jetzt auch die Erfahrung sich durchsetzt, daß ihr größerer Wert als Schutzimpfung und nicht als Heilimpfung zukommt (Schnürer).

Beim Menschen berichtet Kreuter über einen guten Erfolg durch Mischvaccine von Bact. abortus und Bact. melitense. Im allgemeinen wird man sich im hochfieberhaften Stadium zur Vaccinetherapie nur schwer entschließen und sie für die ausgesprochen chronischen Fälle mit nur leichten Temperatursteigerungen vorbehalten.

VII. Prophylaxe.

Erscheint zunächst das Mißverhältnis zwischen der weiten Verbreitung des Bact. abortus in der Umwelt und der geringen Zahl der bis jetzt bekannten Erkrankungsfälle gegen eine wesentliche Bedeutung des Bakteriums für die menschliche Hygiene zu sprechen, so muß doch gerade das dauernde Anwachsen der Erkrankungsziffer zu denken geben. Eine Durchsicht der Krankengeschichten ungeklärter Infektionen, die in den letzten 5 Jahren in der Kieler medizinischen Klinik in Behandlung standen, deckte nur 3 Fälle auf, bei denen der Krankheitsverlauf jetzt nachträglich an eine Bang-Infektion denken lassen kann.

Im Jahr 1927 wurden 4 Fälle beobachtet, und 1928 sind wieder 4 Fälle bis jetzt in Behandlung gewesen. — So erscheint der Gedankengang möglich, daß das Bact. abortus auf dem Höhepunkt der Tierpathogenität auch eine Virulenzsteigerung gegenüber dem Menschen erfährt, so daß wir jetzt vielleicht am Beginn einer Erkrankungswelle stehen. — Gerade darum erscheint es wichtig, bereits jetzt einen Überblick über die tatsächliche Häufigkeit der Bang-Infektion beim Menschen zu bekommen.

Im Medizinaluntersuchungsamt (Leiter: Prof. L. Bitter) am Hygienischen Institut der Universität Kiel wird seit Januar 1928 bei allen zur Typhusdiagnose eingesandten Blutproben auch die Agglutination auf Bact. abortus und Bact. melitense mit durchgeführt. Es wurden hier im ersten Halbjahr sechszehnmal eindeutig positive Befunde erhoben, über die F. Weigmann berichten wird. Die Zahl der Fälle übertrifft die der gleichzeitigen Typhuserkrankungen in Schleswig-Holstein. — Es dürfte sich empfehlen, die regelmäßige Agglutination bei wegen Typhusverdacht eingesandten Blutproben auf Bact. Bang auf alle Untersuchungsämter auszudehnen, und falls hierbei eine größere Zahl von Infektionen aufgedeckt wird, die Meldepflicht auch für diese übertragbare Krankheit einzuführen, wie es in Dänemark bereits geschehen ist.

Für den einzelnen wird die direkte Infektionsmöglichkeit zu vermeiden sein durch die Vorsichtsmaßnahmen, die auch sonst beim Umgang mit erkranktem Vieh angebracht sind. Zur indirekten, enteralen Infektion gehört offenbar reichlicher Genuß infizierter Nahrungsmittel. Man wird also in stark verseuchten Gegenden dazu raten müssen, den Genuß roher Milch einzuschränken. Bereits das übliche Pasteurisieren genügt zur Abtötung des Bact. abortus (Pröscholdt).

Im übrigen wird aber die Vermeidung der menschlichen Erkrankungen davon abhängen, daß es gelingt, die Tierseuche wirksam zu bekämpfen, eine Aufgabe, die nicht nur im hygienischen, sondern auch im volkswirtschaftlichen Interesse dringend gelöst werden muß.

XI. Der Cholesterinhaushalt beim Menschen.

Von

Max Bürger-Kiel.

Mit 6 Abbildungen.

Inhalt.

Seite

A. Die Physiologie des Cholesterinhaushaltes 583
Literatur 583
I. Die Chemie des Cholesterins nebst Bemerkungen zur Chemie einiger physiologisch verwandter Stoffe (Oxycholesterin, Koprosterin, Ergosterin, Gallensäuren) . . 588
II. Die Cholesterinsynthese und Cholesterinbilanz im menschlichen und tierischen Organismus. Cholesterinabbau 599
III. Die Cholesterinresorption im menschlichen und tierischen Organismus 605
IV. Die Cholesterinausscheidung 615
V. Der Cholesteringehalt des Blutes und der Organe unter physiologischen Bedingungen 622
VI. Die physikalisch-chemische Bedeutung des Cholesterins im Zellhaushalt . . . 635
B. Die Pathologie des Cholesterinhaushaltes 638
Literatur 638
VII. Die Störungen des Cholesterinhaushaltes bei Leberkrankheiten 644
VIII. Die Störungen des Cholesterinhaushaltes bei Nierenkrankheiten 656
IX. Die Störungen des Cholesterinhaushaltes beim Diabetes mellitus 664
X. Die Hypercholesterinämie als Symptom 669
XI. Die Störungen der Cholesterinbilanz 673
XII. Cholesteringehalt pathologisch veränderter Organe 675
XIII. Die Schwankungen des Blutcholesterinspiegels in ihren Beziehungen zum Blutdruck 684
XIV. Die Schutzwirkungen des Cholesterins in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infektionskrankheiten 689
XV. Die Bedeutung des Cholesterinhaushaltes und seiner Störungen für die Augenheilkunde 694
XVI. Die pharmakologische Bedeutung des Cholesterins 697

A. Die Physiologie des Cholesterinhaushaltes.

Literatur.

1. d'Amato: Biochem. Zeitschr. Bd. 69, S. 217. 1915.
2. Adam: Pros. of the roy. soc. of London (A). Vol. 99, p. 336. 1921.
3. Albrecht und Weltmann: Wien. med. Wochenschr. 1915. Nr. 14.
4. Anitschkow: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 28. 1925.
5. Arndt: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 54, S. 391. 1927.
6. Authenrieth und Funk: Über colorimetrische Bestimmungsmethoden. Münch. med. Wochenschr. Bd. 23. 1913.
7. Bacmeister: Biochem. Zeitschr. Bd. 26. 1910.
8. — und Havers: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 8. 1914.
9. — und Henes: Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 12.
10. — Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 11. 1913.
11. Bang: Chemie und Biochemie der Lipoide. Wiesbaden: Bergmann 1911. S. 114.
12. Berthelot: Ann. de chim. et de physique. Tome 56, p. 51. 1856.
13. — Cpt. rend. Tome 128, p. 959. 1899.

14. Beumer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, S. 375. 1914.
15. — Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 33, S. 184. 1922.
16. — Ebenda. Bd. 35, H. 5/6, S. 298. 1923.
17. — Ebenda. Bd. 35, S. 328. 1923.
17a. — Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 6.
18. — und Bürger: Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 3.
19. — — Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 13, S. 1. 1913.
20. — und Lehmann: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 37, S. 274. 1923.
21. Bondzynski: Chem. Ber. Bd. 29, S. 276. 1896.
22. — und Humnicki: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 22, S. 397. 1896.
23. — Ebenda. Bd. 22, S. 400. 1896.
24. Brand: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 90, S. 491. 1902.
25. Burchard: Dissert. Rostock 1889.
26. Bürger: Beitrag zur Chemie der Tuberkelbacillen. Biochem. Zeitschr. Bd. 78, H. 3 u. 4. 1916.
27. — und Beumer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 71, S. 311. 1913.
28. — Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 3.
29. — und Müller: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 25, H. 5 u. 6.
30. — und Reinhart: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 16.
31. — und Schlomka: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 55, S. 287. 1927.
32. Campbell: Quart. journ. of med. Bd. 72. 1925.
33. Chalatow: Monographie über die anisotrope Verfettung. Jena: Fischer 1922.
34. Chauffard, Guy Laroche et Grigaut: Ann. de méd. Tome 8. 1920.
35. Chevreul: Recherches chimiques sur les corps gras. Paris 1823. S. 155, 159.
36. Cohn und Heimann: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 18, H. 2.
37. Conradi: Diss. Jena 1775.
38. Czapek: Biochemie der Pflanzen. 2. Aufl. Bd. 1, S. 814. 1913.
39. Dastre: Arch. de physiol. Tome 22, p. 714. 1890.
40. Dezani und Cataretti: Ber. ü. d. ges. Physiol. 1915.
41. Diels und Linn: Chemische Berichte. Bd. 41, S. 548. 1908.
42. — Referat auf der Tagung der südwestdeutschen Chemiedozenten. 2. 10. 1927.
43. — und Abderhalden: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 36, S. 3179. 1903; Bd. 37, S. 3092. 1904.
44. Diels und Mitarbeiter: Chem. Ber. Bd. 58, S. 1231. 1925.
45. — — Ebenda. Bd. 60, S. 140, 144. 1927.
46. — Liebigs Ann. d. Chem. Okt. 1927.
47. Dold und Rhein: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 20, S. 194.
48. Dorée: Biochem. journ. Tome 4, p. 72. 1909.
49. — and Gardner: Proc. of the roy. soc. of London. Ser. B. Vol. 80, p. 212, 227. 1908.
50. — — Proc. of the roy. soc. of London. Ser. B. Vol. 81, p. 109. 1909.
51. — — Proc. of the roy. soc. of London. Vol. 93, p. 1627 u. f. 1908.
52. — — Ebenda. Vol. 95.
53. — — Chem. Zentralbl. Bd. 2, S. 1277. 1908.
54. Doyon et Dufour: Arch. de physiol. Tome 8, p. 587. 1896.
55. Ellis und Gardner: Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 81. p. 129, 505. 1912.
56. — — Ebenda. Vol. 84, p. 461. 1912.
57. — — Ebenda. Vol. 85, p. 385. 1912.
58. — — Ebenda. Vol. 86, p. 13. 1913.
59. Fex: Biochem. Zeitschr. Bd. 104, S. 165. 1920.
60. Flint, A.: Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 44. 1862.
61. — Rech. exp. sur une nouvelle fonction du foie. Paris 1868.
62. Fraser und Gardner: Proc. of the roy. soc. of London. Vol. 82, p. 559. 1910.
63. — — Ebenda. Vol. 81, p. 230. 1909.
64. Frerichs: Zit. nach Hammarsten: Lehrbuch d. physiol. Chemie. 7. Aufl. 1910. S. 407.
65. Gardner and Lander: Proc. of the roy. soc. Vol. 81, p. 109. 1909.
66. — — Biochem. journ. Vol. 7, p. 576. 1913.
67. — und Landy: Malys Berichte über Tierchemie. Bd. 14.
68. Gérard: Über vegetabilische Cholesterine. Cpt. rend. Bd. 114, S. 1554. 1892.
69. — Über die Cholesterine der Kryptogamen. Journ. pharm. chim. Bd. 1, S. 610. 1895.
70. — Cpt. rend. Bd. 121, S. 723. 1895.
71. — Über die Cholesterine der niederen Pflanzen. Ibid. S. 126, 909.

72. Goodman: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 9, S. 91. 1907.
73. Gren, von: Dissert. Halle 1788. Handbuch der Chemie von Gmelin. Bd. 7. 1870.
74. Gremjatschkin: Arbeiten der therap. Hospital-Klinik der Universität Kasan. 1914.
75. Grigaut: La cycle de la cholesterinémie. Paris: Steinheil 1913.
76. Groß, Oskar: Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 217. 1923.
77. Grunke: Biochem. Zeitschr. Bd. 132, S. 543. 1922.
78. György: Klin. Wochenschr. Jg. 3, S. 483. 1924.
79. Hammarsten: Lehrbuch der physiol. Chemie. 7. Aufl. S. 408. 1910.
80. Harley and Barratt: Journ. of physiol. Vol. 29, p. 341. 1903.
81. Havers: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 8. 1914.
82. Hess: 17. the annal session of the Americ med. assoc. Atlantic City. Mai 1924.
83. — Zahlreiche Arbeiten im Journ. of biol. chem. ab 1924.
84. Hofmeister, Franz: Ergebn. d. Physiol. Bd. 16, S. 9.
85. Holms and Cameron: Journ. of the Americ. chem. soc. Vol. 44, p. 71. 1922.
86. — — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 261, H. 2. 1926.
87. Holst: Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 17.
88. Hoppe-Seyler: Medizinisch-chemische Untersuchungen. 1866.
89. Hotta: Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 128. 1923.
90. Hueck: Nebennieren. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 2588.
91. — Verhandl. d. dtsch. pathol. Gesellsch. zu Würzburg. 1925. S. 18. Übersichtsreferat.
92. — und Wacker: Biochem. Zeitschr. Bd. 100, S. 84. 1919.
93. Jaffe und Levinson: Americ. rev. tuberc. Vol. 11, p. 218. 1925.
94. Jankau: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 29, S. 237. 1892 (bei Nanyn).
95. Kaufmann und Lehmann: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 261. H. 2. 1926.
96. Kausch: Über den Gehalt der Leber und der Galle an Cholesterin. Diss. Straßburg 1891.
97. Kehrer: Physiologie der Schwangerschaft. Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. 6. 2. Teil. Urban u. Schwarzenberg 1925.
98. Kosumoto: Biochem. Zeitschr. Bd. 13, S. 354. 1908.
99. — Ebenda. Bd. 14, S. 407, 411, 416. 1908.
100. Küster, W.: Der Mensch und die Hefe. Biochemische Tagesfragen. Stuttgart 1923. Wiss. Verlag G. m. b. H.
101. — Chemie der Zelle und Gewebe. Bd. 13, S. 66. 1926.
102. — und K. Kimmich: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 172, S. 199. 1927.
103. Landau: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 12, Nr. 1. 1913.
104. Lawaczek: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 125, S. 210, 229, 248. 1923.
105. — und Embden: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 125. 1923.
106. Lehmann: Journ. of. biol. chem. Vol. 16, p. 495. 1913.
107. Leupold: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33. 1923.
108. — und Bogendörfer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922.
109. Liebermann: Chem. Berichte. Bd. 18. 1804.
110. Lifschütz: Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S. 373. 1913.
111. — Ebenda. Bd. 52, S. 206. 1913.
112. — Ebenda. Bd. 54, S. 212. 1913.
113. — Ebenda. Bd. 62, S. 219. 1914.
114. — Ebenda. Bd. 83, S. 18. 1917.
115. — Ebenda. Bd. 129, S. 115. 1922.
116. — Chem. Berichte. Bd. 41, S. 352. 1908.
117. — Dtsch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 27.
118. — Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 50, S. 436. 1907.
119. — Ebenda. Bd. 53, S. 140. 1907.
120. — Ebenda. Bd. 55, S. 1. 1908.
121. — Ebenda. Bd. 91, S. 309. 1914.
122. — Ebenda. Bd. 92, S. 383. 1914.
123. — Ebenda. Bd. 93, S. 209. 1914.
124. — Ebenda. Bd. 96, S. 342. 1916.
125. — Ebenda. Bd. 101, S. 89. 1916
126. — Ebenda. Bd. 106, S. 284. 1919.
127. — Ebenda. Bd. 117, S. 212. 1921.
128. Lindemann: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 74, S. 819. 1913.

129. Luden: Journ. of biol. chem. Vol. 27. 1916.
130. Mancke: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 162, S. 238. 1927.
131. Marino: Ber. über d. ges. Physiol. Bd. 19, S. 520.
132. Martiri: Riv. crit. di clin. med. n. Vol. 12, p. 14. 1912.
133. Mauthner und Suida: Monatsh. f. Chem. Bd. 15. 1894.
134. Mjassnikoff: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 103. H. 5/6.
135. Morgenroth und Reicher: Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 44, S. 1200. 1907.
136. Müller: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 29, S. 129. 1900.
137. Neumann und Hermann: Biologische Studien über die weibliche Keimdrüse. Wien. klin. Wochenschr. 1911.
138. Niemes und Wacker: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 93. 1922.
139. Nietzner, Kgr.: Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 36, S. 242.
140. Obermüller: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 15.
141. Pickard und Yates: Journ. of the chem. Soc. of London. Bd. 93, S. 1678. 1908.
142. Pribram: Biochem. Zeitschr. Bd. 1, S. 413. 1906.
143. Raimond: Ber. über d. ges. Physiol. Bd. 27, S. 342.
144. Reicher: Verhandl. d. 28. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911.
145. Richter-Quittner: Wien. Arch. f. inn. Med. 1920. S. 425.
146. Röhmann: Biochem. Zeitschr. Bd. 77, S. 328. 1916.
147. Rosenheim: Zit. nach Hepp und György. Avitaminosen. Berlin: Julius Springer 1927.
148. Rosenthal und Falkenhausen: Klin. Wochenschr. Jg. 2, S. 1488. 1923.
149. — und Patrzek: Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 34, S. 793. 1919.
150. Rothschild: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 60. 1915.
151. Rouzaud et Cabanis: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1. III. u. 19. IV. 1913.
152. Salkowski: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 6. S. 207.
153. Salomon: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 41, S. 257. 1927.
154. Schulze: Über die Zusammensetzung des Wollfettes. Journ. f. prakt. Chem. Bd. 7, S. 163.
155. — Chem. Ber. Bd. 6. S. 251.
156. Sisto: Ber. ü. d. ges. Physiol. 1916.
157. Slemons and Stander: Dep. of gynecol. a. obstetr., Yale univ. school of med. New Haven. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 34, Nr. 383, p. 7—10. 1923.
158. Ssokoloff: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 245, S. 203. 1923.
159. Steenbock and Black: Journ. of biol. chem. Vol. 61, p. 405. 1924.
160. — und Mitarbeiter: Journ. of biol. chem. Vol. 65, Nr. 3. p. 579, 1925.
161. Sperry: Journ. of biol. chem. Vol. 68, p. 357. 1926.
162. — Ebenda. Vol. 71, p. 351. 1927.
163. — and Bloor: Journ. of biol. chem. Vol. 60, p. 261. 1924.
164. Tanret: Journ. de pharmacie et de chim. Tome 19, p. 225. 1889. Cpt. rend. Tome 108, p. 98. 1889.
165. Thannhauser: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141. 1923.
166. Thaysen: Biochem. Zeitschr. 2. Bd. 62, S. 89. 1914.
167. Thomas, R.: Dissert. Straßburg 1890.
168. Unna und Golodetz: Biochem. Zeitschr. Bd. 20, S. 469. 1909; Bd. 25, S. 425. 1910.
169. Wacker: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, S. 383. 1912.
170. — und Beck: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 27. 1921.
171. — und Hueck: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 74, S. 416. 1913.
172. Weitere Zahlen bringen dieselben Autoren in Biochem. Zeitschr. Bd. 100, S. 84. 1919 (Hammel, Ochse, Schwein, Hund und Katze).
173. — — und Köhler: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 71, S. 390. 1913.
174. Weidmann, F. D. and F. W. Sundermann: Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 12, p. 679. 1925.
175. — Ebenda. Vol. 12, p. 840. 1925.
176. Weigmann, F.: Untersuchungen über den antirachitischen Faktor. Habil.-Schrift. Kiel 1927.
177. Weltmann und Biach: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 14. 1913.
178. Widal, Weil, Laudat: Société de Biol. Tome 26, p. 882. 1913.
179. Wieland: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 108, S. 311. 1920.
180. — Ebenda. Bd. 134, S. 140, 149. 1924.
181. — Ebenda. Bd. 161, S. 80. 1926.
182. — und Adickes: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 120, S. 232. 1922.

183. Wieland und Fukelman: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 130, S. 144. 1923.
184. — Honold, Pascual-Vila: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 130, S. 326. 1923.
185. — Schlichting: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 123, S. 213. 1922.
186. — Ebenda. Bd. 119, S. 91. 1922.
187. — und Sorge: Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 98, S. 63. 1916.
188. — und Weyland: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 110, S. 125. 1920.
189. — — Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 110, S. 138. 1920.
190. Windaus: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 39, S. 2010. 1906.
190a. — Ebenda. Bd. 36, S. 3752. 1903.
191. — Ebenda. Bd. 42, S. 244. 1909.
192. — Ebenda. Bd. 49, S. 1734. 1916.
193. — Über die experimentelle Rattenrachitis und ihre Beziehungen zum Ergosterin. Nachr. v. d. Kgl. Ges. d. Wiss., Göttingen, Math.-physik. Klasse. 1927.
194. — Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 65, S. 111. 1910.
195. — und Großkopf: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 124, S. 8. 1922.
196. — und Lüders: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 109, S. 183. 1920.
197. — — Ebenda. Bd. 115, S. 258. 1921.
198. — und Neukirchen: Chem. Ber. Bd. 52. S. 1915. 1919.
199. — und Nibrig: Chem. Ber. Bd. 48, S. 851, 857 und 862. 1915.
200. — und Pohl: Nachr. v. d. Kgl. Ges. d. Wiss., Göttingen, Math.-physik. Klasse. 1926.
201. Wieland und Weil: Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 80, S. 296. 1912.
202. — Ebenda. Bd. 161, S. 80. 1926.

Die vorliegende zusammenfassende Darstellung über die Physiologie des Cholesterinhaushaltes beim Menschen beschränkt sich auf die Wiedergabe der gesicherten Tatsachen. Der Sterinhaushalt der Tiere findet nur so weit Berücksichtigung, als er für das Verständnis der Physiologie des Cholesterinhaushaltes beim Menschen von Bedeutung ist. Eine vollständige Wiedergabe sämtlicher Arbeiten über den Cholesterinhaushalt der Tiere ist schon aus dem Grunde unterblieben, weil die Resultate zum Teil mit sehr ungleichwertigen Methoden gewonnen wurden und manche Arbeiten durch die methodischen Unzulänglichkeiten die Tatsachen eher zu verschleiern als zu klären geeignet sind. Das gilt u. a. für alle colorimetrischen Methoden der quantitativen Cholesterinbestimmung und für das Bangsche Verfahren.

Die Pathologie des Cholesterinhaushaltes wird gesondert zur Darstellung kommen.

Eine monographische Darstellung des Cholesterinhaushaltes und seiner Störungen bedarf insofern einer Rechtfertigung, als nach allem, was wir wissen und täglich hinzulernen, der Cholesterinhaushalt mit dem Schicksal der gesamten Lipoide des menschlichen und tierischen Organismus innig verknüpft ist. Man kann heute schon mit Bestimmtheit sagen, daß eine wesentliche Änderung des Bestandes resp. der Verteilungsverhältnisse des Cholesterins und seiner Ester in Blut und Organen des menschlichen und tierischen Organismus nicht ohne eine entsprechende Änderung in der Verteilung der übrigen Lipoide abläuft. Die Schwierigkeit, in diese komplizierten Verhältnisse einzudringen, liegt vor allem in der Unzulänglichkeit der Methodik. Die besondere Dignität, die wir gegenwärtig dem Cholesterin unter allen Lipoiden einräumen, ließ sich sachlich so lange schwer begründen, bis in der jüngsten Zeit Beziehungen zwischen den Sterinen und den Vitaminen aufgedeckt wurden. Wir danken es vor allem den methodischen Arbeiten von Windaus, daß wir uns über die quantitativen Verhältnisse des Cholesterins und seiner Ester in

Blut und Organen des Menschen in befriedigender Weise unterrichten konnten. Es fehlen uns dagegen noch exakte quantitative Bestimmungsmethoden der Lipoide, die einen Vergleich mit der Digitoninmethode von Windaus aushalten und uns gestatten, den Wechselbeziehungen zwischen den Sterinen, speziell dem Cholesterin einerseits und den Lipoiden andererseits, näher nachzugehen.

Mit voller Absicht habe ich für diese Darstellung die Überschrift „Cholesterinhaushalt" und nicht Cholesterinstoffwechsel gewählt, denn über das intermediäre Schicksal des Cholesterins, über die Fragen seines Abbaus und Aufbaus, über die schon lange vermuteten physiologischen Beziehungen zu den Gallensäuren sind wir bisher so gut wie gar nicht unterrichtet. Trotzdem ist schon so viel Material über das Cholesterin und seine Ester, über seine Schicksale unter physiologischen und pathologischen Bedingungen, wenigstens in quantitativer Beziehung zutage gefördert, daß es sich wohl verlohnt, es in geordneter Weise in diesen Ergebnissen zur Darstellung zu bringen. Vielleicht wird eine nahe Zukunft uns lehren, daß dem Cholesterin unter den Lipoiden die Rolle eines Leitfossils zukommt, welches in enger Schicksalsgemeinschaft mit den übrigen Lipoiden stehend uns den Wandel der Lipoide unter physiologischen und pathologischen Bedingungen vor Augen zu führen geeignet ist.

Ganz neue Wege der Betrachtung schienen sich zu eröffnen, seitdem wir zu wissen glaubten, daß das Cholesterin und seine unter der Einwirkung der strahlenden Materie entstandenen Umwandlungsprodukte in die geheimnisvolle Welt der Vitamine eingreifen, woraus sich ernährungsbiologische Konsequenzen von noch ungeahnter Tragweite ableiten. Es hat sich bald herausgestellt, daß es sich dabei nicht um das Cholesterin selbst, sondern um seine nächsten Verwandten, die pflanzlichen Sterine, speziell das Ergosterin handelt. Diese pflanzlichen Sterine stehen in enger physiologischer Beziehung mit dem Cholesterin und sind ihm auch nach ihrer Konstitution außerordentlich ähnlich.

I. Chemie des Cholesterins.

Bis vor etwa einem Dezennium galt Pflügers Satz „nur das Eiweiß ist lebendig" in der Physiologie ohne jede Einschränkung. Die Arbeiten des letzten Jahrzehnts haben es immer mehr wahrscheinlich gemacht, daß neben den Eiweißkörpern die Lipoide für diejenigen primitivsten Strukturen, denen wir Lebenseigenschaften zuschreiben, unentbehrlich sind. Ob man nun die Vorstellung einer Lipoidmembran, die jedes lebende Gebilde umschließt, hinnimmt oder nicht, so viel scheint sicher, daß Nahrungsaufnahme, Sekretion und Exkretion von den lipoiden Anteilen der Zelle wesentlich mitbeherrscht werden. Der Eintritt der Salze, Säuren, Alkalien, des Wassers in die Zellen hinein wird durch die besonders an den Oberflächen der Zellen angereicherten Lipoide regiert, die Erregbarkeit der Zellen, ihr elektrisches Verhalten steht mit der lipoiden Struktur in engem Zusammenhang. Man weiß oder glaubt zu wissen, daß die Narkotica, Antipyretica, Antiseptica und Toxine an diesen Lipoiden angreifen und sie vielfach als Eintrittspforte in das Zellinnere benutzen.

Unter den Lipoiden werden vier Gruppen unterschieden, die Phosphatide, Sulfatide, Cerebroside und Sterine. Die Sterine sind eine Gruppe von sauerstoffhaltigen Verbindungen alkoholischen Charakters, deren Einzelglieder sowohl im Tier- wie im Pflanzenreich weit verbreitet sind. In dieser Gruppe darf auch heute noch das Cholesterin als einer der best untersuchten Vertreter gelten. Das

Cholesterin wurde bereits 1815 von Chevreul (35) als besonderes chemisches Individuum durch seine Unverseifbarkeit von den Fetten unterschieden. Schon vorher wurde es wegen seiner Ähnlichkeit mit den Fetten und wegen seines Vorkommens in Gallensteinen „Gallensteinfett" genannt (Conradi und v. Gren). Sein Vorkommen in der Galle (*χολή* und *στερεος*) und seine feste Konsistenz brachten ihm den Namen „feste Galle" (Cholesterin). Bald erkannte man, daß das Vorkommen des Cholesterins nicht auf die Galle beschränkt ist. Heute wissen wir, daß fast alle Zellen des tierischen Organismus Cholesterin enthalten. In den Pflanzen kommt ein dem Cholesterin sehr nahe stehender Stoff, das Phytosterin weitverbreitet vor.

Physikalische Eigenschaften des Cholesterins.

Das Cholesterin krystallisiert aus Chloroform oder wasserfreiem Äther in feinen, seidenglänzenden Nadeln, aus wäßrigem Alkohol dagegen in großen rhombischen perlmutterglänzenden Tafeln, die ein Mol. Wasser enthalten, sich fettig anfühlen und große Ähnlichkeit mit Stearinsäure haben. Die gesättigte Lösung in siedendem Eisessig erstarrt zu einer Krystallmasse, die eine nur in Eisessig haltbare Essigsäureverbindung darstellt, aber unter Alkohol in Tafeln des wasserhaltigen Cholesterins übergeht. In Wasser ist es fast unlöslich, auch bei Anwesenheit von Säuren oder Alkalien. Es löst sich leicht in Pyridin, Chloroform, Äther, heißem Alkohol und Benzol sowie Schwefelkohlenstoff. In kaltem Alkohol löst es sich schwer. Es schmilzt wasserfrei bei 147,5° (korr. 148,5°). Das spezifische Gewicht beträgt 1,046. Die molekulare Verbrennungswärme 3836,4 Calorien. Das Cholesterin ist optisch aktiv und dreht den polarisierten Lichtstrahl nach links; $(\alpha)_D$ in ätherischer Lösung beträgt $= 31{,}12°$.

Das Cholesterin ist gegen hydrolytische Mittel sehr beständig. Durch kochende alkoholische Kalilauge wird es nicht angegriffen. Am Licht erleidet es eine langsame Zersetzung, welche am Sinken des Schmelzpunktes erkannt wird. Nach Schulze (154 und 155) und Winterstein tritt die Zersetzung infolge einer Oxydation durch Luftsauerstoff ein [s. auch Berthelot (12)].

Farbreaktionen des Cholesterins.

1. Salkowskis (152) Reaktion: Löst man Cholesterin in Chloroform, fügt man das gleiche Volumen konzentrierte Schwefelsäure hinzu und schüttelt durch, so färbt sich die Chloroformlösung blutrot, dann kirschrot und purpurfarbig. Sind nur Spuren von Cholesterin vorhanden, so entsteht eine citronengelbe Färbung. Gießt man die Chloroformlösung in eine Schale, so färbt sie sich bald blau, grün und endlich gelb. Die Schwefelsäure unter dem Chloroform fluoresciert grün. Verdünnt man sie mit Eisessig, so erscheint die Lösung rosa bis purpurrot mit grüner Fluorescenz.

2. Reaktion von Liebermann (109) und Burchard: Versetzt man die Chloroformlösung mit wenigen Tropfen Essigsäureanhydrid, dann tropfenweise mit konzentrierter Schwefelsäure, so tritt zunächst rosenrote, dann blaue Färbung ein, die später in Grün übergeht.

3. Obermüllersche (140) Reaktion: Reines trockenes Cholesterin in einem trockenen Probierröhrchen mit 2—3 Tropfen Propionsäureanhydrid über kleiner Flamme geschmolzen, liefert eine Masse, die beim Abkühlen zuerst violett, dann blau, grün, orange, carminrot und zuletzt kupferrot erscheint. Am besten

ist es, die Masse an einem Glasstab bis zum neuen Schmelzen zu erhitzen und dann den Glasstab während des Abkühlens vor einem dunklen Hintergrunde zu betrachten.

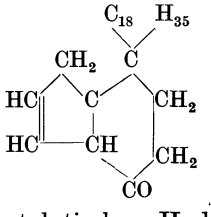
4. Lifschützsche Reaktion: Fügt man zur Lösung von einigen Milligrammen Cholesterin in 2—3 ccm Eisessig einige Körnchen Dibenzoylperoxyd, kocht 1—2mal auf und läßt nun in die abgekühlte Lösung 4 Tropfen konz. Schwefelsäure fallen, so färbt sich das durchgeschüttelte Gemisch entweder sofort grün oder erst nach vorherigem Auftreten von Rot- und Violettfärbung.

Konstitution des Cholesterins.

Das Cholesterinmolekül enthält 27 Kohlenstoffatome, 1 Sauerstoffatom und wahrscheinlich 46 Wasserstoffatome. Danach kommt ihm die empirische Formel $C_{27}H_{46}O$ zu. Bei einem so hoch molekularen Körper wie dem Cholesterin ist die Entscheidung über die Zahl der Wasserstoffatome infolge seiner schweren Verbrennbarkeit infolge der Bildung leicht flüchtiger schwer verbrennlicher Kohlenwasserstoffe nicht einfach gewesen. Bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts ist aus dem Cholesterin zwar eine größere Anzahl von Verbindungen dargestellt worden, doch ist man über die Aufstellung der empirischen Formel nicht weit hinausgekommen. Man wußte im wesentlichen nur, daß es eine doppelte Bindung enthält und daß es ein Alkoholhydroxyl besitzt. Die Überlegung, daß die Bruttoformel $C_{27}H_{46}O$ bei nur einer doppelten Bindung 10 Wasserstoffatome weniger enthält als dem entsprechenden gesättigten Alkohol der Fettreihe $C_{27}H_{56}O$ zukäme, drängt zu der Annahme, daß im Cholesterinmolekül Ringbildungen vorhanden sein müssen. Da aber nur eine Doppelbindung vorhanden ist, so muß der Mindergehalt von 8 Wasserstoffatomen durch Ringbildung im Innern des Moleküls ausgeglichen werden. Ein aromatischer Kern ist im Cholesterin niemals nachgewiesen worden.

Die Aufklärung des Strukturbildes des Cholesterins verdanken wir vor allem den Arbeiten von Windaus (199) und Diels (41 und 44). Der dem Cholesterin entsprechende gesättigte Kohlenwasserstoff hat die Zusammensetzung $C_{27}H_{48}$. Diesem gesättigten Stammkohlenwasserstoff des Cholesterins haben Mauthner und Suida (133) den handlichen Namen Cholestan gegeben.

Schon die ersten chemischen Arbeiten über die Konstitution des Cholesterins, fragen nach der Funktion des Sauerstoffatoms in der Formel $C_{27}H_{46}O$. Bereits im Jahre 1856 konnte Berthelot (12) aus dem Cholesterin durch Erhitzen mit organischen Säuren Ester gewinnen, wodurch bewiesen wurde, daß Cholesterin ein Alkohol ist. Beim Eintragen von feinem Kupferoxyd in geschmolzenes auf 280—300° erhitztes Cholesterin gelang es Diels und Abderhalden (43), das Cholesterin zu dem entsprechenden Keton zu oxydieren, dem Cholestenon $C_{27}H_{44}O$ vom Schmelzpunkt 78° C

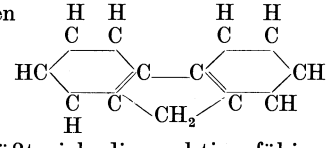


Nach Ausarbeitung der katalytischen Hydrierungsmethoden konnte man an Cholesterin ein Molekül Wasserstoff addieren, wobei das Dihydrocholesterin

oder β-Cholestanol entsteht, ein gesättigter sekundärer Alkohol von der Formel $C_{27}H_{48}O$, der sich leicht in den obenerwähnten gesättigten Stammkohlenwasserstoff, das Cholestan, $C_{27}H_{48}$ umwandelt

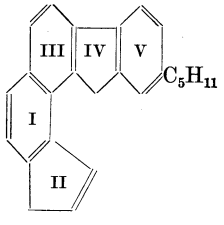
Diels (42) und seinen Mitarbeitern gelang es neuerdings, mit Selen das Cholesterin und das Cholesterylchlorid bei relativ niedrigen Temperaturen zu dehydrieren. Sie gelangten auf diese Weise zu aromatischen Kohlenwasserstoffen, welche sich zu Dinitroverbindungen nitrieren und zu gefärbten Ketonen oxydieren lassen. Das Hauptprodukt dieses Dehydrierungsverfahrens ist ein ausgezeichnet krystallisierender aromatischer Kohlenwasserstoff von der Formel $C_{18}H_{16}$ (Schmelzpunkt 127—128°). Das zweite Produkt ist ein wesentlich schwerer löslicher und höher schmelzender gut krystallisierender aromatischer Kohlenwasserstoff von der Formel $C_{25}H_{24}$. Dieser Kohlenwasserstoff läßt sich mit Chromsäure glatt zu einem Keton $C_{65}H_{22}O$ oxydieren, aus dem man durch Reduktion den Alkohol $C_{25}H_{23}OH$ erhält. Durch dieses neue Dehydrierungsverfahren mit Selen hat Diels in der Aufklärung der Konstitution des Cholesterins einen großen Schritt vorwärts getan. Er weist nämlich darauf hin, daß die Bildung gefärbter Ketone aus den von ihm gewonnenen aromatischen Kohlenwasserstoffen auf die Anwesenheit eines Fünfringes hindeutet, ähnlich wie bei den Fluorenen, die bei der Oxydation gleichfalls glatt in die entsprechenden Ketone übergehen. Das Fluoren ist ein Diphenylmethan, in welchem die Benzolkerne unter Bildung eines Fünfringes untereinander verbunden sind:

Fluoren



An diesem Fluoren läßt sich die reaktionsfähige CH_2-Gruppe unschwer zu $>CO$ oxydieren.

Aus gleich zu erörternden Gründen lehnt Diels die Annahme ab, daß der in seinen aromatischen Kohlenwasserstoffen gefundene Fünfring (IV) mit dem seit längerer Zeit im Cholesterin vermuteten (II) identisch ist. Der Kohlenwasserstoff $C_{25}H_{24}$ enthält weit weniger Wasserstoff als er enthalten müßte, wenn nur eine Dehydrierung der Ringsysteme unter Erhaltung der Seitenketten stattgefunden hätte. Es wird daher noch ein fünfter Ring in seinem Molekül angenommen. Diels gibt seinem Kohlenwasserstoff $C_{25}H_{24}$ folgende Formulierung:



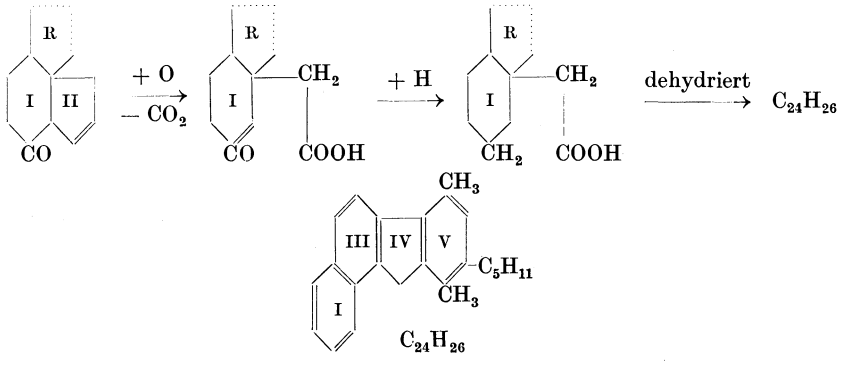
$C_{25}H_{24}$

In diesem Molekül sind also drei Sechsringe und zwei Fünfringe enthalten. Das Cholesterin enthält aber nur vier Ringe.

Die Ringsysteme im Cholesterin.

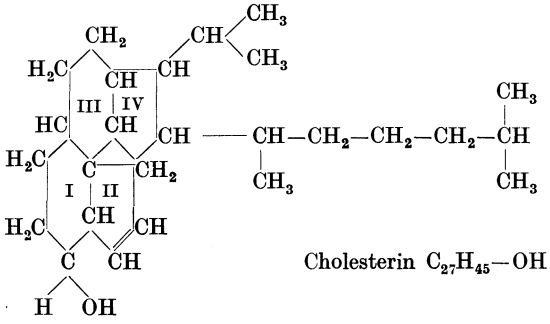
Diels und seine Mitarbeiter (42 und 45) haben durch Oxydation von Cholestanon die von A. Windaus (190) gewonnene Keto-mono-carbonsäure $C_{26}H_{44}O_2$

unter Zerstörung des Fünfringes II zur einbasischen Säure $C_{26}H_{46}O_2$ reduziert und diese mit Selen zu einem Kohlenwasserstoff $C_{24}H_{26}$ (spez. Gew. 171°) dehydriert. Dieser Körper hat mit dem Kohlenwasserstoff $C_{25}H_{24}$ große Ähnlichkeit und läßt sich durch Chromsäure zu dem Keton $C_{24}H_{24}O$ oxydieren. Dem Kohlenwasserstoff gibt Diels (42) folgende Formulierung:



Ihm fehlt also der Fünfring II. Wegen der glatten Ketonbildung wird aber die Annahme eines zweiten Fünfringes IV wahrscheinlich. So drängen diese Studien an den Dehydrierungsprodukten des Cholesterins zu der gleichen Annahme, zu welcher auch Wieland (187, 188, 201 und 202) und seine Mitarbeiter bei ihren Arbeiten über die Gallensäuren gekommen waren. Die Untersuchungen an der Cholansäure, einem Derivat der Gallensäuren, die denselben tetracyclischen Kern wie das Cholesterin enthalten, zeigen nämlich, daß Ring IV nicht, wie man früher meinte, ein Sechsring, sondern ein Fünfring ist.

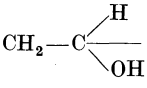
Auf Grund der bisher erarbeiteten Tatsachen und seiner neuesten Beobachtungen bei der Selen-Dehydrierung des Cholesterins gibt Diels (42) dem Cholesterin folgende Formel:



Über die einzelnen Schritte, welche zur Aufstellung dieser Konstitutionsformel geführt haben, seien hier folgende Bemerkungen gemacht:

Das gesättigte Paraffin mit 27 Kohlenstoffatomen $C_{27}H_{56}$ enthält, wie bemerkt, 8 Wasserstoffatome mehr als das Cholestan $C_{27}H_{48}$. Das Fehlen von 8 Wasserstoffatomen wird zurückgeführt auf die Bildung von mindestens 4 hydrierten Ringen im Cholestan, und zwar aus zwei Sechsringen (I und III) und zwei Fünfringen (II und IV). Der Nachweis des ersten Ringes (I) gelang Diels und Abderhalden (43) durch Oxydation des Cholesterins mit unterbromigsaurem Kalium, wodurch eine Dicarbonsäure $C_{27}H_{44}O_4$ gebildet wird, die in ihrem Molekül noch die volle Anzahl C-Atome des Cholesterins aufweist, ohne daß das Molekül

in kleinere Bruchstücke zerfällt. Dieser Vorgang ist offenbar nur möglich, wenn eine Gruppe

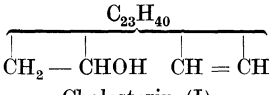


in cyclischer Bindung vorhanden ist. Der Vorgang wird durch folgende Formeln symbolisiert:

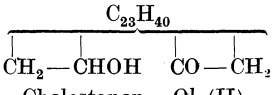


Diese cyclische Bindung der Alkoholgruppe ist auch an anderen Cholesterinderivaten durch deren Aufspaltung nachgewiesen worden. So gelangt man z. B. von dem Dihydrocholesterin $C_{27}H_{48}O$ über das entsprechende gesättigte Keton, das β-Cholestanon $C_{27}H_{46}O$ zu der Dicarbonsäure $C_{27}H_{46}O_4$.

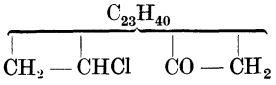
In einem zweiten Ringe steht die ungesättigte Gruppe des Cholesterins, deren Doppelbindung Windaus (190a) zu einer zweiten Dicarbonsäure oxydativ aufzuspalten vermochte. Der Aufspaltung vorausgeschickt wird eine Nitrierung des Cholesterins, wobei gleichzeitig die Hydroxylgruppe durch die Salpetersäure verestert wird. Man gelangt so vom Cholesterin durch Behandlung mit rauchender Salpetersäure zum Nitrocholesterylnitrat: $C_{27}H_{44}(NO_2)(ONO_2)$. Windaus vermutet, daß bei dieser Reaktion ein an einem ungesättigten Kohlenstoffatom haftendes Wasserstoffatom durch die Nitrogruppe ersetzt wird. Durch Reduktion mit Zinkstaub und Essigsäure gelangt man unter gleichzeitiger Verseifung des Salpetersäureesters vom Nitrocholesterylnitrat zu einem Ketoalkohol, dem Cholestanon-ol (II), welcher an Stelle des (CH : C)-Restes die Gruppierung (—CO—CH) enthält. Die Hydroxylgruppe läßt sich nun mittels Phosphorpentachlorid durch Chlor ersetzen und das so gebildete Chlorcholestanon $C_{26}H_{45}(CO)Cl$ (III) mit Salpetersäure zu einer Chlordicarbonsäure $C_{27}H_{45}ClO_4$ (IV) oxydieren. Dieser Vorgang läßt sich durch folgende Formeln symbolisieren:



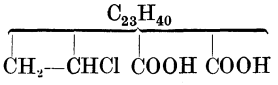
Cholesterin (I)



Cholestanon—Ol (II)

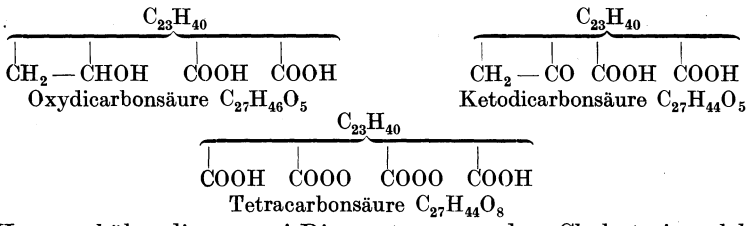


Chlorcholestanon $C_{26}H_{45}(CO)Cl$



Chlordicarbonsäure $C_{27}H_{45}ClO_4$

Durch die Entstehung dieser Dicarbonsäure wird bewiesen, daß die CO-Gruppe im Chlorcholestanon in einem hydrierten Ringe (II) einer Methylengruppe benachbart steht. Weiter wird daraus gefolgert, daß auch die Doppelbindung, aus welcher die Ketogruppe hervorgegangen ist, einer ringförmigen Bindung angehört, welcher von dem Ring I, der die Hydroxylgruppe trägt, verschieden ist. Das läßt sich auf folgende Weise zeigen. Wenn man in die Chlordicarbonsäure $C_{27}H_{45}ClO_4$ an Stelle des Chlors das ursprünglich vorhandene Hydroxyl wieder einführt, gelangt man zu einer Oxysäure $C_{27}H_{46}O_5$, die sich mit Chromsäure zu einer Ketosäure $C_{27}H_{44}O_5$ oxydieren läßt. Durch weitere Oxydation und Sprengung des Ringes I entsteht eine Tetracarbonsäure $C_{27}H_{44}O_8$



Ein Herausschälen dieser zwei Ringsysteme aus dem Cholesterinmolekül hat sich bisher nicht ermöglichen lassen. Sichergestellt scheint nur, daß die zwei verschiedenen hydrierten Ringe aneinandergelagert sind, der eine derselben eine sekundäre Alkoholgruppe, der andere die ungesättigte Gruppe CH : C trägt. Es ist den Bemühungen von Windaus bis heute nicht gelungen, über die Stellung der zwei weiteren im Cholesterinmolekül vorhandenen Ringe etwas zu ermitteln.

Durch energische Oxydation ist im Cholesterinmolekül eine Iso-octylgruppe nachgewiesen und durch die Beobachtungen bei der Dehydrierung nach der Selenmethode hat sich weiterhin gezeigt, daß die drei Kohlenstoffatome, deren Natur noch unbestimmt war, als Iso-propylgruppe vorliegen. Die Stellung dieser Iso-propyl- und Iso-octylgruppen im Cholesterinmolekül ist aus dem von Diels (42) gegebenen Formelbilde ersichtlich.

Von physiologischer Bedeutung für den gesamten Cholesterinhaushalt versprechen die neuen Feststellungen von William Küster (100, 101 und 102) zu werden. Küster hat Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß als integrierender Bestandteil des Hämoglobins sich ein Sterin findet, das sehr wahrscheinlich mit dem Cholesterin identisch ist. Den Beweis für eine im Hämoglobin vorhandene Bindung zwischen der prosthetischen Gruppe und dem Sterin hat Küster dadurch erbracht, daß er den vom anhängenden Cholesterin vollständig befreiten Blutfarbstoff mit Diazomethan spaltete und dadurch nicht nur ein dimethyliertes Hämin, sondern auch ein methyliertes Sterin erhielt. Es ist allerdings bisher nicht gelungen durch die geschilderte Spaltung äquivalente Mengen von Sterin und Häminderivat zu erhalten. Küster hält es weiterhin für wahrscheinlich, daß beim Übergang von Oxy- in Methämoglobin ein Teil des gebundenen Sterins durch Oxydation verändert wird. So würden sich also am oder im Hämoglobinmolekül die ersten Veränderungen des Cholesterins im Sinne eines Abbaus vollziehen.

Oxycholesterin.

Eine umstrittene Stellung in der Physiologie des Cholesterinhaushalts nimmt das besonders von Lifschütz (110, 111 und 113) bearbeitete „Oxycholesterin" ein, dessen Analysen auf die Formel $C_{27}H_{46}O_2$ der Cholesterinoxyde passen, aber auch mit der wasserstoffärmeren $C_{27}H_{44}O_2$ in Einklang gebracht werden können. Lifschütz fand im Jahre 1897 an dem cholesterinreichen Wollfett eine Reaktion, die das Cholesterin nicht gibt, die aber wegen der großen Ähnlichkeit mit der Liebermannschen Reaktion von vornherein auf ein Cholesterinderivat hinweist. Diese Reaktion ist folgende: Löst man ein wenig Wollfett in Chloroform und verdünnt die Lösung mit Eisessig und setzt einige Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zu, so ensteht eine intensive Färbung des Gemisches, die bei passender Verdünnung mit Violettrot einsetzt und mit der Zeit durch Blauviolett in echtes Grün übergeht. Jedes Farbstadium dieser Reaktion zeigt nach Lifschütz (112) ein charakteristisches Absorptionsspektrum. Die

Substanz des Wollfetts, welche diese Reaktion gibt, gehört dem unverseifbaren, also dem alkoholischen Teil des Wollfettes an.

Auf künstlichem Wege ist man zu verschiedenen Oxy-Verbindungen des Cholesterins gelangt. So wird das Trioxycholestan $C_{27}H_{45}(OH)_3$ (Schmelzpunkt 238—239°) von Pickard und Yates (141) durch Oxydation von Cholesterylacetat mit Hydroperoxyd und Eisessig und darauf folgende Verseifung begonnen. Sein inneres Anhydrid ist das α-Cholesterinoxyd $C_{27}H_{45}O(OH)$, das neben β-Cholesterinoxyd aus Cholesterin durch Behandlung mit Benzoepersäure in siedender Chloroformlösung entsteht. Es wird von Digitonin rasch aus seiner Lösung als Digitonid gefällt. Lifschütz kam zu seinem als Oxycholesterin bezeichneten Körper bei anhaltendem Kochen reinen Cholesterins mit konzentrierter alkoholischer Kalilauge. Auch durch Oxydation des Cholesterins mit Kaliumpermanganat kam er zu einer Substanz, welche die Essig-Schwefelsäure-Reaktion in prägnantester Weise gibt. Das Oxycholesterin ist eine hellgelbe bernsteinartige durchsichtige spröde Substanz, welche mit Digitonin in äquimolekularen Mengen in warmer alkoholischer Lösung zusammengebracht Oxycholesterin-Digitonid in rhombischen Blättchen liefert. Dieses Oxycholesterin hat Lifschütz mit Hilfe seiner Reaktion im Blutfett, Knochenmark, Gehirn, Pankreas und Leber nachgewiesen. Beim Durchgang des Blutes von der Pfortader zur Lebervene soll über 60% des Cholesterinoxyds in der Leber zurückbleiben, woraus Lifschütz den Schluß zieht, daß es in der Leber weiter oxydiert und höchstwahrscheinlich in Gallensäuren umgewandelt werde, eine Behauptung, die bisher von anderer Seite noch keine Bestätigung gefunden hat.

Es ist bemerkenswert, daß Cholesterin durch Ultraviolettbestrahlung bei Gegenwart von Sauerstoff im Quarzrohr, nicht dagegen in Stickstoffatmosphäre, wenigstens teilweise in Oxycholesterin übergeht. So bestrahltes Cholesterin ist ebenso wie Oxycholesterin photoaktiv. Das so entstandene „Oxycholesterin" ist offenbar eine sehr labile Substanz, die ihre locker gebundenen Sauerstoffatome leicht wieder abgibt. Photographische Wirksamkeit und Peroxydreaktion gehen, wie nachstehende Tabelle von F. Weigmann (176) zeigt, parallel.

	Photographische Wirkung	Jodkalium-stärkereaktion	Lifschützsche Reaktion	Farbe	Schmelzpunkt
Cholesterin unbestr.	—	—	—	weiß	144,5°
1 Std. bestr. . .	+ +	+	+	„	142,5°
2 „ „ . .	+ + +	+ +	+ +	„	141°
3 „ „ . .	+ + + +	+ + +	+ + +	„	139°
4 „ „ . .	+ + + +	+ + + +	+ + + +	„	134°
5 „ „ . .	+ + + +	+ + + +	+ + + +	Andeutg. v. gelb	133°
6 „ „ . .	+ + + +	+ + + +	+ + + +	„	132°
7 „ „ . .	+ + + +	+ + + +	+ + + +	deutl. gelb	130°
Oxycholesterin (Lifschütz) . .	+ + +	+ + + +	+ + + +	tief braun	65°

Mit längerer Dauer der Bestrahlung und oxydativer Umwandlung des Cholesterins nimmt auch seine Digitoninfällbarkeit ab (Beumer)[1].

Das Metacholesterin.

Neben dem Cholesterin finden sich im Wollfett und im menschlichen Blut nach Lifschütz (126) ein von ihm als Metacholesterin beschriebenes Umwandlungs-

[1] Klin. Wschr. 1927, Nr 17.

produkt des Cholesterins. Dieses Metacholesterin krystallisiert in anderer Weise als das Cholesterin der Galle, in elliptischen Schuppen. Der Körper zeichnet sich durch eine besondere Hydrophilie aus. Bei Mischung mit reiner weißer Vaseline kann es bis zu 500% der Fettmischung aufnehmen. Das Metacholesterin soll unter anderem durch Bestrahlung mit direktem Sonnenlicht aus Cholesterin entstehen.

Nach Molekulargewichtsbestimmungen von Lifschütz[1] ist das Metacholesterin als ein Isomeres des eigentlichen rhombischen Cholesterins anzusprechen. Die optische Aktivität des Metacholesterins stimmt mit der des eigentlichen Cholesterins überein. Die Substanz ist linksdrehend ($\alpha[_D] = -33{,}7^0$). Die Einheitlichkeit der Substanz ist mehrfach in Zweifel gezogen worden (Röhmann, Windaus und Lüders). Lifschütz glaubt, daß das Cholesterin in dieser Form eine besondere biologische Bedeutung habe. Es sei wesentlich oxydabler (reaktionsfähiger) als das eigentliche Gallencholesterin.

Chemie des Koprosterins.

Das Koprosterin wurde zuerst von Bondzynski (21) beschrieben. Das Wort ist nach dem Griechischen Kopros = Kot gebildet. Das Koprosterin steht dem Cholesterin nach seiner Konstitution sehr nahe. Es ist ein Dihydrid des Cholesterins. Windaus (192) gelang es 1916, das Cholesterin in Koprosterin überzuführen. Windaus zerlegte das γ-Cholestanol in 3 Isomere, in das β-Cholestanol, in das Pseudokoprosterin, in das ε-Cholestanol. Das Pseudokoprosterin kann durch Erhitzen mit Natriumäthylat in Alkohol, wenigstens teilweise in Koprosterin umgewandelt werden. Das Koprosterin enthält an Stelle der Gruppen —CH : CH— die gesättigte Gruppe $-CH_2CH_2-$. Die Tatsache, daß es durch Hydrierungsvorgänge aus dem Cholesterin gewonnen werden kann, ist von größerer Bedeutung, da auch das Cholesterin, welches mit der Nahrung oder mit der Galle in den Darm hineingelangt durch bakterielle reduktive Umwandlung in Koprosterin übergeführt wird. Wird die Eiweißfäulnis durch reine Milchdiät eingeschränkt oder verhindert, so tritt im Kot nur unverändertes Cholesterin auf. Bei gemischter Kost scheidet der Mensch täglich etwa 1 g aus. In den Faeces der Hunde werden nur bei sehr cholesterinreicher Nahrung (Schafshirn) größere Mengen Koprosterin gefunden. Aus Alkohol krystallisiert Koprosterin in langen feinen Nadeln wasserfrei aus, es schmilzt bei 101—102°, gibt die oben erwähnte Farbenreaktion des Cholesterins mit geringen Abweichungen, es ist durch Digitonin als schwer lösliche Komplexverbindung fällbar.

Die Beziehungen des Cholesterins zu den Gallensäuren.

Wenn auch die physiologischen Zusammenhänge zwischen dem Cholesterin und den Gallensäuren trotz vieler Bemühungen noch nicht in eindeutiger Weise geklärt sind, so drängen doch die chemischen Tatsachen der konstitutionellen Verwandtschaft beider Körper unbedingt zu der Annahme, daß zwischen dem Cholesterin und den Gallensäuren eine Schicksalsgemeinschaft besteht.

Aus der Rindergalle sind folgende 3 Säuren bisher isoliert worden:

1. Die Lithocholsäure $C_{24}H_{40}O_3$,
2. die Desoxycholsäure $C_{24}H_{40}O_4$,
3. die Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5$.

Die Cholsäure ist der N- und S-freie Paarling der Glykocholsäure und der Taurocholsäure, aus welchen sie durch Hydrolyse unter Abspaltung von Glykokoll

[1] Z. phys. Chem. **111**, 253 (1920); **114**, 103 u. 120 (1921).

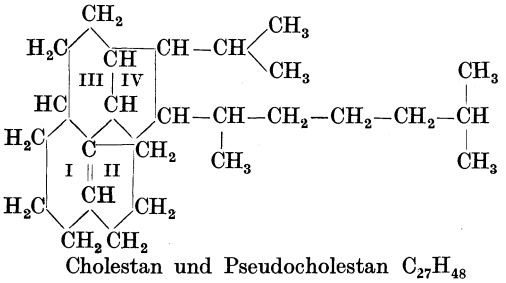
($CH_2NH_2 \cdot COOH$) resp. Taurin ($HO \cdot SO_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$) gewonnen werden kann.

Alle drei Säuren lassen sich von ein und derselben Monocarbonsäure ableiten ($C_{24}H_{40}O_2$). Diese Monocarbonsäure ($C_{23}H_{39}COOH$) führt den Namen Cholansäure. Wieland (188, 189) hat die drei genannten Gallensäuren „Lithocholsäure, Desoxycholsäure und Cholsäure" im Vakuum destilliert und ihre alkoholischen Hydroxyle als Wasser daraus abgespalten:

$C_{23}H_{38}(OH) \cdot CO_2H$ (Lithocholsäure) $- H_2O = C_{23}H_{37} \cdot CO_2H$ (Cholensäure), (A)
$C_{23}H_{37}(OH)_2 \cdot CO_2H$ (Desoxycholsäure $- 2\,H_2O = C_{23}H_{35}CO_2H$ (Choladiensäure), (B)
$C_{23}H_{36}(OH)_3 \cdot CO_2H$ (Cholsäure) $- 3\,H_2O = C_{23}H_{33}CO_2H$ (Cholatriensäure), (C)

dann die auf diese Weise gebildete ungesättigte Säure katalytisch hydriert. Er kam in jedem Fall auf dieselbe gesättigte Monocarbonsäure ($C_{23}H_{39}COOH$ = Cholansäure).

Die gleiche Cholansäure wurde nun von Windaus und Neukirchen (198) bei der Oxydation des Pseudocholestans ($C_{27}H_{48}$) erhalten. Dieser gesättigte Kohlenwasserstoff wurde von Diels und Linn (41) seiner Struktur nach als gesättigter Stammkohlenwasserstoff der Cholesterinreihe angesehen. Er hat folgende Formel:



Cholestan und Pseudocholestan $C_{27}H_{48}$

Das Pseudocholestan entsteht aus dem Koprosterin der Faeces auf folgende Weise:

$$C_{27}H_{47} \cdot OH \xrightarrow{PCL_5} C_{27}H_{47}Cl \xrightarrow[\text{Alkohol}]{\text{Na in}} C_{27}H_{48}$$

Es ist demnach auch als Koprostan bezeichnet worden. Durch die Identifizierung der Cholansäure mit einem Oxydationsprodukt des Koprostans ist also festgestellt, daß das tetracyclische Kohlenstoffgerüst der 3 spezifischen Gallensäuren strukturell mit dem tetracyclischen Kohlenstoffgerüst des Cholesterins übereinstimmt. In Ring I und Ring II werden von Wieland (179) die beiden Hydroxyle der Desoxycholsäure angenommen, während am Ring III wahrscheinlich dasjenige Hydroxyl der Cholsäure sitzt, um welches die Cholsäure der Desoxycholsäure überlegen ist. Nach diesen Auseinandersetzungen ist ein Zusammenhang zwischen dem Koprosterin und seinen Derivaten und den Gallensäuren chemisch wahrscheinlicher als zwischen dem unveränderten Cholesterin und den Gallensäuren.

Ergosterin.

Zu den nächsten chemischen und vielleicht physiologischen Verwandten des Cholesterins gehört das Ergosterin. Es besitzt die Zusammensetzung $C_{27}H_{42}O$. Dieses Sterin wurde 1890 im Mutterkorn von Tanret (164) nachgewiesen. Es ist nach Windaus und Großkopf (195) identisch mit dem Sterin der Hefe. Gérard (68—71) hat denselben Körper aus dem weißen Staphylokokkus isolieren können.

Eigenschaften.

Das Ergosterin aus Mutterkorn krystallisiert aus Alkohol in perlmutterglänzenden Plättchen, Schmelzpunkt 154° C. Seine spezifische Drehung ist für die Lösung in Chloroform (1 : 30,5) $\alpha[_D] = -116^0$. Sein Acetat schmilzt bei 180,5°. Ergosterin oxydiert bei Zimmertemperatur langsam, bei 100° sehr rasch an der Luft, indem es sich bräunlich färbt und Geruch annimmt.

Als Unterscheidungsmerkmale des Cholesterins von der Gruppe des Ergosterins bringt Gérard folgende:

Das tierische Cholesterin, mit konzentrierter Schwefelsäure behandelt, gibt eine gelbliche Färbung, die mit Wasser einen weißen Niederschlag liefert. Die Ergosterine färben sich mit konzentrierter Schwefelsäure rot und gaben auf Zusatz von Wasser zu dieser Lösung einen grünen Niederschlag. Tierische Cholesterine, im Tetrachlorkohlenstoff gelöst, geben mit konzentrierter Schwefelsäure eine gelbe Lösung, die durch Wasser milchig gefärbt, beim Stehen farblos wird. Die Ergosterine und diesen analoge Cholesterine werden bei gleicher Behandlung rot und der Tetrachlorkohlenstoff setzt sich auf Wasserzusatz mit grüner Farbe ab. Eine Lösung von tierischem Cholesterin in Chloroform färbt sich mit Benzoesäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure zunächst citronengelb, dann rot, und das Chloroform setzt sich blutrot ab, nach 24 Stunden wird es violett; die abgeschiedene Schwefelsäure ist braun und zeigt eine grüne Fluorescenz. Das Ergosterin wird, mit den gleichen Reagenzien behandelt, blutrot, die Chloroformlösung ist gelbbraun und entfärbt sich nach 24 Stunden, während die Schwefelsäureschicht braun wird und nur eine leichte Fluorescenz aufweist.

Das Molekül des Ergosterins besteht aus den gleichen Ringsystemen wie die des Cholesterins, seiner Derivate und die der Gallensäuren. Diels kam bei der Dehydrierung des Ergosterins mit Selen zu dem gleichen aromatischen Kohlenwasserstoff $C_{18}H_{16}$ wie bei der Dehydrierung des Cholesterins. Diese Tatsache weist auf die Strukturverwandtschaft zwischen dem Ergosterin und Cholesterin hin. Sein optisches Verhalten und die sehr hohe Linksdrehung sowie die Reaktionsfähigkeit des Ergosterins werden durch 3 Doppelbindungen erklärt. Daß 3 doppelte Bindungen vorhanden sind, wird daraus geschlossen, daß das Ergosterin bei der katalytischen Hydrierung einen gesättigten Alkohol ($C_{27}H_{48}O$) vom Schmelzpunkt 129°, das Ergostanol, liefert. Seine Löslichkeit in organischen Flüssigkeiten ist geringer als die seiner meisten Verwandten. Es gelingt zum Beispiel nicht, worauf Holst (87) hinweist, 0,1%ige Ergosterinlösungen in Paraffinöl herzustellen, während die Löslichkeit in Provenceöl erheblich größer ist. Wie Cholesterin und seine Derivate ist auch das Ergosterin mit Digitonin fällbar. Es hat eine intensive Zentralabsorption im Ultraviolett, zwischen der Wellenlänge 310—280 $\mu\mu$. Die genaue Konstitution des Ergosterins ist noch nicht bekannt. Das Ergosterin gewinnt dadurch an physiologischer Bedeutung, daß wir auf Grund der neuen Untersuchungen von Heß (82 und 83) und Steenbock (159), Windaus und Pohl (200) zu der Annahme gedrängt werden, daß dasselbe einen regelmäßigen Bestandteil unseres Körpers bildet. Ich verdanke einer brieflichen Mitteilung von Küster in Stuttgart die Angabe, daß die Möglichkeit vorliegt, daß unter den aus dem Hämoglobin abgespaltenen Sterinen ein Gemisch von Cholesterin und Ergosterin gegeben ist. Küster denkt an letzteres „weil alles, was in der Hefe steckt, auch beim Menschen anzutreffen ist".

Das Ergosterin als Provitamin.

Nach langen mühevollen Untersuchungen ist es der gemeinsamen Arbeit von Windaus-Göttingen (193), Heß-New York (82, 83), Rosenheim-London (147) gelungen zu erklären, warum es möglich ist, rachitsikranke Ratten mit den gleichen Mitteln wie sie beim rachitiskranken Menschen bekannt sind, mit Höhensonne und Lebertran zu heilen und weiterhin auch mit an sich unwirksamem Rattenfutter durch Bestrahlung desselben mit kurzwelligem Licht eine rachitisheilende Wirkung zu erlangen. Es zeigt sich nämlich, daß cholesterinähnliche Verbindungen, speziell Phytosterin, im Pflanzenreich weit verbreitet ist. Durch Bestrahlung des Ergosterins mit ultraviolettem Licht wird es zu einem Vitamin aktiviert. Auch ist es neuerdings gelungen, die antirachitische Wirksamkeit des Eigelbs nach Bestrahlung der Legehennen auf das Zehnfache der Norm zu steigern (Heß, Steenbock und Mitarbeiter). Diese Tatsache deutet gleichfalls auf die biologische Bedeutung des Ergosterins auch im tierischen Organismus hin. Die Vorgänge im Ergosterinmolekül, die sich dabei abspielen, sind noch ungeklärt. Das aktivierte Ergosterin ist äußerst leicht oxydierbar. Es wird bei Gegenwart von Sauerstoff oder auch in wässeriger Lösung schnell zerstört. Zur Aktivierung des Ergosterins empfiehlt Pohl (200) das Licht einer Magnesiumfunkenstrecke. Die Liniengruppe des Magnesiums bei etwa 280—285 $\mu\mu$ erweist sich für die optische Umwandlung des Ergosterins in ihre antirachitische Form als besonders geeignet. Pohl erreicht mit 10 Minuten Bestrahlung durch eine kleine Magnesiumfunkenstrecke ebensoviel wie in einer vollen Stunde mit dem vollen Licht einer Quecksilberbogenlampe, das ja zwischen 300—254 $\mu\mu$ keine intensiven Emissionslinien enthält. Die Benutzung des Magnesiumfunkenlichts wird von Pohl auch deshalb empfohlen, weil man keine Vorkehrung gegen eine Erwärmung der Ergosterinlösung bei der Bestrahlung zu treffen braucht. Das Ergosterin verliert nach längerer Bestrahlung seine Digitoninfällbarkeit, eine Tatsache, die von Beumer[1] zur Bestimmung von Ergosterin neben Phytosterin benutzt wurde. Auch die intensive spektrale Absorption im Ultraviolett geht nach der Bestrahlung verloren. Auf welche Weise im menschlichen Körper die Aktivierung des Ergosterins zustande kommt, ist bis heute unbekannt, denn wir wissen, daß die Strahlen unserer Quecksilberdampflampen unterhalb der Wellenlänge 289 unfähig sind, die Epidermis selbst bis in eine Tiefe bis $^1/_{10}$ mm zu durchdringen. Beumer denkt daran, daß das über die ganze Hautoberfläche verteilte Talgdrüsensekret wenigstens teilweise auch den kurzwelligen Strahlen die Möglichkeit zur Aktivierung bietet, wobei dann eine Rückresorption durch die Haut eintreten müsse. In einem vorläufigen Versuch über die intermediäre Laufbahn des Ergosterins zeigt Beumer, daß die Bilanz des Ergosterins ein positives und die des Cholesterins ein negatives Vorzeichen hat, eine Tatsache, die zu der Auffassung drängt, daß die Synthese des Ergosterins nur von der Pflanze geleistet wird.

II. Cholesterinsynthese und Cholesterinbilanz.

Die Frage ob der tierische Organismus imstande ist, Cholesterin zu bilden, wurde bis in die jüngste Zeit sehr verschieden beantwortet. Franz Hofmeister (84) rechnete noch das Cholesterin zu den streng exogenen Bausteinen

[1] „Das antirhachitische Prinzip.“ 38. Tag. d. dtsch. G. f. Kh. Budapest 1927.

des Organismus, d. h. denjenigen Substanzen, welche dem Körper fertig zugeführt werden müssen, weil er selbst zu deren Aufbau unfähig ist. Nach unseren Kenntnissen über die Unfähigkeit des tierischen und menschlichen Organismus zur Cyclopoese, d. h. zur Ringbildung, besonders der aromatischen Kerne des Eiweißgerüsts, war es naheliegend, eine solche Insuffizienz auch gegenüber den Ringbildungen im Cholesterin anzunehmen. Es ist hier aber gleich zu betonen, daß aromatische Ringgruppen im Cholesterinmolekül sich bis heute haben nicht nachweisen lassen, und es auch unwahrscheinlich ist, daß solche darin vorhanden sind.

Die Cholesterinsynthese ist schon lange von der französischen Schule behauptet worden. Chauffard (34) und seine Schüler haben die Nebennierenrinde als Ort der Cholesterinbildung angesehen. Andere Autoren haben der Milz cholesterinogene Fähigkeiten zugeschrieben. Nach Abelous, Laporte und Soula soll das lipämische Blut des Hundes nach mehrtägiger steriler Autolyse einen Cholesterinzuwachs aufweisen, während derselbe im Blut eines entmilzten Hundes ausbleiben soll. Chauffard macht das Corpus luteum für die Entstehung des Cholesterins mit verantwortlich. Groß (76) faßt 1923 den Stand der damaligen Kenntnisse dahin zusammen, daß das Cholesterin des Körpers aus der Nahrung stamme, da es ja ein ständiger Begleiter fast aller Fette sei. Das in fast allen Pflanzen vorhandene Phytosterin soll nach Dorée, Gardner und Ellis (49–53 und 57) die eigentliche Muttersubstanz des Cholesterins im tierischen und menschlichen Körper sein. Die Untersuchungen von Gardner und Lander an cholesterinarm ernährten jungen Hühnchen haben keine Anhaltspunkte für eine Cholesterinsynthese ergeben. In wenig bekannt gewordenen Untersuchungen haben Sisto (156) an Mäusen, Dezani und Cataretti (40) an Kaninchen die Cholesterinsynthese im Tierkörper wahrscheinlich gemacht. Ein entscheidender Versuch über die Cholesterinbildung im Tierkörper wurde an Hunden von Beumer und Lehmann (20) 1923 in Königsberg durchgeführt. Die von diesen Autoren durchgeführten Untersuchungen sind nach der Art ihrer Anlage und der Analysen überzeugend und haben den Anlaß dazu gegeben, daß die Diskussion über die Cholesterinbildung im Tierkörper in der deutschen Literatur abgeschlossen wurde. Wegen der Bedeutung dieser Versuche seien sie im folgenden in extenso wiedergegeben. Als Untersuchungsmaterial dienen 2 Würfe junger Hunde. Dieselben 4 bzw. 7 Tage nach der Geburt bei der Mutter gelassen, sodann von jedem Wurf 1 bzw. 2 Tiere getötet und auf den Gesamtgehalt an Cholesterin untersucht. Je ein anderes wird mit einem cholesterinarmen Nahrungsgemisch von bekannter Zusammensetzung mit der Flasche weiter gefüttert. Die Nahrung hatte folgende Zusammensetzung:

Nahrung	Cholesterin
Separierte Milch . .	0,0012%
Maizena	0,007%
Rohrzucker	0
Plasmon	0

Die Tiere gedeihen bei dieser Nahrung gut. Nach 4 Wochen werden auch die künstlich ernährten Tiere getötet und auf Cholesterin analysiert. Die während der ganzen Versuchszeit aufgenommene Nahrung wird genau gemessen und ebenso wie der abgegrenzte Kot auf Cholesterin untersucht. Die Ergebnisse des Bilanzversuchs sind folgende:

Zufuhr pro die . . . . 0,00302 g Chol.
Ausfuhr . . . . . 0,004 „ „
Bilanz — 0,00098 g Chol.

Die Gesamtanalyse der in den Versuch eingestellten Hunde ergab folgendes Resultat:

Wurf I.

Nr.	Getötet	Anfangs-gewicht	End-gewicht	Nahrungs-menge	Zufuhr an Chol.	Ges. Chol. Geh. d. Hunde	Chol. Zunahme in 28 Tagen
1.	sofort	620 g	—	—	—	1,045 g	—
2.	sofort	490 g	—	—	—	0,924 g	—
3.	nach 28 Tag.	475 g	1150 g	5109 g Mag.-Mi 61 g Maiz.	0,0655 g Chol.	1,993 g	1,069 g

Wurf II.

Nr.	Getötet	Anfangs-gewicht	End-gewicht	Nahrungs-menge	Zufuhr an Chol.	Ges. Chol. Geh. d. Hunde	Chol. Zunahme in 28 Tagen
1.	sofort	540 g	—	—	—	0,802 g	—
2.	nach 33 Tag.	555 g	1330 g	6632 g Mag.-Mi 93 g Maiz.	0,0861 g Chol.	2,363 g	1,561 g

Der Bilanzversuch an diesen Tieren zeigt zunächst, daß ein wenig mehr Cholesterin ausgeschieden als zugeführt wird, also eine negative Bilanz besteht. Beumer weist auf die gleichen Verhältnisse unter den verschiedensten Ernährungsbedingungen beim menschlichen Säugling hin. Die Gesamtanalysen der Tiere zeigen, daß das nach 28 Tagen analysierte Tier des ersten Wurfs den Brudertieren gegenüber in dieser Zeit eine Cholesterinzunahme von 1,069 g erfahren hatte, das 33 Tage dem Versuch unterworfene Tier des zweiten Wurfes gegenüber dem Brudertier 1,561 g an Cholesterin zugenommen hatte, während im ersten Falle nur 65 mg, im zweiten Falle 86 mg Cholesterin in der Nahrung zugeführt wurden.

Damit ist die Cholesterinsynthese für den Organismus des Hundes schlagend erwiesen. Daß die Verhältnisse beim Menschen nicht anders liegen, ist durch Bilanzversuche an Säuglingen dargetan worden. Diese unter vollkommen physiologischen Verhältnissen durchgeführten Untersuchungen beweisen mit dem Resultat einer dauernd negativen Cholesterinbilanz die Cholesterinsynthese auch für den menschlichen Organismus.

Cholesterinbilanz.

Die Cholesterinbilanz des Menschen ist unter physiologischen Ernährungsbedingungen dauernd negativ. Das lehrten mich eigene ausgedehnte im Jahre 1920 durchgeführte Untersuchungen. Die Publikation meiner damaligen Resultate habe ich unterlassen, da das Dogma von der Unfähigkeit des menschlichen Organismus zur Cholesterinsynthese seinerzeit noch nicht widerlegt war und damit dauernd negative Cholesterinbilanzen unerklärlich waren. Seitdem wir vor allem durch Beumers[1] Feststellungen nun mit einer Cholesterinsynthese als einer gesicherten Tatsache rechnen können, ist der dauernde Cholesterinverlust sowohl bei cholesterinarmer wie bei cholesterinreicher Kost durchaus

[1] Z. exp. Med. **35**, 328 (1923).

verständlich. Im großen gesehen ist damit zu rechnen, daß das exogene Nahrungscholesterin quantitativ wieder in den Ausscheidungen erscheint, nachdem ein Teil davon den Körper passiert, ein unter physiologischen Verhältnissen geringerer Teil den Darm unresorbiert durchlaufen hat. Das Interesse zukünftiger Arbeit muß sich auf die endogene Quote des Cholesterinverlustes konzentrieren. Von dieser Seite sind für pathologische Verhältnisse wenigstens noch neue Aufklärungen zu erwarten. Schon 1912 sind von Ellis und Gardner (55—57) 4 Cholesterinbilanzen beim Menschen aufgestellt worden. Sie kamen zu dem Resultat, daß unter der Voraussetzung gleichbleibenden Körpergewichts der Sterinverlust mit den Faeces durch das Nahrungscholesterin gedeckt wird. Negative Bilanzen treten bei Gewichtsverlusten auf.

Cholesterinbilanzen beim Erwachsenen aufzustellen, ist methodisch nicht einfach, da für längere Zeit eine in bezug auf ihren Cholesteringehalt genau bekannte Kost gegeben werden muß. Von Thannhauser (165) sind solche Untersuchungen angestellt worden, die wenigstens für die ersten 15 Tage der Versuchsperiode sicher negative Bilanzen ergeben haben.

Thannhauser zieht allerdings aus der Tatsache, daß bei seinen 2 weiblichen Probanden die Bilanzen am 16. Tage positiv werden, den Schluß, der Organismus sei auf das Nahrungscholesterin angewiesen. Mit Recht wendet Beumer gegen die Wahl von weiblichen Versuchspersonen ein, daß die menstruellen Vorgänge mit ihren zeitlich ausgedehnten Folgen auf den intermediären Stoffwechsel die Übersichtlichkeit des Versuchs und damit seine Deutung erschwert haben. Auch durch die im pathologischen Teil diskutierten Arbeiten von Sperry wird ein neues Moment in die Diskussion der Cholesterinbilanzen hineingetragen, das das Problem nicht vereinfacht. Nach Sperry soll der ganze Darm an der Ausscheidung — durch Exkretion — des Cholesterins beteiligt sein.

Schlagend bewiesen wird die physiologisch negative Cholesterinbilanz durch die Untersuchung des normalen Ansatzstoffwechsels des Säuglings. Ich gebe aus einer Arbeit von Beumer (17) die Resultate dieses Autors und diejenigen von Wacker und Beck (170). Es zeigen diese Versuche, daß sowohl bei cholesterinreicher als auch bei cholesterinarmer Nahrung die Bilanz genau die gleiche, nämlich negative geblieben ist. Der Körper stellt sich, wie die Zahlen beweisen, der Cholesterinzufuhr entsprechend ein, ohne daß die Bilanz positiv wird. Das mit der Nahrung zugeführte Cholesterin wird quantitativ wieder ausgeschieden, darüber hinaus aber eine Quote, die als Produkt des endogenen Cholesterinstoffwechsels zu buchen ist.

Autoren	Säugling	Tägliche Cholesterin-			Bemerkungen
		Zufuhr	Ausfuhr	Bilanz	
Wacker u. Beck	Auer	0,065	0,083	— 0,018	$^1/_2$ Brust, $^2/_3$ Eiweißmilch
„ „ „	Edinger	0,049	0,065	— 0,016	Brustkind
Beumer	A.	0,097	0,113	— 0,016	Vollmilch m. 3% Weizenmehl
„	„	0,019	0,035	— 0,016	Fettarme Buttermilch

Beumer weist darauf hin, daß in seinen Versuchen sowohl bei cholesterinreicher als auch cholesterinärmster Nahrung die Bilanz genau die gleiche negative geblieben ist, indem täglich etwa 16 mg mehr Cholesterin ausgeschieden wurde

als zugeführt war. Danach ist also eine rasche Anpassung des Körpers an die Größe der Cholesterinzufuhr festgestellt. Nach eigenen Untersuchungen, auf die später eingegangen werden soll, steht die Resorption des Cholesterins, wenn nur genügend als Vehikel dienende Fette vorhanden sind, auch bei großen Belastungen (5 g in 100 ccm Olivenöl), für den Menschen fest. Da nach den Bilanzversuchen aber das Nahrungscholesterin + einer endogenen Abnutzungsquote wieder zur Ausscheidung gelangt, fragt man sich nach dem Sinn dieses Kreislaufs des Cholesterins: Darm-Chylus-Blut-Leber-Galle-Darm. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß das Cholesterin nur als Balaststoff diesen Kreislauf vollendet. Es ist aber darauf hinzuweisen, daß große Mengen der mit der Nahrung zugeführten Sterine dem Phytosterin angehört, zu denen auch das Ergosterin zu rechnen ist, dessen hohe biologische Bedeutung nunmehr erwiesen ist. Hier ist jedenfalls festzuhalten, daß gerade in der Wachstumsperiode, also in einer Zeit, in welcher der Organismus für seinen Baustoffwechsel sehr große Mengen Cholesterin bedarf, negative Bilanzen gefunden wurden. Durch diese Überlegungen allein ist die Cholesterinsynthese auch für den menschlichen Organismus schon so gut wie gesichert. Um die Synthese des Cholesterins direkt auch für den Menschen zu erweisen, hat Beumer, da sich der Verarbeitung ganzer Körper unüberwindliche äußere Schwierigkeiten entgegenstellten, den Cholesteringehalt des Gehirns in den verschiedensten Lebensperioden menschlicher Säuglinge bestimmt[1]:

Diagnose	Alter	Körpergewicht	Hirngewicht	Gesamtcholesterin
Neugeborenes	—	3050	332	1,507
Neugeborenes	24 Stunden	3400	400	2,868
Pneumonie	$2^1/_2$ Monate	3800	540	4,272
Lungentuberkulose	5 Monate	5700	650	5,883
Tuberkulöse Meningitis	9 „	6000	800	7,682
Tetanietod	18 „	9000	860	12,140

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich die Cholesterinzunahme des Gehirns:

	insgesamt	im täglichen Durchschnitt
Nach $2^1/_2$ Monaten. .	1,404— 2,765	0,019—0,036
„ 5 „ . .	3,015— 4,376	0,020—0,029
„ 9 „ . .	4,814— 6,175	0,018—0,023
„ 18 „ . .	9,272—10,633	0,014—0,019

Es zeigt sich also trotz negativer Cholesterinbilanzen im Säuglingsalter eine gewaltige Zunahme des Cholesterins allein schon des Gehirns. Da es aber im großen gesehen cholesterinfreie Zellen im Organismus nicht gibt, muß die Synthese einen noch viel größeren Umfang haben, als die am Gehirn allein gewonnenen Zahlen bereits ergeben.

Über den Ort der Cholesterinbildung wissen wir nichts. Es ist unwahrscheinlich, daß ein einzelnes Organ (Nebenniere, retikuloendotheliales System, Leber) allein für die Synthese verantwortlich ist. Wahrscheinlich wird die Cholesterinsynthese eine allgemeine Eigenschaft aller wachsenden Zellen sein, also keine an ein einzelnes Organ gebundene Funktion.

Der verschiedene Cholesteringehalt des Blutes in der Tierreihe ist von den meisten früheren Autoren, die sich mit dieser Frage befaßten, auf den wechselnden Cholesteringehalt ihrer gewöhnlichen Nahrung zurückgeführt worden.

[1] Tabelle nach Beumer: Z. exp. Med. **35**, 328 (1923).

Um diese Abhängigkeit des Blutcholesterinspiegels von der Nahrungszusammensetzung zu erweisen, sind eine große Reihe von Untersuchungen gemacht worden, welche sich alle mit der Regelung des Cholesterinspiegels durch die Nahrungsgewohnheiten befaßten. Daß der tierische Organismus in seinem Cholesterinhaushalt von der Zufuhr präformierten Cholesterins unabhängig ist, wurde oben gezeigt. In dieser Beziehung hat die alimentäre Beeinflussung des Cholesterinhaushalts seit den Beumerschen Feststellungen wesentlich an Interesse verloren. Anders liegen die Dinge für die Frage nach dem Schicksal cholesterinähnlicher Nahrungssubstanzen von hoher biologischer Bedeutung (Phytosterin, Ergosterin), für deren Resorption und Schicksal im Tierkörper die allgemeine Ernährungslehre wegen ihres Zusammenhanges mit dem Vitaminstoffwechsel ein hohes Interesse hat. Auch die Pathologie des Stoffwechsels ist aus mehreren Gründen an diesen Resorptionsfragen interessiert. Zunächst ist, was in einem späteren Abschnitt ausführlich erörtert werden soll, durch chronische Cholesterinisierung bei Kaninchen ein Krankheitsbild hervorgerufen worden, welches unter anderem zu Veränderungen des Blutdrucks infolge sekundärer Veränderungen an den großen Gefäßen und zu Einlagerungen von Cholesterin in verschiedene Gewebe (Cornea, Trommelfell?) Anlaß gibt. Weiterhin haben neuere Untersuchungen des Verfassers Cholesterinresorptionsstörungen bei verschiedenen Lebererkrankungen aufgedeckt, welche eine genaue Kenntnis des Verlaufs der alimentären Hypercholesterinämie zu ihrer Beurteilung erfordern.

Zum Verständnis der Cholesterinbilanzversuche ist es wichtig, den Cholesteringehalt der einzelnen Nahrungsmittel zu kennen. Wir geben in folgendem eine derartige Zusammenstellung nach Hueck:

Frauenmilch [Beumer (15), Wacker und Beck]	0,014	%
Kuhvollmilch [Beumer (15), Wacker und Beck]	0,013	„
Kuhmagermilch (Wacker und Beck)	0,0023	„
Vollmilchpulver [Niemes und Wacker (138)]	0,088	„
Trockenmilch [Thannhauser (165)]	0,048	„
Magermilch (Niemes und Wacker)	0,007	„
Ei (Thannhauser, Beumer)	0,240	„
Eigelb (Beumer)	1,342	„
Butter (Beumer)	0,185	„
Lebertran (Wacker u. Hueck, Wacker u. Beck[1])	0,488	„
Amerikan. Schweinefett (Wacker und Beck)	0,108	„
Rindfleisch (frische Substanz)	0,038—0,078	„
Muskeln vom Rind [Hotta (89)]	0,046—0,048	„
„ vom Kalb (Hotta)	0,084—0,088	„
„ vom Hahn [Lawaczek (104)]	0,059—0,108	„
Mettwurst (Bürger[2])	0,029	„
Herzmuskel vom Hahn (Lawaczek)	0,175—0,212	„
Musk. v. Kaninch. [Lawaczek u. Emden (105)]	0,035—0,099	„
Herzmuskeln vom Kaninchen (Lawaczek und Emden)	0,117—0,171	„
Roggenmehl (Beumer)	0,061	„
Feines Weizenmehl (Beumer)	0,026	„
Feines Weißbrot (trocken) (Bürger[2])	0,019	„
„Mehl“ (Thannhauser)	0,008	„
Haferflocken (Beumer)	0,025	„
Reis (Thannhauser)	0,026	„
Apfelmus (Thannhauser)	0,0008	„

[1] Wacker und Beck: Berl. klin. Wschr. **1921**, Nr 18.

[2] Unveröffentlichte Untersuchungen.

Aus den Bilanzversuchen von Beumer, Thannhauser, Wacker und Beck ergibt sich die täglich zugeführte Cholesterinmenge etwa wie folgt:

Bei Buttermilchnahrung	= 0,018 g
Bei Brustnahrung	= 0,049—0,097 g
Bei gemischter Nahrung	= 0,062 g
Bei fettarmer Kost für Erwachsene . . .	= 0,039—0,109 g
Bei gemischter Kost für Erwachsene . . .	= 0,200—0,362 g
Bei fettreicher Kost für Erwachsene . . .	= bis zu 1,406 g Gesamtcholesterin.

III. Cholesterinresorption.

Aus den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen über die Resorption des Cholesterins läßt sich als allgemeines Resultat voranstellen, daß — geeignete Lösungsmittel vorausgesetzt — das Cholesterin sowohl im Darmkanal der Herbivoren wie auch der Carnivoren in physiologischen Mengen glatt resorbiert wird. Nicht so klar liegen die Dinge bezüglich der Ausscheidungsverhältnisse bei den üblichen Versuchstieren.

Resorptionsverhältnisse bei Herbivoren.

Eine systematische Untersuchung über die Resorption von verfüttertem Cholesterin durch den Darm des Kaninchens wurde zuerst von Pribram (142) angestellt. Der Autor fand nach Verfütterung von Cholesterin (3 g) und seinem Palmitin- (3 g) resp. Ölsäureester (2—5 g) eine Vermehrung des Cholesterins in der Darmwand und im Blute, während die Leber merkwürdigerweise keine Vermehrung aufwies. Die Substanzen wurden in Öl gelöst mittels Schlundsonde in Mengen von 1 g pro Tier verfüttert und die Tiere 1—2 Tage nach der letzten Fütterung getötet.

1907 fütterten Morgenroth und Reicher (135) ein Kaninchen mit Cholesterin. Ein Kontrolltier erhielt Olivenöl und ein zweites gewöhnliche Kost. Die Blutanalysen des mit Cholesterin gefütterten Kaninchens ergaben 480 mg% und die der Kontrolltiere 30 resp. 26 mg%.

Ellis und Gardner (55—57) bestätigen 1912, daß der Cholesteringehalt des Blutes beim Kaninchen vom dem der Nahrung weitgehend abhängig ist (Windausmethode).

1909 fanden Dorée und Gardner (50) einen Blutcholesterinwert von 415 mg % bei einem Kaninchen, welches 10 Tage hintereinander mit Kleie, der man 2,25 g Cholesterin zugesetzt hatte, gefüttert worden war. Kontrolltiere, welche cholesterinfreie Kleie bekommen hatten, zeigten nur wenig mehr als Spuren von Cholesterin im Blut. Bei 6 Kaninchen, die normales Futter erhalten hatten, betrug der Cholesterinwert 24 mg pro 100 ccm Blut. Fraser und Gardner (62) bestätigten diese Befunde im darauffolgenden Jahr unter Anwendung der Windausschen Digitoninmethode. Die gesamten Normalwerte liegen niedriger als die aller anderen Autoren und sind nicht recht überzeugend. Mit der Nahrung zugeführtes Phytosterin geht nach der Resportion in Cholesterin über.

Lehmann (106) hat versucht, über die Resorptionsgeschwindigkeit des Cholesterins mit Hilfe der Magensonde bei Kaninchen Aufschluß zu erhalten. Nach

ihm erreicht der Blutwert mit einer Steigerung von 20% über die Norm nach 24 Stunden seinen Höhepunkt, um im Laufe der nächsten 2 Tage allmählich wieder abzufallen. Die zuverlässigsten Zahlen für Kaninchen scheinen uns die von Wacker und Hueck (171) zu sein, sie finden für Gesamtblut folgende Verteilung des Cholesterins.

Gesamtblut.

Freies Cholesterin	Ester	Gesamtcholesterin
0,070%	0,0228%	0,0928%.

Serum.

Freies Cholesterin	Ester	Gesamtcholesterin
0,020%	0,0335%	0,0535%.

Rote Blutkörperchen.

Freies Cholesterin	Ester	Gesamtcholesterin
0,154%	0,004%	0,158%.

Für das Kaninchenserum liegen Untersuchungen von Leupold (107) vor, welcher einen Wert von 0,047 bestimmt nach Authenrieth und Funk (6) als normal ansieht.

Total-Cholesteringehalt einiger Organe vom Kaninchen.
Nach Ellis und Gardner.

Muskulatur	0,043—0,075%	unabhängig von der Nahrung
Gehirn	2,315%	
Niere	0,306% (0,246% frei, 0,059% geb.)	unabhängig von der Nahrung
Lunge	0,502$_2$% (0,449% frei, 0,0529% geb.)	unabhängig von der Nahrung
Leber a^2	0,211—0,0333%	Fütterung mit ausgesogener Kleie
Leber b^2	0,331%	intraperitoneale Ölinjektion
Leber c^2	0,459—0,591%	Cholesterinzufuhr
Leber d^2	0,216—0,792%	Hunger

Extreme Ernährungsbedingungen bezüglich des Cholesterins bei Kaninchen.

A. Hunger. Dorée und Gardner (49—51) fanden bei Kaninchen, welche mit cholesterinfreier Kleie gefüttert waren, nur wenig mehr als Spuren von Cholesterin im Blute. Nach eigenen Analysen scheint uns diese Angabe unglaubwürdig. Im Hunger ist nach Ellis und Gardner (55—57) der Gehalt des Blutes an freiem und gebundenem Cholesterin vermehrt: z. B. nach 6tägigem Hunger auf 0,133 g% Totalcholesterin im Gesamtblut; auch die Leber wird unter den Bedingungen des Hungers cholesterinreicher (Ellis und Gardner).

B. Cholesterinmast. Dorée und Gardner (50) verfütterten 1909 einem Kaninchen 10 Tage hindurch Kleie, der 2,25 mg zugesetzt war. Danach stieg der Cholesterinblutwert auf 415 mg%. Wacker und Hueck (171) berichten, daß sie 3 kg Hafer mit 15 g Cholesterin durch längeres Umrühren mischten. Die Kaninchen fraßen dieses Futter gut, pro Tag etwa 250 g, worin 1,25 g reines Cholesterin enthalten war. Wir führen 3 ihrer Versuche hier an:

Cholesterinmastversuche an Kaninchen[1].

Art des Versuchs	Dauer des Versuchs in Tagen	Mengedes künstlich zugeführten Cholesterins g	Körpergewicht in g vor dem Versuch	Körpergewicht in g am Ende des Versuchs	Gesamtblut freies Chol. %	Gesamtblut Chol. als Ester %	Gesamtblut Gesamtchol. %	Serum freies Chol. %	Serum Chol. als Ester %	Serum Gesamtchol. %	Nebenniere Gewicht in g	Nebenniere im angegebenen Gewicht Gehalt an freiem Chol.	Nebenniere im angegebenen Gewicht Gehalt an Esterchol.	Leber Gewicht in g	Leber im angegebenen Gewicht Gehalt an freiem Chol.	Leber im angegebenen Gewicht Gehalt an Esterchol.	Depotfett Unverseifbares	Depotfett Gesamtcholesterin	Bemerkungen
Normal	—	—	c. 2000	—	0,07	0,0228	0,0928	0,02	0,0335	0,0535	0,24	0,004	0,610	60,0	0,0949	0,048	0,2099	0,1042	Mittel aus 7 Analysen (für Nebennieren 4, Leber und Fett 2 Analysen)
Cholesterin enteral mit der Nahrung zugeführt	133	c.166	2145	1870	—	—	—	0,3212	0,884	1,2052	1,13	0,012	0,0222	72,0	0,2365	0,215	—	—	Im Arcus aortae kleinste atherosklerotische Herde
Cholesterin enteral mit der Nahrung zugeführt	161	c.120	2580	3320	0,106	0,0581	0,1642	0,0563	0,126	0,1823	1,00	0,013	0,0273	94,5	0,3088	0,1132	—	—	Deutliche Atherosklerose der Aorta
Cholesterin enteral mit der Nahrung zugeführt und subcutan	203	c.172	2500	2980 (3550 vor der tödlichen Erkrankung	0,1684	0,1891	0,3575	0,1798	0,3211	0,5009	—	—	—	—	—	—	—	—	Nach 63tägiger Cholesterinfütterung wurde 65 Tage lang kein Cholesterin verfüttert, dann 75 Tage lang wieder Cholesterinnahrung; während dieser Zeit 14 g Cholesterin subcutan in 37 Injektionen, an subcutanen Abscessen, Pneumonie. Keine Aortenveränderung

[1] Nach Wacker und Hueck: Arch. f. exp. Pathol. **74**, 416 (1913.)

Auch Rothschild (150) gelang es, durch Cholesterinzufütterung von 0,4 g pro Tag den Blutwert in ungefähr 7 Tagen zu verdoppeln, in 28 Tagen auf das $2^1/_2$fache und in 14 Tagen auf das 6fache des Normalwertes heraufzutreiben.

Den höchsten überhaupt beobachteten Wert für das Blutcholesterin von 833 mg % erreichten Jaffé und Levinson (93) bei tuberkulös gemachten Kaninchen durch Verfütterung von in Baumwollöl gelöstem Cholesterin. Es läßt sich also aus diesen am Kaninchen gewonnenen Zahlen zeigen, daß es unter den Bedingungen extremer Cholesterinmast gelingt, sowohl das Blut wie die Organe des Kaninchens mit Cholesterin weitgehend anzureichern, während, wie später gezeigt werden wird, der Mensch sowohl enteral wie parenteral zugeführtes Cholesterin sehr rasch wieder ausscheidet. Es sind also alle bezüglich der Pathologie am Kaninchen gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen nicht übertragbar, was besonders im Hinblick auf die Blutdrucksteigerung von Bedeutung ist.

Die übrigen Herbivoren.

Nachdem am Beispiel des Kaninchens gezeigt wurde, daß für die Herbivoren offenbar ganz besondere Verhältnisse des Cholesterinhaushalts vorliegen, die sich von denen des Menschen toto coelo unterscheiden, erübrigt es sich, für die übrigen Herbivoren die Verhältnisse in extenso zu diskutieren. Wir geben in folgendem eine tabellarische Übersicht über die am besten untersuchten Cholesterinwerte des Blutes. Als wesentliches Resultat dieser Zusammenstellung muß festgehalten werden, daß auch im Serum der übrigen Herbivoren der kleinere Teil des Cholesterins frei, der größere Teil in veresterter Form zirkuliert, und zwar finden wir das Verhältnis von freiem zu gebundenem Cholesterin nach einer Zusammenstellung von Wacker und Hueck:

Beim	Kaninchen	0,02	: 0,033	= 1 : 1,7
„	Kalb	0,025	: 0,07	= 1 : 2,9
„	Pferd	0,018	: 0,06	= 1 : 3,3
„	Ziege	0,0223	: 0,0529	= 1 : 2,4

Ausscheidungsverhältnisse bei Herbivoren.

Eine Besonderheit des Cholesterinhaushalts der Herbivoren ist darin zu sehen, daß das im Übermaß zugeführte Cholesterin zunächst nicht wieder in

Cholesteringehalt des Blutes und der Galle bei Cholesterinfütterung (0,4 g täglich). (Nach Rothschild.)

Versuchstier	Cholesteringehalt des Blutes in mg pro 100 ccm						Cholesteringehalt der Galle in mg pro 100 ccm
	vor dem Versuche	während der Versuche					
		7 Tage	14 Tage	28 Tage	40 Tage	150 Tage	
180	40	90	—	—	—	—	10—15
183	50	—	98	—	—	—	10—15
170	48	—	—	130	—	—	35
157	45	—	—	—	280	—	90
87A	nicht untersucht	—	—	—	—	364	160

der Galle erscheint. Nebenstehende Zusammenstellung Rothschilds (150) zeigt, daß erst nach 28tägiger Verfütterung von 0,4 g Cholesterin pro die der prozentische Cholesteringehalt der Galle etwa auf das Doppelte des Ausgangswertes ansteigt. Wohl als erste haben Kusumoto (98, 99), ferner Harley und Barratt (80) darauf hingewiesen, daß das Cholesterin bei Herbivoren zum allergrößten Teil retiniert resp., soweit es mit der Galle ausgeschieden, rückresorbiert wird.

Physiologie des Cholesterinhaushalts bei Carnivoren.

Auch für eine Reihe von Carnivoren liegen systematische Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Blutes unter normalen Ernährungsverhältnissen im Hunger und nach Cholesterinzufuhr vor. Am meisten untersucht sind die als Versuchstiere am bequemsten zugänglichen Hunde und Katzen. Bei letzteren wurde von Gardner und Lander (66) der Cholesteringehalt des Blutes unter verschiedenen Ernährungsbedingungen geprüft. Ihre nach Windaus bestimmten Werte sind in beifolgender Tabelle zusammengestellt:

Wirkungen von Nahrungszufuhr und Hunger auf den Cholesteringehalt des Blutes bei der Katze. mg pro 100 g Blut.

Nahrung	Katze	freies Cholesterin	Cholesterinester	Totalcholesterin
Cholesterinarme Diät (Eiereiweiß und Kartoffeln)	1	44	0	44
	2	46	14	60
	3	56	02	58
	4	40	04	44
Gekochtes Rindfleisch	1	66	17	83
	2	54	24	78
Hungerzustand	1	74	89	163
	2	69	127	196
	3	126	25	151

Bemerkenswert ist, daß im Hungerzustand die Werte für das Cholesterin im Serum eine Zunahme erfahren [siehe auch Landau (103)].

Es mag gleich hier erwähnt werden, daß der Einfluß des Hungers auf den Cholesteringehalt des Blutes bei den verschiedenen Autoren zu widersprechenden Ergebnissen führte. Es wird in der Pathologie des Cholesterinstoffwechsels noch mehrfach diese Tatsache zu erörtern sein. Es mag gleich hier auseinandergesetzt werden, daß die Vermehrung des Cholesterins im Hungerzustand nur ein Symptom des Fetttransports darstellt, der nach Einstellung der Nahrungszufuhr sofort von den großen Depots nach den Stätten des Verbrauchs einsetzt. Mit der Mobilisation der Depotfette werden naturgemäß auch die in Fett gelösten Substanzen (Sterine und Phosphatide) auf die Straße des Blutes geworfen und hier der Analyse zugänglich gemacht. Bei Tieren, welche das ihnen auf dem Blutwege in vermehrter Menge zuströmende Cholesterin durch die Leber auszuscheiden imstande sind, wird bei längerer Dauer des Hungers nach Verbrauch der Fette auch im Hunger der Cholesteringehalt des Blutes absinken und schließlich nach Aufbrauch der als Vehikel dienenden Blutfette sogar unternormale Werte aufweisen. Wacker und Hueck geben als Normalwerte für den Hund folgende Zahlen:

Gesamtblut:

Freies Cholesterin	Ester	Gesamtcholesterin
0,0997%	0,0469%	0,1466%.

Serum:

Freies Cholesterin	Ester	Gesamtcholesterin
0,0365%	0,0919%	0,1284%.

Rote Blutkörperchen:

Freies Cholesterin	Ester
0,185%	—

Nach cholesterinarmer Kost finden Gremjatschkin (74) eine Senkung, Reicher (144) eine Zunahme und Stepp keine Veränderung des Blutcholesterins. Knudson findet beim Hunde nach Neutralfettaufnahme einen erheblichen Anstieg der Cholesterinester, nicht aber des Gesamtcholesterins. Wird freies Cholesterin oder Cholesterinester an Hunde verfüttert, so soll nur das freie Cholesterin des Blutes, nicht aber das veresterte Cholesterin vermehrt sein. Es müssen also die Palmitin-Olein- und Stearinester vor ihrer Aufnahme in die Blutbahn hydrolysiert worden sein. Die Vermehrung des Cholesterins im Blute schwankt zwischen 23,5 und 53,5% des Ausgangswertes und ist am größten 6 bis 8 Stunden nach der Verfütterung. In den Blutkörperchen soll der Anstieg erheblicher sein als im Plasma. Diese Feststellung steht in vollständigem Gegensatz zu den Befunden am Menschen, bei welchem der Gehalt der Blutkörperchen auch bei starken Schwankungen des Cholesteringehaltes des Plasmas konstant bleibt.

Nach Kusumoto (99) scheinen beim Hunde nach Fleisch und Fettfütterung bis zu 90% der Gesamtsterine des Kotes sich als Cholesterin wiederzufinden. Regelmäßig wird aber neben dem Cholesterin auch Koprosterin nachgewiesen.

Cholesterinresorption beim Menschen.

Die spärlichen bisher für den Menschen vorliegenden Einzeldaten über die alimentäre Beeinflussung des Blutcholesterins bei einmaliger Zufuhr von größeren Mengen Cholesterins sind aus folgenden Gründen nicht sicher zu beurteilen.

1. Es ist nicht immer darauf geachtet worden, daß eine Resorption des Cholesterins nur zu erwarten ist, wenn dasselbe in Begleitfetten (Neutralfetten oder Lipoiden) gelöst aufgenommen wird. Schon Hoppe-Seyler (88) hat im Jahre 1866 darauf hingewiesen, daß die Fette dem Cholesterin gewissermaßen den Weg bereiten.

2. Man hat nicht beachtet, daß das Cholesterin bei fast allen Individuen schon in den ersten Stunden nach der Aufnahme seine höchste Blutkonzentration erreicht. Man muß also, wenn man sich Vorstellungen über die Resorption bilden will, die einen zutreffenden Überblick gestatten sollen, Reihenuntersuchungen gerade in den ersten 12 Stunden nach der Aufnahme durchführen.

3. Untersuchungen mit den colorimetrischen Methoden sind nach eigenen früheren Vergleichsuntersuchungen [Bürger und Reinhart (30)] besonders bei gefärbten Seren gelegentlich irreführend. Führt man unter Berücksichtigung dieser Fehlerquellen eine Cholesterinbelastung in der Weise durch, daß der Versuchsperson 5 g Cholesterin resp. an Ester gebundenes Cholesterin, das in 100 ccm Olivenöl heiß gelöst wird, körperwarm unter Zusatz einiger Tropfen

Oleum Mentae pip. morgens nüchtern zugeführt werden und entnimmt nach 4, 8 und 24 Stunden Blutproben zur chemischen Untersuchung, so erhält man folgende Resultate (nach Bürger und Habs):

Fall I. Larsson, männl., 35 Jahre, Lumbago. Am 7. 2. 100 g Öl und 5 g Cholesterin.

Serum.

	Aussehen	Ges.-Extr. ‰	Cholesterin ‰			
			Gesamt-	frei	aus Estern	% verestert
Nüchtern	klar	5,26	1,03	0,39	0,64	62
Nach 4 Stunden .	stark getrübt	14,76	2,23	0,70	1,53	69
„ 8 „ .	stark getrübt	10,72	1,57	0,64	0,93	61
„ 24 „ .	opalesc.	8,26	1,47	0,31	1,16	79

Fall II: Tamm, männl., 50 Jahre, Asthma bronchiale. Am 7. 2. 100 g Öl und 5 g Cholesterin.

Serum.

	Aussehen	Ges.-Extr. ‰	Cholesterin ‰			
			Gesamt-	frei	aus Estern	% verestert
Nüchtern	klar	5,57	1,25	0,26	0,99	78
Nach 4 Stunden .	stark getrübt	11,19	2,08	0,42	1,66	80
„ 8 „ .	stark getrübt	8,70	1,63	0,31	1,32	81
„ 24 „ .	klar	5,06	1,09	0,29	0,80	73

Fall III. Rönnau, männl., 25 Jahre, Polyomyelitis. Am 15. 2. 100 g Öl u. 5 g Cholesterin.

Serum.

	Aussehen	Ges.-Extr. ‰	Cholesterin ‰			
			Gesamt-	frei	aus Estern	% verestert
Nüchtern	klar	5,74	1,21	0,37	0,84	69
Nach 4 Stunden .	stark getrübt	8,79	1,78	0,66	1,12	63
„ 8 „ .	getrübt	8,24	1,66	0,46	1,20	72
„ 24 „ .	klar	5,53	1,15	0,47	0,68	59

Fall IV: Junge, männl., 29 Jahre, multiple Sklerose. Am 13. 1. 100 g Öl u. 5 g Cholesterin.

Serum.

	Aussehen	Cholesterin ‰			
		Gesamt-	frei	aus Estern	% verestert
Nüchtern	klar	1,05	0,48	0,57	54
Nach 4 Stunden .	stark getrübt	1,82	0,40	1,62	78
„ 8 „ .	getrübt	1,51	0,48	1,03	68
„ 24 „ .	opalesc.	0,92	0,71	0,21	28

Fall V. Schütt, männl., 48 Jahre, nie Ikterus, chron. Cholecystitis. Am 3. 12. 100 g Öl und 5 g Cholesterin.

Serum.

	Aussehen	Cholesterin ‰			
		Gesamt-	frei	aus Estern	% verestert
Nüchtern	klar	1,31	0,66	0,65	50
Nach 4 Stunden .	stark getrübt	2,58	1,39	1,19	46
„ 8 „ .	getrübt	1,37	1,08	0,29	21
„ 24 „ .	fast klar	1,13	1,08	0,05	4

Fall VI. Witten, männl., 47 Jahre, Myodegeneratio cortis. Am 4. III. 1927. 100 g Öl und 8,1 g Palmitinsäurecholesterinester (5 g Cholesterin entsprechend).

Serum.

	Aussehen	Ges.-Extr. ‰	Cholesterin ‰			
			Gesamt-	frei	aus Estern	% verestert
Nüchtern	klar	6,23	1,13	0,35	0,78	67
Nach 4 Stunden .	stark getrübt	11,76	1,63	0,45	1,18	72
„ 8 „ .	getrübt	8,33	1,28	0,51	0,77	60
„ 24 „ .	opalesc.	7,11	0,98	0,53	0,45	46

Fall VII. Ripke, weibl., 21 Jahre, Lumbago. Am 12. III. 1927. 100 g Öl und 8,5 g Stearinsäurecholesterinester (entsprechend 5 g Cholesterin).

Serum.

	Aussehen	Ges.-Extr. ‰	Cholesterin ‰			
			Gesamt-	frei	aus Estern	% verestert
Nüchtern	klar	5,21	0,94	0,16	0,78	84
Nach 4 Stunden .	stark getrübt	11,74	1,83	0,25	1,58	81
„ 8 „ .	getrübt	9,55	1,62	0,24	1,38	86
„ 24 „ .	leicht getrübt	6,34	1,01	0,20	0,81	80

Die Ergebnisse lassen sich also wie folgt zusammenfassen:

Die einmalige Zufuhr von 5 g freiem oder an Fettsäuren gebundenem Cholesterin, in 100 g Olivenöl gelöst, führt beim stoffwechselgesunden Menschen regelmäßig zu einer Hypercholesterinämie, die nach etwa 4 Stunden ihren Höhepunkt erreicht. Dabei steigt das Gesamtcholesterin des Serums resp. Plasmas ungefähr auf das Doppelte des Ausgangswertes, d. h. es werden unter der Annahme von etwa 3 Liter Blutserum ungefähr 4 Stunden nach der Aufnahme von 5 g Cholesterin annähernd 60% der zugeführten Menge im Blutserum wiedergefunden. Später sinkt der Cholesterinwert des Serums wieder ab und erreicht 24 Stunden nach dieser alimentären Belastung seinen Ruhewert. Unverestert eingeführtes Cholesterin wird nach der Aufnahme weitgehend verestert. Trotz starker Belastung mit freiem Cholesterin und der Vermehrung des Gesamtcholesterins im Serum auf das Doppelte des Nüchternwerts bleibt die normale Relation zwischen freiem und verestertem Cholesterin ungefähr die gleiche. Bei Zufuhr einer entsprechenden Menge Cholesterinester mit der Nahrung wird der Höchstwert des Plasmacholesterins gleichfalls 4 Stunden nach der Aufnahme der Cholesterinester gefunden und die Relation zwischen freiem und gebundenem Cholesterin im Serum ist kaum verändert. Die Frage nach dem Schicksal des einmal in die Blutbahn aufgenommenen Cholesterins ist nach den Injektionsversuchen von Beumer am gesunden Säugling dahin zusammenzufassen, daß es auf alimentärem Wege beim Menschen nicht gelingt, eine Cholesterinanreicherung des Blutes und der Organe auf die Dauer zu erzielen. Bei intaktem Ausscheidungsapparat verläßt das Cholesterin auf dem Wege über die Leber und den Darm den Körper wieder. Der Sinn dieses Cholesterinkreislaufs ist nicht klar. Man denkt zunächst an die Entgiftungsfunktionen des Cholesterins, welche es auf seinem Wege über die Blutbahn entfalten könnte. Experimentelle Untersuchungen in dieser Richtung sind nur spärlich vorhanden.

Beumer (16) konnte zeigen, daß Cholesterinspeicherung bei Meerschweinchen lebensverlängernd gegenüber letalen Diphtherietoxininjektionen wirkt.

Über die alimentäre Cholesterinämie bei einmaliger Belastung ist trotz vieler Einzelheiten bis in die jüngste Zeit hinein aus den in der Einleitung angeführten Gründen keine klare Vorstellung gewonnen worden. Noch in einer neueren Arbeit (1926) von Mjassnikoff (134), der sich einer colorimetrischen Methode bedient, hat die Einnahme von einem Cholesterinfrühstück (8 Eier oder 2 g Cholesterin) nur in 3 von 7 Fällen beim normalen Menschen eine Erhöhung des Serumwertes um 0,3—0,6% hervorgerufen, obwohl, wie angegeben, das Serum nach 2, 3 und noch mehr Stunden untersucht wurde.

Wir können uns diese ungleichmäßigen Resultate nur dadurch erklären, daß die colorimetrische Methode unter den von uns gewählten Bedingungen das Cholesterin im Serum nicht quantitativ erfaßt. Zur Erklärung der negativen Resultate von Mjassnikoff kommt außerdem noch die geringere Cholesteringabe in Frage. — In ähnlicher Weise werden sich auch die negativen Resultate von Rouzaud und Cabanis (151), Campbell (32) und von Cohn und Heimann (36), Ssokoloff (158) erklären lassen.

Es ist außerdem nach unseren Untersuchungen verständlich, daß z. B. Ssokoloff, der bei Anitschkow arbeitete, bei gesunden Menschen 24 Stunden nach der Belastung keine Abweichung vom Ausgangswert mehr findet, da zu dieser Zeit der Gesunde den Cholesterinspiegel wieder einreguliert hat.

Im Gegensatz zu den genannten Autoren finden sich einzelne Angaben über eine gelungene Beeinflussung des Cholesterinspiegels bei einmaliger oraler Zufuhr. Widal, Weil, Laudat (178) fanden in 2 Fällen einen Anstieg um 0,5 und 0,6‰ 3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme, Henes[1] nach 6 Stunden nach cholesterinreichem Essen einen Anstieg um 0,2—0,8‰ in 2 Fällen. Diese Fälle stellen ebenso wie die von Arndt (5), der 6 Stunden nach einer Cholesteringabe von 4 g eine Erhöhung um 0,3‰, in einem anderen Versuch $7^1/_2$ Stunden nach 10 g eine solche um 0,3‰ fand, keine Maximalwerte da, da nach unseren Feststellungen hierbei zur Zeit der Untersuchung die Lipämie bereits im Abklingen ist. — Richter-Quittner (145) fand 3 Stunden nach Genuß von Kalbshirn eine Erhöhung des Serumwertes um 1,1‰, doch sind ihre Ergebnisse mit den unseren nicht sicher vergleichbar, da die von ihr verwandte Methode im normalen Serum nur verestertes Cholesterin angibt, während wir bei zahlreichen Untersuchungen niemals freies Cholesterin vermißten.

Die Vermehrung des Cholesterins im Blute nach reiner Fettnahrung.

Es ist eine mehrfach beobachtete Tatsache, daß nach Zufuhr von cholesterinfreiem Fett in der Phase der Verdauungslipämie der Cholesteringehalt des Blutes ansteigt. Reicher (144) fand nach Verabreichung von Trioleïn und Pfirsichkernöl, das nicht ganz cholesterinfrei war, eine Zunahme des Serumcholesterins um 56,63% im Mittel. Nach Durchblutung überlebender Rinderleber sah er nach Zusatz von cholesterinfreiem Trioleïn in der Durchströmungsflüssigkeit eine bedeutende Vermehrung des Cholesterins auftreten. Die Befunde drängten ihn zu der Hypothese, daß das alimentär zugeführte Fett für den Organismus

[1] Henes: Dtsch. Arch. klin. Med. **111**, 122 (1913).

das Material zum Aufbau des Cholesterins liefere. Diese Hypothese wurde von Lifschütz (111) später dahin präzisiert, daß die Ölsäure die Muttersubstanz des Cholesterins darstelle. In späteren Untersuchungen ist vor allem von Lindemann (128) in der Phase der Verdauungslipämie eine von der Cholesterinzufuhr unabhängige Vermehrung des Cholesterins und seiner Ester im Blute gefunden worden. Lindemann ließ sich nach 12stündiger Hungerpause und $3^1/_2$ Stunden nach fettreicher Nahrung, die aus 250 g Speck und gekochten Kartoffeln bestand, Blut aus der Armvene entnehmen. Die erhaltenen Werte sind auf 1000 g berechnet.

	Nüchtern	Nach der Mahlzeit
Gesamtfett	5,460	6,261
Cholesterin	0,900	1,031
Cholesterin als Ester . .	0,510	0,829

Es zeigt sich also nach der Resorption des cholesterinarmen Fettes eine aus alimentären Ursachen nicht erklärliche Verdauungshypercholesterinämie. Die gleiche Tatsache ist auch von Authenrieth und Funk (6) am Serum des Kaninchens gefunden worden und von Beumer (14) für Ziege und Hund bestätigt worden. Beumer zeigt an einem Gallenfistelhund, dessen Serum nach Verfütterung von 125 g Margarine eine deutliche Verdauungslipämie mit geringem Aufrahmen des Fettes erkennen ließ, das Ausbleiben der alimentären Hypercholesterinämie. Er schließt aus seinen Versuchen, daß in der Phase der Fettresorption die zu dieser Zeit vermehrt produzierte Galle mit ihrem Cholesterin zur Resorption gelange und so die Hypercholesterinämie nach Zufuhr cholesterinfreien Fettes zu erklären sei. Ob die produzierte Gallenmenge in allen Fällen zahlenmäßig zureicht, um die doch nicht unerhebliche Vermehrung des Cholesterins im Blute bereits wenige Stunden nach der Fettaufnahme quantitativ zu erklären, will ich dahingestellt sein lassen. Die Tatsache, daß cholesterinfreies Fett eine Hypercholesterinämie erzeugen kann, steht jedenfalls fest.

Die enge Schicksalsgemeinschaft zwischen den Fetten und dem Cholesterin zeigt sich auch im umgekehrten Fall, der lang dauernden Verfütterung fettarmer cholesterinreicher Nahrungsgemische. So gelang es Hueck und Wacker (92) durch sehr lang dauernde Verfütterung von großen Mengen Cholesterin mit Hafer die Gesamtlipoide ihrer Cholesterintiere auf das Vierfache der Norm in die Höhe zu treiben, wobei die Triglyceride ein Mehrfaches derjenigen Zahlen betragen, welche bei normaler Fütterung gefunden werden. Es muß allerdings betont werden, daß diese Fütterungsversuche bis zu 181 Tagen ausgedehnt wurden, in denen im ganzen 220 g Cholesterin zugeführt wurden. Für das Kaninchen stellen diese Versuche Belastungsproben dar, die wohl schon jenseits der physiologischen Verhältnisse liegen. Hueck und Wacker fassen ihre Resultate in folgender kleinen Übersicht zusammen:

Zunahme der Lipoide bei Cholesterinfütterung.
Ungefähre Mittelzahlen. Normales Kaninchen = 1.

Gesamtlipoid	Freies Cholesterin	Ölsäure-Cholesterinester	Phosphatide als Lecithin berechnet	Triglyceride aus der Differenz berechnet
4—$4^1/_2$fach	$8^1/_2$fach	8fach	3fach	$2^1/_2$fach.

Die enge Verknüpfung des Fett- und Cholesterinstoffwechsels trotz einseitiger Fett- resp. Cholesterinbelastung scheint uns bisher noch nicht in allen Teilen geklärt zu sein.

IV. Die Ausscheidungswege des Cholesterins.

Die Hauptmenge des Cholesterins verläßt auf dem Darmwege den Körper. Daneben kommen die Haut und bei Frauen in der Lactationsperiode die Brustdrüse als Ausscheidungswege in Betracht. Der normale Harn ist praktisch cholesterinfrei. [Eigene unveröffentlichte Untersuchungen und Grunke (77)].

Sterinausscheidung durch den Darm.

Das mit Kot ausgeschiedene Sterin hat 5 Quellen:

1. Unresorbierte Nahrungssterine (Cholesterin aus tierischer und Phytosterin aus pflanzlicher Nahrung).
2. Das Cholesterin der Galle.
3. Das von der großen Darmoberfläche bei den Mauserungsvorgängen an den Epithelien zu Verlust gehende Körpercholesterin.
4. Die Ausscheidung von Cholesterin durch den Darm selbst (vgl. S. 619).
5. Die in den Darmbakterien enthaltenen Sterinmengen.

Der Anteil der einzelnen Quellen an der Gesamtsumme der im Kote mit Digitonin fällbaren Substanzen ist nicht abzuschätzen; selbst nicht bei genauester Kenntnis der Nahrungszusammensetzung und ihres Gesamtsteringehaltes. Schon seit den Flintschen Untersuchungen [Flint (61)] aus dem Jahre 1868 ist bekannt, daß das Cholesterin der Galle im Darm eine Veränderung erleidet und als Stercorin mit dem Kot ausgeschieden wird. Diese Tatsache wurde von Bondzynski (21) 1896 wieder entdeckt, der dem Umwandlungsprodukt des Cholesterins den Namen Koprosterin gab.

Der Gehalt der menschlichen Galle an Cholesterin.

Schon die Zusammensetzung der menschlichen Galle ist eine je nach der Nahrungszufuhr sehr wechselnde. Normale Menschengalle ist begreiflicherweise nur selten untersucht, die vorliegenden Analysen beziehen sich auf Blasengalle von Hingerichteten. Der Cholesteringehalt des Duodenalsaftes wiederum ist im wesentlichen durch den Cholesteringehalt der Lebergalle bestimmt. — Außerdem — das sei hier besonders unterstrichen — ist der Saft, den wir durch die Duodenalsonde erhalten, durchaus nicht identisch mit Galle, sondern ist durch Beimengungen von Magen-, Duodenal- und Pankreassaft „verunreinigt". Die durch direkte Choledochusdrainage von operierten Menschen gewonnene Galle zeigt natürlich auch keine physiologische Zusammensetzung, da 1. der Operationseffekt an sich, 2. das zur Operation führende Leiden und 3. die Anomalien der Ernährung nach schweren Operationen die Gallenzusammensetzung beeinflussen.

Da es aber für viele Fragen des Cholesterinumsatzes von Bedeutung ist, den Cholesteringehalt der Galle kennen zu lernen, gebe ich die bisher in der Literatur niedergelegten Daten, soweit sie mir methodisch einwandfrei erscheinen, nachstehend wieder. Die ersten zwei Analysen von Blasengalle

stammen von Hingerichteten. Nr. 1 bezieht sich auf einen 18jährigen und Nr. 2 auf einen 22jährigen Mann. Die Zahlen sind auf 1000 Teile berechnet:

	Nach Frerichs.	
	18 Jahre alt	22 Jahre alt
Wasser	860,0	859,2
Feste Stoffe	140,0	140,8
Gallensaure Alkalien	72,2	91,4
Schleim und Farbstoff	26,6	29,8
Cholesterin	**1,6**	**2,6**
Fett	3,2	9,2
Anorganische Stoffe	6,5	7,7

Lebergalle des Menschen.

Die Lebergalle des Menschen hat nach Analysen von Hammarsten folgende Zusammensetzung:

Tabelle nach Hammarsten. (Zahlen sind berechnet auf 1000 Teile.)

Zusammensetzung der Galle:	Fall 1.	Fall 2.	Fall 3.
Feste Stoffe	25,200	35,260	25,400
Wasser	974,800	964,740	974,600
Mucin und Farbstoff	5,290	4,290	5,150
Gallensaure Alkalien	9,310	18,240	9,040
Taurocholat	3,034	2,079	2,180
Glykocholat	6,276	16,161	6,860
Fettsäuren aus Seifen	1,230	1,360	1,010
Cholesterin	0,630	1,600	1,500
Lecithin	0,220	0,574	0,650
Fett	0,220	0,956	0,610
Lösliche Salze	8,070	6,760	7,250
Unlösliche Salze	0,250	0,490	0,210

Man erkennt also, daß nur einer der drei Fälle in bezug auf seinen Cholesteringehalt an die Blasengalle heranreicht, was durchaus verständlich ist, da die Blasengalle durch Eindickung aus Lebergalle entsteht.

Menschliche Fistelgalle.

Die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Werte sind Durchschnittszahlen, welche Bacmeister (7) an Operierten mit Gallenfisteln gewonnen hat. Ich verzichte auf die Wiedergabe von den Analysen der einzelnen Tage, da den Werten für die Beurteilung physiologischer Verhältnisse nur beschränkte Bedeutung zukommt.

Tabelle nach Bacmeister[1].

Diagnose	Fall 1. Verschl. d. Duct. choled. durch Tumor	Fall 2. Cholelithiasis und Choledochussteine	Fall 3. Cholelithiasis und Choledochussteine	Fall 4. Cholelithiasis und Choledochussteine
Tägliche Durchschnittsausscheidung von Cholesterin g	0,23	0,17	0,11	0,21 0,16 0,075
Durchschnittspromillgehalt der Galle an Cholesterin	0,24	0,39	0,5	0,59 0,4 0,38

[1] Bacmeister: Biochem. Z. **26**, 223 (1910).

Cholesteringehalt des menschlichen Duodenalsaftes.

Salomon (153) fand an zwei gesunden ausschließlich mit Bananen ernährten Menschen im Maximum 0,097‰ resp. 0,061‰ Cholesterin. Dagegen aber 0,476 resp. 1,26 g Gesamtsterin im Kot. Er schließt daraus, daß die Ausscheidung des Cholesterins beim Menschen nicht ausschließlich durch die Galle, sondern in wichtigen Mengen „durch die Darmschleimhaut" zustande käme. Jedenfalls scheint die Möglichkeit, die Größe der Cholesterinausscheidung der Galle so hoch anzusetzen, daß die gesamte Menge des im Darmkanal zur Resorption, gelangten Nahrungscholesterins mit der Galle allein wieder ausgeschieden werde nach den vorliegenden Analysen noch nicht mit voller Sicherheit bewiesen zu sein. Die alte von Naunyn vertretene Lehre, daß das Gallencholesterin aus abgestoßenen Epithelien der Gallenwege herrühre, ist heute verlassen.

Mit der unseres Erachtens besonders in gefärbten Medien unsicher arbeitenden Methode von Authenrieth und Funk fanden Rosenthal und Falkenhausen (148) bei lebergesunden Menschen Werte zwischen 0,62 und 0,07‰, also Schwankungen im Cholesteringehalt des Duodenalsafts um fast das Neunfache.

Der Cholesteringehalt der Galle und seine Abhängigkeit von der Ernährung.

Das Problem, inwieweit die Zusammensetzung der Galle in bezug auf ihren Cholsäure- und Cholesteringehalt von der Nahrungszufuhr beeinflußt wird, ist im Hofmeisterschen Institut zum ersten Male scharf präzisiert und mit einwandfreier Methodik bearbeitet worden. Wegen der grundsätzlichen Bedeutung dieser Versuche gebe ich einen Auszug aus dem Protokoll von Goodman (72).

Als Versuchstier diente ein $4^1/_2$ kg schweres Hündchen, bei dem am 7. Mai unter Morphium-Äther-Narkose eine permanente Gallenfistel nach Dastre angelegt wurde. Die Aufsammlung der Galle in einen am Halse befestigten Gummibeutel erwies sich als durchaus zweckmäßig. — Als Futter wurde nach einer Periode von Vorversuchen Spratts Hundekuchen gegeben, der sich wegen seines geringen Fettgehalts empfahl, und der vom Tiere stets sehr gern genommen wurde. Er wird angeblich aus Mehl, Knochen und Fleisch hergestellt und er gab bei einer Reihe von Stickstoffbestimmungen einen mittleren Stickstoffgehalt von 3,73%. Vom 22. Mai ab erhielt das Tier davon täglich außer an den Veruchstagen 266 g, entsprechend etwa 10 g Stickstoff. — Die Galle wurde jeden Tag um 12 Uhr mittags aus dem Halsbeutel entleert. Unmittelbar darauf wurde dem Hunde das gewählte Futter gereicht.

Die Schlußfolgerungen Goodmans bezüglich der Herleitung der Cholsäure aus dem Cholesterin gehen noch von der Vorstellung aus, daß das Cholesterin ein streng exogener Körperbestandteil ist, eine Anschauung, die heute nach den Untersuchungen Beumers als widerlegt gelten kann. Die aus der Tabelle ersichtliche Vermehrung des Cholesterins nach Eiweißzufuhr wird man mit Goodman vorläufig als den Ausdruck einer sekretorischen Erregung der Leberzellen ansprechen dürfen, wobei die Frage offen bleibt, ob die Erregung auf nervösen Bahnen durch einen Reflex vom Darm her vermittelt wird oder dadurch, daß bestimmte, in die Leber gelangende Verdauungsprodukte hier einen sekretorischen Reiz ausüben. Weiteres Material über den Einfluß der

Nahrung auf den Cholesteringehalt der Galle hat R. Thomas (167) in seiner ausführlichen Untersuchung niedergelegt. Ältere Arbeiten von Kausch (96), Jankau (94), Martiri (132), Doyon und Dufour (54), auch die neuere von d'Amato (1), die sich mit dem gleichen Problem befassen und im wesentlichen zu negativen Resultaten kommen, dürfen als widerlegt gelten. Bacmeister und Havers (8) dagegen finden nach fett- und eiweißhaltiger Kost Zunahme des Gesamtcholesterins der Galle, namentlich des freien; nach kohlehydratreicher Kost soll namentlich das gebundene Cholesterin vermehrt sein.

Auszug aus dem Versuchsprotokoll nach Goodman[1].

Datum	Galle g	Cholsäure g	Cholesterin g	Cholsäure %	Cholesterin %	Bemerkungen
18. Juni	70	0,3490	0,0188	0,499	0,027	—
19. „	118	0,8227	0,0653	0,697	0,054	220 g Blutkörperchenbrei
20. „	81	0,5033	0,0245	0,621	0,030	
21. „	87	0,4736	0,0263	0,544	0,030	
22. „	105	0,6610	0,0435	0,630	0,041	294 g mager. Fleisch
23. „	92	0,5557	0,0293	0,640	0,032	
24. „	73	0,3058	0,0185	0,419	0,025	
25. „	105	0,5901	0,0498	0,562	0,047	217 g Blutkörperchenbrei.
26. „	115	0,6483	0,0462	0,564	0,040	
27. „	103	0,4143	0,0278	0,434	0,027	
28. „	115	0,8126	0,0464	0,707	0,040	725 g koaguliertes Eiereiweiß.
29. „	82	0,1845	0,0526	0,225	0,064	
30. „	97	0,4772	0,0310	0,492	0,032	
1. Juli	100	0,4440	0,0300	0,444	0,030	
2. „	83	0,3962	0,0481	0,477	0,058	
3. „	96	0,5923	0,0480	0,616	0,050	⎫ 143 g koaguliertes
4. „	101	0,4488	0,0586	0,444	0,058	⎭ Pferdeserum
5. „	103	0,4810	0,0562	0,467	0,055	
6. „	124	0,8348	0,0570	0,673	0,046	870 g koagul. Eiereiweiß.
7. „	118	0,9395	0,0705	0,796	0,060	
8. „	—	—	—	0,452	0,069	—
9. „	165	1,1721	0,0311	0,710	0,019	0,5885 Cholsäure.
10. „	121	0,9346	0,0255	0,772	0,024	
11. „	112	0,8456	0,0672	0,755	0,060	
12. „	113	0,6265	0,0316	0,558	0,028	
13. „	105	0,8280	0,0378	0,789	0,026	294 g Fleisch.
14. „	105	0,7030	0,0483	0,670	0,046	
15. „	101	0,9613	0,0322	0,952	0,033	
16. „	101	0,9110	0,0434	0,902	0,043	
17. „	106	0,6750	0,0424	0,636	0,040	
18. „	92	0,7462	0,0458	0,822	0,060	488 g Kalbsgehirn.
19. „	94	0,5308	0,0339	0,586	0,037	
20. „	91	0,5305	—	0,583	—	
21. „	90	0,5364	0,0315	0,596	0,035	

Aus den eben erörterten Tatsachen über den Cholesteringehalt der Galle ergibt sich, daß auch bei vorsichtigster Schätzung im Tageskote weniger Gesamtsterine vorhanden sind (beim Menschen etwa 1 g pro die) als an Cholesterin

[1] Goodmann: Hofmeisters Beitr. 9, 91 (1907).

allein von der Leber in den Darm hinein ergossen wird. Diese Überlegungen zwingen zu der Annahme, daß ein Teil des Gallencholesterins auf dem Wege der Rückresorption, ähnlich wie wir das auch für das Hydrobilirubin annehmen, dem Körper wieder zur Verfügung gestellt wird. Salomon (153) kommt auf Grund eines Vergleiches des Cholesteringehaltes des Duodenalsaftes mit dem Cholesterin des Stuhles bei reiner Bananenernährung zu dem umgekehrten Schluß, daß nämlich der Darm sehr wesentliche Cholesterinmengen ausscheidet, an denen die Leber unbeteiligt sein soll. Wir haben oben schon auf das Bedenkliche des Verfahrens hingewiesen, aus Duodenalsaftanalysen quantitative Schlüsse ziehen zu wollen über die Tagesmenge der von der Leber ausgeschiedenen Substanzen. Wir wissen also nicht wieweit, abgesehen von den natürlichen Mauserungsprozessen der Darmoberfläche, der Darm als Ausscheidungsort im Sinne einer physiologischen Leistung für das Cholesterin quantitativ in Frage kommt.

Bei reiner Milchdiät wird das Cholesterin als solches, also nicht als Koprosterin ausgeschieden [Müller (136)]. Diese Tatsache ist wohl auf die Änderung der Bakterienflora des Darms zurückzuführen, welche die Fäulnisvorgänge sehr weitgehend zurückdrängt.

Eine unter Umständen für unsere ganzen Anschauungen über den Cholesterinstoffwechsel revolutionierende Feststellung glauben Dorée und Gardner (49) bezüglich der Schicksale des Gallencholesterins bei Pflanzenfressern gemacht zu haben. Sie weisen nämlich darauf hin, daß das im Kote des Pflanzenfressers, speziell des Pferdes, nachweisbare Hippokoprosterin keine physiologischen Beziehungen zu dem tierischen Cholesterin habe, das Hippokoprosterin verdiene seinen Namen gar nicht, denn es handle sich um einen hochmolekularen Alkohol, der einen erheblich höheren Wasserstoffgehalt zeigt als Cholesterin und Koprosterin ($C_{27}H_{56}O$). Dieser Stoff stammt aus dem Futtergras und passiert unverändert den Verdauungstraktus. Sie schlagen vor, ihm den Namen Chortosterin von χορτος Futter zu geben. Niemals haben die Autoren bei Pferden und Kühen Gallencholesterin oder Derivate davon im Stuhl gefunden. Eine Kuh scheidet am Tage in $2^1/_2$ Liter Galle etwa 2 g Cholesterin in den Darm aus, von dem die Autoren nichts in den Exkrementen wiedergefunden haben. Da wir nun wissen, daß der tierische Körper dauernd Cholesterin bildet und weiterhin wissen, daß auch der Pflanzenfresser dauernd Cholesterin mit der Galle ausscheidet, so bleibt unter der Voraussetzung der Richtigkeit der Dorée schen und Gardnerschen Anschauung kein anderer Schluß übrig, als daß wenigstens der Organismus des Pflanzenfressers dauernd Cholesterin zerstört. Im physiologischen Zellabbau wird nach Gardner und Lander (66) das Cholesterin der Leber zugeführt, von dort mit der Galle ausgeschieden und im Darm zum Teil — wahrscheinlich in Esterform zugleich mit den gallensauren Salzen — zurückresorbiert. Es findet dann zum Wiederaufbau neuer Zellen Verwendung.

Befunde, welche geeignet sind, unsere ganzen Vorstellungen über den normalen Cholesterinhaushalt zu erschüttern, sind in letzter Zeit von Sperry mitgeteilt worden. Leider sind seine Untersuchungen mit colorimetrischen Methoden durchgeführt und daher mit Vorsicht zu bewerten. Beumer und Heppner haben Sperrys (161—163) Befunde nachgeprüft und sie zum Teil bestätigt. Sperrys Gedankengang ist folgender: Wenn die Galle die Hauptquelle für die Kotsterine darstellt, muß das Ableiten der Galle nach außen

durch Choledochusdrainage oder Drainage der Gallenblase mit gleichzeitiger Unterbindung des Choledochus den Gallenanteil der Kotsterine zum Verschwinden bringen. Die auf diese Frage gerichteten Untersuchungen an Hunden hatten nun das überraschende Ergebnis, daß die Gesamtsterine des Kotes unter den geschilderten Bedingungen nicht ab- sondern zunahmen. Als Quelle für die Kotsterine scheidet demnach die Galle aus; es bleiben nach Sperry — abgesehen von den nicht resorbierten Nahrungssterinen — die Bakteriensterine, zerfallene Darmepithelien und Sterine, die ihre Quelle in einer exkretorischen Funktion des Darmes für Blutsterine haben. Diese Cholesterinverluste durch den Darm sollen selbst beim hungernden Hunde sich feststellen lassen. Beumer und Heppner haben — angeregt durch die Untersuchungen Sperrys — den Cholesteringehalt im Chymus in den verschiedenen Darmabschnitten eines gleichmäßig gefütterten Hundes bestimmt. Die Cholesterinwerte sanken, bezogen auf Feucht- und Trockensubstanz, absteigend bis zu den unteren Dünndarmabschnitten, was offenbar auf die Cholesterinresorption zurückzuführen ist. Sie stiegen dann aber in dem Dickdarmabschnitte sehr erheblich bis auf Höchstwerte wieder an. Als Erklärung bleibt dafür entweder eine sehr starke Beteiligung der Darmbakterien an der Sterinbildung des Dickdarms oder eine Cholesterinexkretion durch die unteren Darmabschnitte. Wie weit diese Befunde für den Menschen Gültigkeit haben, bedarf noch der Aufklärung.

Cholesterinausscheidung durch die Haut und die Hautdrüsen.

Auf die besondere Bedeutung des Cholesterins für die Haut ist oben bereits hingewiesen worden. Für die Einfettung der Haare spielen die Hautfette eine wichtige Rolle. Neuerdings wird von Jaffe[1] darauf hingewiesen, daß der Cholesterinreichtum des Hautfettes offenbar auch für den Haarwuchs in irgendeiner Weise von Bedeutung ist. Die Zusammensetzung der verschiedenen Hautfette geht aus der Tabelle (Seite 631) von Unna und Golodetz (168) hervor. Man erkennt, daß die von den Autoren als Zellfette bezeichneten Substanzen (Oberhautfett, Hornschichtfett, Nagelfett, Vernix caseosa) mehr freies Cholesterin enthalten als die Sekretfette (Kommedonenfett, Fußschweiß und Handschweiß).

In den Sekretfetten kann eine Zersetzung der in ihnen enthaltenen Cholesterinester und mit Wahrscheinlichkeit auch oxydative Vorgänge sich abspielen (Bildung von Oxycholesterin). Im menschlichen Colostrum findet Beumer (15) fast 50% des gesamten Cholesterins als freies Cholesterin wieder, was der starken Beteiligung von zerfallenden Zellen an der Bildung des colostralen Fettes entspricht. Die menschliche Milch enthält dagegen nur Cholesterinester.

Exakte quantitative Vorstellungen über den Cholesterinverlust durch die menschliche Haut zu gewinnen, ist äußerst schwierig. Sehr wahrscheinlich werden diese Verluste von Individuum zu Individuum stark schwanken und zudem beim einzelnen Menschen von äußeren Bedingungen in ihrer Größe abhängig sein (Ernährung, Hautpflege, Kleidung). Die Cholesterinverluste durch die Haut sind im großen gesehen durch zwei Vorgänge bedingt, nämlich

1. durch die auch unter physiologischen Bedingungen ständig vor sich gehende Hautschuppung. In den Hautschuppen fand Rosenbaum in einem Ekzemfalle 11,5% Gesamtcholesterin, Deycke an Scharlachschuppen 7,9%;

[1] Jaffe: Klin. Wschr. **1926**, Nr 12.

2. durch die Sekretion der Schweiß- und der Talgdrüsen, deren Cholesteringehalt oben angegeben wurde. Kutznitzki[1] hat durch Extraktion von Wollwäsche, die 3—5 Tage getragen war, versucht, sich eine quantitative Vorstellung von der Menge des täglich gebildeten Hauttalges zu machen. Wenn man unter Hauttalg die von der gesamten Körperoberfläche abgegebenen (mit Ausnahme von Kopf, Hals, Händen und Füßen) in Chloroform löslichen Substanzen verstehen will, kommt man auf einen täglichen Verlust von Hauttalg von 1—2 g. Nach dieser Schätzung berechnet Hueck eine tägliche Cholesterinausscheidung von 0,1—0,2 g durch die Haut des gesunden Menschen.

Die Ausscheidung der Milch läßt sich naturgemäß viel genauer bestimmen, da man es jederzeit in der Hand hat, sowohl die Milchmenge wie ihre Zusammensetzung zu verfolgen. Auch die Zusammensetzung der Milch ist stark abhängig von der Ernährung. Frauenmilch enthält im Mittel 0,015% Cholesterin. Mit einem Liter Milch werden also 0,15 g Cholesterin abgeschieden. Die Lactation darf wohl als stärkster, physiologischer Eingriff in den Cholesterinhaushalt gelten. Die Vorstellung, daß durch ein plötzliches Abstillen oder durch Milchstauung schwere Störungen im Cholesterinhaushalt eintreten können, wie sie unter anderen auch von Kehrer (97) vermutet werden, scheinen uns durchaus berechtigt.

Cholesterinabbau.

Die Frage nach dem Cholesterinabbau ist von verschiedenen Autoren aufgeworfen, aber sehr ungleich beantwortet worden. Es ist daher zweckmäßig, zunächst zu untersuchen, ob gesicherte Daten dafür vorliegen, daß überhaupt hochmolekulare Alkohole im Tierkörper verbrannt werden. Das Verhalten des Cetylacetats im Tierkörper ist von Mancke (130) eingehend studiert worden. Er fand, daß der Ester innerhalb der Blutbahn oder bei seinem Austritt verseift wird, der Cetylalkohol ($C_{10}H_{33}OH$) selbst aber beim Durchtritt durch die Capillarwand weiter verarbeitet und wahrscheinlich zu Palmitinsäure oxydiert wird. Die gleiche Oxydationsleistung gegenüber diesem hochmolekularen Alkohol wird auch dem Darmepithel und den Lymphdrüsen zugeschrieben.

Die Meinung, daß auch das Cholesterin durch die oxydativen Kräfte des tierischen Körpers weitgehend zerstört werden kann, ist vielfach vertreten. So sollen nach Chalatow (33) große mit der Nahrung zugeführte Cholesterinmengen weder ausgeschieden noch abgelagert, sondern einfach verbrannt werden. Die Leber als Ausscheidungsorgan des Cholesterins spielt eine ganz untergeordnete Rolle. Andere wieder machen die Lunge für die Zerstörung des Cholesterins verantwortlich [Nietzner (139) und Raimond (143)]. Abelous und Soula haben ebenso wie Marino (131) bei der Autolyse der Milz zunächst eine Zunahme, später eine Abnahme des Cholesterins sehen wollen.

Alle diese Untersuchungen sind wenig überzeugend. Daß die autolytischen Kräfte im Organismus imstande sind, Cholesterin in einigermaßen beträchtlichem Umfange zu zerstören, ist schon aus dem Grunde unwahrscheinlich, weil man im Inhalt alter Cysten, in Absceßhöhlen, im Atherombrei reichlich z. T. krystallinisches Cholesterin finden kann. Ich selbst habe mich oft von dieser Tatsache überzeugt. Immer wieder hat man nach den Abbauprodukten des Cholesterins gesucht und speziell gemeint, daß eine reichliche Cholesterinzufuhr eine vermehrte

[1] Kutznitzki: Arch. f. Dermat. **114** (1913).

Gallensäurenproduktion zur Folge haben müsse. Goodman hat auf Veranlassung Hofmeisters diese Frage wohl als erster scharf formuliert und in negativem Sinne beantwortet. Auch Forster und Hooper[1], Thannhauser (165) und andere hatten bislang nur negative Resultate. In origineller Weise hat Beumer (17a) die Frage nach dem Abbau folgendermaßen studiert. Er bestimmte den Totalcholesteringehalt von jungen Hunden gleichen Wurfs und gleichen Gewichtes, die 7—10 Tage gesäugt waren, vor und nach längerem Hungern. Untersucht wurden im ganzen 6 neugeborene Hunde, von denen drei 15—20 Tage lang nur mit Ringerlösung getränkt, während bei den andern drei sofort die Gesamtcholesterinbestimmung vorgenommen wurde. Bei den im Hunger befindlichen Tieren wurden die während der Nahrungsentziehung entleerten Exkremente mituntersucht. Obwohl die Hungerhunde z. T. bis ein Drittel des Körpergewichts und ihr gesamtes Fett verloren hatten, stimmte ihr Gesamtcholesteringehalt einschließlich Kot mit dem Kontrollhunde fast genau überein. Die Differenz betrug im Mittel 0,047 g Cholesterin zugunsten jedes Hungertieres. Man muß daraus den Schluß ziehen, daß bei jungen „im Wachstum" befindlichen Hunden der Hunger zwar eine umfangreiche Einschmelzung anderer Körpergewebskonstituenten zuwege bringt, ein Abbau von Cholesterin größeren Umfangs aber nicht stattfindet. Der Versuch ist mit gleichem Resultat von Beumer später noch einmal wiederholt worden (briefliche Mitteilung).

V. Der Cholesteringehalt des Blutes und der Organe unter physiologischen Bedingungen.

Der Cholesteringehalt des Blutes und der Organe im Menschen unterliegt schon unter physiologischen Bedingungen nicht unerheblichen Schwankungen. Zwei Probleme sind es vor allem, die die Forschung hier beschäftigt haben. Das erste Problem ist die Frage ob es bestimmte Organe gibt, welche besondere Speicherungsfunktionen gegenüber dem Cholesterin haben. Das zweite Problem beschäftigt sich mit dem Studium der Wechselbeziehungen zwischen dem Cholesteringehalt des Blutes und der Organe. Es soll, bevor man an die Betrachtung einzelner Organsysteme geht, vorweg betont werden, daß die Forschungsrichtung, welche sich mit der Depotfunktion bestimmter Organe beschäftigt hat, stark durch die histochemischen Befunde an bestimmten Organen, z. B. Nebennieren, Ovarien, Zwischenzellen des Hodens, beeinflußt war. Dabei ist die quantitative Betrachtung, die diese Befunde zu dem Gesamtcholesterinbestand des Körpers in Beziehung setzt, nicht selten stark in den Hintergrund getreten, wenn nicht ganz außer acht gelassen worden. Es ist von vornherein klar, daß relativ so kleine Organe wie die Nebennieren resp. Ovarien, selbst wenn sie eine starke Anreicherung des Cholesterins erkennen lassen, kaum in wirksamer Weise den Gesamtcholesterinhaushalt des Körpers quantitativ beeinflussen können, wenn man bedenkt, wie groß der Reichtum anderer gewichtsmäßig viel mehr im Vordergrund stehender Organe resp. Organsysteme (Gehirn und Depotfett) an Cholesterin ist. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn ein strenger Parallelismus zwischen dem Gehalt der Organe und dem des Blutes ebensooft behauptet wie verneint wird. Noch wesentlich komplizierter gestalten sich diese Beziehungen unter pathologischen Bedingungen,

[1] Nach Thannhauser: Zit. The George Williams Hooper Foundation for Medical Research 4 (1918/19).

z. B. bei Inanitionszuständen. Hier kann es durch weitgehende Einschmelzung der Depotfette zu einer sehr wesentlichen Verkleinerung der Lagerstätten des Cholesterins kommen, welche nun relativ sehr reich an Cholesterin werden können. Nach älteren Untersuchungen von Flint (60) soll das aus dem Gehirn abfließende Blut schon unter physiologischen Bedingungen cholesterinreicher sein als das arterielle und das venöse aller übrigen Körperteile.

Da das Cholesterin sich im allgemeinen nur dort halten kann, wo es die geeigneten Lösungsbedingungen (Fette und Lipoide) vorfindet, ist an sich kein Widerspruch darin zu sehen, wenn in dem späteren Stadium des Hungers das Blut arm und die Reste des noch in den Depots verbliebenen Fettes reich an Cholesterin gefunden werden. Außer der Leber ist bisher kein den Cholesterinstoffwechsel beherrschendes oder regelndes Organ gefunden worden.

Der Cholesteringehalt des Blutes.

Der Cholesteringehalt des Gesamtblutes ist schon unter physiologischen Bedingungen Schwankungen unterworfen. Diese Schwankungen beruhen zum Teil auf dem wechselnden Gehalt des Blutes an zelligen Elementen, deren Cholesteringehalt von dem des Plasmas abweicht. Wollte man sich ein zutreffendes Bild von der Verteilung des Cholesterins im menschlichen Blute machen, so ist unter Berücksichtigung der neuesten Feststellungen von Küster (102) das Cholesterin verteilt in:

1. das Plasma resp. Serum,
2. die weißen Blutkörperchen,
3. das hämoglobinfreie Stroma der roten Blutkörperchen,
4. das Hämoglobin selbst.

Unter physiologischen Bedingungen enthalten 1000 g feuchte rote Blutkörperchen 20 g getrocknetes hämoglobinfreies Stroma; 100 g Stroma enthalten nach eigenen mit Beumer (27) durchgeführten Untersuchungen:

Eiweiß 13,6 g, äther- und alkohollösliche Substanzen 21,6 g, davon sind 5,5 g Cholesterin, 9,98 g Phosphatide, 2,3 g Fettsäuren. Unter pathologischen Bedingungen schwankt der Gehalt des hämoglobinfreien Stromas zwischen 2,3 und 5,7% Trockenstroma. 1000 g feuchte Blutkörper enthalten in der Norm 1 g Cholesterin mit einer Schwankungsbreite von 0,9—1,1. Die normalmenschlichen Erythrocyten sind frei von Cholesterinestern. Ihr Gehalt an Cholesterin ist unabhängig von dem Gehalt des Plasmas an Cholesterin, also auch unabhängig von den alimentär-bedingten Schwankungen des Cholesteringehaltes des Plasmas.

Der Gehalt der weißen Blutkörperchen an Cholesterin ist nach einer Analyse bei einem Fall von Leukämie wesentlich höher als der der roten und beträgt für 1000 g weiße Blutkörperchen 4,8 g Cholesterin.

Über die Mengenverhältnisse des nach Küster im Hämoglobinmolekül eingeschlossenen Cholesterins sind wir bisher nicht unterrichtet.

Eine wesentlich größere physiologische Bedeutung als der Cholesteringehalt der zelligen Elemente des Blutes hat der Cholesteringehalt des Plasmas resp. Serums. Leider weichen die mit verschiedenen Methoden gewonnenen Zahlen erheblich voneinander ab (Abb. 1). Auf nebenstehender Tabelle sind die mit verschiedenen Methoden gewonnenen Normalwerte zusammengefaßt. Das sicherste Verfahren, das gleichzeitig eine Bestimmung des freien und des als

Ester gebundenen Cholesterins nebeneinander gestattet, ist das Windaussche Verfahren, nach welchem ich und meine Mitarbeiter etwa 1,1—1,5 g Cholesterin pro 1000 g Serum als Normalwert finden. Werte, welche über 0,17 g hinausgehen, sind schon verdächtig auf irgendwelche pathologischen oder alimentären Beeinflussungen. Werte über 2 g, welche außerhalb einer alimentären Belastungsperiode liegen, sind sicher als pathologisch anzusehen. Die nach den Methoden von Bloor und Bang gefundenen Normwerte liegen sicher zu hoch. Für die Gewinnung von Normwerten ist zu fordern, daß die Untersuchungen an nüchternem Serum angestellt werden, das klar und durchsichtig sein soll und nicht die Spur einer Lactämie zeigen darf. Die Fett- und Lipoidzufuhr am Vortage soll sich in mittleren Grenzen halten, z. B. nicht über 100 g Butter resp. 3 Eier

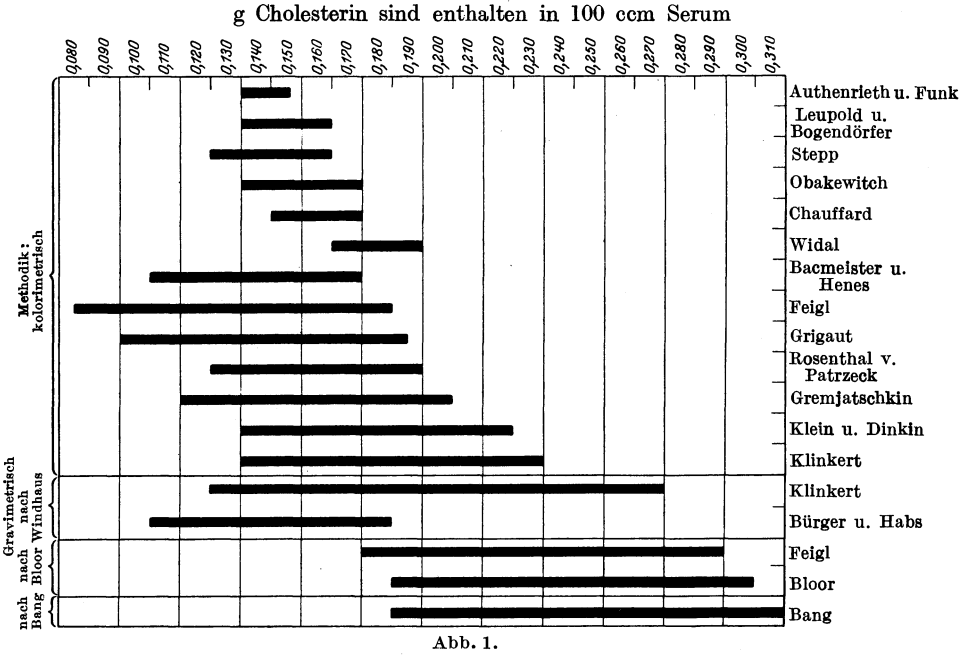


Abb. 1.

betragen. Die letzte Fett- resp. Lipoidzufuhr muß mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung liegen. Werden alle diese Kautelen berücksichtigt und die Windaussche Methode mit Sorgfalt durchgeführt (vor allem Sorge getragen, daß nicht spontan ausfallendes Digitonin mitgewogen wird), so lassen sich die oben angegebenen sehr gleichmäßigen Werte, wie wir aus 16jähriger eigener Erfahrung mit der Methode sagen können, gewinnen.

Seit den Untersuchungen Hürthles[1] ist bekannt, daß das Cholesterin sich im Blute in Form von Palmitin, Stearin und Ölsäureestern findet. Erst die Windaussche Methode gestattete uns (28) den Nachweis, daß im normalen Blute das Mischungsverhältnis vom freien zum gebundenen Cholesterin ein sehr konstantes ist, in dem rund 30% des Gesamtcholesterins als freies Cholesterin im Blute sich finden, während rund 70% als Cholesterinester darin vorhanden sind.

[1] Hürthles: Z. physiol. Chem. **21** (1895/96).

Unter pathologischen Verhältnissen, auf die im 2. Teil der Arbeit eingegangen werden soll, kann sich dieses Verhältnis verschieben.

Zum Vergleich für diese am Menschen gefundenen Werte füge ich die am Kaninchen, Hund, Kalb und Pferd von Wacker und Hueck (171) mit der gleichen Windausschen Methode gefundenen Werte hier an:

Tier	Gesamtblut			Serum			Rote Blutkörperchen	
	Freies Chol. %	Ester %	Gesamt %	Freies %	als Ester %	Gesamt %	Freies %	Ester %
Kaninchen .	0,07	0,0228	0,0928	0,02	0,0335	0,0535	0,154	0,004
Hund . . .	0,0997	0,0469	0,1466	0,0365	0,0919	0,1284	0,185	—
Kalb . . .	0,0832	0,0483	0,1315	0,025	0,073	0,098	0,199	—
Pferd . . .	0,0618	0,0360	0,0978	0,0184	0,0633	0,0817	0,112	0,0043

Auch bei diesen Analysen zeigt sich, daß die Blutkörperchen praktisch frei sind von Cholesterinestern, während das Serum regelmäßig neben freiem verestertes Cholesterin enthält. Während die absoluten Zahlen für die Cholesterinwerte des Serums bei verschiedenen Tieren nicht unerheblichen Schwankungen unterliegen, ist doch das Verhältnis von freiem zum gebundenen Cholesterin für die einzelnen Tierarten konstant. Das freie Cholesterin verhält sich zum gebundenen wie folgt:

Beim Kaninchen 0,02 : 0,033 = 1 : 1,7
„ Hund . . . 0,036 : 0,091 = 1 : 2,5
„ Kalb . . . 0,025 : 0,07 = 1 : 2,9
„ Pferd . . . 0,018 : 0,06 = 1 : 3,3

Eine Übersicht über die von anderen Autoren beim Menschen gefundenen Werte gebe ich nach einer Zusammenstellung (S. 624) von Hueck (91). Man erkennt die nicht unerhebliche Schwankungsbreite der normalen Cholesterinwerte. Weidmann und Sundermann (174) geben eine gute Übersicht über die bei Mensch und Tier mit den verschiedenen Methoden der Autoren gefundenen Normwerte; auch sie gelangen zu einer Ablehnung aller colorimetrischen Verfahren der Cholesterinbestimmung. Wie später zu zeigen sein wird, ist es für die Gewinnung von Normzahlen unerläßlich, stets von den Nüchternwerten des Blutes auszugehen, da durch alimentäre Beeinflussung die Werte des Cholesterins im Blute starken Veränderungen unterworfen werden. In 1000 ccm Blutkörperchenbrei findet Richter-Quittner (145) im Mittel von 4 gesunden Menschen 0,929 g Gesamtcholesterin. Der hohe Gehalt an Cholesterinestern in normalen menschlichen Blutkörperchen, wie ihn Rosenthal und Patrzek (149) finden, ist durch Analysen anderer Autoren und unsere eigenen nicht bestätigt. Normalerweise sind die Blutkörperchen praktisch frei von Cholesterinestern. Bei eigenen[1] Untersuchungen mit Beumer fanden wir höchstens Spuren von Cholesterinestern.

Die Angaben über den Gehalt des kindlichen Blutes gehen ebenso wie für den Erwachsenen weit auseinander. Nur insofern besteht einigermaßen Übereinstimmung, als das kindliche Blut wesentlich ärmer an Cholesterin ist als das der Mutter. So gibt z. B. György (78) bei Bestimmungen nach Bloor folgende Werte an:

[1] Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 71.

	Cholesterin mg %	Lipoid-P mg %		Cholesterin mg %	Lipoid-P mg %
1. Mutter	223	8,8	4. Mutter	260	10,20
Kind	83	3,75	Kind	54	8,25
2. Mutter	275	8,4	5. Mutter	279	11,25
Kind	70	3,5	Kind	66	4,2
3. Mutter	220	7,5	6. Mutter	275	9,6
Kind	71	4,4	Kind	72	3,6
Normal-Erwachsener	172	6,5	Normaler Säugling	165	7,5

Aus dieser Tatsache sind bezüglich mancher kolloidchemischer Differenzen von kindlichem und mütterlichem Blut (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) weitgehende theoretische Schlüsse gezogen worden.

Der Einfluß der Gravidität und des Puerperiums auf den Cholesteringehalt des Blutes.

Unter allen physiologischen Schwankungen — vielleicht abgesehen von alimentären Einflüssen — sind diejenigen in der Gravidität und im Puerperium die erheblichsten. Schon Grigaut hat auf diese Verhältnisse in seiner Monographie „Le cycle de la cholestérinémie" hingewiesen. Danach steigen bis zum

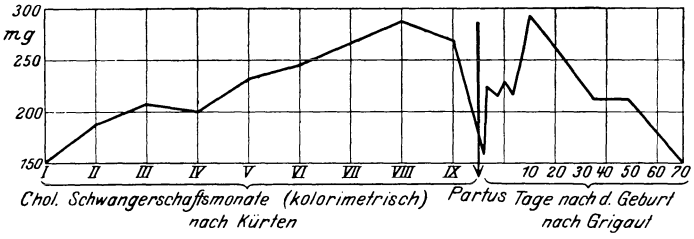


Abb. 2.

8. Schwangerschaftsmonat die Serumcholesterinwerte dauernd an, fallen im 9. Monat wenig, unmittelbar nach der Entbindung stark ab, um dann in den ersten 10 Tagen des Puerperiums das Graviditätsmaximum zu erreichen oder zu überschreiten. Die Werte fallen in den ersten 2—3 Monaten des Puerperiums langsam auf den Ausgangswert zurück (Abb. 2). Nebenstehende Kurve gibt ein schematisches Bild dieser Vorgänge. Den feineren Mechanismus dieser tiefgreifenden Wandlungen im Cholesterinhaushalt übersehen wir noch nicht. Bilanzversuche in der Gravidität sind, soweit ich sehe, bisher nicht gemacht. Die Umstellung des Cholesterinhaushalts im Puerperium wird uns durch die hohe Beanspruchung des mütterlichen Organismus während der Lactation, welche zu erheblichen Cholesterinverlusten mit der Milch führt, verständlich. Die Änderungen des Cholesterinhaushalts in der Gravidität werden naturgemäß mit endokrinen Einflüssen in Zusammenhang, damit aber einer Erklärung kaum näher gebracht. Analysen des mütterlichen und fetalen Blutes machen es wahrscheinlich, daß die Placenta für Glucose und die Endprodukte des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels durchgängig ist. Für die Fette und Lipoide jedoch gilt das nicht. Diese muß der Fetus aus Kohlehydraten selbst aufbauen. Vielleicht ist der hohe Gehalt des mütterlichen Blutes an Gesamtfett während der Schwangerschaft [9‰ gegenüber 5‰ der Norm, Slemons und Stander (157)] nur als

Ausdruck einer Transportlactämie aufzufassen, bei welcher das reichlicher zirkulierende Fett zur Stapelung in den Brustdrüsen verwendet wird.

Bei Hochgraviden findet Lindemann (128) folgende Werte für 1000 g Gesamtblut:

Gesamtfett	9,93
Cholesterin	1,136
Esterförmig geb. Chol.	0,5637

Hermann und Neumann (137) fanden am Ende der Schwangerschaft für 1000 g Blut:

Gesamtfett	7,8
Cholesterin	0,8346
Esterförmig geb. Chol.	0,9708

In Einzelfällen betrug die Zunahme an Cholesterinestern bis 111 % der Norm.

Nach neueren Mitteilungen von Kaufmann und Mühlbock sind Schwankungen des Blutcholesteringehalts auch mit dem physiologischen Menstruationszyklus verknüpft[1].

Der Cholesteringehalt der menschlichen Organe.

Es ist nicht ganz leicht, sich über den physiologischen Gehalt der menschlichen Organe ein zutreffendes Urteil zu bilden. Der Grund ist darin gegeben, daß das zur Verfügung stehende Untersuchungsmaterial zum allergrößten Teil in pathologischen Instituten gewonnen ist und Material von Personen, die ohne vorhergehende Krankheit, durch Unfall oder Selbstmord zu Tode gekommen sind, relativ spärlich analysiert ist. Berücksichtigt sind in den folgenden Beschreibungen vor allem die Arbeiten, deren Analysen sich auf die Windaussche Methode stützen.

Welche speziellen Aufgaben dem Cholesterin in den einzelnen Organen und Geweben zukommt, ist bisher nicht klar zu entscheiden. Fraglos hat das Cholesterin eine wesentliche allgemeine Bedeutung für den Aufbau jeder Zelle; denn praktisch kennen wir cholesterinfreie Zellen im menschlichen und tierischen Organismus nicht. Da aber der Cholesteringehalt von Organ zu Organ wechselt, muß in dem einzelnen Organ dem Cholesterin neben seiner allgemeinen Bedeutung für die chemisch-physikalische Struktur der Zelle eine besondere Aufgabe zukommen.

Eine weitere Aufgabe fällt dem Cholesterin beim Aufbau der Zelle in den germinativen Geweben zu, speziell im Knochenmark bei der Bildung der Blutzellen. Wir haben gewichtige Gründe für die Annahme, daß bei den meisten Formen der menschlichen Anämien (z. B. beim hämolytischen Ikterus) ein fehlerhafter chemischer Aufbau der Zelle, besonders ihrer Lipoidstruktur, ihr weiteres Schicksal, speziell ihr frühzeitiges Zugrundegehen bestimmt (familiärer Ikterus), nach neuerer Auffassung auch bei perniziöser Anämie [Bürger und Beumer (19)].

Neben diesen Aufbaufunktionen hat das Cholesterin in bestimmten Geweben, die wir als bradytrophe Gewebe zusammenfassen, Schicksal und Bedeutung eines schwer angreifbaren Schlackenstoffes. Zu diesen bradytrophen Geweben rechnen wir alle Gewebe ohne eigene Capillarversorgung (Linse, Cornea, Knorpel, die Substantia propria des Trommelfells und bestimmte Wandschichten der großen Gefäße).

[1] Kaufmann und Mühlbock: Arch. Gynäk. 134.

Bei der Auffindung von Normwerten für den Cholesteringehalt der menschlichen Organe sind zwei Gesichtspunkte zu unterscheiden. Zunächst ist zu vermuten, daß diejenigen Organe, welche am Fettstoffwechsel lebhaften Anteil haben und deren Fettgehalt mit dem jeweiligen Ernährungszustand erheblichen Schwankungen ausgesetzt ist, auch bezüglich der in dem Fette gelösten Substanzen (Cholesterin und Lipoide) keine konstanten Werte aufweisen können. Diese Überlegungen gelten zunächst für die Leber, wie weit sie auch für die Milz und das Pankreas zutreffen, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Gehalt der Leber an freiem und gebundenem Cholesterin. (Nach Fex.)[1]

Fall Nr.	Art des Falles	Gehalt an Wasser %	Freies Cholesterin		Gebundenes Cholesterin		Totalgehalt	
			der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %	der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %	der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %
1.	H. A., 20 Jahre, ♂ norm. Fall	77,1813	0,259	1,133	0,065	0,287	0,324	1,420
2.	A. J., 29 Jahre, ♂ norm. Fall	74,1098	0,305	1,181	0,072	0,281	0,377	1,462
6.	E. H., 30 Jahre, ♀ norm. Fall	73,4351	0,208	0,784	0,046	0,173	0,254	0,957
4.	A. B., 46 Jahre, ♂ norm. Fall	75,1182	0,177	0,709	0,078	0,315	0,255	1,024
5.	J. E., 67 Jahre, ♂ norm. Fall	74,4295	0,336	1,313	0,060	0,237	0,396	1,550

Gehalt der Nebennieren an freiem und gebundenem Cholesterin. (Nach Fex, Wacker und Hueck, Beumer und Bürger.)

Fall Nr.	Art des Falles	Gehalt an Wasser %	Freies Cholesterin		Gebundenes Cholesterin		Totalgehalt	
			der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %	der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %	der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %
1.	H.A., 20 Jahre, ♂ norm. Fall							
	Rechte Nebenniere . .	66,6400	0,889	2,665	5,775	17,313	6,664	19,973
	Linke „ . .	66,6085	0,874	2,617	5,794	17,353	6,665	19,970
2.	A. J., 29 Jahre, ♂ norm. Fall							
	Rechte Nebenniere . .	75,7674	0,678	2,797	1,917	9,913	2,595	10,710
	Linke „ . .	75,7830	0,686	2,836	1,919	7,926	2,605	10,762
3.	E.H., 30 Jahre, ♀ norm. Fall							
	Eine Nebenniere . . .	69,4828	0,428	1,401	4,575	14,990	5,003	16,393
4.	J. E., 67 Jahre, ♂ norm. Fall							
	Rechte Nebenniere . .	72,7739	0,817	3,000	4,030	14,803	4,847	17,803
	Linke „ . .	72,7538	0,807	2,962	4,011	14,725	4,818	17,687
5.	W., 15 Jahre, ♂ norm. Fall							
	† überfahren	—	0,426	—	1,220	—	1,646	—
	Beide Nebennieren . .							
6.	W., 20 Jahre, ♂ norm. Fall							
	Suizid	—	0,579	—	1,834	—	2,413	—
	Beide Nebennieren . .							
7.	30jähr. Diabetikerin, † Koma, beide Nebennieren .	69,200	0,127	0,415	0,349	2,755	0,977	3,170

[1] Fex: Biochem. Z. **104**, H. 1/3. (1920.)

Gehalt der Nieren an freiem und gebundenem Cholesterin. (Nach Fex.)

Fall Nr.	Art des Falles	Gehalt an Wasser	Freies Cholesterin		Gebundenes Cholesterin		Totalgehalt	
			der feuchten Substanz	der Trocken-substanz	der feuchten Substanz	der Trocken-substanz	der feuchten Substanz	der Trocken-substanz
		%	%	%	%	%	%	%
1.	H. A., 20 Jahre, ♂ norm. Fall							
	Rechte Niere	79,6081	0,283	1,389	0,220	0,107	0,305	1,496
	Linke Niere	79,3513	0,290	1,450	0,020	0,100	0,310	1,550
2.	A. J., 29 Jahre, ♂ norm. Fall							
	Rechte Niere	79,2245	0,327	1,573	0,016	0,079	0,343	1,652
	Linke Niere	79,6018	0,302	1,483	0,018	0,089	0,320	1,572
3.	E. H., 30 Jahre, ♀ norm. Fall							
	Rechte Niere	80,7258	0,266	1,383	0,027	0,142	0,293	1,525
	Linke Niere	80,7001	0,268	1,390	0,021	0,110	0,289	1,500
4.	A. B., 46 Jahre, ♂ norm. Fall							
	Rechte Niere	79,1738	0,340	1,633	0,031	0,152	0,371	1,785
	Linke Niere	79,096	0,342	1,639	0,031	0,149	0,373	1,788
5.	J. E., 67 Jahre, ♂ norm. Fall							
	Rechte Niere	81,9822	0,338	1,877	0,011	0,061	0,349	1,938
	Linke Niere	81,9426	0,345	1,911	0,017	0,097	0,362	2,008

Eine Zusammenstellung über den Cholesteringehalt der menschlichen Organe findet sich auf Abb. 3. Relativ gleichmäßige Werte erweisen sich für die Nieren und für die Leber.

Nieren. Die menschlichen Nieren enthalten etwa 1,5% der Trockensubstanz Cholesterin. Von diesem Cholesterin ist weitaus der größte Teil frei (etwa 1,4% der Trockensubstanz), während 0,1% der Trockensubstanz als gebundenes Cholesterin sich findet (s. Tabelle).

Leber. Etwas niedriger und weniger gleichmäßig liegen die Werte für die menschliche Leber: zwischen 1,0 und 1,4% der Trockensubstanz (s. Tabelle). Auch hier ist die größere Menge als freies Cholesterin vorhanden, 0,2—0,3% der Trockensubstanz als gebundenes Cholesterin.

Nebennieren. Die größten Schwankungen bezüglich des normalen Cholesteringehaltes und zugleich die allerhöchsten Werte weisen die menschlichen Nebennieren auf, welche fast bis 20% der Trockensubstanz an Cholesterin enthalten können, von welchem nun umgekehrt wie bei der Leber und Niere der übergroße Teil als gebundenes Cholesterin vorkommt, während der kleinere Teil ($^1/_5$—$^1/_{10}$) des Cholesterins frei vorhanden ist. So deutet der hohe Gehalt der Nebennieren an Cholesterin, der fast das 20fache dessen der Nieren und Leber beträgt, auf Sonderfunktionen in diesem Organ hin. Bei konsumierenden Erkrankungen (Tuberkulose und Carcinom) soll nach Albrecht und Weltmann (3) und Hueck das Cholesterin vollkommen aus den Nebennieren verschwinden können.

Auch in der menschlichen Haut werden dem Cholesterin, vielleicht spezielle Dichtungs- resp. Schutzfunktionen zufallen, die etwa denen des Phytosterins in den Pflanzen zu vergleichen sind. Auch in Bacillen, z. B. in Tuberkelbacillen [Bürger (26)] lassen sich hochmolekulare Alkohole nachweisen, deren Zusammensetzung jener anderen, meist als „Pflanzenwachs" bezeichneten Pflanzenfette entspricht. Diese enthalten regelmäßig neben geringen Mengen echter Fette verschiedene hochmolekulare Fettsäuren und Alkohole, sowie Ester

derselben und auch Kohlenwasserstoffe. Als chemisch schwer angreifbare Verbindung haben sie im Gegensatz zu den echten Glyceriden und Nahrungslipoiden keinen merklichen Anteil an dem Stoffwechsel, sondern scheinen nur dem Schutze der Gewebe zu dienen, indem sie deren chemische und mechanische Widerstandskraft erhöhen und die Verdunstung herabsetzen. Dieses Pflanzenwachs findet sich besonders reichlich bei xerophytischen Gewächsen. Czapek (38) hat diese Gruppe fettarmer Stoffe unter dem Namen „Xerolipoide" zusammengefaßt. Wir glauben, daß ähnliche Funktionen, wie sie Xerolipoide bei den Pflanzen haben, dem Cholesterin in der menschlichen Haut zukommt.

Cholesteringehalt gesunder Organe auf 100 g feuchte Substanz.

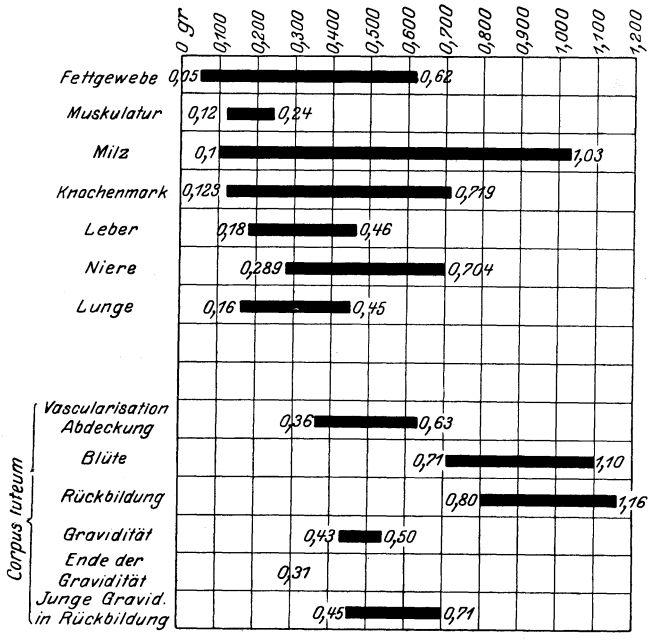


Abb. 3.

Der Cholesteringehalt der vom Unterhautfettgewebe befreiten menschlichen Haut ergibt sich aus folgenden Einzelanalysen von mir und Schlomka, im Mittel zu 132 mg % der feuchten Substanz und 414 mg % der Trockensubstanz.

Cholesteringehalt der menschlichen Haut[1].

Alter		Cholesteringehalt der Feuchtsubstanz in mg %	Cholesteringehalt der Trockensubstanz in mg %
Intervall	Durchschnitt		
bis 2 Wochen	etwa 2 Wochen	211	872
2 Monate bis 10 Jahre	4,7 Jahre	146	426
10—29 Jahre	22,5 „	128	343
30—49 „	43,1 „	104	282
50—69 „	60,8 „	104	267
70—89 „	75,2 „	102	293

[1] Mittelwerte aus 50 Einzelanalysen aus Bürger und Schlomka: Untersuchungen an der menschlichen Haut. Z. exper. Med. **1928.**

Menschliches Unterhautfett und Mesenterialfett.

Großen Schwankungen im Bereich des Pathologischen ist der Gehalt des menschlichen Unterhautfettes und Mesenterialfettes an Cholesterin unterworfen. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die von Wacker (169) gefundenen Daten.

	Mittlerer Prozentgehalt des menschlichen Unterhautfettes an		Mittlerer Prozentgehalt des menschlichen Mesenterialfettes an	
	Unverseifbarem	Cholesterin	Unverseifbarem	Cholesterin
Nichtcarcinom	0,3090	0,1103	0,4054	0,1553
Carcinom	0,5489	0,1923	0,7410	0,2746
Tuberkulose	0,4713	0,1591	0,6434	0,2403
Normalfett (Suizid-Ertrinkungstod)	0,320	0,145	0,409	0,188

Cholesteringehalt der Hautfette.

(Nach Unna.)[1]

	Schmelzpunkt	Freies Cholesterin	Cholesterinester	Totalcholesterin
Sekretfette:				
Comedonenfett	53°	—	—	2,8
Fußschweißfett	36,5°	2,55	1,62	4,17
Handschweißfett	46,5°	0,64	0,79	1,43
Zellenfette:				
Oberhautfett	48—49°	14,04	2,06	16,1
Hornschichtfett	51°	10,71	8,91	19,62
Nagelfett	38°	—	—	18,22
Vernix caseosa	38—39°	7,82	8,38	16,2
Ohrenschmalz	39°	2,9	0,6	3,5
Subcutisfett	flüssig	0,14	0,04	0,18

Der Cholesteringehalt der menschlichen Aorta.

Über die Beziehungen des Cholesterins zu den Gefäßerkrankungen ist seit Anitschkow (4) eine ganze Literatur entstanden, auf welche wir in der Pathologie des Cholesterinhaushalts ausführlich eingehen werden. Es soll jedoch an dieser Stelle gleich vorausgeschickt werden, daß wir den wesentlichen Schlußfolgerungen Anitschkows und seiner Schüler nicht folgen können. Wir sind überzeugt, daß irgendwelche Störungen im Cholesterinhaushalt resp. Schwankungen des Blutcholesteringehaltes niemals die Ursache für die Gefäßerkrankungen des Menschen abgeben. Das in den Gefäßwandungen, speziell der Aorta, gefundene Cholesterin hat auch hier nur die Bedeutung eines Schlackenstoffs, welcher sich in den aus anderen Gründen veränderten Gefäßwandschichten niederschlägt. Den Beweis für diese unsere Auffassung erblicken wir in der Tatsache, daß schon unter physiologischen Verhältnissen mit zunehmendem Alter eine langsam zunehmende Anreicherung der Trockensubstanz der menschlichen Aorta mit Cholesterin festzustellen ist.

[1] Unna: Biochem. Z. **20**, 469 (1909); **25**, 425 (1910).

Die nachstehende Tabelle gibt eine Übersicht über 26 Einzelanalysen menschlicher Aorten, bei welchen Fälle mit ausgesprochener Atheromatose ausgeschlossen sind. Ganz frei von Atheromatose sind die Aorten in den höheren Altersklassen des Menschen nie.

Cholesteringehalt der menschlichen Aorta [1].

Altersintervall	Zahl der Fälle	Davon Fälle mit leichter Atheromatose	Cholesteringehalt der Feuchtsubstanz: Durchschnitt mg%	Cholesteringehalt der Feuchtsubstanz: Min.-Max. mg%	Cholesteringehalt der Trockensubstanz
Bis 2. Monat . . .	3	0	0	0	0
1—19 Jahre . . .	3	0	134	77—200	589
20—39 „ . . .	8	1	264	125—384	960
40—59 „ . . .	3	1	249	152—381	986
60—79 „ . . .	9	7	261	130—359	1123

Man erkennt aus dieser Tabelle, daß zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr der Cholesteringehalt der menschlichen Aorta, bezogen auf die Feuchtsubstanz, sich verdoppelt. Setzt man die gefundenen Werte mit der Trockensubstanz in Beziehung, so ergibt sich eine ganz allmähliche Zunahme des Cholesteringehaltes der menschlichen Aorta. Diese Erscheinung deuten wir als einen physiologischen, mit dem Altern verknüpften Vorgang und setzen ihn in Beziehung mit der oben nachgewiesenen Cholesterinanreicherung des menschlichen Rippenknorpels und der Rinderlinse mit fortschreitendem Alter. Bei degenerativen Erkrankungen der Gefäßwand kann die Einlagerung von Cholesterin und seinen Estern einen sehr erheblichen Umfang annehmen. Immer aber bleibt sie die Folge, und nie ist sie die Ursache der atheromatösen Gefäßerkrankungen. Es mag schon an dieser Stelle erwähnt sein, daß viele falsche Vorstellungen über die physiologische und pathologische Bedeutung des Cholesterins unter den pathologischen Anatomen durch eine falsche Bewertung der in der histologischen Technik gebräuchlichen Fettdifferenzierungsmethoden geweckt worden sind, worauf mit guten Gründen und ausführlichen Belegen neuerdings Kaufmann und Lehmann (95) hingewiesen haben.

Über den Cholesteringehalt des normalen menschlichen Knochenmarks.

Über den Cholesteringehalt des normalen menschlichen Knochenmarks sind gleichfalls nur spärliche Angaben vorhanden. Bei eigenen mit Beumer (19) durchgeführten systematischen Untersuchungen des Knochenmarks wurde eine Vergleichsanalyse eines bis dahin gesunden durch Sturz tödlich verunglückten 30jährigen Mannes ausgeführt. Die Analyse ergab folgendes:

Trockensubstanz	81,286%
Wasser	18,714 „
Eiweiß	7,133 „
Gesamtfett	65,187 „
Lecithin	2,152 „
Freies Cholesterin	0,108 „
Cholesterinester	0,131 „
Fettsäuren	3,944 „

[1] Nach bisher unveröffentlichten Analysen von mir und Schlomka.

In Prozent des Rohfetts:

Lecithin	3,007
Freies Cholesterin	0,151
Cholesterinester	0,183
Freie Fettsäuren	5,514

Die Analyse zeigt, daß der Cholesteringehalt des Knochenmarks sich stark dem Cholesteringehalt des Unterhautfettes und des Mesenterialfettes annähert. Er liegt im ganzen etwa 30—50% höher. An den übrigen Organen sind meines Wissens systematische Untersuchungen über den Cholesteringehalt bisher nicht angestellt worden.

Die Bedeutung des Cholesterins als Schlackenstoff.

Die schwere Angreifbarkeit des Cholesterins im Stoffwechsel ist vielleicht die Ursache dafür, daß dasselbe besonders gern und leicht sich in den Geweben mit verlangsamten Stoffwechsel niederschlägt und anreichert. Wir haben solche als bradytrophe Gewebe erstmalig zusammengefaßt und verstehen darunter eine Reihe ähnlich gebauter und in ihrem Schicksal verwandter Gewebe, die keine oder nur spärliche Capillarversorgung haben. Als bradytrophe Gewebe bezeichnen wir dementsprechend bestimmte Gefäßwandschichten, speziell der Aorta, das Knorpelgewebe, die Hornhaut, die Linse und die Substantia propria des Trommelfells. Das Wasser und die Nährstoffe müssen bei diesen Geweben durch eine mehr oder minder breite Gewebsstrecke zugeleitet und die Abbauprodukte auf demselben Wege wieder abgeleitet werden. Bei systematischen Untersuchungen über die Alternsvorgänge hat sich gezeigt, daß gesetzmäßig mit dem Alter eintretende Veränderungen in der Struktur auch zu gesetzmäßigen Folgen für die Ernährung dieser bradytrophen Gewebe und für ihre Entlastung von Stoffwechselschlacken führen. Als solche gesetzmäßig mit dem Alter eintretende Veränderungen der bradytrophen Gewebe können wir die mit Wasserverarmung einhergehenden Verdichtungsprozesse ansprechen. Im folgenden gebe ich eine Übersicht über den Gehalt des menschlichen Rippenknorpels an Trockensubstanz, Stickstoff und Cholesterin in den verschiedenen Lebensaltern.

a) Der Cholesteringehalt des menschlichen Rippenknorpels in verschiedenen Lebensaltern.

Alter	Trockenrückstand	Die feuchte Substanz enthält			Die trockene Substanz enthält		
		N	Ca	Cholesterin	N	Ca	Cholesterin
Jahr	mg %	mg %	mg %	mg %	mg %	mg %	mg %
Bis 9	24,2	2,70	32,8	18,8	12,02	156,2	84
10—19	33,2	4,16	44,2	52,0	12,80	125,1	134
20—29	34,8	4,40	77,0	100,4	12,70	250,0	326
30—39	41,9	4,71	166,0	134,4	11,20	445,8	269
40—49	41,1	5,24	348,0	118,0	12,73	617,5	243
50—59	39,6	5,12	509,0	108,0	12,18	1231,0	257
60—69	41,8	5,39	599,0	143,0	12,85	1399,0	314

Es zeigt sich, daß im ersten Lebensdezennium bei den geringen für die einzelnen Analysen zur Verfügung stehenden Materialmengen nicht immer möglich ist, mit Digitonin fällbare Mengen Cholesterin zu erhalten. Der Gehalt des jugendlichen menschlichen Rippenknorpels an Cholesterin ist demnach sehr

gering: er liegt unter 20 mg % der feuchten Substanz. Im zweiten Lebensdezennium jedoch ist Cholesterin im menschlichen Rippenknorpel regelmäßig nachweisbar, und der Mittelwert steigt auf über das Doppelte des für das erste Dezennium gefundenen an. Im dritten Lebensdezennium verdoppelt sich die Cholesterinmenge abermals, um im vierten den auch im weiteren Alter beibehaltenen Höchstwert zu erreichen. Daß es sich bei diesem Verhalten des Cholesterins am alternden Knorpel nicht etwa nur um die Folgen einer Wasserverarmung handelt, wie es für die stickstoffhaltigen Bestandteile gefunden wurde, wird deutlich, wenn der Gehalt des Knorpels an Cholesterin in Prozent der Trockensubstanz ausgedrückt wird. Während der Stickstoffgehalt des Trockenrückstandes des Knorpels fast durch alle Dezennien eine überraschende Konstanz aufweist, nimmt der Cholesteringehalt des Knorpeltrockenrückstandes sehr erheblich zu. Hieraus muß geschlossen werden, daß neben dem Vorgang der Wasserverarmung des Knorpels, der an sich schon zu einer Konzentrierung des Cholesterins führt, noch ein anderer einherläuft, welcher eine eigene Cholesterinanreicherung des alternden Knorpelgewebes darstellt. Wir haben diesen Vorgang bezeichnet als Cholesterinimprägnation bei Chondrosklerose. Diese mit Schlomka (31) durchgeführten Alternsuntersuchungen am Rippenknorpel haben die Bedeutung von Modellversuchen. Die Resultate sind wegen ihrer allgemeinen Bedeutung an anderen bradytrophen Geweben einer Nachprüfung unterzogen und bestätigt worden (Linse[1], Hornhaut[2]).

b) Der Cholesteringehalt der Rinderlinse in den verschiedenen Lebensaltern.

Alter		Trockenrückstand in g %	Cholesteringehalt der Feuchtsubstanz in mg %	Cholesteringehalt der Trockensubstanz in mg %
Intervall	Durchschnitt			
1—8 Tage	2,7 Tage	30,1	40,2	134
2 Tage bis 13 Wochen .	31 „	30,9	50,2	162
2 Monate bis 1 Jahr . .	0,5 Jahre	31,9	77,1	242
1— 5 Jahre	3,1 „	34,3	92,8	270
3— 5 „	4,5 „	34,7	103,9	300
6— 8 „	7,0 „	35,3	116,0	328
8—10 „	9,3 „	35,7	162,0	451
10—15 „	12,0 „	36,1	212,0	587
11—16 „	13,5 „	36,3	219,0	603

In ähnlicher Weise, wie das Cholesterin sich in dem Rippenknorpel in den verschiedenen Lebensaltern verhält, gestaltet sich auch der Cholesteringehalt der Linse. Da menschliches Linsenmaterial für systematische Untersuchungen über das Cholesterin als Schlackenstoff nicht zur Verfügung stand, wurden die Untersuchungen an Rinderlinsen durchgeführt. Die obenstehende Tabelle zeigt, wie sowohl der Cholesteringehalt der feuchten Substanz, besonders aber derjenige der Trockensubstanz mit zunehmendem Alter wächst. Ist es schon an sich merkwürdig, wie bei der Unlöslichkeit des Cholesterins in Wasser und der Fettarmut der jugendlichen Linse eine stark lichtbrechende Substanz in immerhin nicht unbeträchtlicher Menge in klarer Lösung erhalten wird, so ist es besonders auffällig, daß das Cholesterin in den Linsen älterer Tiere bis auf das

[1] Bürger und Schlomka: Z. exper. Med. **58**, 710 (1928).
[2] Bürger und Schlomka: Z. exper. Med. **1928**.

Fünffache zunehmen kann, ohne erkennbare Trübungen zu veranlassen. Die Cholesterineinlagerung in der Rinderlinse schreitet mit zunehmendem Alter fort, und zwar in den höheren Altersstufen in schnellerem Tempo. Wie beim menschlichen Rippenknorpel handelt es sich bei dieser Anreicherung der Linse mit Cholesterin nicht einfach um eine scheinbare Vermehrung infolge der Wasserverarmung des Organs, sondern um eine echte Anreicherung, was besonders klar aus der Beziehung zwischen dem Gehalt der Feuchtsubstanz an Cholesterin und der Trockensubstanz der Linse hervorgeht. Der Cholesteringehalt der Trockensubstanz der älteren Tiere beträgt das $4^1/_2$fache des Cholesteringehaltes der jugendlichen Kälber.

VI. Die physikalisch-chemische Bedeutung des Cholesterins im Zellhaushalt.

Eines der schwierigsten Probleme des ganzen Cholesterinhaushaltes ist die Erklärung des Lösungszustandes des Cholesterins im Blut und in den Geweben. Wir wissen, daß das Cholesterin und seine Ester praktisch wasserunlöslich sind. Trotzdem finden wir in 1 Liter menschlichen Serums durchschnittlich 1 g Cholesterin, in freier und veresterter Form „gelöst". Unter besonderen, später zu erörternden pathologischen Bedingungen (cholämische Lipämie) kann bis zu 3,8 g Cholesterin im Blut in „klarer Lösung" gefunden werden. Wie oben gezeigt wurde, enthalten auch die Cornea und die Linse, also klare durchsichtige Medien, regelmäßig quantitativ bestimmbare Mengen von Cholesterin, welche mit zunehmendem Alter wachsen. Bei der Frage nach der Löslichhaltung des Cholesterins im Blut und in den Geweben ist vor allem zu berücksichtigen, daß das Cholesterin nie isoliert vorkommt, und daß es in rein wässerige Körper, Flüssigkeiten, Harn und Liquor (?) praktisch nicht übergeht. An der Löslichhaltung des Cholesterins sind vor allem zunächst seine ständigen Begleiter die Lipoide, echten Fette und unverseifbaren Substanzen beteiligt. Die Erfahrungen, welche ich über die latente cholämische Lipämie gemacht habe, bei welcher große Mengen Cholesterin im Serum neben vermehrtem Fett „klar gelöst" bleiben können, drängen mich zu der Auffassung, daß auch unter physiologischen Bedingungen Cholsäure und Cholsäurederivate, z. B. Desoxycholsäure an der Löslichhaltung des Cholesterins im Serum zum mindesten beteiligt sind. Wahrscheinlich wirkt das Cholesterin im Serum selbst als Emulgator. Auch das „klare" Serum stellt eine sehr feine Fettemulsion dar. Daß durchsichtige Emulsionen vorkommen, ist bekannt (Holms und Cameron); solche Emulsionen entstehen dann, wenn beide die Emulsion bildenden Flüssigkeiten den gleichen Brechungsindex haben. Schwieriger und unübersichtlicher noch liegen die Dinge in den Geweben. Man kann die Tatsachen in die einfache Formel kleiden, daß überall da, wo das Cholesterin in krystallinischer Form auftritt, das Gewebe vorher abgestorben sein muß. Erst eine vollständige Desaggregation der Zellbestandteile läßt das Cholesterin in krystallinischer Form auftreten. Im gesunden Gewebe ist das Cholesterin stets in Lösung. Auch hier tritt es nur in Begleitung anderer Fette und Lipoide auf. Der histochemische Nachweis des Cholesterins, den Schultz[1] auf meinen Vorschlag mit Eisessig und

[1] Schultz: Zbl. Path. **35**, 314 (1924) u. Verh. dtsch. path. Ges. **1925**.

Schwefelsäure durchführte, gelingt nur an bestimmten Geweben (Knorpel, Nervensubstanz, Nebennieren), während, wie mehrfach gesagt wurde, das Cholesterin in jeder Körperzelle vorhanden ist. Es kommt eben auch bei dieser typischen Cholesterinreaktion alles auf die Begleitsubstanzen an, ob sie im Einzelfalle positiv oder negativ ausfällt. Die große histologische Literatur, welche sich auf den in der histologischen Technik gebräuchlichen Fettdifferenzierungsmethoden aufbaut, hat, worauf vor allem Kaufmann und Lehmann (95) hingewiesen haben, bei ihren Schlußfolgerungen auf diese Verhältnisse aber viel zu wenig Rücksicht genommen.

Es ist daher begreiflich, daß man für physiologische Verhältnisse neuerdings nicht mehr den absoluten Werten des Cholesterins allein, sondern den gegenseitigen Mischungsverhältnissen aller lipoiden Zellstoffe ein größeres Interesse entgegen bringt, weil man mit Recht vermutet, daß der Störung dieses Mischungsverhältnisses in der einen oder anderen Richtung eine größere Bedeutung zukomme, als wenn die Gesamtlipoide bei unveränderter Zusammensetzung lediglich vermehrt oder vermindert auftreten. Aber es ist auch auf diesem Gebiete noch viel zu früh, jetzt schon von sogenannten lipocytischen Koeffizienten zu sprechen und für einzelne Zellarten, z. B. Blutkörperchen, das Verhältnis von Fettsäuren zum Lecithin oder vom Lecithin zum Cholesterin zu errechnen. In gemeinsamen Arbeiten mit Beumer (19 u. 27) war ich bemüht, für den einfachsten Fall der roten Blutkörperchen den sogenannten Lecithin-Cholesterin-Quotienten für physiologische und pathologische Prozesse aufzuklären. Wir mußten uns bald davon überzeugen, daß es nicht angängig ist, die Gesamtphosphatide einfach unter dem Sammelbegriff „Lecithin" zu subsumieren. Schon die Phosphatide der roten Blutkörperchen zeigen eine sehr komplexe Zusammensetzung, unter ihnen steht das Lecithin nicht einmal an erster Stelle. Wir finden unter den Blutphosphatiden z. B. Kephalin, Sphingomyelin und andere Phosphatide mehr, und es wird noch geraume Zeit dauern, bis die quantitative Bestimmungsmethodik dieser einzelnen Phosphatide so ausgearbeitet ist, daß man für einzelne Zellen und Gewebe das Mischungsverhältnis von Cholesterin zu den Fetten und Phosphatiden unter normalen und pathologischen Verhältnissen auf eine kurze Formel bringen kann. Vorerst halten wir es für verfrüht, von einem Cholesterin-Lecithin-Quotienten zu sprechen und daraus Schlüsse zu ziehen. Es braucht nicht besonders betont zu werden, daß an der Löslichhaltung des Cholesterins neben den Fetten und Lipoiden auch das Eiweiß beteiligt ist. Es ist aber eine müßige Frage, ob die Lipoide an die Eiweißkörper „nur physikalisch" gebunden sind, oder ob auch eine „lockere chemische" Bindung stattgefunden hat. Wo die Grenze zwischen einer nur „physikalischen" und einer lockeren chemischen Bindung liegt, ist schließlich Definitionssache und bringt uns für die Bildung unserer Anschauungen über das Geschehen im Zellstoffwechsel nicht weiter.

Physikalisch-chemisches Verhalten des Cholesterins im Blute.

Für das physikalisch-chemische Verhalten des Cholesterins im Blute können voraussichtlich folgende Tatsachen von Bedeutung werden: zunächst die Eigenschaften des Metacholesterins, wie Lifschütz (126) eine aus dem Blute gewonnene Form des Cholesterins nennt, welche in elliptischer Krystallform gewonnen wird. Dieses Metacholesterin soll in Verbindung mit Lanolin ein

Vielfaches derjenigen Wassermenge binden können, welche unter gleichen Bedingungen vom echten Gallencholesterin festgehalten wird.

Eine zweite Tatsache meint Handovsky[1] gefunden zu haben. Er findet in dem Blut zwei biologisch-differente Formen des Cholesterins, darunter eine wirksame hydrophobe, die mit Äther leicht ausschüttelbar ist. Sie soll durch die Blutgefäßwände besonders leicht hindurchtreten, leicht absorbiert werden und andere physikalische Besonderheiten aufweisen. Mengenmäßig gehe sie etwa der Albuminmenge des Blutes parallel. Ein anderer Teil des Blutcholesterins ist schwerer extrahierbar, mehr hydrophil und biologisch weniger leicht wirksam. Er gehe der Menge des Globulins parallel. Leider sind die Bestimmungen Handovskys mit schwer zu beurteilenden Methoden durchgeführt, nämlich mit der von Bloor für die Cholesterinbestimmung und der von Nägeli für die Globulinbestimmung.

Daß verschiedene Bildungsarten des Cholesterins im Blute vorkommen mögen, ist schon daraus herzuleiten, daß das Cholesterin chemisch in zwei Formen, dem freien und dem veresterten vorhanden ist, welche sich bei Ausschüttelung, infolge ihrer verschiedenen Löslichkeit natürlich verschieden verhalten müssen.

Auf eine differente Bindungsart des Cholesterins im normalen und im Immunserum glaubt Marie aus dem Grunde schließen zu müssen, weil das Cholesterin im Normalblutserum durch Chamberlandkerzen filtrierbar ist, das des Immunserums dagegen nicht.

In den Geweben liegen die Dinge so, daß wir im allgemeinen dort, wo viel Fett resp. viele Lipoide vorhanden sind, auch reichlich Cholesterin erwarten dürfen und umgekehrt. Die relative Armut der Cornea und der Linse an Cholesterin geht durchaus mit der aus physikalischen Gründen notwendigen Fettarmut dieser Gewebe parallel. Daß das Cholesterin im menschlichen Depotfett bei rascher Wegschmelzung des Fettes vermehrt sein kann, ist durchaus verständlich. Die Fette und Lipoide sind im Stoffwechsel jedenfalls leichter angreifbar als das Cholesterin. Es entsteht gewissermaßen im atrophischen Fett eine konzentriertere Lösung des Cholesterins. Diese Auffassung steht in guter Übereinstimmung mit der intensiveren Färbung des atrophischen Fettes, wie wir es bei kachektischen und bei alten Leuten finden.

Überall da, wo es im Körper zu regressiven Veränderungen der Zellen und der Gewebe kommt und eine sekundäre Verfettung eintritt, wird auch das Cholesterin im großen ganzen vermehrt gefunden werden. Wir vertreten diese Auffassung für die Cholesterinanreicherung der bradytrophen Gewebe im höheren Alter und meinen, daß auch der Cholesterinreichtum pathologisch veränderter Gefäßwandungen in diesem Sinne seine Erklärung findet. Eine primäre Störung des Cholesterinhaushaltes für die atheromatösen Veränderungen der Gefäßwandungen verantwortlich zu machen, halten wir für abwegig. Wir werden diese Auffassung im 2. Teil der Arbeit, welche die Pathologie des Cholesterinhaushaltes näher behandelt, begründen.

Hormonale Zustandsänderungen des Cholesterins, welche seine Reaktionsfähigkeit verändern in der Richtung, daß es sich im Gewebe anhäuft, sind bisher

[1] Handovsky: Klin. Wschr. **3**, 1334 (1924). Arch. f. exper. Path. **128**. Verh. dtsch. pharmak. Ges. **98**.

nicht bewiesen, wie überhaupt die Frage der verschiedenen Reaktionsfähigkeit des Cholesterins bisher ein ungelöstes Problem ist.

Die verschiedene Reaktionsfähigkeit des freien und gebundenen Cholesterins.

Als einzig gesicherte Tatsache bezüglich der verschiedenen Reaktionsfähigkeit des Cholesterins darf nur die folgende gelten: das freie unveresterte Cholesterin hat die Fähigkeit sich mit saponin- und saponinähnlichen Substanzen, zu denen das methodisch so wertvolle Digitonin gehört, zu einer Komplexverbindung zu vereinen. Soweit diesen saponinähnlichen Substanzen hämolytische Eigenschaften zukommen, verlieren sie diese nach ihrer Vereinigung mit Cholesterin. Die Tatsache der Entgiftung derartiger saponinartiger Substanzen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen darf als gesichert gelten (Entgiftung des Kobragiftes, Entgiftung des Anaphylatoxins, Entgiftung bestimmter Bakterientoxine [Leupold und Bogendörfer (108), Beumer]). Ihre Bedeutung für die immunisatorischen Vorgänge bei Infektionskrankheiten, auf welche besonders in der französischen Literatur hingewiesen wird [Grigaut (75)] wird im 2. Teil der Arbeit erörtert werden.

Zusammenfassend darf gesagt werden, daß für alle derartigen, z. T. allerdings noch hypothetischen Entgiftungsfunktionen dem freien gegenüber dem veresterten Cholesterin eine viel höhere, vielleicht die alleinige Bedeutung zukommt. Diese Auffassung wird im 2. Teil der Arbeit (Pathologie des Cholesterinhaushalts) näher begründet werden.

B. Die Pathologie des Cholesterinhaushaltes.

Literatur.

Die Störungen des Cholesterinhaushaltes bei Lebererkrankungen.

1. Adler und Lemmel: Arch. f. klin. Med. **158**, 173 (1928).
2. Bacmeister: Biochem. Z. **26** (1910).
3. — Erg. inn. Med. **11**, 1 (1913).
4. — und Havers: Dtsch. med. Wschr. 1914.
5. Bloor, W. R.: J. of biol. Chem. **24** (1916).
6. — Ebenda **25**, 577—601 (1916).
7. — Fett. Vollständige Literatur-Übersicht. System. Eigene Methode desselben. Ebenda **29**, 1—24 (1914).
8. — Lecithin. Ebenda **22**, 133 (1915).
9. — Ges.-Cholesterin. Ebenda **24**, 227 (1916).
10. — und Knudsen: J. of biol. Chem. **24** (1917).
11. — — Mikrodigitonintechnik, getrennte Bestimmungen von Ch. und Ch.-Ester. Ebenda **27**, 107 (1916).
12. — — Pathochemische Ergebnisse über Ch.-Verteilung auf Ch. und Ch.-Ester. Ebenda **29** (1917).
13. Blond: Dtsch. med. Wschr. **1928**, 11. Mai.
14. Bürger: Münch. med. Wschr. **1922**, Nr 4, 103—106.
15. Bürger und Beumer: Z. exp. Path. u. Pharm. **13** (1913).
16. — — Arch. f. exper. Path. **71** (1913). 211.
17. — und Habs: Klin. Wschr. **6**, Nr 47, 2221 (1927).
18. — — Klin. Wschr. **6**, Nr 45, 2125 (1927).
19. Bürger und Reinhart: Z. exper. Med. **7**, 119 (1928).

20. Bürger und Reinhart: Dtsch. med. Wschr. **1919**, Nr 16.
21. Enderlen, Thannhauser und Jenke: Arch. f. exp. Path. **130**, 16 (1927).
22. Exner und Heyrowski: Wien. klin. Wschr. **1908**, Nr 7.
23. Feigl: Z. ges. Med. **11**, 1178 (1920).
24. — Lebercirrhose. Biochem. Z. **90**, Nr 1 (1918).
25. Goodman: Ikterus und Cholämie. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **9**, 91 (1907).
26. Kusumoto: Biochem. Z. **13**, 354 (1908); **14**, 5, 6, 407, 411 u. 416 (1908).
27. Löhner: Pflügers Arch. **1926**, 21.
28. Lichtwitz: Verh. Ges. f. Verdgskrkh. 7. Tagung. **1927**, 192.
29. McMaster: The influence of dict upon the output of cholesterol in the bill. Zit. nach
29a. Lichtwitz: Gallensteinbildung. 3. Ärztl. Fortbildungskurs. Kissingen 31. Aug. bis 5. Sept. J. of exper. Med. **46**, 25 (1924).
30. Naunyn: Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892.
31. Niemann: Z. Kinderheilk. **4**, 152 (1912).
32. Peirce: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106** (1912).
33. Rosenthal und Holzer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 257 (1921).
34. Röhmann: Biochem. Z. **77**, 328 (1916).
35. Schade: Z. exper. Path. u. Ther. 8 (1910).
36. — Kolloidchem. Beih. **1**, 26 (1910).
37. Stepp: Münch. med. Wschr. **1918**, Nr 29, 781—785.
38. — Blutcholesterin bei Ikterus. Beitr. path. Anat. **69**, 235.
39. Stern und Suchantke: Esterverteilung bei Lebererkrankung. Arch. f. exper. Path. **115**, 221 (1926).
40. Thannhauser und Schaber: Klin. Wschr. **1926**, Nr 7.

Störungen des Cholesterinhaushaltes bei Nierenkrankheiten.

41. Bauer und Skutesky: Wien. klin. Wschr. **1913**.
42. Beumer: Nephrotische Hypercholesterinämie. Arch. Kinderheilk. **68**.
43. Chauffard: Soc. de biol. **1911**, 108. 21. Jan.
44. Chauffard, Laroche, Grigaut: Soc. de biol. **1911**, 108. 21. Jan.
45. Cantieri: Wien. klin. Wschr. **1913**.
46. de Font-Reaulx: Zit. nach Grigaut: Le cycle de la Cholestérinémie.
47. Finger und Kollert: Med. Klin. **1917**, Nr 31, 840—842.
48. Giigaut, Le cycle de la Cholestérinémie. Paris: Steinheil.
49. Grnck: Doppelbrechende Substanzen im Harn. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**, 333 (1918).
50. Gros: Lipoidnephrose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 9 (1920).
51. — Organverfettung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, 229.
52. Henes: Blutcholesterin. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **111**, 122 (1913).
53. Klemperer und Umber: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **1908**.
54. Klinkert: Berl. klin. Wschr. **1913**, Nr 12, 544 (Windaus-Methode).
55. Knack: Med. Klinik **1917**.
56. Lauber und Adamuck: Arch. f. Ophthal. **71**, 429 (1909).
57. — — Zit nach Grigaut: Le cycle de la Cholestérinémie.
58. Lawrinowicz: Z. klin. Med. **80**.
59. Port: Dtsch. Arch. klin. Med. **128**, H. 1.
60. Secchi: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **7**.
61. Stepp: Nephrosen. Z. Biol. **69**, H. 10/11.
62. — Münch. med. Wschr. **1918**, Nr 29, 781.
63. Thannhauser und Schaber: Hoppe-Seylers Z. **127**, 278 (1923).
64. Wacker und Beck: Berl. klin. Wschr. **1921**, Nr 18, 453.
65. — — Z. Kinderheilk. **29**, 331 (1921).
66. — — Ebenda **27**, 288 (1921).
67. — und Hueck: Arch. f. exper. Path. **71**, 373 (1913).
68. — — Ebenda **74**, 417, 443 u. 451 (1913).
69. — — Ebenda **77**, 433 (1914).
70. — — Biochem. Z. **100**, 84 (1919).
71. Windaus: Z. physik. Chem. **65** (1910).

Störungen des Cholesterinhaushaltes beim Diabetes mellitus.
72. Bacmeister und Henes: Blutcholesterin. Dtsch. med. Wschr. **1913**, Nr 12.
73. Bürger und Beumer: Berl. klin. Wschr. **1913**, Nr 3 (Windaus-Methode).
74. — — Z. exper. Path. u. Ther. **13** (1913).
75. — — Arch. f. exper. Path. **71** (1913).
76. — und Schweißheimer: Z. exper. Med. **5**, 136 (1916).
77. Fischer, B.: Virchows Arch. **172**.
78. Joel: Z. klin. Med. **100**, 46.
79. Klemperer und Umber: Dtsch. Arch. klin. Med. **1908**.
80. Konnstein und Michaelis: Erg. Physiol. **3**, 1.
81. Labbê, Marcel: C. r. Soc. Biol. **14**.
82. Lissauer: Dtsch. med. Wschr. **1912**, 1972.
83. Seo: Arch. f. exper. Path. **61**, 1 (1909).
84. Stepp: Münch. med. Wschr. **1918**, Nr 29, 781.
85. Symmers: Arch. int. Med. **1909**.
86. Wiesel: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **14**, 487 (1905).
87. Wijnhausen: Berl. klin. Wschr. **1921**.
88. Weltmann: Cholesterinämie bei Nephritiden. Berl. klin. Wschr. **1913**.
89. — Wien. klin. Wschr. 1913.

Die Hypercholesterinämie als Symptom.
90. Arnold: J. Pharmacie **21**, 305 (1920).
91. Bacmeister und Havers: Dtsch. med. Wschr. **1914**, Nr 8.
92. — und Henes: Dtsch. med. Wschr. **1913**, Nr 12.
93. Bloor: J. of biol. Chem. **23**, Nr 1 (1915).
94. — J. of biol. Chem. **68**, Nr 1 (1926).
95. — J. metabol. Res. **4** (1923).
96. — Chem. Rev. **2** (1925); Bull. Soc. de Chim. biol. **3** (1921).
97. Bürger und Beumer: Berl. klin. Wschr. **1913**, Nr 3.
98. — und Habs: Z. exper. Med. **56**, 640 (1927).
99. Daddi: Malys Jber. d. Tierphys. **30**.
100. Delprat: Diss. Amsterdam **1921**.
101. Edelmann: Z. exper. Med. **30**, 221 (1922).
102. Feigl: Biochem. Z. **35** (1918).
103. Grigaut: Le cycle de la Cholestérinémie. Paris: Steinheil.
104. Horiuchi: J. of biol. Chem. **44**, Nr 2, 363 (1920).
105. Knack und Neumann: Dtsch. med. Wschr. **1917**, Nr 29,
106. Klinkert: Berl. klin. Wschr. **1913**.
107. Leites: Biochem. Z. **184**, 273, 300 (1927).
108. Mjassnikow: Z. klin. Med. **103**, 767 (1926).
109. — und Iljucsky: Z exper. Med. **53**, 100 (1926).
110. Mathias: Sitzgsber. d. Vat. Ges. **2**. Breslau, März 1912.
111. Richter-Quitner: Wien. Arch. inn. Med. Wien. biol. Ges. 23. 3. 1920.
112. Rosenthal und Patrzek: Berl. klin. Wschr. **1919**, Nr 34, 793.
113. Schulz: Pflügers Arch. **65** (1897).
114. Stepp: Münch. med. Wschr. **1918**, Nr 29, 781; Beitr. path. Anat. **69**, 233.
115. Sundermann und Weidmann: Arch. f. Dermatol. **12**, 840. Dezember 1925.
116. Thannhauser: Dtsch. Arch. klin. Med. **141**, 290 (1923).

Hypocholesterinämie.
117. Feigl: Biochem. Z. **35** (1918).
118. Grigaut: Le cycle de la Cholestérinémie.
119. Knack und Neumann: Dtsch. med. Wschr. **29** (1917).
120. Mathias: Sitzgsber. Med. Sekt. d. Vaterl. Ges. Breslau. März 1912.
121. Rosenthal und Patrzek: Berl. klin. Wschr. **34**, 793 (1919).

Störung der Cholesterinbilanz.
122. Beumer: Z. Kinderheilk. **33**, 134 (1922).
123. — Z. exper. Med. **35**, 328 (1923).

124. Beumer: Intermediärer Cholesterinabbau. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 6.
125. — und Böttner: Z. exper. Med. **35** (1923).
126. Wacker: Depotfett. Z. physik. Chem. **80**, 383 (1912).
127. — und Beck (1): Z. Kinderheilk. **29**, 331 (1921).
128. — — (2): Cholesterin in Frauen- und Kuhmilch. Z. Kinderheilk. **27**, 238 (1921).
129. — — (3): Cholesterinstoffwechsel beim Säugling. Berl. klin. Wschr. **1921**, Nr 18, 453.

Cholesteringehalt pathologisch veränderter Organe.

Methodisches:

130. Fex: Biochem. Z. **104**, 82 (1920). (Sonderabdruck.)
131. Thaysen: Zbl. Path. **26**, 433 (1915).
132. Wacker: Z. physiol. Chem. **80**, 383 (1912).
133. Windaus: Z. physiol. Chem. **65**, 110 (1910)

Organbefunde:

134. Beumer: Mschr. Kinderheilk. **18**, 443; **19**, 409.
135. Chauffard: Semaine méd. **16**, 193 (1912).
136. — Laroche, Grigaut: Soc. de Biol. 21. Jan. 1911, 108.
137. Landau und Mc Mee: Beitr. path. Anat. **58**.
138. Wacker und Hueck: Arch. f. exp. Path. **71**.

Die Schwankungen des Cholesterinspiegels in ihren Beziehungen zum Blutdruck.

139. Anitschkow (1): Beitr. path. Anat. **59** (1914).
140. — (2): Virchows Arch. **249** (1924).
141. — (3): Dtsch. med. Wschr. **1914**, 24.
142. Chalatow: Die antisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Jena 1922.
143. Deicke: Krkh.forschg **3**, H. 4/5, 399.
144. Lémoines: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1912**.
145. Lubarsch: Münch. med. Wschr. **1910**, Nr 30.
146. Mjassnikow: Z. klin. Med. **102**, H. 1 (1925).
147. Schmidtmann: Virchows Arch. **237** (1922).
148. Thölldte: Beitr. path. Anat. **77** (1927).
149. Wacker und Hueck: Arch. f. exp. Path. **74**, 416 (1913).
150. Westphal: Z. klin. Med. **101**, H. 5/6 (1925).

Die Schutzwirkungen des Cholesterin in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infektionskrankheiten.

151. Beumer: Z. Kinderheilk. **35**, 298 (1923).
152. Borberg: Saponinentgiftung. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.). **32** (1915).
153. Dold und Rhein: Z. Immun.forschg **20**, 520 (1914).
154. Grigaut: Le cycle de la cholestérinémie.
155. Leupold und Bogendörfer: Dtsch. Arch. klin. Med. **1922**.
156. Stern, G.: Z. Kinderheilk. **25**, 129 (1920).

Störungen des Cholesterinhaushaltes in ihren Beziehungen zu Hauterkrankungen.

157. Arning und Lippmann: Z. klin. Med. **89**, H. 1/2.
158. Bürger und Schlomka: Z. exper. Med. **1928** (im Druck).
159. Eliassow: Dermat. Wschr. **83**, Nr 40 (1926).
160. Grütz: Arch. f. Dermat. **150**, H. 1.
161. Jaffé: Klin. Wschr. **5**, Nr 12 (1926).
162. Panzel: Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 50. 10. Dez.
163. Pinkus und Pick (1): Dtsch. med. Wschr. **1908**, Nr 35.
164. — — (2): Dermat. Z. **15**, H. 11.
165. — — (3): Mschr. Dermat. **49**.

Die Bedeutung des Cholesterinhaushaltes und seine Störungen für die Augenheilkunde.

166. Bardelli: Boll. Ocul. **3**, Nr 10, 833 (1924).
167. Bürger und Schlomka (1): Z. exper. Med. **61**, 3 u. 4, 465 (1928).
168. — — (2): Z. exper. Med. **58**, H. 6, 710 (1928).
169. Jeß (1): Graefes Arch. **105** (1921)
170. — (2): Z. physik. Chem. **110** (1920).
171. Meesmann: Arch. Augenheilk. **94**, H. 1/2 (1924).
172. Rohrschneider, Albrecht (1): Xanthosis bulbi. Graefes Arch. **118**, H. 1 (1927).
173. — (2): Arcus lipoides und Artherosklerose. Klin. Mbl. Augenheilk. **1925**, 74. Januar u. Februar.
174. — (3): Experimentelle Hypercholesterinämie. Virchows Arch. **256**, H. 1 (1925).
175. — (4): Ber. üb. d. 46. Zusammenkunft dtsch. ophthal. Ges. Heidelberg 1927.
176. — (5): Virchows Arch. **256**, H. 1.
177. v. Szily: Klin. Mbl. Augenheilk. **71**, 30 (1921).
178. Versé (1): Über die Cholesterinesterverfettung. Beitr. path. Anat. **52**, 1 (1912).
179. — (2): Über die Blut- und Augenveränderungen bei experimenteller Cholesterinämie. Münch. med. Wschr. **1916**, Nr 30.
180. — (3): Die experimentelle Lipocholesterinämie. Beitr. path. Anat. **63** (1917).
181. — (4): Über einige Organveränderungen bei der experimentellen Lipocholesterinämie. Verh. dtsch. path. Ges. 19. Tagung. **1923**.
182. — (5): Über die Augenveränderungen (Lipoidosis oculi) bei der experimentellen Lipocholesterinämie der Kaninchen. Virchows Arch. **250** (1924).
183. — und Rohrschneider: Über die Entstehung des Arcus lipoides corneae im Tierexperiment und beim Menschen. Klin. Wschr. **1924**, Nr 34.

Die pharmakologische Bedeutung des Cholesterins.

184. Bayer: Biochem. Z. **5** (1907).
185. Bürger und Schweißheimer: Z. exper. Med. **5**, 136 (1916).
186. Dresel und Sternheimer: Z. klin. Med. **107**, 739 (1928).
187. Faust und Führer: Arch. exper. f. Path. **63**, 374 (1910).
188. Frank, Herm.: Ann. f. ges. Heilkde **1847**, 1.
189. Yagi: Arch. f. exper. Path. **64**, 141 (1911).
190. Iscovesco und Foucaud: C. r. Soc. biol. **64** (1908).
191. Karaulow: Biochem. Z. **32**, 143 (1911).
192. Keeser, E. J.: Arch. f. exper. Path. **113**, 188 (1926); **119** 285 (1927).
193. Kyes und Sachs: Berl. klin. Wschr. **1903**, Nr 2—4.
194. Libbach: Diss. Frankfurt **1926**.
195. Meyerstein (1): Cholesterin und Seifenhämolyse. Arch. f. exper. Path. **60**, 385 (1909).
196. — (2): Ebenda **62**, 145, 258 (1910).
197. — (3): Seifenhämolyse innerhalb der Blutbahn. Ebenda **105**, 69 (1911).
198. Morgenroth und Reicher: Berl. klin. Wschr. **44**, 1200 (1907).
199. Ransom: Dtsch. med. Wschr. **1901**, Nr 27.
200. Reicher: Z. klin. Med. **1908**, 235.
201. Seel: Arch. f. exper. Path. **117**, 282. 1926.

Einleitung.

Die geordnete Darstellung der Pathologie des Cholesterinhaushalts des Menschen stößt von vornherein auf verschiedene Schwierigkeiten systematischer Art. Eine solche Darstellung könnte ihren Ausgangspunkt nehmen von der Frage, ob es Krankheiten gibt, bei welchen der Gesamtorganismus mit Cholesterin angereichert wird, wie etwa der Körper des Gichtikers mit Uraten, ob es also einen Zustand gibt, den man etwa mit den Namen „Cholesteringewicht" belegen könnte. Es muß betont werden, daß die Unterlagen für einen solchen Krankheitsbegriff fehlen. Es ist bisher nicht einmal der Versuch gemacht worden, sich über

den Gesamtbestand des Körpers an Cholesterin unter pathologischen Verhältnissen ein durch Analysen begründetes Urteil zu bilden; ebensowenig wie wir über eine Anreicherung des Gesamtorganismus mit Cholesterin etwas aussagen können, wissen wir etwas über das Gegenteil, eine Cholesterinverarmung. Bei allen in der Literatur niedergelegten analytischen Daten handelt es sich immer nur um die Untersuchung einzelner Organe resp. Organsysteme, deren Resultate dann in Vergleich gesetzt werden mit dem Cholesteringehalt als normal angesprochener Gewebe resp. Organe. Da bei den meisten solcher Analysen diskutable Daten über den Ernährungszustand resp. das Gesamtkörpergewicht fehlen, ist es oft schwierig zu entscheiden, ob die gefundenen Vermehrungen resp. Verminderungen des Cholesteringehaltes einfache Folgen der dem Tode voraufgehenden Ernährung gewesen sind, oder ob es sich um Verschiebungen des Cholesterins von einem Organ in das andere handelt. Schon der Hinweis auf die Organverfettung, welche ein sehr vieldeutiges Symptom verschiedenster pathologischer Zustände ist, sollte genügen, um klar zu machen, wie kompliziert hier die Verhältnisse liegen. Für die Triglyceride z. B. ist bekannt, daß sie bei der Leberverfettung aus anderen Depots in die Leber eingeschleppt werden. Es ist weiter bekannt, daß bei solchen Fetttransporten nie das Fett im engeren Sinne allein, sondern immer zusammen mit seinen Begleitlipoiden den Phosphatiden und Sterinen auf die Wanderschaft geht. Es wird also praktisch genommen jede Organverfettung mit einer Cholesterinanreicherung gekuppelt sein, ohne daß dem Cholesterin bei diesem Prozeß eine führende Rolle zuzufallen braucht.

Aus quantitativen Gründen, die noch des näheren zu erörtern sein werden, ist der Begriff der sogenannten Cholesterindepots sehr revisionsbedürftig. Ich habe bei dieser Behauptung vor allem die Nebennieren im Auge, die zwar dem Histologen als sehr cholesterinreiche Organe imponieren, dem vergleichenden Organanalytiker doch nur als bescheidene Reserven angesichts der großen im Unterhautzellfett und Mesenterialfett gelegenen Cholesterinlager gelten können.

Deutungsschwierigkeiten entstehen fernerhin durch die Tatsache, daß bei Abschmelzung der großen Fettlager offenbar das Cholesterin nicht im entsprechenden Umfange mitmobilisiert wird und das atrophische Fett also gewissermaßen eine konzentriertere Cholesterinlösung darstellt.

Eine große Literatur ist über den wechselnden Cholesteringehalt des Blutes unter den verschiedensten pathologischen Umständen entstanden. Bei der Diskussion der Befunde hat man sich selten genügend genaue Rechenschaft darüber gegeben, daß das Blut doch nur eine Straße darstellt, welche den Verkehr zwischen den verschiedenen Organen vermittelt. Dieselbe Ursache, welche einmal eine Überschwemmung des Blutes mit Cholesterin bewirken kann, wird ein anderes Mal mit einer Verminderung des Blutcholesteringehaltes verknüpft sein können. Das gilt beispielsweise für den Hungerzustand. Im Beginn des Hungerns wird mit der Mobilisierung der Fettdepots eine Hungerlipämie und entsprechende Hypercholesterinämie eintreten. Sind die Fettreserven aufgezehrt, verarmt auch das Blut an Fett und Lipoiden (Hungerödem). Auch andere noch keineswegs durchsichtigen pathologischen Vorgänge werden einen solchen gesteigerten Fett- und Lipoidverkehr mit Vermehrung des Cholesterins auf den Straßen des Blutes bewirken. Die mit der diabetischen Acidose

fast stets verknüpfte Lipämie ist dafür ein bekanntes Beispiel. Ähnliche Folgen können Zelleinschmelzungsvorgänge haben, wenn sie einen einigermaßen großen Umfang annehmen.

Man sieht schon aus diesen wenigen Vorbemerkungen, wie gefährlich es ist, aus dem Gehalt des Blutes an Cholesterin Rückschlüsse auf den Gesamtcholesteringehalt des Körpers zu machen. Übersichtlicher liegen die Dinge schon, wenn es durch Sperrung der normalen Abflußwege des Cholesterins (Choledochus, Sekretverhaltung in der Brustdrüse) zu einer Rückstauung von Cholesterin im Blute kommt. In solchen Fällen gewinnt die Hypercholesterinämie zum mindesten eine erhebliche symptomatische Bedeutung.

Am exaktesten werden wir über die Pathologie des Cholesterinhaushalts natürlich durch sorgfältige Bilanzversuche unterrichtet. Die Bilanz des Cholesterinhaushalts ist unter normalen Bedingungen, wie im physiologischen Teil auseinandergesetzt wurde, dauernd negativ, gleichgültig ob viel oder wenig Cholesterin mit der Nahrung zugeführt wird. Das Problem liegt also darin, die Größe der endogenen Verlustquote bei den verschiedenen Krankheiten kennen zu lernen. Da aber die Aufstellung solcher exakter Bilanzen mit großen methodischen Schwierigkeiten verknüpft ist, begreift man, daß auf diesem Gebiet erst spärliche Anfänge gemacht sind und größeres Material erst neu zu erarbeiten ist.

Ganz dunkel ist bis heute das intermediäre Schicksal des Cholesterins. Nicht einmal die Frage, ob es einen quantitativ ins Gewicht fallenden Cholesterinabbau gibt, ist bis heute prinzipiell geklärt. Ebensowenig durchschauen wir die aus biologischen und chemischen Gründen zu postulierenden Zusammenhänge zwischen dem Haushalt des Cholesterins und den Gallensäuren; trotz vieler Ansätze sind wir auf diesem Gebiet zu klaren Vorstellungen bis heute nicht gekommen. Eine fast unübersehbare Literatur wird aus dem histologischen Lager gespeist. Sie beschäftigt sich vor allem mit den Einlagerungen von Cholesterin in krankhaft veränderte Gewebe. Es wird meine Aufgabe sein darzustellen, daß in vielen dieser Fälle — wenn nicht in allen — das Cholesterin die Rolle eines Schlackenstoffes spielt, die etwa mit der des Kalks vergleichbar ist, welcher sich in regressiv veränderten und mangelhaft ernährten Geweben niederschlägt.

Eine kurze Erörterung sollen auch die pharmakologischen Wirkungen des Cholesterins, seine Entgiftungsfunktionen bei bestimmten Infektionskrankheiten und bei Schädigung des Organismus mit definierten Giften erfahren.

Ich habe diese kurze Erörterung über die Aufgaben meiner Darstellung vorangeschickt, um die ganze Problematik einer Pathologie des Cholesterinhaushalts von vornherein ins rechte Licht zu rücken.

VII. Die Störungen des Cholesterinhaushaltes bei Leberkrankheiten.

Wie im physiologischen Teil auseinandergesetzt wurde, wird als Hauptausscheidungsort des Cholesterins beim gesunden Menschen die Leber angesehen. Alle Störungen, welche die Funktion der Leber treffen oder den Abfluß ihres Sekretionsproduktes, der Galle, hindern, müssen sich früher oder später im Cholesterinhaushalt auswirken. Am einfachsten liegen die Verhältnisse dann, wenn der Gallenabfluß vollkommen behindert ist. Es sollen daher zunächst die

Störungen des Cholesterinhaushalts bei gehindertem Gallenabfluß geschildert werden. Das Interesse der Kliniker hat sich frühzeitig dem Problem des gestörten Cholesterinhaushalts bei Gallenabflußstörungen aus dem Grunde zugewandt, weil man hoffte, von hier aus den Weg zur Klärung der Gallensteinentstehung zu finden. In seiner einfachsten Form stellt sich das Problem folgendermaßen dar: Mit der Abflußbehinderung der Galle soll es zu einer Rückstauung des Gallencholesterins, damit zu einer Konzentration der Galle in der Gallenblase und in den Gallenwegen, zum Ausfallen von Cholesterin aus der übersättigten Lösung in der Galle und auf diesem Wege zur Konkrementbildung kommen. Wir werden zu untersuchen haben, wie weit die kritisch gesichteten Daten dieser Vorstellung Raum geben.

Die Wirkungen der Gallenabflußbehinderung auf den Cholesteringehalt des Blutes.

Da bei jeder Form von Behinderung des Gallenabflusses zum Darm der Farbstoffgehalt des Blutes zunimmt und die Farbstoffe des Blutes die colorimetrische Bestimmung des Cholesterins im Blute stören, sind exakte Cholesterinwerte bei allen Formen von Ikterus nur mit der Windausschen Methode zu gewinnen. Leider wird auch von Autoren, welche diese Tatsache zugeben, trotzdem auf dem uns interessierenden Gebiet mit einer colorimetrischen oder der Bloorschen Methode gearbeitet und auf diese bequeme Weise zwar ein großes Zahlenmaterial gewonnen, das aber aus den angeführten Gründen auf die schon vor Jahren von mir und Reinhart (19 und 20), später von Stepp (38) hingewiesen wurde, schwer zu deuten ist. Das gilt z. B. für die neuere Arbeit von Adler und Lemmel (1): „Zur feineren Diagnostik der Leberkrankheiten. 1. Cholesterin und Cholesterin-Ester im Blute Leberkranker". Die großen Unterschiede, welche die verschiedenen colorimetrischen Methoden gerade bei cholämischen Zuständen ergeben, hat Feigl (23) bereits 1920 ausführlich beschrieben und Methoden kritisch eingehend gewürdigt. Ich gebe im folgenden 3 Tabellen nach Feigl, welche geeignet sind, diese Verhältnisse zu illustrieren.

Tabelle 1. Gesamtcholesterin im Plasma nach Vergleichsanalysen. Katarrhalischer Ikterus im ersten Anfangsstadium. mg Gesamtcholesterin („Gesamtfett") in 100 ccm Plasma (Serum).

Lfd. Nr.	Ikterus	Bilirubin	Gesamtfett	Gesamtcholesterin				
				Bloor	Authenrieth-Funk	Weston-Kent	Weston (neu)	Csonka
1	mäßig	+++	0,92	318,0	160,0	172,0	163,0	159,0
2	„	+++	0,85	279,5	145,0	153,0	142,0	143,0
3	„	++	0,71	224,2	115,0	121,0	118,0	115,0
4	erheblich	+++	0,58	263,0	121,0	119,5	117,5	116,0
5	Spur	+++	0,66	200,2	99,5	102,0	101,0	98,2
6	licht	++	0,62	206,0	110,0	112,0	108,0	106,6
7	fast 0	+++	0,70	269,0	132,0	140,0	135,0	130,0

Bemerkungen: Ikterus ist erst spurgleich herausgebildet bzw. besteht seit 1 Tag in der angegebenen Stärke bzw. längstens 3 Tage (1mal).

Bilirubin in den Graden nach Feigl und Querner l. c. Außer +++ gibt es sehr selten noch die Stufe max. Die Fälle enthielten typisches „Stauungsbilirubin".

Gesamtfett, „Total ether soluble" nach Bloor, oberste Norm: nüchtern 0,85 g.

Tabelle 2. Gesamtcholesterin im Plasma nach Vergleichsanalysen.
Katarrhalischer Ikterus, einige Zeit bestehend. mg Gesamtcholesterin („Gesamtfett") in 100 ccm Plasma (Serum).

Lfd. Nr.	Ikterus	Bilirubin (Cholämie)	Gesamtcholesterin				
			Bloor	Authenrieth-Funk	Weston-Kent	Weston (neu)	Csonka
1		++	362,5	—	189,0	175,0	176,0
2		++	422,0	198,0	212,2	—	—
3		+++	345,3	167,0	178,0	169,0	167,2
4	durchweg	+++	287,0	149,0	146,0	141,2	140,0
5	stark	+++	456,2	220,0	216,2	—	206,0
6	bis	+++	502,0	395,2	409,5	397,5	394,2
7	sehr stark	+++	295,0	140,0	138,0	132,2	131,8
8		+++	368,0	155,0	—	—	150,5
9		maxim.	485,2	214,0	221,0	209,0	207,0
10		maxim.	306,0	146,0	152,0	147,0	145,2

Tabelle 3. Gesamtcholesterin im Plasma nach Vergleichsanalysen.
Chronische und subchronische Zustände mit maskierter Lipämie und Cholämie. mg Gesamtcholesterin („Gesamtfett") in 100 ccm Serum.

Ld. Nr.	Ikterus	Bilirubin	Gesamtfett	Gesamtcholesterin				
				Bloor	Authenrieth-Funk	Weston-Kent	Weston (neu)	Csonka
1	stark	++	5,28	682,0	—	538,0	531,5	529,0
2	seit längerer	++	3,82	567,0	470,0	472,0	470,0	468,0
3	oder	+++	6,67	789,0	656,0	682,0	676,8	675,0
4	langer	+++	8,92	993,0	833,0	872,0	862,0	857,2
5	Zeit	max.	7,53	1045,0	939,0	931,5	927,2	925,8

Die hier wiedergegebenen Zahlenreihen aus Feigls methodenkritischer Arbeit illustrieren am besten, daß die Bloorsche Methode, wie Feigl mehrfach auseinandersetzt, gerade für die Beurteilung cholämischer Zustände am wenigsten geeignet ist. Wir stützen uns daher im folgenden bei unserer Darstellung der Pathologie des Cholesterinhaushalts im wesentlichen auf solche Analysen, die mit dem gravimetrischen Verfahren von Windaus durchgeführt sind. Eigene mit Beumer (15) durchgeführte Untersuchungen an drei Fällen von schwerer Cholämie, bei denen der Gallengangsverschluß durch Carcinom durch Sektion bestätigt wurde, zeigen, daß ein Verschluß der Gallenwege zu einer Vermehrung des Cholesterins im Blute Anlaß gibt.

Als Beispiel möge der folgende Fall dienen. 48 Jahre alte Frau, Carcinom der Gallenwege, Cholämie, Sektionsbefund:

	1000 g Serum enthalten	1000 g Blutkörper enthalten
Freies Cholesterin	2,469	1,297
Ester-Cholesterin	1,385	1,438
Gesamtextrakt	22,395	5,235
Lecithin (ber. aus dem ätherlöslichen P)	5,866	3,426

Man erkennt daß der Gehalt des Serums auf das Vierfache gestiegen ist. Eine geringe Zunahme haben auch die Blutkörperchen an Cholesterin erfahren,

besonders das Auftreten der Cholesterinester in den Blutkörperchen ist als durchaus pathologische Erscheinung zu werten, denn normale menschliche Blutkörperchen sind stets cholesterinesterfrei. Weitere Daten über das Verhalten des Cholesterins und seiner Ester im Blute, die nach der Windausschen Methode gewonnen sind, gebe ich nach einer späteren Arbeit [Bürger (14)].

Tabelle 4.

Lfd. Nr.	Alter	Spezielle Diagnose	Dauer des Ikterus vor der Untersuchung	1000 g Serum enthalten				Bilirubin im Serum in ‰
				Total-cholest.	freies Cholest.	Ester-cholest.	Ester-cholest. in % vom Total-cholest.	
1	25	Normal	—	1,465	0,645	0,820	56	0,002
1a	29	Normal	—	0,943	0,385	0,558	59,2	0,002
2		Hämolyt. Ikterus	seit 7 Jahren	1,676	0,129	1,547	92,3	stark verm.
3	30	Hämolyt. Ikterus	seit der Kindheit	1,710	0,55	1,160	67,8	0,136
4	25	Icterus catarrh.	4 Tage	2,068	0,831	1,237	59,8	0,0011
5		Hypertr. Lebercirrhose	19 Tage	2,218	1,186	1,032	46,5	0,0043
6	32	Cholelithiasis	Monate	2,125	1,204	0,921	43,3	0,0191
7	62	Pankreascarcinom, Lebermetastasen (Sekt.)	?	2,106	1,318	0,788	37,4	0,0239
8	24	Icterus catarrh.	10 Tage	1,442	1,320	0,122	8,5	0,0502
9	20	Icterus catarrh.	10 Tage	1,735	1,094	0,641	36,9	0,0601
10	35	Ikterus bei Ulcus duod.	24 Tage	1,165	0,958	0,207	17,7	0,0873
11	55	Icterus catarrh.	12 Tage	1,529	1,156	0,373	24,4	0,1054
12	29	Salvarsan-Ikterus	4 Wochen	1,487	1,293	0,194	13,0	0,1219
13	48	Carc. der Gallenwege	Monate	3,854	2,469	1,385	35,7	stark erh.
14	40	Sepsis	?	1,055	0,798	0,257	24,3	stark erh.
15	22	Diabetes, Ikterus	4—6 Wochen	2,320	1,830	0,490	21,3	0,164
16	23	Diabet. Salv.-Ikterus	20 Tage	2,760	2,120	0,640	23,2	0,061
17	20	Icterus catarrh.	$1^1/_2$ Monate	1,500	1,230	0,270	18,0	0,024
18	23	Salvarsan-Ikterus		2,540	1,680	0,860	33,8	0,034
19	19	Icterus catarrh.	3 Wochen	2,560	1,340	1,220	47,6	0,096
20	12	Icterus catarrh.	etwa 8 Wochen	5,160	4,540	0,670	12,9	0,090
21	27	Icterus catarrh.	8 Tage	1,370	0,910	0,460	33,5	0,068
22	42	Icterus catarrh.	14 Tage	1,600	1,230	0,370	23,1	0,062
23		Icterus catarrh.		1,590	0,710	0,873	54,9	0,070
24	29	Salvarsan-Ikterus	8 (?) Tage	1,970	1,180	0,790	40,1	0,046
25	21	Icterus catarrh.	8 Tage	1,720	1,501	0,210	12,2	0,0402
26	20	Icterus catarrh.	14 Tage	2,570	1,730	0,840	32,6	0,0167
27	21	Icterus catarrh.	8 Tage	2,100	1,240	0,860	40,9	0,0411
28	23	Icterus catarrh.	4 Wochen	2,060	1,850	0,210	10,2	0,0444
29	25	Salvarsan-Ikterus	?	2,130	1,110	1,030	48,3	
30	35	Akute gelbe Leberatrophie (Sektion) I	?	1,560	0,960	0,546	36,2	0,232
31	30	Akute gelbe Leberatrophie II	6 Tage	1,490	1,070	0,420	28,2	0,220

Es darf nach eigenen und fremden Analysen heute als gesicherte Tatsache gelten, daß der Abschluß der Galle vom Darm zu einer Vermehrung des Cholesterins im Blute führt. Eine weitere Frage geht dahin, ob in den Fällen, in welchen der Abschluß der Gallenwege ein dauernder ist, die Cholesterinvermehrung im Blute bis zum Tode eine ständige Zunahme erfährt, oder ob der Cholesteringehalt des Blutes nach Erreichung eines bestimmten Maximums

zum Stehen kommt oder wieder zurückgeht. Die obenstehende Tabelle 4 zeigt bereits, daß ein strenger Parallelismus zwischen Dauer des Ikterus und Höhe des Blutbilirubinspiegels nicht besteht. Diese Fälle zeigen aber mit Ausnahme von Fall 7 und 13 keine totale Gallensperre und sind daher für die Frage nach dem Schicksal des Cholesterins bei absoluter Abflußhemmung nicht zu verwerten. Hierbei ist folgendes zu berücksichtigen: Es wurde im physiologischen Teil auseinandergesetzt, daß die Cholesterinbildung im menschlichen Körper als gesicherte Tatsache angesehen werden muß und weiterhin wegen der dauernd negativen Cholesterinbilanz mit einer laufenden Neubildung von Cholesterin unter physiologischen Bedingungen zu rechnen ist. Wenn nun also bei Verschluß der Gallenwege die Verhältnisse ebenso lägen, so wäre folgerichtig, mit einer chronischen Vermehrung des Blutcholesterins und Anhäufung in den Geweben zu rechnen. Diese Frage ist mehrfach erörtert und für einzelne Fälle wenigstens im negativen Sinne beantwortet worden. So weist Stepp (38), welcher mit der Authenrieth-Funkschen Methode arbeitete, auf Fälle mit totalem Gallengangverschluß hin, welche im Verlaufe der Krankheit wiederholt untersucht wurden. Sie hatten trotz unveränderter Gallenstauung nach anfänglich starker Vermehrung des Cholesterins im Blute einen Rückgang und eine Annäherung an normale Werte erkennen lassen. Ähnliche Beobachtungen sind auch von Rosenthal und Holzer (33) mitgeteilt wurden. Wir sehen in diesen Beobachtungen keinen Widerspruch gegen die von uns im physiologischen Teil entwickelten Anschauungen. Es ist durchaus verständlich, daß das Cholesterin, welches auf normalem Wege nicht mehr in den Darm abfließen kann, genau wie das Bilirubin zunächst ins Blut zurückgestaut wird und bei fortschreitender Cholesterinbildung im Körper zu immer höheren Werten ansteigen wird, bis ein Maximum erreicht ist. Das Absinken der Blutwerte bei fortdauerndem Gallengangverschluß findet dann seine Erklärung darin, daß bei schwerer Cholämie der Organismus in seinen synthetischen Fähigkeiten erlahmt. Die Cholesterinneubildung wird bei schwerer cholämischer Intoxikation schließlich sistieren. Das im Blute angehäufte Cholesterin aber wird zum Teil in den Uferzellen der Blutgefäßwandungen gespeichert, zum Teil aber in die großen Fettdepots abwandern. Wie das wasserlösliche Bilirubin in die Gewebe dringt und hier in gesetzmäßiger Weise eine Anfärbung bewirkt, mit Ausnahme derjenigen Körperbestandteile, welche besonders reich an lipoider Substanz sind (Gehirn und Nervengewebe), so wird das Cholesterin vorwiegend in die Fettdepots abwandern und dadurch das zirkulierende Blut von Cholesterin entlasten. Jedenfalls ist bisher kein bindender Beweis dafür geliefert, daß unter den geschilderten Verhältnissen des totalen Choledochusverschlusses das Cholesterin einen anderen Ausweg sucht, etwa durch die Darmepithelien sezerniert würde oder einem besonders intensiven Abbau unterliege.

Das Verhältnis von freiem zu gebundenem Blutcholesterin bei Lebererkrankungen.

Unter physiologischen Bedingungen überwiegt im Blut des gesunden Menschen das Estercholesterin über das freie Cholesterin. Die Blutkörperchen selbst enthalten, wie eigene [Bürger und Beumer (16)] Untersuchungen gezeigt haben, nur freies Cholesterin. Daher wird durch Schwankungen der Erythrocytenzahlen

in der Volumeinheit Blut allein schon das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin im Gesamtblut mitbetroffen. Einen klaren Einblick in das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin und seine Schwankungen gestattet allein die Betrachtung des Serums resp. Plasmas. Im Serum finden sich regelmäßig 60—70% des Gesamtcholesterins — so lange physiologische Verhältnisse vorliegen — in veresterter Form. Das Verhältnis von freiem zu gebundenem Cholesterin wird relativ konstant eingehalten. Auch wenn durch alimentäre Beeinflussung der gesamte Cholesteringehalt um etwa 100% durch Eingabe von 100 g Öl und 5 g Cholesterin gesteigert wird, wird an dem Verteilungsfaktor von freiem zu gebundenem Cholesterin nichts Wesentliches geändert, weder wenn das Cholesterin in freiem Zustand, noch wenn es als Ester gegeben wird [Bürger und Habs (17)].

Unter pathologischen Bedingungen verschiebt sich das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin sowohl bei normalen wie besonders bei erhöhten Werten für das Gesamtcholesterin des Serums oder Plasmas. In der Regel handelt es sich um einseitige Vermehrung des freien Cholesterins, die das Normalverhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin stört.

Im Blute leberkranker Menschen wurden solche Störungen des relativen Veresterungswertes des Cholesterines von Bürger und Beumer (15) und von Feigl (23), besonders bei der cholämischen Lipämie gefunden. Weiteres Material wurde später zu dieser Frage von Bürger (14) und Bürger und Habs (18) beigebracht. Die wesentlichen Resultate sind folgende: Beim sogenannten mechanischen Ikterus findet sich außer einer bisher ungeklärten Vermehrung der gesamten Serumfette einschließlich sämtlicher Lipoide eine Anreicherung des Serums mit Cholesterin. Dieser Symptomenkomplex wurde von Bürger „Cholämische Lipämie" genannt. Trotz erheblicher Zunahme der Gesamtlipoide des Serums zeigt das Serum nicht wie sonst eine Trübung durch Hämokonien, sondern bleibt klar, sogenannte „latente Lipämie". Mit zunehmender Dauer des Ikterus und wachsender Vollkommenheit des Choledochusverschlusses wird der Anteil des veresterten Cholesterins am Gesamtcholesterin kleiner und sinkt bei längerer Dauer des mechanischen Ikterus auf weniger als ein Drittel des Gesamtserumcholesterins ab, während beim hämolytischen Ikterus, wie in der Norm zwei Drittel und mehr vom Gesamtcholesterin des Serums verestert sind [Bürger (14)]. Die gleichen Befunde wurden später von Stern und Suchantke (39), Thannhauser und Schaber (40) erhoben. Weniger klar zu übersehen sind die Befunde von Adler und Lemmel (1), was wohl auf die von diesen Autoren benutzte Bloorsche Methode zurückzuführen ist. Auch bei Leberaffektionen, welche ohne Ikterus verlaufen, vor allem bei der Lebercirrhose, wird eine Verminderung der Esterquote des Serumcholesterins gefunden [Bürger und Habs (18) und Tannhauser und Schaber]. Speziell letztere Autoren finden sogar ein vollkommenes Verschwinden der Cholesterinester aus dem Blute, einen Befund, welchen sie als „Estersturz" beschreiben. Wir geben als Beispiel für die Verhältnisse bei Lebercirrhosen einige Daten aus der Arbeit von Bürger und Habs.

Tabelle 5. Lebercirrhosen.

	Serum				
	Cholesterin				Bilirubin mg %
	Gesamt %	frei %	als Ester %	verestert % d. Ges.-Chol.	
Gruppe A.					
1. Meiss. (histol. Befund)	2,17	0,84	1,33	64	0,62
1a. dasselbe	1,72	0,64	1,08	63	0,71
2. Fisch., Autopsiebefund	2,44	0,76	1,68	69	0,99
3. Adams., splenomegale Cirrhose .	2,69	1,13	1,56	58	0,57
4. Dah., Leber- u. Pankreascirrhose	1,51	0,19	1,32	87	0,59
Gruppe B.					
5. Volle., splenomegale Cirrhose .	1,84	0,58	1,26	69	1,13
6. Rehb., typ. Cirrh. Ascites Operationsbefund + ...	2,48	1,08	1,40	56	1,86
7. Ott., Lebercirrh., histol. Befund	2,99	1,71	1,29	43	3,20
8. Hee., typ. Cirrh., Ascites . . .	1,22	0,76	0,46	38	1,46
9. Haa., Lebercirrhose, Autopsie .	0,76	0,56	0,20	26	2,02
10. Baue., splenomegale Cirrhose .	1,05	0,81	0,24	23	1,02
10a. dasselbe	1,05	0,89	0,16	15	1,21

Die Gruppe A umfaßt die Fälle mit normalen bzw. hoch normalen Bilirubinwerten zwischen 0,5 und 1,0 mg %. (Die Bilirubinwerte sind colorimetrisch nach der Originalmethode von H. van den Bergh unter Benutzung einer stets frisch bereiteten Bilirubinvergleichslösung gewonnen.) Die Gruppe B umfaßt alle Fälle mit Bilirubinwerten über 1,0 mg %, die also das Bestehen eines „Blutikterus" anzeigen.

Die Fälle ohne Ikterus (Gruppe A) zeigen normale prozentuale Veresterung des Serumcholesterins zwischen 58% und 87%. Dabei ist in 4 von 5 Untersuchungen das Gesamtcholesterin beträchtlich vermehrt, so daß also auch die absoluten Werte für das Estercholesterin weit über der Norm liegen; von einer Schwächung der esterifizierenden Kraft der Leber kann in diesen Fällen also nicht die Rede sein. Die hohen Werte für das Gesamtcholesterin bei niederem Bilirubinspiegel sprechen dafür, daß hier eine Partialfunktion der Leber — die Cholesterinausscheidung — isoliert geschädigt ist, während die Ausscheidung des Gallenfarbstoffes noch ungestört vor sich geht. Denn für die willkürliche Annahme einer vermehrten Bildung des Cholesterins in diesen Fällen lassen sich keine zwingenden Gründe angeben.

Die Gruppe B enthält die Fälle mit vermehrtem Blutbilirubin. In dieser Gruppe allein finden sich die Fälle (Fall 7 bis 10) mit erniedrigten prozentualen Esterwerten. Hier finden sich auch drei Fälle (9. 10, 10a), in welchen die Gesamtwerte des Cholesterins normal sind, woraus also auch eine Verminderung der absoluten Werte für das Estercholesterin resultiert.

Wir dürfen in Übereinstimmung mit Stern und Suchantke (39) u. Feigl (24) feststellen, daß in Fällen von Lebercirrhose ohne Ikterus eine absolute Verminderung des Estercholesterins zu den Ausnahmen gehört; bei den mit Ikterus komplizierten Fällen liegen die Dinge offenbar so, daß vor allem das freie Cholesterin retiniert wird, woraus eine Vermehrung des gesamten Serumcholesterins mit einer relativen Verminderung des Estercholesterins resultiert.

Bevor eine Erklärung über die eigentümlichen Verhältnisse des Cholesterinhaushalts bei Lebererkrankungen gegeben wird, muß hier noch der Störungen der Cholesterin- und Fettresorption bei Lebercirrhose gedacht werden. Es wurde im physiologischen Teil auseinandergesetzt, daß beim gesunden Menschen nach peroraler Gabe von 5 g in Öl gelöstem Cholesterin sowohl im freien wie im veresterten Zustande sich die Aufnahme des Cholesterins in das Blut in folgender Weise vollzieht:

4 Stunden nach der Aufnahme dieses Cholesterinprobefrühstücks steigt der Serumcholesteringehalt etwa auf das Doppelte an, wobei sowohl nach Aufnahme von unverestertem, wie auch von verestertem Cholesterin das Verhältnis von freiem zum Estercholesterin im Serum keine wesentlichen Verschiebungen erleidet. Nach 8 Stunden sinkt der Cholesterinspiegel des Serums bereits deutlich wieder ab, um nach 24 Stunden ungefähr seinen Ruhewert wieder zu erreichen. Dabei zeigte das Serum 4 Stunden nach Eingabe des Cholesterinölfrühstücks eine intensive lipämische Trübung. Die Gesamtserumfette sind auf das Doppelte des Ausgangswertes von 5 auf 10‰ im Serum angestiegen. Ganz anders gestalten sich die Verhältnisse bei Lebercirrhose: Die alimentäre Hypercholesterinämie bleibt aus. Das Serum bleibt klar und läßt die lipämische Trübung vermissen. Die Verhältnisse werden am besten illustriert durch folgende Gegenüberstellung der Belastungsergebnisse bei Lebercirrhose in normalen Fällen [Bürger und Habs(18)].

Tabelle 6. Serum. Cholesterin in ‰.

	Nüchtern	4 Stunden nach 100 g Öl und 5 g Cholesterin	8 Stunden	24 Stunden	Maximale Steigerung in %	Maximale Steigerung absolut ‰
1. Lebercirrhose:						
Fall 2	2,99	2,79	2,86	2,83	—	—
„ 4	2,44	2,40	2,16	2,04	—	—
„ 7	1,51	1,41	1,36	1,46	—	—
„ 6	2,69	2,76	2,62	2,48	2	0,07
„ 3	2,17	2,33	1,91	1,86	7	0,16
„ 5	1,22	1,26	—	1,40	14	0,18
„ 1	0,76	1,12	1,25	1,10	47	0,49
2. Normalfälle:						
Fall 1	1,03	2,23	1,57	1,47	116	1,20
„ 2	1,25	2,08	1,63	1,09	67	0,83
„ 3	1,21	1,78	1,66	1,15	47	0,57
„ 4	1,05	1,82	1,51	0,92	73	0,77
„ 5	1,31	2,58	1,37	1,13	97	1,27
„ 6	1,13	1,63	1,28	0,98	44	0,50
„ 7	0,98	1,83	1,62	1,01	91	0,85
„ 8	1,82	2,77	2,48	2,01	52	0,95

Das Ausbleiben der alimentären Hypercholesterinämie bei Lebercirrhose ist die Folge einer Fettresorptionsstörung, welche ihrerseits wieder auf cirrhotische Veränderungen des Pankreas zurückgeführt wird. Zur Erkennung der Fettresorptionsstörung bei Lebercirrhose ist von Bürger und Habs als einfache leicht durchzuführende Probe die makroskopische Betrachtung des spontan abgesetzten Serums 4 Stunden nach Eingabe von 5 g Cholesterin und

100 g Öl empfohlen worden. Ist das Serum zu dieser Zeit bei einem nicht ikterischen Patienten klar oder fast vollkommen klar und ist also die bekannte alimentäre Lipämie, von der sich der Ungeübte am besten an einem Normalfall vorher überzeugt, ausgeblieben, so deutet dieser Befund auf eine Fettresorptionsstörung auf der Basis einer hepato-pankreatischen Erkrankung im Sinne unserer Auseinandersetzung hin. Über den Grad der Störung können naturgemäß erst entweder genaue Fettbilanzen oder Blutanalysen Aufklärung verschaffen.

Enderlen, Thannhauser und Jenke (21) studierten die Einwirkung der Leberexstirpation bei Hunden auf den Cholesterinstoffwechsel. Sie fanden nach der Leberexstirpation bei längerer Lebensdauer den Gesamtcholesteringehalt, besonders aber die Cholesterinester gesteigert. Wie weit die Folgen dieses schweren Eingriffs bei Hunden für die menschliche Leberpathologie von Bedeutung sind, ist schwer zu entscheiden. Die Frage nach den Cholesterinester spaltenden Fermenten und ihre Bedeutung für die Pathologie ist bisher ungeklärt[1].

Die Erklärung der Störung des Cholesterinhaushaltes bei Lebererkrankungen.

Die vorstehend mitgeteilten Tatsachen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Alle mit Ikterus einhergehenden Lebererkrankungen, soweit bei ihnen eine Abflußbehinderung der Galle zum Darm vorliegt, führen zu einer Retentionshypercholesterinämie.

2. Beim hämolytischen Ikterus und ihm wesensverwandten Zuständen wird die Hypercholesterinämie vermißt.

3. Die Retentionshypercholesterinämie ist im wesentlichen durch eine Zunahme des freien Cholesterins bedingt, woraus ein relative Verminderung des Estercholesterins resultiert.

4. Bei Lebererkrankungen ohne Ikterus, Lebercirrhose kann es gleichfalls zu einer Vermehrung des Cholesterins im Serum kommen, wobei die Veresterung ungestört ist.

5. Lebercirrhosen mit Vermehrung des Bilirubins verhalten sich verschieden. Eine Gruppe von Fällen verhält sich wie Lebercirrhose ohne Ikterus. Bei einer zweiten Gruppe kommt es zu einer relativen, bei einer dritten Gruppe zu einer absoluten Verminderung des Estercholesterins. Ein vollkommenes Verschwinden des Cholesterinesters aus dem Blut (Estersturz) ist bisher noch nicht sicher belegt.

Da die Galle im wesentlichen freies Cholesterin enthält und der Gallenweg den Hauptabflußort für das Cholesterin des Blutes darstellt, ist es erklärlich, daß die Retentionshypercholesterinämie im wesentlichen durch die Vermehrung des freien Cholesterins im Blute bedingt wird. Da die Fettresorption beim Ikterus schwer darniederliegt, wird das Material für die Esterbildung spärlicher dem Körper zufließen, woraus schließlich auch bei Erhöhung der Gesamtcholesterinwerte des Blutes eine absolute Verminderung des Estercholesterins im Blute resultieren kann. Bei Lebercirrhosen, soweit sie mit Ikterus gepaart sind, gelten die gleichen Verhältnisse. Aber auch bei Lebercirrhosen ohne Ikterus liegen schwere Fett- und Cholesterinresorptionsstörungen vor, welche einerseits auf eine Mitbeteiligung des Pankreas, andererseits vielleicht auf die Bildung einer

[1] Cholesterasen wurden gefunden von Kondo: Biochem. Z. **26**, 243; **27**, 427 (1910). — Schultz: Blut, Leber. Biochem. Z. **42**, 255 (1912). — Citronberg: Blutkörperchen. Biochem. Z. **45**, 281 (1912).

minderwertigen Galle bei Lebercirrhose zurückzuführen sind. Daß Lebercirrhosen ohne Blutikterus eine Vermehrung des Serumcholesterins aufweisen, ist sicher. Die Tatsache ist zu deuten als Folge der Störung einer Partialfunktion der Leber, nämlich der Cholesterinausscheidung. Eine absolute Verminderung des Estercholesterins bei Lebercirrhosen wird besonders dann gefunden, wenn der Gesamtwert des Serumcholesterins sich noch in der Breite der Norm befindet, die Blutbilirubinwerte aber die Norm weit überschreiten. Das ist gewöhnlich erst sub finem vitae der Fall. Auch hier mögen die schweren Störungen der Fettresorption und das allmähliche Erlahmen der Cholesterinsynthese im Organismus, das Abfließen des Blutcholesterins in den Ascites, die wesentlichsten Erklärungsmomente abgeben.

Exakte Cholesterinbilanzversuche von längerer Dauer sind bei leberkranken Menschen bisher nicht durchgeführt. Nur Niemann (31) hat bei einem Kinde mit kongenitaler Atresie der Gallengänge genaue Analysen der Stuhllipoide 9 Monate lang durchgeführt. Er findet zum Schluß seiner Beobachtung eine stark negative Lipoidbilanz, und zwar Verluste bis zu 5 g Gesamtlipoid pro Tag. Über den Cholesteringehalt sämtlicher Organe bei chronisch leberkranken Menschen sind bisher systematische Untersuchungen nicht angestellt.

Die Störungen des Cholesterinhaushaltes in ihren Beziehungen zum Gallensteinleiden.

Das Interesse am Cholesterinhaushalt ist von seiten der Kliniker hauptsächlich aus der Hoffnung genährt worden, den Ursachen der Gallensteinbildung durch eine intimere Kenntnis dieses Gebietes näher zu kommen. Die Meinung, daß die Gallensteinbildung mit Störungen des Cholesterinhaushalts in Beziehung zu bringen ist, läßt sich im wesentlichen auf zwei Vorstellungsreihen zurückführen. Wir haben im physiologischen Teil auseinandergesetzt, daß die Nahrungsaufnahme einen Einfluß nicht nur auf den Cholesteringehalt des Blutes, sondern auch auf den der Galle ausübt. Wir erinnern an die Untersuchungen Goodmans und Backmeisters über die Cholesterinausscheidung im tierischen und menschlichen Gallen bei verschiedener Kost. Goodman (25) zeigte im Hofmeisterschen Laboratorium an Hunden mit Gallenblasenfisteln den wechselnden Cholesteringehalt bei verschiedener Diät und besonders den Cholesterinreichtum der Fistelgalle nach eiweißreicher Kost. Bacmeister (2) zeigt in Bestätigung dieser Befunde am Menschen mit Choledochusdrainage, daß der Cholesteringehalt bei eiweißreicher Kost in der menschlichen Galle ansteigt, bei Kohlenhydratzufuhr abfällt. Durch Applikation von Blutgiften herbeigeführter Zerfall roter Blutkörperchen führt zur vermehrten Gallencholesterinausscheidung, wie Röhmann (34) und Kusumoto (26) gezeigt haben. Auch bei dem Diabetes kommt es nach Bacmeister zu einer starken Vermehrung der Cholesterinausscheidung in der Galle.

Aus diesen Beobachtungen geht jedenfalls das eine mit Sicherheit hervor: daß sowohl exogene wie endogene Einwirkungen auf den Cholesterinhaushalt die Cholesterinkonzentration der Lebergalle beeinflussen können. Dasselbe gilt auch für die Schwangerschaft: Peirces (32), der im Aschoffschen Institut Untersuchungen an menschlichen Leichengallen anstellte, fand denselben bei zwei Fällen von Eklampsie und Peritonitis nach Kaiserschnitt stark erhöht.

Die Klinik weist immer wieder auf den Einfluß der Gravidität, des Wochenbettes, der Stoffwechselerkrankungen, speziell der Fettsucht und des Diabetes als kausale Momente für die Entwicklung des Gallensteinleidens hin. Also auf physiologische und pathologische Zustände, welche nach unserem heutigen Wissen mit lebhaften Schwankungen im Cholesterinhaushalt einhergehen.

Die Frage ist nur: Genügt eine Zunahme der Cholesterinkonzentration in der Lebergalle, wie dies die bisherigen Untersuchungen dargetan haben, allein um die Bildung von Gallensteinen einzuleiten? Aschoff und Bacmeister haben den Begriff der nichtentzündlichen Steinbildung aufgetsellt. Bacmeister (3) meint, daß der „reine Cholesterinstein" ohne Infektion und ohne Erkrankung der Schleimhaut gebildet werden kann und so zur einfachen Cholelithiasis führe. Eines muß vorausgeschickt werden: Unsere Kenntnisse über den wechselnden Gehalt der Galle an Cholesterin unter dem Einfluß der Nahrung beziehen sich alle auf Leber- resp. Fistelgalle. Wie weit die Nahrungsverhältnisse sich auf die an sich schon weit konzentriertere Blasengalle auswirken, ist durchaus unbekannt. Nach Rous und McMaster (29) konzentriert die Gallenblase bei einfachem Durchströmen um das 2,3- bis 4,8fache, in 22 Stunden um das 11 fache. Die im physiologischen Teile aufgeführten Analysen von Hammarsten zeigen, daß die Blasengalle etwa 6 mal soviel feste Teile als die Lebergalle enthält. Man darf sich aber keineswegs vorstellen, daß die Frage der Steinbildung allein von einer mehr oder weniger hohen Konzentration des Cholesterins in der Gallenblase abhängt und z. B. eine starke alimentäre Cholesterinbelastung, die vorübergehend die Konzentration des Cholesterins in Blut, Leber- und Blasengalle in die Höhe treiben wird, zur krystallinischen Abscheidung von Cholesterin und damit zur Steinbildung führt. Eine Einengung der Galle durch Wasserentziehung, z. B. durch Eintrocknung oder durch Resorption in der Gallenblase, führt, wie schon Naunyn (30) erkannt hat, nicht zum Ausfallen krystallinischen Cholesterins. Schade (35) nennt die Galle eine komplizierte Mischlösung von Krystalloiden (organischer und anorganischer Art) und Kolloiden. Das Cholesterin ist als Emulsionskolloid, der Bilirubinkalk als ein Suspensionskolloid zu betrachten. Bei Konzentration der Galle behält diese ihren kolloidalen Charakter bei, und das Cholesterin kommt in mikroskopisch sichtbarer Form nicht zur Abscheidung. Lediglich eine einseitige Änderung der Menge eines der die Galle zusammensetzenden Bestandteile kann ein Ausfallen des Cholesterins herbeiführen. Sie allein ist geeignet, das komplizierte Lösungssystem der Galle unstabil zu machen.

Wir sind unter Berücksichtigung aller bisher in der Literatur niedergelegten Daten der Überzeugung, daß die alimentäre Cholelithogenese bisher nicht erwiesen ist.

Welche Momente sind geeignet, das komplizierte Lösungssystem der Galle zu instabilisieren? In der Galle sind wasserlösliche und wasserunlösliche Bestandteile zu einem kolloidalen System gemischt. Zu den wasserlöslichen Bestandteilen gehören die Cholate, fettsauren Salze, das Bilirubin und das kolloide Lecithin und einige Schleimstoffe. In der Gruppe der wasserunlöslichen Gallenstoffe dominieren die Fette, das Cholesterin und der an Bilirubin oder Kohlensäure gebundene Kalk. Fette und Cholesterin werden durch Seifen und Cholate in Lösung gebracht. Die dabei entstehende feine Emulsion imponiert dem unbewaffneten Auge als scheinbar klare Lösung. Bei der von uns beschriebenen

latenten cholämischen Lipämie können sehr große Cholesterinmengen im Serum in klarer Lösung gehalten werden, bis zu 5 g in 1000 g Serum und bis zu 22 g Gesamtfett. Bei dieser sogenannten latenten cholämischen Lipämie halten die im Blut zurückgestauten Gallenbestandteile das Fett und Cholesterin in klarer Lösung. Der gleiche Prozeß spielt sich in der Galle ab. Wird die Konzentration eines der Lösungsmittel des Cholesterins in der Galle vermindert, so kann das zur Ausfällung des Cholesterins führen. Je länger die Galle in der Blase verweilt, um so eher ist Gelegenheit zur einseitigen Resorption der Cholate durch die Gallenblasenwand gegeben. Auf diesem Wege kann die Stauung allein die Steinbildung nach unserer Auffassung herbeiführen. Sichergestellt ist auch, daß die das Cholesterin in Lösung haltenden Cholate durch Infektionserreger zersetzt werden können [Exner und Heyrowski (22)]. Dem Cholesterin wird durch die Infektion sein Hauptlösungsmittel entzogen, und es kommt auf diese Weise zur Ausfällung. Solche Zersetzungsvorgänge der das Cholesterin lösenden Substanzen sollen auch durch sterile Autolyse, vielleicht durch die Fermente des Gallenblasenepithels herbeigeführt werden können. Damit ist die alte Auffassung, daß Stauung und Infektion für die Cholesterinsteinbildung eine wesentliche Rolle spielen, in neuem Gewande wieder aufgetreten. Sie sind es letzten Endes, die die Instabilisierung der kolloidalen Cholesterinlösung der Galle auf dem einen oder dem anderen der geschilderten Wege herbeiführen.

Von vielen Autoren wurde betont, daß eine primäre Ausfällung von Cholesterin in Tafelform relativ selten sei. Der Steinkern wird meist von einer Bilirubin-Kalk-Eiweißflocke gebildet, die schon Naunyn (30) fand und beschrieben hat. Es ist hervorzuheben, daß solche Gebilde auch außerhalb der Gallenblase in den Gallenwegen entstehen können und hier — intrahepatisch — zur Steinbildung Anlaß geben. Die kranke Leber bildet vielleicht eine Galle, die pathologische Formbestandteile — „Sediment" — enthält. Ich vermute, daß die Leberschädigung durch die Schwangerschaft eine wesentliche Hilfsursache für die bei Frauen so viel häufigere Gallensteinbildung abgibt, neben der die immer angeschuldigte Gallenstauung ganz zurücktritt. Lichtwitz (28) weist auf die merkwürdige Tatsache hin, daß fast immer die Gallensteine, soviel sich auch in einer Blase finden mögen, gleichzeitig entstanden sind, wie ein Hagelschauer sollen sich die Gallensteine um ihre Kerne mit einem Schlage kondensieren. Der Größenunterschied ist durch die verschieden großen Kernmassen bedingt. Der Umschalungsprozeß soll an allen der gleiche sein [Lichtwitz (28 und 29a)].

Die Verhältnisse bezüglich der Steinbildung in der Gallenblase gewinnen dadurch einen ganz neuen Aspekt, daß Blond (13) über den Entleerungsmechanismus der extrahepatischen Gallenwege alles Frühere umstoßende Anschauungen äußert. Er meint, die Heistersche Klappe sei so gebaut, daß sie zwar den Zufluß zur Gallenblase erleichtere, den Abfluß aber erschwere. Auch könne man bei Durchströmung versuchen, die Gallenblase vom Hepaticocholedochus her leicht zu füllen, während einer Durchströmung des Cysticus von der Gallenblase her, wie Löhner (27) zeigt, sich erhebliche Hindernisse entgegenstellten. Füllt man die Gallenblase von Hunden mittels einer Injektionsspritze mit einem Farbstoff und eröffnet dann das Duodenum in der Höhe der Papilla Vateri, so gelingt es durch eine in die offene Papille eingeführte Sonde nicht, auch nur einen Tropfen vom Farbstoff anzusaugen. Nach Blond ist die Gallenblase ein Speicher, aus dem die Leberzelle die so wichtigen Bausteine der Galle in der Zeit der

Verdauungstätigkeit bezieht. In den Nahrungspausen werden die Bildungsstoffe der Galle in die Scheuer der Gallenblase gesammelt, aus welcher sie bei Einsetzen der Verdauungstätigkeit durch die Wand der Blase auf dem Pfortaderwege der Leber zugeführt werden. Die Argumente Kaspar Blonds sind nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Ob sich seine Anschauungen experimentell werden bestätigen lassen und damit für die Erklärung der Cholelithogenese herangezogen werden können, erscheint mir zweifelhaft.

VIII. Die Störungen des Cholesterinhaushaltes bei Nierenerkrankungen.

Von den drei großen Gruppen von Nierenerkrankungen, den Nephritiden, den Nephrosen und Sklerosen, weisen nur die Nephrosen Störungen des Cholesterinhaushaltes auf, die in dem Wesen der Erkrankung verankert sind.

Abweichungen des Cholesterinhaushaltes im Verlaufe einer akuten Nephritis sind nur in Ausnahmefällen in eindeutiger Weise auf die Funktionsstörungen der Nieren zu beziehen. In der Regel wird die krankmachende Grundursache, z. B. die Infektion, den Cholesterinhaushalt mehr beeinträchtigen als die Störung der Nierenfunktion. Noch unsicherer sind die Beziehungen der Sklerosen zu Abweichungen im Cholesterinhaushalt. Die Störungen, welche in diesem Kapitel zu erörtern sind, beziehen sich auf Veränderungen des Cholesteringehaltes des Blutes, auf das Auftreten von Cholesterin im Harn (Cholesterinurie) und schließlich auf den veränderten Cholesterin- und Lipoidgehalt der Organe. Es braucht nicht besonders betont zu werden, daß Konzentrationsschwankungen des Blutes auch die relativen auf die Volum- oder Gewichtseinheit Blut bezogenen Cholesterinmengen ändern. Solche relativ geringen Schwankungen des Blutcholesteringehalts sind nur als indirekte Folgen der Störungen des Wasserhaushalts bei Nierenerkrankungen zu buchen.

Wir werden im folgenden die Schwankungen des Blutcholesteringehalts, über die eine breite Literatur vorliegt, für die einzelnen der genannten Krankheitsgruppen registrieren, die Daten aber nur soweit sie sich auf die Nephrosen beziehen einer kritischen Erörterung würdigen. In einem weiteren Abschnitt soll die Cholesterinurie und in einem besonderen Abschnitt der wechselnde Gehalt der Organe an Cholesterin bei Nierenerkrankungen abgehandelt werden.

Der Blutcholesteringehalt bei Nephritiden.

Der erste Autor, welcher mit Nachdruck auf die Vermehrung des Blutcholesterins bei Nierenkrankheiten hingewiesen hat, ist Grigaut (48). Er widmet der „Cholestérinémie des brightiques" in seinem Buch „Le cycle de la Cholestérinémie" ein besonderes Kapitel. Die von ihm wiedergegebenen spärlichen zahlenmäßigen Angaben sind auf Grund von colorimetrischen Bestimmungen gemacht und daher, wie schon mehrfach betont, schwer zu beurteilen. Auch die Zuordnung der einzelnen Werte zu den in Deutschland jetzt sicher unterschiedenen Nierenkrankheitsgruppen stößt auf Schwierigkeiten, weil diese Begriffe in die französische Literatur bisher keinen allgemeinen Eingang gefunden haben. Grigaut findet bei der „akuten Nephritis" keine regelmäßige Vermehrung des Blutcholesterins, bei der „chronischen Nephritis" aber Werte bis zu 15 g im

Liter. Das sind Zahlen, wie sie mit der exakten gravimetrischen deutschen Methode (nach Windaus) nie gefunden sind. Grigaut betont, daß er feste Beziehungen zwischen dem Cholesteringehalt des Serums und dem Grade der Ödeme oder der Albuminurie nie gefunden habe. Für die Grenzwerte glaubt er ein reziprokes Verhältnis zwischen dem Gehalt des Blutes an Cholesterin und an Reststickstoff gefunden zu haben: bei hohen Cholesterinwerten geringe Reststickstoffwerte und umgekehrt. Als wesentliches Resultat der französischen Arbeiten ist festzuhalten, daß die höchsten Blutcholesterinwerte bei der intensivsten Albuminurie gefunden werden und daß die französische Schule die Hypercholesterinämie der Nierenkranken nicht auf eine Ausscheidungsinsuffizienz bezieht. Grigaut bezieht die Hypercholesterinämie auf eine Steigerung der cholesterinbildenden Prozesse der Organe. Chauffard (43) hat bereits auf die Beziehungen hingewiesen, welche zwischen der Hypercholesterinämie und der Retinitis albuminurica bestehen, deren eigentümliches Bild von Lauber und Adamuck (56, 57), Chauffard, de Font-Réaulx et La-Roche (46) auf Cholesterineinlagerungen in die Retina erklärt wird (zitiert nach Grigaut).

Systematische Untersuchungen bei akuten und chronischen Nephritiden wurden von Henes (52) durchgeführt (colorimetrische Methode). Er findet in 10 Fällen von Nephritis Cholesterinwerte zwischen 96 und 164 mg, nur in 4 Fällen übersteigen seine Werte 200 mg, Maximalwert 238. Zwei Fälle aus der letzten Gruppe haben sehr hohe Eiweißwerte im Harn, 8 resp. 7‰ Albumen. Die von Henes mitgeteilten Werte lassen für die chronische und subchronische Nephritis als keine eindeutige Abweichung der Blutcholesterinwerte von der Norm erkennen. Höhere Werte findet mit der Digitoninmethode Klinkert (54) bei 8 Fällen von Nephritis chronica parenchymatosa et interstitialis. Seine Werte schwanken zwischen 236 und 426 mg%. Zwei von diesen Fällen sind wohl aus der Gruppe der Nephritiden herauszunehmen, da es sich um Schwangerschaftsnephropathien handelt. Die Werte von Weltmann (88) liegen für akute Nephritiden gleichfalls über der Norm. Eine gesetzmäßige Abhängigkeit des Serumcholesterins von bestimmten Nierenfunktionsstörungen wird vermißt. Cantieri (45) findet im Serum meist hohe Werte, aber unabhängig von der Blutdruckhöhe. Das gleiche findet Secchi (60) und Bauer und Skutezky (41). Auch die von Stepp (61, 62) mit Hilfe der colorimetrischen Methode bei akuter Nephritis gefundenen Werte liegen im allgemeinen hoch. Der niedrigste Wert unter 9 Fällen von akuter Glomerulonephritis liegt unter 90 mg%. Vier Fälle liegen zwischen 116 und 143 mg%, und 4 weitere Fälle zwischen 158 und 230 mg%. Nur diese letzten 4 Fälle dürfen wohl als erhöhte Werte gebucht werden. Bei 10 Fällen von chronischer Glomerulonephritis gestalten sich die Verhältnisse wie folgt: In 4 Fällen liegen die Werte zwischen 106 und 137 mg%; in den übrigen 6 Fällen zwischen 158 und 230, im Mittel 196 mg. Port (52) sah in einem Fall von akuter Nephritis mit eklamptischen Anfällen 150 mg%, in einem zweiten Fall von akuter Nephritis mit eklamptischen, urämischen Anfällen 188 mg%. Die Werte für die chronischen, diffusen Nephritiden bewegen sich ungefähr in denselben Grenzen wie die Zahlen von Stepp. Zusammenfassend läßt sich also über die Blutcholesterinbefunde bei akuten und chronischen Nephritiden folgendes sagen: Bei akuten Nephritiden werden ebensooft normale, wie leicht erhöhte Cholesterinwerte im Serum gefunden. Bei den

chronischen Nephritiden scheinen die Fälle mit hochnormalen und übernormalen Werten für das Serumcholesterin zu überwiegen. 2 g Cholesterin auf 1000 Serum ist etwa die obere Grenze der Hypercholesterinämie bei chronischen Glomerulonephritiden.

Die Cholesterinbefunde bei Nierensklerosen.

Noch weniger Gesetzmäßiges läßt sich über die Cholesterinbefunde der Autoren bei malignen oder benignen Nierensklerosen aussagen. Stepp (61, 62) findet in zwei Fällen hochnormale Werte (163 mg% bei einer malignen, 178 mg% bei einer benignen Sklerose). Port (52) findet bei zwei benignen Sklerosen und bei zwei Fällen mit sekundärer Schrumpfniere normale Werte, bei drei weiteren Fällen von sekundärer Schrumpfniere schwanken die Werte zwischen 171 mg und 180 mg%. Bei einer benignen 188 mg%, bei einer malignen Sklerose 340 mg%. Ähnliche Werte findet Henes (52).

Bestimmte Beziehungen zwischen Nierenfunktion, Stickstoffretention, Harnbeschaffenheit und dem Grade der Hypercholesterinämie sind auch in dieser Gruppe der Nierenkrankheiten ebensowenig festzustellen, wie in der Gruppe der Nephritiden. Ich habe den Eindruck, daß der Cholesterinhaushalt in diesen Fällen chronischer Nierenschädigung viel weniger von der gestörten Nierenfunktion direkt als vielmehr von der allgemeinen Kachexie beherrscht wird. Je schlechter der Allgemeinzustand, je geringer die Nahrungsaufnahme, je hochgradiger die Inanition, um so mehr körpereigenes Material wird zur Einschmelzung kommen. Hierbei wird durch den Zellzerfall Cholesterin frei, das nach unserer Auffassung dem Abbau entgeht und nun über den Blutweg dem Ausscheidungsorgan, der Leber, zugeführt wird. Die Wurzel der Hypercholesterinämie bei chronisch Nierenkranken wird also von uns in der begleitenden Inanition gefunden, die natürlich eine Folge der Nierenfunktionsstörung ist. Eine direkte Beeinflussung des Cholesterinhaushalts durch die erkrankten Nieren muß aber für die Sklerosen abgelehnt werden.

Die Blutcholesterinbefunde bei den Nephrosen.

Die beste Übereinstimmung bezüglich der Blutcholesterinbefunde der Nierenkranken besteht bei allen Autoren in der Gruppe der Nephrosen. Auch wenn wir die französischen Arbeiten mit in die Betrachtung einbeziehen, sind es immer die Werte mit der exzeptionell hohen Albuminurie bei hochgradigen Ödemen und niedrigen Blutdruckwerten, welche die hohen Blutcholesterinwerte aufweisen.

Soweit in der Literatur die Unterscheidung der Nierenerkrankungen nach dem Volhard-Fahrschen System durchgeführt ist und auf Cholesteringehalte des Blutes geachtet wurde, sind die Nephrosen durchweg durch einen hohen Blutcholesteringehalt charakterisiert, so regelmäßig, daß man die Hypercholesterinämie als ein Symptom der Nephrose hinstellen kann. Ich gebe nachstehend einige aus der Literatur zusammengestellte Werte.

Die kleine Übersichtstabelle zeigt also eine Vermehrung des Serumcholesterins bei Nephrosen auf das Fünf- bis Zehnfache der Norm. Eine feste Beziehung zur Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Eiweißes zum Grade der Hautwassersucht oder zur Dauer der Krankheit läßt sich nach diesen in der Literatur

niedergelegten Daten und auch nach eigenen in den letzten Jahren in der Kieler Klinik gesammelten Erfahrungen nicht feststellen. Da die meisten in der Literatur niedergelegten Werte mit dem etwas unsicheren colorimetrischen Verfahren gewonnen sind, gebe ich nachträglich noch einige Bestimmungen, die nach Windaus durchgeführt sind und gleichzeitig auf die Verteilung von freiem und verestertem Cholesterin im Serum Rücksicht nehmen.

Tabelle 7.

Alter	Blutdruck	Ödeme	Harn				Blut		Autor
			Menge	spezif. Gewicht	Album.	mikroskopischer Befund	R.N. mg %	Cholester. mg %	
25	120	+	600	1016	12%	gran. Zyl.	63	468	Port (52)
27	110	+	3000	1018	13%	gran. Zyl.	42	512	Port (61)
17	norm.	+++	—	—	—	—	—	920 bis 1000	Stepp
16	110	+	700	1040 bis 1060	12%	gran. Zyl. r. u. w. Blk.	46	820	Stepp
22	150	++	1500	1015 bis 1020	22%	hyal. u. gran. Zyl. w. u. r. Blk.	96	532	Stepp
30	97	—	2000	1015	8%	hyal. u. gran. Zyl.	norm.	425	Stepp
44	148	++	1000	1033	20%	hyal. u. gran. Zyl. r. u. w. Blk.	—	456	Stepp
22	127	—	1500	1018	6%	hyal. u. Zyl. r. u. w. Blk.	68	306	Stepp
13	norm.	—	gering	1024	7%	Zyl.	—	244	Beumer (42)
15	115	+	—	—	5%	—	—	288	Beumer
$11^1/_2$	—	—	—	—	10%	—	—	314	Beumer
7	110	++	200	1024	bis 18%	spärl. Erythr. reich. Zyl.	—	690	Beumer

Zur Frage der Genese der nephrotischen Hypercholesterinämie.

Die Nephrose ist eine ausgesprochen degenerative Nierenerkrankung. Für die meisten Fälle steht zwar die Niere im Vordergrund des Erkrankungsbildes, ihre Erkrankung ist aber derjenigen anderer Organe koordiniert. Eine chronische Infektion greift den Organismus gleichzeitig an vielen Stellen an. Meist ist die Tuberkulose das Grundleiden. Von 33 Fällen Volhards sind 15 tuberkulösen Ursprungs. Wir müssen also als ersten Punkt, der für unsere Erklärung der nephrotischen Hypercholesterinämie von Bedeutung ist, festhalten: Die degenerativen Prozesse setzen gleichzeitig an vielen Organen ein, die Nieren sind also nur eine der Quellen, aus denen die Überschwemmung des Blutes mit Cholesterin gespeist wird. Nur so werden die exzessiven Werte verständlich, welche bei nephrotischer Degeneration der Nierenepithelien im Blute gefunden werden. Möglich ist auch eine Imprägnation der kranken Nieren mit aus anderen Quellen stammendem Cholesterin.

Tabelle 8. Über nephrotische Hypercholesterinämie und ihre diätetische Beeinflußbarkeit. (Nach Beumer.)

Datum	Periode	Ernährung		Urin (Tagesdurchschnitt)		Serum %		Bemerkungen
				Menge	Eiweiß	Cholesterin	Wassergehalt	
1919	I.							
22. April	Hydropisch.	Kochsalzfreie Trokkenkost	18,5	300	5‰	0,690	92,3	30—50 g Harnstoff 3 mal 0,1 Digalen
19. Mai	Stadium		16,6					
	II.							
20. Mai	Weitere Entwässerung bis Ödemschwund	Kochsalzarme Kost 200 Flüssigkeit		760	6‰	0,552	92,0	30 g Harnstoff. 200mal 0,1 Digalen
5. Juni			15,0			0,688	91,4	Sonnenbäder
	III.							
6. Juni	Fett- u. lipoidreiche Ernährung	Täglich 3 Eier, 60 g Butter, Milch, Fleisch		700	7‰			Sonnenbäder. Keine Ödem. 5 tägige Fieberperiode
14. Juni			14,9			0,640	91,5	
	IV.							
22. Juni	Kohlehydrat-eiweißreiche Ernährung	Fleisch, Brot, Marmelade, Grießbreie, Fruchtsäfte	15,5			0,492	93,1	Ab 28. Juni jed. 3. Tag 1 ccm Tebelon. Wasserversuch, sehr schlechte Ausscheid.
29. Juni			15,0	700	3‰	0,640	91,0	
6. Juni			15,8			0,576	89,7	
	V.							
16. Juni	Fett- u. lipoidreiche Ernährung	Tägl. 3 Eier, 50 g Butter, 125 g Sahne, 500 g Milch, 50 g Fleisch	16,0	660	3‰	0,456	92,8	Tebelon weiter
26. Juni			15,8			0,452	93,6	
	VI.							
18. August	Gemischte salzarme Kost		16,0	600	3‰	0,460	93,0	Wohlbefinden. Wasserversuch fällt bedeutend besser aus
30. Septemb.			16,3	600	3‰	0,333		

Diese Tatsache geht auch aus quantitativen Überlegungen hervor. Windaus (71) hat den Cholesteringehalt einer nephrotischen Niere bestimmt, und wir können seine Werte als Grundlage und Anhaltspunkt unserer Überlegung benutzen. Es zeigt sich, daß das im Blut gefundene Cholesterin ein Vielfaches des in der nephrotischen Niere bestimmten Cholesterins darstellt. Die hohen Cholesterinwerte, die in der nephrotischen Niere selbst gefunden werden, haben ihren Ursprung zum Teil in anderen Organen und werden den Nieren auf dem Blutweg zugetragen. Die Nephrose ist ein Symptom einer schweren allgemeinen Erkrankung, bei welcher an verschiedenen Orten des Körpers gleichzeitig durch Zellzerfall Cholesterin frei und in die Blutbahn hineingeworfen wird.

Wegen der therapeutischen Konsequenzen muß hier noch Stellung genommen werden zu einer Vorstellung, welche von Lawrinowicz (58) entwickelt worden ist.

Dieser Autor macht folgende Annahme: Bei der nephrotischen Hypercholesterinämie muß in erster Linie das alimentäre Cholesterin infolge mangelhaften Abbaus im Körper zurückgehalten werden und sich an den durch toxische Schädigung geschwächten Stellen des Körpers ablagern. Lawrinowicz stützt sich bei dieser Annahme der durch Cholesterin toxisch geschädigten Epithelzellen auf Resultate von Kaninchenversuchen. Wir haben im physiologischen Teil bereits darauf hingewiesen, daß Ergebnisse von Kaninchenversuchen auf die Verhältnisse von Menschen zu übertragen sind. Die Tatsache, daß die Galle aller Herbivoren nur Spuren von Cholesterin enthält, zeigt, daß Cholesterin von dieser Tierklasse nur mangelhaft mit der Leber ausgeschieden werden kann. Beumer hat die Angaben von Lawrinowicz durch eine experimentelle Prüfung an einem nephrotischen Patienten nachgeprüft und hatte in einer 8tägigen Periode, wie nebenstehende Tafel (Seite 660) zeigt, eine möglichst cholesterinreiche Kost, bestehend aus 3 Eiern, Butter, Milch und Fleisch gegeben. Diese Kost wurde mit großem Appetit genommen, gut vertragen. Eine ungünstige Wirkung auf Harn, Eiweiß und Wasserhaushalt zeigte sich nicht.

Die nach Abschluß dieser Cholesterinperiode ausgeführten Cholesterinuntersuchungen ergaben 640 mg Cholesterin. Es wurde darauf eine fettfreie kohlehydrat-eiweißreiche Periode von fast einem Monat angeschlossen, der wieder eine cholesterinreiche Periode mit drei Eiern, 125 g Sahne, 50 g Butter, Milch und Fleisch folgte. Die fettfreie Diät blieb ohne erkennbaren Einfluß auf den Cholesterinspiegel, der sich erst im weiteren Verlauf der Erkrankung etwas senkte. Die zweite Fettperiode begann mit 456 mg% und schloß ab mit 452 mg % Cholesterin. Aus dieser Untersuchung geht einwandfrei hervor, daß die nephrotische Hypercholesterinämie endogenen und nicht exogenen Ursprungs ist. Es hat daher auch keinen Sinn, die geschwächten Nephrosekranken durch Verabreichung einer fett- und lipoidarmen Ernährung noch weiter zu schwächen; im Gegenteil muß sich eine zielbewußte Behandlung darauf einstellen, dem Kranken eine möglichst calorienreiche, also auch fett- und lipoidreiche Ernährung zuzuführen. Wir sind mit Beumer der Meinung, daß die nephrotische Hypercholesterinämie als eine Folge, nicht als Ursache der regressiven anisotropen Metamorphose des Nierenparenchyms anzusehen ist. Ihre Höhe entspricht dem Grad und Umfang der degenerativen Vorgänge im Gesamtkörper. Auf zwei Wegen entleert sich das in den degenerativ veränderten Nieren zurückgehaltene Cholesterin. Zum großen Teil wird es — vielleicht durch Mitwirkung der weißen Blutkörperchen — der Blutbahn zugeführt. Zum kleineren Teil verläßt es mit anderen Stoffwechselschlacken auf dem Harnwege die Niere. Hier finden wir es in den degenerierten Epithelien und zerfallenen Leukocyten der Zylinder. Zum Teil ist es bereits frei geworden, wofür das Auftreten von doppelbrechenden Substanzen im Harn, die meist aus Cholesterin und seinen Estern bestehen, spricht — Cholesterinurie.

Cholesterinurie.

Wir haben Gelegenheit genommen, laufende Cholesterinuntersuchungen des Harns bei Nephrosekranken durchzuführen. Das reichliche Harneiweiß wird mit Kalilauge hydrolysiert, ausgeschüttelt und das Cholesterin in der üblichen Weise nach Windaus bestimmt. Ich gebe in nachstehender Tabelle eine

Tabelle 9. Cholesterinurie

Datum	Nahrung	Zulage	Menge	Gewicht	Temperatur	Eingeengter Urin	N %
8./9. 10	400 Kartoffelbrei, 400 Brot, 500 Milch, 100 Karotten, 1 Ei, 70 Butter		300	1035	36,8—37,2	210	1,249
9./10. 10.	400 Kartoffelbrei, 400 Weißbrot, 500 Milch, 100 Rotkohl, 1 Ei, 100 Kompott, 20 Butter		400	1032	36,6—36,9	300	1,145
10./11. 10.	400 Kartoffelbrei, 400 Weißbrot, 250 Kaffee, 250 Milch, 1 Ei, 100 Blumenkohl, 70 Butter		550	1026	36,9—37,1	450	1,028
11./12. 10.	400 Kartoffelbrei, 400 Brot, 1 Ei, 250 Milch, 250 Kaffee, 70 Butter, 100 Blumenkohl	50 g Harnstoff	1300	1020	36,4—36,8	1180	1,574
12./.13 10.	400 Kartoffelbrei, 400 Brot, 250 Milch, 250 Kaffee, 70 Butter, 100 Blumenkohl, 1 Ei	50 g Harnstoff	1100	1021	36,4—37,3	975	1,812
13./14. 10.	400 Kartoffelbrei, 400 Brot, 200 Milch, 200 Kaffee, 70 Butter, 100 Blumenkohl, 1 Ei		550	1026	36,8—37,2	420	1,302
14./15. 10.	400 Kartoffelbrei, 100 Kohlrabi, 400 Weißbrot, 250 Milch, 1 Ei, 250 Kaffee, 70 Butter		400	1028	36,8—37,0	300	1,257
15./16. 10.	400 Kartoffelbrei, 100 Spargel, 400 Weißbrot, 250 Milch, 250 Kaffee, 70 Butter, 1 Ei	20 g Kochsalz	750	1023	36,8—37,0	600	0,703
16./17. 10.	400 Kartoffelbrei, 100 Spargel, 400 Weißbrot, 250 Milch, 1 Ei, 250 Kaffee, 70 Butter		400	1026	36,8—36,9	275	0,843

Übersicht über die auf diese Weise gefundenen Cholesterinmengen bei einem Fall von typischer Nephrose. Es geht daraus hervor, daß ebensowenig wie feste quantitative Beziehungen zwischen dem Grade der degenerativen Veränderungen in der Niere oder dem Grade der Albuminurie und der Höhe des Blutcholesterinspiegels bestehen, auch die Cholesterinurie keine festen Beziehungen zu den übrigen pathologischen Erscheinungen der Nephrosekranken aufweist. Wir haben uns auch bemüht, das Auftreten doppelbrechender Substanzen im Harn der Menge nach zu vergleichen mit der Höhe der Cholesterinurie. Auch hier lassen sich keine gesetzmäßigen Beziehungen feststellen. Das Auftreten freier „Lipoide" im Harn, welche die schöne Doppelbrechung im Polarisationsmikroskop zeigen, ist weit mehr von sekundären Zellzerfallsvorgängen, die vielleicht erst im Harn eintreten, abhängig als vom Grad und Ausmaß degenerativer Prozesse in den Nieren selbst.

bei Nephrosen (Bürger).

N g	NaCl %	NaCl g	Alb.	Gewogenes, Cholesterin Digitonit berechnet auf Tagesm. mg	Gewogenes, Cholesterin Digitonit ber. auf 1000 g Harn mg	Cholesterin berechnet auf Tagesmenge Harn mg	Cholesterin berechnet auf 1000 g Harn mg	Sediment
3,747	0,98	2,94	40‰	2,775	9,285	0,693	2,32	1 hyaliner Zylinder, Epith., Oxalate, viele Bakt. Lipoide: 0
4,580	1,135	4,539	30‰	2,033	5,084	0,50	1,27	Hyaline u. gran. Zylinder, zahlr. Leukoc., runde u. Plattenepith., Amorphe, Urate u. Phosphate, Oxalate, Bakt. Lipoide: 0
5,654	1,228	6,756	15‰	12,61	22,93	3,12	5,73	Hyaline u. gran. Zylinder, Plattenepith. ziemlich zahlr. Oxalate u. Leukoc. unter letzteren einzel. sehr große, viele Bakt. Lipoide: 0
20,462	0,959	12,482	8‰	1,437	1,122	0,35	0,28	Leukoc. runde und Plattenepith. massenhaft Bakt. Lipoide: 0
19,932	0,796	8,751	$7^1/_2$‰	4,27	3,64	1,06	0,91	Mehrere hyaline Zylinder, vereinzelte frische u. ausgelauchte Erythroc., einige Leukoc., verfettete u. runde Plattenepith.; viele Bakt. Lipoide: Mehrere freie kleinere Lipoide
7,15	1,170	6,435	14‰	1,735	3,154	0,43	0,78	
5,028	1,205	4,820	16‰	1,6	4,0	0,4	1,0	Vereinzelte gran. u. hyal. Zylinder, einige Leukoc., Plattenepith., oxalsaures Kalk, massenhafte Bakt. Lipoide: 0
5,272	1,661	12,460	8‰	2,0	2,665	0,5	0,66	Hyaline u. gran. Zylinder, zahlreiche Leukoc., Oxalate, vereinzelte Epith., Bakt. Lipoide: 0
3,372	1,532	6,130	8‰	3,852	9,63	0,96	2,4	Oxalate, zahlreiche Leukoc., hyal. u. gran. Zylinder, vereinz. Epith. Massenhaft Bakt. Lipoide: 0

Von einem Durchtritt des im Blute vermehrten Cholesterins durch die Harnkanälchen kann gleichfalls nicht die Rede sein. Diabetiker und Cholämiker mit höchstgradiger Hypercholesterinämie lassen nach eigenen Analysen wägbare Mengen von Cholesterin im Harn nicht erkennen. Die hier vertretene Auffassung von der Genese der Cholesterinurie läßt begreiflich erscheinen, daß diese Erscheinung keine für die Nephrose spezifische ist. Sie wird bei allen denjenigen Nierenprozessen beobachtet werden können, bei welchen degenerative Veränderungen an den zelligen Elementen mitspielen, also auch bei Glomerulonephritis [Genck (49), Knack (55), Finger und Kollert (47)]. Es darf nicht vergessen werden, daß ein solcher Zellzerfall auch ganz unabhängig von Nierenerkrankungen im harnleitenden Apparat gefunden werden kann. So kann durch Zerfall von Leukocyten in der Harnblase bei Prostatikern und Tabikern Cholesterin frei werden und als doppelbrechende Lipoide im Harn auftreten.

Der Beweis für eine alimentäre Lipoidurie ist auch für die Nephrosekranken bisher nicht erbracht. Gros (50) glaubt zwar nach Cholesterinzufuhr (5—10 g pro Tag) im Harn eines Nephrosekranken starke Lipoidurie beobachtet zu haben. Vor der Cholesterinverabreichung findet er häufig vereinzelte doppelbrechende Krystalle, oft nur in geringer Menge bei häufigem Durchmustern des Sedimentpräparats. Gab er seinen Kranken aber nüchtern Cholesterin, so fanden sich im Sediment nicht nur reichliche Mengen freier doppelbrechender Körperchen, sondern ganze Zylinder fanden sich damit vollgepfropft. Die Ausscheidung geschah gewöhnlich innerhalb der ersten vier bis fünf Stunden nach der Cholesterinverabreichung. Der am Nachmittag entleerte Harn enthielt „flüssige Krystalle" in Gestalt doppelbrechender Lipoide in geringerer Menge. Gros meint, eine vollkommene Kongruenz zwischen der Schwere der Erkrankung und Menge der anisotropen Substanz gefunden zu haben. Wir glauben nach unseren quantitativen Cholesterinbestimmungen im Harn nach der Windausschen Methode und der Schätzung der Menge doppelbrechender Substanzen einen Parallelismus nicht feststellen zu können. Die Menge der im Harn auftretenden Lipoide wird nicht durch alimentäre Einflüsse, sondern durch die Intensität der krankhaft gesteigerten Mauserungsprozesse an den zerfallenden Tubulusepithelien bestimmt.

Eklampsie.

Bei Eklamptischen sind im allgemeinen hohe Cholesterinwerte im Serum gefunden worden. In einem einschlägigen Fall fanden Bürger und Beumer (97):

Gesamtcholesterin	2,527‰
Freies Cholesterin	0,792‰
Freies Cholesterin in % vom Gesamtcholesterin	31,0‰
Cholesterinester berechnet als Ölsäureester des Cholesterins	1,963‰
Phosphatide berechnet als Lecithin	3,936‰

Ob diese hohen Werte mit der Gravidität allein zu erklären sind, bei welcher sie als physiologisch angesprochen werden dürfen, oder ob die bei Eklamptischen häufig gefundenen Leberschädigungen mitverantwortlich zu machen sind, muß dahingestellt bleiben. Die von uns gefundenen Werte bewegen sich jedenfalls noch innerhalb derjenigen Grenzen, welche wir für das Ende der Gravidität als physiologisch ansprechen dürfen. Klinkert (54) findet in 4 Fällen von Eklampsie Werte zwischen 274 und 331 mg%, Authenrieth und Funk[1] 320 mg%. Weitere Literatur über diese Frage findet sich bei Port (52).

IX. Die Störungen des Cholesterinhaushaltes beim Diabetes mellitus.

Neben den Störungen des Cholesterinhaushalts bei Erkrankungen der Leber und bei Nephrosen spielen diejenigen bei der Zuckerkrankheit dem Ausmaße nach die wesentlichste Rolle. Die Tatsachen sind schnell berichtet. Die diabetische Lipämie darf als pathologische Lipämie katexochen gelten. Die rahmige Beschaffenheit des Serums bei schwerem Diabetes weist eindringlichst auf die schwere Störung des Fett- und Lipoidstoffwechsels bei dieser Krankheit hin.

[1] Münch. med. Wschr. **1913.**

Sie ist unter Umständen so stark ausgeprägt, daß sie innerhalb der Blutgefäße am Augenhintergrund erkannt werden kann (Fundus lipaemicus). Eine genauere Analyse des lipämischen Blutes bei Diabetikern zeigt, daß alle Komponenten der Fett- und Lipoidreihe an der milchigen Beschaffenheit des Blutes — Lactämie — beteiligt sind. Das im Glase aufgefangene Blut zeigt bei der diabetischen Lipämie nach dem Zentrifugieren eine gelbweiße Rahmschicht, deren Dichte von dem Fettgehalt abhängt. Diese Rahmschicht besteht aus sehr fein emulgierten Fetten und Lipoiden. Die einzelnen Fetttröpfchen sind mit dem gewöhnlichen Mikroskop nicht, wohl aber mit dem Ultramikroskop als feinste stark lichtbrechende Partikel — Hämokonien — erkennbar. Die Zusammensetzung dieses Fettgemisches ist kompliziert. Es handelt sich nicht allein um eine Vermehrung der Neutralfette, sondern auch des Cholesterins und der Phosphatide, so daß dieser Zustand besser als Lipoidämie bezeichnet wird [Klemperer und H. Umber (79)]. An der Mehrung der Fette sind, wie Beumer und Bürger (73) feststellten, die Blutkörperchen unbeteiligt. Während man im normalen Serum 5—6 g Ätherextrakt für 1000 g Serum findet, erreichen die höchsten bei Diabetikern sichergestellten Zahlen 150—180 g Gesamtlipoid pro Mil. Serum. Das sind aber extreme Werte; die gewöhnlich bei Diabetikern gefundenen Werte für die Gesamtlipoide schwanken zwischen 20 und 40 g pro Mil. Serum.

Die Werte für das Cholesterin erreichen gleichfalls ein Vielfaches der Norm, und zwar sind das freie Cholesterin wie die Ester nach eigenen mit Beumer (74) durchgeführten Untersuchungen dabei beteiligt. Ich gebe im folgenden einige Zahlen aus unseren Werten als Beispiele in tabellarischer Form hier wieder. Aus dieser Zusammenstellung geht ohne weiteres hervor, daß an der diabetischen Lipoidämie des Serums bzw. Plasmas alle wesentlichen Komponenten beteiligt sind: Phosphatide, Cholesterin sowie Neutralfett. Die Tabelle (S. 666) zeigt außerdem, daß im lipämischen Plasma suspendierte Blutkörperchen keine wesentliche Änderung ihres Lipoidgehaltes aufweisen. Unsere Feststellungen stehen in guter Übereinstimmung mit den ersten Befunden von Klemperer und H. Umber. Die von späteren Autoren meist mit colorimetrischen Methoden gewonnenen Resultate bringen nichts wesentlich Neues [Stepp (84), Bacmeister und Henes (72)].

Die Erklärung der diabetischen Hypercholesterinämie muß ihren Ausgang nehmen von der Tatsache, daß eine isolierte Vermehrung des Cholesterins im Blute bei Diabetikern nie gefunden wird, sondern daß wie bei anderen Lipämien, so auch bei der diabetischen, stets die gesamten Lipoide an der Störung des Fettstoffwechsels beteiligt sind. Zunächst ist festzustellen, daß die diabetische Lipämie ein Symptom lediglich der schweren Form der Zuckerkrankheit darstellt. In den allermeisten Fällen wird sie gleichzeitig mit der Acidose beobachtet. Klemperer und Umber fanden unter 9 Fällen von diabetischer Acidosis 8 Fälle mit Lipämie. Auch wir konnten bei 7 Fällen von schwerem Diabetes der Vorkriegszeit 5mal Lipämie konstatieren, während ein jugendlicher Zuckerkranker und ein im Koma zugrunde gegangener Diabetiker keine manifeste Lipämie erkennen ließen. Die Regel ist das Zusammengehen von Acidose und Lipämie, vielleicht in dem Sinne, daß die Lipämie von dem Grade der Acidose abhängig ist. Die einfachste Auffassung sieht in der Lipämie der Diabetiker nur den Ausdruck eines rückläufigen Fetttransportes aus den Fettdepots zu den Verbrennungsstätten des Körpers; in Analogie mit der Hungerlipämie

Tabelle 10.

1000 g Serum enthalten:

	Ätherlöslichen Extrakt	Lecithin	Freies Cholesterin	Cholesterinester	Fettsäuren	Trockensubstanz	Eiweiß	Fe
XIV. Leichter Altersdiabetes, 70jähr. Mann Arteriosklerose . .	7,070	1,437	0,357	0,279	—	96,730	74,182	—
XV. Coma diabeticum, Acidosis, Lipämie, 17jähr. Mädchen, im Koma gestorben .	27,954	3,251	1,661	3,146	2,196	108,179	56,205	—
XIX. Schwerer Diabetes, Acidosis, 25jähr. Frau, keine Lipämie	9,739	4,514	0,728	2,338	1,522	83,246	62,534	—
XXIV. Schwerer Diabetes, Acidosis, Lipämie, 30jähr. Frau . . .	33,376	5,571	1,441	4,450	1,452	117,094	68,851	—
XXX. Mittelschwerer Diabetes, keine Acidosis, Lipämie, 50jähr. Mann	18,337	3,460	0,919	3,204	1,182	—	—	—

1000 g Erythrocyten enthalten:

XIV. Leichter Altersdiabetes, 70jähr. Mann, Arteriosklerose . .	5,264	1,939	0,950	—	0,157	361,164	325,964	—
XV. Coma diabeticum, Acidose, Lipämie, 17jähr. Mädchen, im Koma gestorben .	6,164	2,669	0,788	Spuren	0,514	342,423	326,587	1,020
XIX. Schwerer Diabetes, Acidosis, 25jähr. Frau, keine Lipämie	4,400	2,488	0,640	Spuren	0,630	—	—	—
XXIV. Schwerer Diabetes, Acidosis, Lipämie, 30jähr. Frau . . .	5,229	3,529	0,954	—	—	375,769	352,034	1,325

soll der Organismus des Diabetikers dann, wenn Kohlehydrate nicht mehr in zureichender Menge ihre physiologische Verwertung finden können, auf die Fette als Brennmaterial zurückgreifen und mit den Neutralfetten gleichzeitig die in denselben deponierten Lipoide und Sterine mobilisieren. Im großen gesehen, trifft diese Auffassung sicher das Richtige. Ob sie aber für die enorme Vermehrung des Blutfettes als Erklärung allein genügt, scheint mir doch zweifelhaft. Es muß daran erinnert werden, daß auch die stärkste alimentäre Fettbelastung eine nur relativ kurz dauernde Hyperlipämie zur Folge hat. Wir verweisen in dieser Beziehung auf die im physiologischen Teile angeführten Tatsachen, nach denen spätestens 24 Stunden nach einer Fettbelastung von 100 g Olivenöl und 5 g Cholesterin das Blut bezüglich seiner Lipoide wieder die normale Zusammensetzung ausweist. Wenn das Blut der acidotischen Diabetiker dauernd abnorm große Mengen von Fetten, Phosphatiden und Sterinen enthält, müssen

Störungen in der Verwendung dieser vielleicht in überreichlichem Maße mobilisierten körpereigenen Fette postuliert werden.

B. Fischer (77) glaubt gefunden zu habe, daß sich der Fettgehalt des lipämischen Blutes nach wochenlangem Stehen nicht ändert, dagegen nach Zusatz von normalen roten Blutkörperchen eine erhebliche Verminderung erfährt. Er sieht demgemäß die Ursache der Lipämie in einem erloschenen Fettspaltungsvermögen des Blutes. Konnstein und Michaelis (80) meinen ein lipolytisches Ferment der roten Blutkörperchen gefunden zu haben, das den Blutkörperchen bei der Acidose und diabetischen Lactämie fehlen soll. Klemperer und H. Umber (79), Beumer und Bürger (74) konnten die Befunde von Fischer und Konnstein und Michaelis nicht bestätigen, so daß ein Versagen der Lipolyse im Blute zur Erklärung der diabetischen Lactämie nicht herangezogen werden kann.

Wäre das Zusammentreffen von Lipämie und Acidose eine Regel ohne Ausnahme, so könnte man die diabetische Lipämie in Parallele setzen zu den nach dem Gebrauch von Narkosemitteln auftretenden Hyperlipämien. Auch durch akute Alkoholvergiftung konnten Bürger und Schweißheimer (76) und später E. und J. Keeser (192) experimentell Hypercholesterinämie erzeugen. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß, wie auch unsere eigenen Untersuchungen zeigen, diabetische Lipämien mit allen chemischen Zeichen derselben ohne eine Spur von Acidose gefunden werden. Wenn daher auch die meisten diabetischen Lipämien von einer Acidosis begleitet sind, es aber doch auch seltene Fälle gibt, bei denen eine einwandfreie Lipämie ohne Acidose besteht, so kann die Lipämie nicht allgemein als Folge einer Narkoseschädigung der Zellen durch das Aceton erklärt werden. Es bleibt als letzter Weg zur Erklärung nur der einer mangelhaften Fettverwertung resp. für das Cholesterin einer unzureichenden Ausscheidung durch die in ihren Funktionen schwer gestörte Leber des zuckerkranken Menschen übrig. Nach meinen eigenen Erfahrungen kann die Lipämie sogar fortbestehen, wenn der Kohlehydratstoffwechsel keine manifesten Störungen erkennen läßt (Glykosurie, Hyperglykämie).

Vielleicht wird die Insulinforschung die Erklärung der diabetischen Lipämie und Hypercholesterinämie fördern. Bezüglich der Hypercholesterinämie und ihrer Beeinflußbarkeit durch Insulin sind bisher folgende Tatsachen bekannt geworden. Die Autoren finden, daß unter dem Einfluß von Insulin mit der Glykosurie auch der Cholesteringehalt des Blutes sinkt (im mitgeteilten Fall von 0,250 auf 0,185%) [Labbé, Marcel, Heitz und Nepveux (81)]. Dasselbe finden Nitzescu[1], Major[2] u. a. Es ist zu vermuten, daß die Einwirkung des Insulins auf den Cholesteringehalt des Blutes bei Diabetikern keine direkte ist, sondern eine indirekte und auf dem Umwege über die Regulation des Gesamtfettstoffwechsels auch den Cholesterinhaushalt mitbetrifft. Erwähnt sei als Besonderheit die reichliche Ablagerung von Cholesterin in der Haut bei lipämischen Diabetikern. Es kann hier zum Auftreten multipler gelber Xanthome kommen, welche sich bei histologischer Untersuchung als Zellanreicherung mit reichlicher Cholesterineinlagerung erweisen (Fall Grütz-Bürger).

[1] Nitzescu und Popescu-Inotesti: C. r. Soc. Biol. **89.** 1403 (1923) u. **90.** 338 (1924).

[2] Major, J.: Amer. Med. **I.** 1597 (1923).

Pankreatogene Störungen des Cholesterinhaushaltes.

Die vollständige Entfernung des Pankreas macht eine schwere Lipämie. Das ist seit den experimentellen Untersuchungen über den Pankreasdiabetes längst bekannt. Seo (83) sah bei fünf pankreatopriven Hunden hochgradige Lipämie mit erhöhtem Gesamtfett- und Cholesteringehalt des Blutes. Naunyn fand bei einem spontandiabetischen Hunde, der später eine schwere Pankreasnekrose aufwies, eine hochgradige Lipämie mit 12,3% Gesamtfett des Blutes. Bei diesen experimentellen Formen der Pankreaslipämie und -hypercholesterinämie ist die Lipämie in Analogie zu setzen mit der Lipämie der menschlichen Diabetiker. Ob sie eine Folge des schwergestörten Kohlehydratstoffwechsels oder eine Parallelerscheinung zu dieser darstellt, ist nicht entschieden. Eine andere Form der pankreatogenen Lipämie ist mit dem chronischen Alkoholismus in Beziehung gebracht worden. Gewiß steht beim Alkoholismus die Leberschädigung im Vordergrunde, doch sind ganz unabhängig davon Pankreasschäden bei Alkoholikern seit langem bekannt, und es ist nicht abwegig, die Lipämie der Potatoren, die schon von B. Frank (188) 1847 beobachtet wurde, mit der Entwicklung des von Friedreich beschriebenen „Säuferpankreas" in Beziehung zu bringen. Bei Alkoholikern, bei denen eine Lebercirrhose fehlt, sind von Lissauer (82) fast regelmäßig Pankreasveränderungen konstatiert worden. Auch Symmers (85) hat in den Langerhansschen Inseln von Trinkern fettige Infiltrationen feststellen können.

Einen interessanten Beitrag zur pankreatogenen Lipämie hat E. Joël (78) geliefert. Er beschreibt einen Fall, bei welchem eine hochgradige Lipämie über ein Jahr andauert und die klinische und funktionelle Diagnostik Fettstühle, Hypofermentie des Duodenalsaftes, positives Löwysches Zeichen und Kreatorrhöe für eine Affektion des Pankreas sprechen. Er findet in diesem Fall in 100 ccm Serum maximal einen Gesamtätherextrakt von 8,11 g und 1,220 g Cholesterin. Dieser Cholesterinwert beträgt etwa das Zehnfache der Norm. Störungen von seiten des Kohlehydratstoffwechsels fehlten. In einem zweiten Fall, bei welchem die Operation eine akute Pankreasnekrose aufdeckte, wird gleichfalls bei zuckerfreiem Harn eine schwere Lipämie festgestellt. Der Cholesteringehalt des Blutes beträgt 0,36 g %, das Neutralfett mindestens das Zehnfache der Norm. Über einen ähnlichen Fall von chronisch rezidivierender Pankreatitis berichtet Wijnhausen (87). Die Pankreatitis hat sich jahrelang hingezogen, verlief neben dem Auftreten typischer Fettstühle mit heftigen fieberhaften Schmerzattacken, mit schubweise sich ausbreitender Xanthomatose. Anfänglich wurde in einzelnen Harnproben Zucker nachgewiesen, später zeigt sich dauernde Glykosurie. Der Cholesteringehalt betrug im Anfall 0,86%, im Intervall 0,42%. Das Serum war dauernd auch in der anfallfreien Zeit lipämisch. Schließlich sei auf die Untersuchungen Wiesels (86), welcher bei hämorrhagischer Pankreatitis in dem Lumen der größeren Gefäße und Capillaren Fett- und Lipoidmassen in Gestalt von kleinen Fettkügelchen beobachtete, hingewiesen.

Nach den hier aufgeführten kasuistischen Befunden ist an dem Vorkommen einer pankreatogenen Lipämie und Hypercholesterinämie nicht zu zweifeln. Wo die Störung liegt, welche den Austritt des Fettes und des Cholesterins aus dem Blute verhindert, ist bisher nicht klargestellt worden.

Die Hypercholesterinämie durch Funktionsänderung der Nebennieren.

Die französische Schule hat lange Zeit unter dem Eindruck histochemischer Cholesterin- und Lipoidbefunde an den Nebennieren diesen Organen eine führende oder sogar beherrschende Stellung im Cholesterinhaushalt eingeräumt. Dieser Vorstellung entsprechend wird eine Hypercholesterinämie durch eine Überfunktion statuiert (Hypercholestérinémie par Hypergénèse). Es wird weiter behauptet, daß bei Nierenkrankheiten eine beträchtliche Vermehrung des Cholesteringehaltes der Nebennieren festgestellt sei und der erhöhte Gehalt der Nebennieren an Cholesterin parallel ginge mit einer Hypercholesterinämie. Beide Tatsachen hätten eine gemeinsame Ursache, die Überfunktion der Nebennieren (l'hyperépinéphrie). Grigaut (103) sucht die führende Stellung der Nebennieren im Cholesterinhaushalt dadurch zu erweisen, daß er nach Exstirpation einer Nebenniere eine Hypercholesterinämie feststellt, die auf eine Überkompensation durch die restierende Nebenniere zurückgeführt wird. Uns können seine Darlegungen nicht überzeugen. Die Cholesterinbildung ist sicher nicht an ein Organ gebunden. Der Bedarf an Cholesterin in der Entwicklungsperiode ist sehr groß. Es ist viel wahrscheinlicher, daß beim Aufbau der Zellen besonders im Gehirn und Nervensystem das Cholesterin aus noch unbekannten Bausteinen in loco entsteht. In der menschlichen Pathologie sind, abgesehen von Tumoren der Nebennieren, Hypernephromen, Krankheitsbilder, die durch eine Hyperfunktion der Nebennieren zustande kämen, nicht bekannt. Ich habe auch in der Literatur keine überzeugenden Daten dafür finden können, daß bei der Entwicklung von Hypernephromen eine Hypercholesterinämie resp. bei der Zerstörung der Nebennieren durch Tuberkulose oder Carcinom, welche zum Bilde der Addisonschen Krankheit führt, eine Hypocholesterinämie sich zwangsläufig entwickelt hätte.

X. Die Hypercholesterinämie als Symptom.

Die schwersten Einwirkungen auf den Cholesterinhaushalt, soweit sie sich im Blute wiederspiegeln, haben, wie oben gezeigt wurde, der Diabetes mellitus, bestimmte Erkrankungen des Pankreas, der Leber und der Nieren. Neben diesen Affektionen treten alle übrigen Ereignisse der menschlichen Pathologie in ihrer Bedeutung für den Cholesterinhaushalt weit zurück. Die Darstellung würde sich in unübersichtliche Einzelheiten verlieren, wenn jede Krankheit, bei der eine Abweichung des Cholesterinhaushalts einmal festgestellt wurde, einzeln registriert würde. Es soll daher im folgenden versucht werden, die Gesetzmäßigkeiten festzulegen, welche für Änderungen des Cholesterinhaushalts oder, vorsichtiger gesagt, für Änderungen im Cholesteringehalt des Blutes maßgebend sind. Leider ist das vorliegende Tatsachenmaterial über die Schwankungen des Blutcholesteringehaltes nicht einheitlich zu beurteilen: Nur die wenigsten Autoren haben sich die Mühe gemacht, das von Beumer und mir in die klinische Untersuchungsmethodik eingeführte Windaussche Verfahren zur Anwendung zu bringen, obwohl dieses allein die besonders wichtigen Beziehungen zwischen freiem und verestertem Cholesterin klarzulegen gestattet. Die wichtigsten Arbeiten über den Cholesteringehalt des Blutes bei Krankheiten sind die von Bacmeister und Henes, von Stepp, Rosenthal und Patrzek, Bacmeister und Havers, Weidman und Sunderman und Richter-Quittner.

Die Methoden von Bloor geben zu hohe Werte. In methodischer Beziehung sind die Arbeiten von Feigl reich an Einzelheiten. Den Beziehungen zwischen Cholesterin und Lipoidstoffwechsel ist Leites in einer Kette von Arbeiten nachgegangen. Nach der Windausschen Methode haben untersucht Bürger und Beumer, Klinkert, Wacker, Hueck und ihre Mitarbeiter, Thannhauser und Mitarbeiter.

Die bei den verschiedenen Krankheiten gefundenen Vermehrungen des Blutcholesterins lassen sich nach der Art ihrer Enstehung folgendermaßen gruppieren:

Die exogen bedingten Hypercholesterinämien sind alimentären Ursprungs. Sie spielen beim Menschen fraglos eine untergeordnete Rolle. Im physiologischen Teil wurde auseinandergesetzt, daß nach Zufuhr großer Cholesterinmengen (z. B. 5 g Cholesterin gelöst in 100 g Olivenöl) der Cholesterinspiegel zwar um 100% gehoben werden kann, diese Hypercholesterinämie aber 8 Stunden nach der Aufnahme bereits wieder im Abklingen ist [Bürger und Habs (98), Leites (107), Sunderman und Weidman (115), Mjassnikow (108)]. Bei Menschen, welche gewohnheitsmäßig sehr cholesterinreiche Nahrung (viel Eier, Butter, Gehirn) zu sich nehmen, müßte man diese Form der alimentären Hypercholesterinämie relativ häufig antreffen, wenn nicht Regulationsmechanismen bestänben, die eine solche alimentäre Belastung des Blutes wieder auszugleichen imstande wären. Tatsächlich verschwindet die alimentäre Hypercholesterinämie zum Teil durch Ausscheiden des Cholesterins mit der Galle in den Darm sehr rasch. Kleinere Mengen des alimentär zugeführten Cholesterins gehen bei reichlichem Fettansatz mit diesem in die Depots. Störungsmechanismen, welche das Abwandern des Cholesterins aus dem Blute hindern und eine alimentäre Hypercholesterinämie gewissermaßen in Permanenz bestehen lassen, sind bisher nicht bekannt geworden, ausgenommen vielleicht die „essentielle Hypercholesterinämie bei Xanthomatose".

Klinisch bedeutsamer sind die endogenen Hypercholesterinämien, von denen man 4 Hauptgruppen unterscheiden kann:

1. Die Schwangerschaftshypercholesterinämie, welche als physiologische Erscheinung bereits im ersten Teil erörtert ist.
2. Die Transporthypercholesterinämie.
3. Die Retentionshypercholesterinämie.
4. Die cytolytische Hypercholesterinämie.
5. Narkosehypercholesterinämie. Hypercholesterinämie der Potatoren.

Die Transporthypercholesterinämie.

In dieser Gruppe fasse ich alle diejenigen Formen vorübergehender Vermehrung des Blutcholesterins zusammen, welche mit den intermediären Fettwanderungen verknüpft sind. Nach dem bisher Erörterten ist klar, daß das Cholesterin als physiologischer Begleiter der Fette das Schicksal dieser nicht nur auf ihren Wanderungen vom Darm über den Chylus und das Blut in die Depots, sondern auch umgekehrt von den Depots in die Verbrennungsstätten des Fettes teilt. Es ist also durchaus verständlich, daß im Hunger resp. bei beginnender Inanition vorübergehend eine Vermehrung des Blutcholesterins

beobachtet werden kann. Die Hypercholesterinämie ist hier eben mit der Hungerlipämie verknüpft [Fr. N. Schulz (113), Daddi (99)]. Bei chronischen Inanitionszuständen, z. B. bei der Ödemkrankheit [Knack und Neumann (105), Feigl (102), Mathias (110)] werden, wenn die Fettdepots erschöpft sind, die Blutcholesterinwerte vermindert.

Umgekehrt hat man das Cholesterin wegen seiner Fähigkeit, nicht unerhebliche Mengen von Fettsäuren als Ester binden zu können, auch als wichtiges Fetttransportmittel hingestellt und ihm also gewissermaßen eine aktive Rolle bei den Transporthypercholesterinämien vindiziert. Für den menschlichen Stoffwechsel ist in quantitativer Hinsicht diese Rolle des Cholesterins eine untergeordnete. Hier sind auch die eigentümlichen Hypercholesterinämien zu erwähnen, die nach Belastung des tierischen und menschlichen Organismus mit cholesterinfreien Fetten und Ölen auftreten (Beumer, Leites). Auch die perorale Eingabe von Ölsäure führt zu einer Vermehrung des Cholesterins im Blute. Zu den Transporthypercholesterinämien ist auch die Hypercholesterinämie, welche man nach akuten Blutverlusten beobachtet hat, zu rechnen. Am deutlichsten kommt diese Form der Lipämie nach experimentellen Blutentziehungen zur Geltung. So findet Horiuchi (104) nach größeren Blutentziehungen am Kaninchen typisch aufrahmendes schokoladefarbenes lipämisches Blut. An der Vermehrung der Gesamtfette sind Lecithin und Cholesterin stark beteiligt. Genauere Untersuchungen über Ursache und Entstehung der Aderlaßlipämie und Hypercholesterinämie hat Edelmann (101) angestellt. Die Lipämie wurde am Kaninchen nach Senkung der Erythrocytenzahl auf 2 Millionen beobachtet. Stets beteiligt sich an der Vermehrung der Gesamtfette das Cholesterin. Der wesentliche Anteil an der Vermehrung der Blutfette und -lipoide ist wohl aus einer Mobilisation der Depotfette herzuleiten. Vielleicht ist auch die Verwertung des mobilisierten Fettes bei anämisierten Tieren herabgemindert. Nach therapeutischen Aderlässen beim Menschen ist die Aderlaßhypercholesterinämie bisher nicht sicher beobachtet.

Die Retentionshypercholesterinanämie.

Diese Form der Hypercholesterinämie wurde im Kapitel über die Störungen des Cholesterinhaushalts bei Leberkrankheiten eingehend erörtert. Da ein wesentlicher Teil des Cholesterins mit der Galle abfließt, ist es verständlich, daß jede Abflußbehinderung der Galle zu einer Retention von Cholesterin im Blute und in den Geweben Anlaß geben muß. Gelegentlich haben wir auch bei Lebercirrhosen hohe Cholesterinwerte gefunden und gehen wohl nicht fehl, diese mit einer mangelhaften Gallenbildung in Zusammenhang zu bringen. Bei Duodenalsondierungen, welche an Lebercirrhotikern durchgeführt wurden, ist uns und anderen die reichliche Bildung einer eigenartigen dünnen, farbstoffarmen Galle mehrfach aufgefallen.

In der Lactationsperiode ist, wie im physiologischen Teil auseinandergesetzt wurde, eine Mehrproduktion von Cholesterin, die an die Milchbildung geknüpft ist, zu beobachten. Es ist zu erwarten, daß bei plötzlich einsetzenden Störungen im Milchabfluß (Milchstauung) eine Retentionshypercholesterinämie wenigstens vorübergehend vorkommt. Systematische Untersuchungen über diese Frage liegen meines Wissens bisher nicht vor.

Cytolytische Hypercholesterinämie.

Da alle Zellen des Körpers Cholesterin enthalten, ist bei einem plötzlichen massenhaften Zerfall von Zellen mit einem Freiwerden von Cholesterin zu rechnen. Prinzipiell ist es dabei gleichgültig, ob die Zerfallsvorgänge dabei gleichzeitig an vielen Stellen des Körpers einsetzen oder mehr lokalisiert sind. Wir haben eben bereits darauf hingewiesen, daß ein wesentlicher Anteil an den bei Nephrosen beobachteten Hypercholesterinämien auf solche allgemeine Zellschädigungen zu beziehen ist. Bekannt ist, daß in Abscessen, eitrigen Exsudaten, Atheromen krystallinisches Cholesterin gefunden werden kann. In der Regel liegen allerdings die Resorptionsverhältnisse unter diesen Umständen nicht so günstig, daß es zu einer massenhaften Einschwemmung von Cholesterin in die Blutbahn kommt. Dasselbe gilt auch für zerfallende Tumoren, in welchen Cholesterin nicht selten gefunden wird. So bestand z. B. der Inhalt einer hühnereigroßen Eierstockgeschwulst neben geringen Mengen Blutkörperchen und Zellgewebe fast ausschließlich aus Cholesterin [R. Arnold (90)]. Werden die Zellen in der Blutbahn z. B. durch Phenylhydrazininjektion zerstört, so tritt beim Hunde in der Mehrzahl der Fälle eine deutliche Zunahme des Cholesteringehalts im Serum ein [Delprat (100)].

Eine weitere Form der cytolytischen Cholesterinämie wird bei verschiedenen akuten Infektionskrankheiten beobachtet. Die wesentlichen Resultate sind bereits in Grigauts Monographie niedergelegt. Wenn auch die einzelnen Zahlen, die mit colorimetrischen Methoden gewonnen wurden, zu hoch liegen, so ist doch die Richtung der Abweichungen zutreffend wiedergegeben. Im allgemeinen werden im Beginn akuter Infektionskrankheiten niedrige Blutcholesterinwerte gefunden. Dieser initialen Hypercholesterinämie folgt nach dem Abklingen des Fiebers eine sekundäre Hypercholesterinämie. Ich gebe zwei Kurven als Beispiele aus der Grigautschen Arbeit hier wieder (S. 689). Die Kurve von der Pneumonie zeigt im Moment des Fieberanfalls eine Vermehrung des Cholesterins, die über 8 Tage anhält, während im Fieberstadium das Blutcholesterin bis unter den Grigautschen Normalwert abfällt. Ein ganz ähnliches Verhalten zeigt auch die Typhuskurve: Im Stadium der steilen Kurven zeigen die Blutscholesterinwerte ein Maximum, um etwa eine Woche nach der Entfieberung sich wieder der Norm zu nähern. Ähnlich verhalten sich andere akute Infektionskrankheiten, z. B. Scharlach und Erysipel. Zwei Faktoren scheinen die Cholesterinreaktion bei Infektionskrankheiten zu beherrschen. Der eine ist die Intensität, der zweite die Dauer der Infektion. Je leichter die Infektion, desto geringer sind die Schwankungen des Blutcholesteringehalts. Bei schweren Infektionen ist in der Fieberperiode eine Hypocholesterinämie die Regel. Die Hypercholesterinämie tritt besonders deutlich nach der Entfieberung der Pneumoniker zutage. Die französischen Autoren sind geneigt, die Schwankungen des Cholesteringehalts mit den Immunisierungsvorgängen des Organismus in Beziehungen zu bringen.

Die Hypocholesterinämien.

Im Vorstehenden wurden die verschiedenen Formen der Hypercholesterinämie nach ihrem Wesen und ihrer Bedeutung beschrieben und erörtert. Nach dem in dieser Literatur niedergelegten Beobachtungsmaterial ist das Vorkommen einer Vermehrung des Blutcholesterins sehr viel häufiger als das Umgekehrte, einer

Verminderung desselben. Eine solche Hypocholesterinämie kann grundsätzlich verschiedene Ursachen haben: Zunächst ist verständlich, daß eine durch längere Zeit hindurch eingehaltene cholesterinfreie Diät sich auch in einer Senkung des Blutcholesterinspiegels auswirken kann. Weiterhin wird für andere Fälle mit einer verminderten Bildung von Cholesterin durch den Organismus selbst zu rechnen sein. Schließlich ist eine Senkung des Blutcholesterinspiegels auch bei erhöhter Abgabe von Cholesterin nach außen, z. B. in der Lactionsperiode, durchaus denkbar. Welcher von den angeführten Faktoren im Einzelfall die Höhe des Blutcholesterinspiegels beherrscht, ist nicht leicht zu entscheiden, denn es ist sehr wohl denkbar, daß eine cholesterinarme vielleicht auch nach anderer Hinsicht unzulängliche Kost den Körper unfähig macht zur Durchführung komplizierter Synthesen, wie sie die Cholesterinbildung unzweifelhaft darstellt.

Die Verminderung des Blutcholesterins wurde von uns bei perniziösen Anämien, bei Carcinomämien und bei schwerer Chlorose beobachtet. Im Anfangsstadium akuter Infektionskrankheiten wurde sie vor allem von Grigaut (103) und seinen Mitarbeitern festgestellt. Auch bei Tuberkulose wurden niedere Werte gefunden [Rosenthal und Patrzek (121)]. Als Folge chronischer Unterernährung z. B. bei der Ödemkrankheit wurden gleichfalls Hypocholesterinämien gesehen [Knack und Neumann (105), Feigl (102) und Mathias (120)].

XI. Die Störungen der Cholesterinbilanz.

Der sicherste Weg, um über Störungen des Cholesterinhaushaltes bei Krankheiten bestimmte Vorstellungen zu gewinnen, scheint die Aufstellung einer exakten Cholesterinbilanz. Es wurde schon im physiologischen Teil darauf hingewiesen, welche Schwierigkeiten sich der Aufstellung einer Cholesterinbilanz entgegenstellen. Es muß zunächst betont werden, daß an der Tatsache einer laufenden Neubildung von Cholesterin im gesunden Organismus nicht gezweifelt werden kann. Wie groß die Quote der täglichen Neubildung ist, darüber haben wir keine sicheren Vorstellungen. Noch ungewisser ist die Größe des täglichen Cholesterinverlustes. Sicher wird ein erheblicher Teil des Cholesterins mit der Galle in den Darm ausgeschieden. Die in der Galle enthaltenen Bestandteile halten das Cholesterin in Lösung. Gelöstes Cholesterin wird vom Darm leicht resorbiert, wovon wir uns in eigenen Untersuchungen überzeugt haben. Wieviel von dem Gallencholesterin neuerdings rückresorbiert wird, ist gleichfalls unbekannt. Ein meßbarer Anteil am Kotcholesterin wird von den Bakterien geliefert. Auch über die Größe dieses Anteils sind wir bisher gar nicht im klaren. Unsere Vorstellungen über die Cholesterinbilanz sind weiterhin von Beumer und Heppner erschüttert worden. Die Autoren finden bei Untersuchung des Inhalts einzelner Darmabschnitte auf ihren Cholesteringehalt bei einem auf gleichmäßige Ernährung eingestellten Hund, daß die Cholesterinmenge des Chymus, sowohl auf Feuchtgewicht wie auf Trockengewicht bezogen, vom Duodenum bis in die unteren Darmabschnitte beträchtlich absank (Resorption), dagegen in den Dickdarmabschnitten stark und auf gegenüber dem Duodenum vielfach erhöhte Werte anstieg. Sie meinen, daß dieses Cholesterin nicht aus der Galle stammen könne.

Wie wir schon im physiologischen Teil auseinandersetzten, sind diese aus den Bakterien stammenden Sterine geeignet, die Gesamtsterinbilanz zu verschleiern. Beumer und Heppner selbst sind geneigt, diesen Faktor sehr hoch zu

bewerten. Es muß einer zukünftigen Forschung vorbehalten bleiben, folgende Einzelfaktoren bei der Cholesterinbilanz auseinanderzuhalten:

1. unresorbiertes Nahrungscholesterin,
2. nicht rückresorbiertes Gallencholesterin,
3. Bakteriensterine.

Welche von diesen Gruppen vorzugsweise der Dehydrierung in Koprosterin verfällt, muß gleichfalls erst geklärt werden. Solange wir in diesen Einzelfaktoren keinen klaren Einblick haben, wird auch die Aufstellung summarischer Cholesterinbilanzen unsere Vorstellungen über das intermediäre Schicksal des Cholesterins, resp. über die Ausscheidung des vom Körper neugebildeten nicht vertiefen können. Die im folgenden mitzuteilenden Daten sind also nur unter diesen Vorbehalten zu bewerten und sind durch weitere intensive Arbeit nach vielen Richtungen hin zu ergänzen.

Zunächst ist daran zu erinnern, daß nach Untersuchungen von Wacker und Beck (127), Beumer (122) und anderen auch bei gesunden Säuglingen unter völlig physiologischen Ernährungsverhältnissen regelmäßig negative Cholesterinbilanzen gefunden wurden. Das gilt, wie der Fall 8 auf nachstehender Tabelle zeigt, auch für stoffwechselgesunde Erwachsene.

Von Erkrankungen, bei denen die Aufstellung einer exakten Cholesterinbilanz versucht wurde, sind mir nur die Nephrose, die perniziöse Anämie und ein Fall von Choledochusverschluß bekannt geworden. Diese Untersuchungen von Beumer und Böttner (125) waren so angeordnet, daß jeder der Versuchsperioden eine Vorperiode von 8—10 Tagen zur Einstellung auf die entsprechende aus Milch, Butter, Eiern und Mehl bestehende Diät vorausgeschickt wurde. In der Hauptperiode wurde der Stuhl 2—3 Tage hindurch gesammelt und untersucht. Die Resultate der Untersuchungen finden sich in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 11.

Nr.	Diagnose	Tägliche Cholesterin-			
		Zufuhr	Ausfuhr	Bilanz	
1	Amyloidnephrose K.	0,042	0,053	— 0,011	am Schluß d. fettarmen Periode
		1,063	0,447	+ 0,616	„ „ „ fettreichen „
2	Amyloidnephrose S.	0,050	0,169	— 0,119	„ „ „ fettarmen „
		1,406	0,135	+ 0,271	„ „ „ fettreichen „
3	Gemeine Nephrose B.	0,039	0,027	+ 0,012	„ „ „ fettarmen „
		0,890	0,744	+ 0,146	„ „ „ fettreichen „
4	Choledochusverschluß	0,208	0,243	— 0,035	
5	Perniziöse Anämie L.	0,266	0,291	— 0,025	
6	Perniziöse Anämie D.	0,362	0,483	— 0,119	
7	Perniziöse Anämie L.	0,207	0,404	— 0,207	
8	Hysterie	0,208	0,289	— 0,081	

Wie oben auseinandergesetzt wurde, findet sich bei Nephrosen ein gesteigerter Cholesterinumsatz; vielleicht kann man aus den beigegebenen Werten besonders in der cholesterinreichen Periode eine Neigung zu Cholesterinretention ablesen. In den cholesterinarmen Perioden zeigen die Amyloidnephrosen wie der gesunde Mensch eine negative Bilanz.

Die kryptogenetische perniziöse Anämie ist durch einen chronischen Mehrzerfall lipoidreicher Blutkörperchen ausgezeichnet. Wir finden mit großer

Regelmäßigkeit im Blute der Kranken mit perniziöser Anämie einen erhöhten Bilirubinspiegel (Bürger)[1]. Es stand zu erwarten, daß diesem Mehrzerfall von Blutkörperchen eine verstärkte negative Cholesterinbilanz entsprechen würde. Dies zeigt sich aber in der beigegebenen Aufstellung nur im Falle 7. Es ist wahrscheinlich, daß das von den zerfallenen Blutkörperchen freigegebene Cholesterin im allgemeinen dem Wiederaufbau neuer Blutkörperchen nutzbar gemacht wird und daher in den Ausscheidungen nicht erscheint.

Wie sich bei anderen Krankheiten, die mit verstärktem Zellzerfall einhergehen, die Cholesterinbilanzen gestalten werden, wird sich erst bei intimerer Kenntnis der intermediären Vorgänge des Cholesterinhaushaltes entscheiden lassen.

XII. Cholesteringehalt pathologisch veränderter Organe.

Eine Reihe analytischer Untersuchungen beschäftigen sich mit Cholesterinbestimmungen in krankhaft veränderten Organen und Geweben. Wie schon mehrfach auseinandergesetzt, ist der wechselnde Gehalt an Cholesterin in Organen und Geweben nicht ohne weiteres für die betreffende Krankheit charakteristisch. Prinzipiell sind verschiedene Erscheinungsformen der Cholesterinvermehrung in den Organen zu unterscheiden: Zunächst ist der Organverfettung zu gedenken, welche bei vielen mit kachektischen Symptomen verknüpften Krankheitsbildern auftreten. Das sichtbare Auftreten von Fett in den Zellen der Organe kann durch Aufnahme von Fett in dieselben zustande kommen oder das Fett entsteht in der Zelle oder es wird schließlich nur sichtbar, ohne daß der Gesamtfettgehalt der Zelle sich vermehrt (Fettphanerose). Es ist streng zu unterscheiden zwischen fettiger Infiltration, die ohne Kernschädigung abläuft und nicht zum Zelltode führt, und der fettigen Degeneration, die einen nekrobiotischen Prozeß darstellt, dessen Endstadium die Auflösung der Zelle bedeutet. In allen diesen Fällen von sichtbarem Auftreten von Fett in den Zellen ist das Cholesterin als regelmäßige Begleitsubstanz der Neutralfette mitbetroffen. Die Fettleber bei der Phosphorvergiftung z. B. und die mit ihr verknüpfte Cholesterinanreicherung des Organs ist nicht die Folge einer lokalen Fett- resp. Cholesterinbildung, sondern die einer Fett- resp. Lipoideinwanderung in die Leber. Der Gesamtfettgehalt phosphorvergifteter Tiere bleibt gleich, nur die Verteilung der Gesamtlipoide wird geändert. Ebensowenig ist die fettige Degeneration, die man z. B. bei Autolyseversuchen beobachtet, mit einer Neubildung von Fetten resp. Cholesterin verbunden. Auch hier handelt es sich lediglich um ein Sichtbarwerden des Fettes, um eine sogenannte Fettphanerose.

Spezielle Untersuchungen sind dem Cholesterin und seinen Begleitsubstanzen im menschlichen Depotfett von L. Wacker (132) gewidmet worden. Er findet die Menge der sogenannten unverseifbaren Substanzen und damit auch des Cholesterins bei Carcinomträgern, bei Kranken mit chronisch verlaufenden Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose, chronischer Sepsis, ferner bei Stoffwechselkrankheiten, z. B. Diabetes, sowie im gelben Fette alter Personen vermehrt. Diese Vermehrung der hochmolekularen Alkoholsubstanzen zeigt sich zuerst und am reichlichsten im Mesenterialfett, erst später auch im Unterhautfett. Diese Anreicherung des menschlichen Depotfetts mit Cholesterin bei den genannten Krankheiten ist nicht lediglich auf Zellzerfall zurückzuführen. Zum Teil wird sie eine

[1] Bürger: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 1927.

Konzentrierungserscheinung darstellen, insofern als konsumierende Erkrankungen die Fettbestände des Organismus zusammenschmelzen lassen unter weitgehender Schonung des Cholesterins. Eine Neubildung von Cholesterin, welche über das normale Maß hinausgeht, ist für diese Fälle bisher nicht erwiesen, und damit ist auch wenig wahrscheinlich, daß der Organismus durch die Konzentrierung dieser Substanz im Depotfett gewissermaßen eine aktive Leistung im Sinne einer Entgiftungsfunktion durch die Cholesterinanreicherung gerade an diesen Orten vollzieht.

Tabelle 12. Cholesteringehalt des menschlichen Depotfetts nach L. Wacker[1].

Bei	Mittlerer Prozentgehalt des menschlichen Mesenterial- und Unterhautfettes an		Mittlerer Prozentgehalt des menschlichen Unterhautfettes an		Mittlerer Prozentgehalt des menschlichen Mesenterialfettes an	
	Unverseifbarem	Cholesterin	Unverseifbarem	Cholesterin	Unverseifbarem	Cholesterin
Nichtcarcinom	0,3301	0,1277	0,3090	0,1103	0,4054	0,1553
Carcinom	0,6212	0,2198	0,5489	0,1923	0,7410	0,2746
Tuberkulose	0,5532	0,2025	0,4713	0,1591	0,6434	0,2403

Cholesterinuntersuchungen an krankhaft veränderten Nieren.

Cholesterinbestimmungen an krankhaft veränderten Organen sind in methodisch zulänglicher Weise nur in relativ geringer Zahl durchgeführt worden. Die erste Untersuchung in dieser Beziehung ist von Windaus auf Veranlassung Aschoffs an zwei normalen Nieren und drei Amyloidnieren gemacht worden. Windaus bestimmte den Gehalt normaler Nieren an freiem Cholesterin zu 0,26% und 0,22%, an gebundenem zu 0,012% und 0,030%, berechnet für das Gewicht des feuchten Organs. Bei den Amyloidnieren fand sich in der einen mit morphologisch geringer Menge doppelbrechender Substanz 0,37% freies und 0,09% gebundenes Cholesterin, in den beiden anderen mit sehr reichlicher Menge doppelbrechender Substanz 0,32% bzw. 0,33% freies und 0,55% bzw. 0,65% gebundenes Cholesterin. Diese ersten Bestimmungen von Windaus (133) zeigen, daß die Nieren mit morphologisch sichtbarer Zunahme der Cholesterinester auch chemisch reich an solchen sind. Der Gehalt an freiem Cholesterin ist ungefähr derselbe in den gesunden und in den krankhaft veränderten Nieren. Die Vermehrung betrifft lediglich die Cholesterinester in den Amyloidnieren. Die Tatsache, daß der Gehalt an freiem Cholesterin in gesunden und kranken Nieren ungefähr der gleiche ist, spricht nicht dafür, daß das autochthone Cholesterin der Nieren für die Vermehrung der Cholesterinester verantwortlich ist, sondern daß es sich um einen Cholesterinimport von anderen Stellen des Körpers her handelt. Systematische Untersuchungen über den Gehalt der Nieren an Cholesterin wurden von Beumer (134) und von Fex (130) durchgeführt, und zwar gibt Beumer Analysen von einigen kindlichen Nieren, Fex solche von Nieren Erwachsener. 100 g Nieren, die von Kindern gewonnen wurden, die an verschiedenen Krankheiten gestorben sind, enthalten nach Beumer:

[1] Wacker, L.: Z. f. physiol. Chem. 80, 383 (1922).

Tabelle 13.

Nr.	Alter	Diagnose	Trockensubstanz	Gesamtfett	Freies Cholesterin	Cholesterin aus Estern	Gesamtcholesterin	Trockensubstanz enthält Cholesterin
			in Prozenten					
I	6 Fetalmonate	Frühgeburt	16,01	2,044	0,282	—	0,282	1,7
VIII	5 Jahre	Lungentuberkulose Fettleber	18,53	4,101	0,245	—	0,245	1,3
X	11 Monate	Anämie Jaksch-Hayen	15,06	3,170	0,197	0,002	0,199	1,3
XI	6 Jahre	Polyarthritis sekundäre Anämie	18,52	4,253	0,102	0,032	0,134	0,7

Beumer (134) findet auf 100 g feuchte Substanz pathologisch veränderter Nieren folgende Werte:

Tabelle 14.

Nr.	Alter	Diagnose	Trockensubstanz	Gesamtfett	Freies Cholesterin	Cholesterin aus Estern	Gesamt-Cholesterin	Bemerkungen
I	12 Jahre	Amyloidnephrose	17,4	3,531	0,258	0,230	0,488	im Serum: 0,314% Chol., 0,042% Rest-N
II	$2^1/_2$ Jahre	hämorrhagische Nephritis	15,4	2,495	0,153	0,118	0,271	im Serum: 0,135% Chol., 0,170 Rest-N
III	11 Mon.	hämorrhagische Nephritis	13,9	2,210	0,114	0,098	0,212	im Serum: 0,180% Chol., 0,058 Rest-N, Urin blutig, 7‰ Albumen. Tod im eklamptischen Anfall
IV	10 Mon.	trübe Nierenschwellung	15,5	1,863	0,089	0,157	0,246	Bronchopneumonie, schwere Anämie, Urin: Alb. ++ Wenig Formelemente. Febrile Albuminurie.

Sehr ausgedehnte methodische Untersuchungen an Nieren bei verschiedenen Erkrankungen hat Fex durchgeführt. Ich gebe seine Zahlen auf folgender Tabelle (S. 678 und 679) wieder.

Ein Vergleich der von Fex und Beumer gewonnenen Werte zeigt, daß der Totalgehalt der Trockensubstanz an Cholesterin bei Frühgeburt und Erwachsenen mit 1,7% gut übereinstimmt. Der Wert, welcher bei dem 6jährigen Kinde mit Polyarthritis und sekundärer Anämie mit 0,7% Cholesterin, bezogen auf die Trockensubstanz, von Beumer gefunden wurde, ist der niedrigste der mir zugänglichen Zahlen. Unter den Werten von Fex sind die höchsten die, die bei Nierenerkrankungen gefunden wurden, was mit den Beobachtungen von Windaus

Tabelle 15. Gehalt der Nieren an freiem

Fall Nr.	Art des Falles		Gehalt an Wasser %
1	A. B., 46 Jahre, m.: Normaler Fall	rechte Niere	79,1738
	A. B., 46 „ m.: „ „	linke „	79,096
2	H. A. 20 „ m.: „ „	rechte	79,6081
	H. A., 20 „ m.: „ „	linke „	79,3513
3	A. J., 29 „ m.: „ „	rechte „	79,2245
	A. J., 29 „ m.: „ „	linke „	79,6018
4	E. H., 30 „ w.: „ „	rechte „	80,7258
	E. H., 30 „ w.: „ „	linke „	80,7001
5	J. E., 67 „ m.: „ „	rechte „	81,9822
	J. E., 67 „ m.: „ „	linke „	81,9426
6	E. B., 59 „ m.: Diabetes	eine	77,4899
7	N. S., 42 „ m.: „	eine „	76,8992
8	A. F., 45 „ w.: Anaemia perniciosa	rechte „	82,0625
	A. F., 45 „ w.: „ „	linke „	81,8350
9	J. N., 34 „ w.: „ „	eine „	83,9351
10	A. M., 40 „ m.: Lebercirrhose	rechte „	80,1501
	A. M., 40 „ m.: „	linke „	80,3433
11	K.J.A., 51 „ m.: „	eine „	85,0818
12	A. B., 37 „ m.: Herzhypertrophie, Arteriosklerose / Nephritis chron.	eine „	84,2408
13	A. L., 34 „ w.: Herzhypertrophie / Nephritis subacuta	eine „	86,1316
14	E. E., 38 „ w.: Hypernephroma malign. / Nephrosis, Amyloiddegeneration	rechte „	80,4556
	E. E., 38 „ w.: „ „	linke „	80,9776
15	A. L., 39 „ w.: Nephritis chronica	rechte „	85,1913
	A. L., 39 „ w.: „ „	linke „	85,2006
16	E. S., 39 „ w.: Sepsis / Degeneratio parench. renum.	eine „	82,8764
17	K. V. 33 „ w.: Herzhypertrophie, Arteriosklerose / Glomerulonephritis	eine „	84,4575
18	J. J., 5 „ m.: Diphtherie / Glomerulonephritis acuta	eine „	82,6745
19	E. L., 32 „ m.: Herzhypertrophie / Nephritis chronica	eine „	83,7954
20	S. F., 20 „ m.: Sublimatvergiftung	eine „	80,8618
21	J. B., 43 „ m.: Herzhypertrophie / Glomerulonephritis subacuta	eine „	85,4194
22	A. L., 32 „ m.: Tuberculosis pulmonum / Nephrosis, Amyloiddegeneration	eine „	83,6110

und von Lapworth gut übereinstimmt. Im allgemeinen schwanken die Werte für das freie Cholesterin sehr wenig. Die für die verschiedenen Krankheiten angegebenen Daten liegen bezüglich des freien Cholesterins nicht weiter auseinander als bei den Nieren gesunder Individuen auch. Auch die für das gebundene Cholesterin von Fex bei Diabetes, perniziöser Anämie, Lebercirrhose oder Sepsis gefundenen Werte variieren wenig und liegen überall relativ niedrig. Auf die Bedeutung der hohen Werte für Cholesterinester bei Nephrosen wurde schon oben hingewiesen.

[1] Fex: Biochem. Z. 104.

und gebundenen Cholesterin. (Nach Fex [1].)

Freies Cholesterin		Gebundenes Cholesterin		Totalgehalt	
der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %	der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %	der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %
0,340	1,633	0,031	0,152	0,371	1,785
0,342	1,639	0,031	0,149	0,373	1,788
0,283	1,389	0,022	0,107	0,305	1,496
0,290	1,450	0,020	0,100	0,310	1,550
0,327	1,573	0,016	0,079	0,343	1,652
0,302	1,483	0,018	0,089	1,320	1,572
0,266	1,383	0,027	0,142	0,293	1,525
0,268	1,390	0,021	0,110	0,289	1,500
0,338	1,877	0,011	0,061	0,349	1,938
0,345	1,911	0,017	0,097	0,362	2,008
0,342	1,519	0,028	0,124	0,370	1,643
0,303	1,315	0,019	0,083	0,322	1,398
0,257	1,438	0,025	0,141	0,282	1,579
0,272	1,501	0,033	0,183	0,305	1,684
0,266	1,655	0,019	0,122	0,205	1,777
0,311	1,567	0,029	0,149	0,340	1,716
0,312	1,585	0,029	0,146	0,341	1,731
0,245	1,640	0,033	0,221	0,278	1,861
0,238	1,508	0,103	0,655	0,341	2,163
0,243	1,754	0,102	0,737	0,345	2,491
0,356	1,822	0,188	0,968	0,544	2,790
0,349	1,837	0,187	0,984	0,536	2,821
0,205	1,389	0,068	0,460	0,273	1,849
0,203	1,372	0,064	0,439	0,267	1,811
0,321	1,873	0,018	0,104	0,339	1,977
0,297	1,916	0,294	1,894	0,591	3,810
0,296	1,708	0,037	0,215	0,333	1,923
0,273	1,684	0,168	1,039	0,441	2,723
0,382	1,994	0,048	0,254	0,430	2,248
0,293	2,011	0,202	1,387	0,495	3,398
0,345	2,108	0,419	2,557	0 764	4,665

Der Cholesteringehalt der Nebennieren bei krankhaften Zuständen.

Dem Gehalt der Nebennieren an Cholesterin ist stets besondere Aufmerksamkeit entgegengebracht worden. Die Ursache ist wohl darauf zurückzuführen, daß Chauffard (135 und 136) und seine Schüler den Nebennieren eine wichtige Rolle im Cholesterinhaushalt zuerkennen, weil hier nicht nur Cholesterin und seine Ester abgelagert, sondern auch neugebildet werden, um dann an das Blut abgegeben zu werden. Diese Auffassung ist von Aschoff, Landau[1] und

[1] Landau: Die Nebennierenrinde. Jena 1915.

anderen abgelehnt worden. Aschoff[1] faßt die Nebennierenrinde als ein Depotorgan für das ihm auf dem Blutwege zuströmende Cholesterin auf. Quantitative Bestimmungen an menschlichen Nebennieren wurden von Chauffard, Laroche und Grigaut (136) ausgeführt. Sie finden bei akuten Infektionskrankheiten im Mittel 0,96%, bei chronischen Nephritiden zwischen 3,44 und 7,97%, im Mittel 5,28%, bei Hypertonie und Nephrosklerose Werte zwischen 4,03 und 7,74%, im Mittel 5,96%. Chauffard und seine Mitarbeiter meinen, daß zwischen dem hohen Blutdruck und dem hohen Cholesteringehalt der Nebennieren ursächliche Beziehungen bestehen. Wacker und Hueck (138) haben gleichfalls quantitative Bestimmungen des Cholesteringehaltes menschlicher Nebennieren durchgeführt. Sie kommen zu dem Resultat, daß das freie Cholesterin ein wesentlicher und stabiler Bestandteil der Nebennierenrinde ist, während die Cholesterinester mehr labile Elemente sind.

Eine Vermehrung der Cholesterinester in den Nebennieren wurde von ihnen bei Arteriosklerose, chronischen Nierenleiden, Diabetes und in der Schwangerschaft gefunden. In Übereinstimmung mit den französischen Autoren wird bei chronisch-infektiösen und septischen Prozessen eine Verarmung der Nebennierenrinde an Cholesterinestern festgestellt. Ähnliche Resultate haben auch Landau und McMee (137). Bei einer Reihe von Kinderkrankheiten sind von Beumer Analysen der Nebennieren auf Cholesterin gemacht worden, die in folgender Tabelle zusammengestellt sind. Die Werte zeigen bezüglich des freien Cholesterins ziemlich gute Übereinstimmung, bezüglich der Cholesterinester größere Schwankungen.

Tabelle 16. Cholesteringehalt der Nebennieren nach Beumer.

Nr.	Alter	Diagnose	Gewicht	Gesamtfett	Freies Cholesterin	Cholesterin aus Estern	Gesamt-Cholesterin	Gesamt-Cholesterin % der feuchten Subst.
II	1 Tag	Ausgetragene Zangengeburt	5,75	0,277	0,015	0,015	0,030	0,52
III	Totgeburt 9 Monate	Lues congenita	5,75	0,263	0,011	0,010	0,021	0,36
IV	5 „	Atrophie	2,90	0,147	0,014	0,002	0,016	0,55
V	3 „	Dermatitis exfoliativa	4,88	0,235	0,008	0,009	0,017	0,35
VI	3 Wochen	Nabelsepsis, Ikterus	5,13	0,270	0,024	0,013	0,037	0,72
VII	$5^1/_2$ Jahre	Lungentuberkulose, Meningitis	3,70	0,455	0,014	0,023	0,037	1,00
VIII	5 „	Lungentuberkulose, Fettleber	3,05	0,236	0,016	0,010	0,026	0,85
IX	3 Monate	Lungentuberkulose Fettleber	2,52	0,176	0,016	0,001	0,017	0,67
X	11 „	Anaemia splenica	3,44	0,343	0,007	0,015	0,022	0,64
XI	6 Jahre	Polyarthritis acuta, sekundäre Anämie	7,09	1,037	0,013	0,065	0,078	1,10
XII	10 Monate	Tetanie, Rachitis	2,32	0,230	0,017	0,019	0,036	1,55

Beumer (134) findet bei hypocholesterinämischen Zuständen als Begleiterscheinungen akuter und chronischer Erkrankungen eine entsprechende Senkung der Cholesterinbestände in den Nebennieren. Es finden sich aber von dieser Regel auch Ausnahmen. In Fällen von Lungentuberkulose und schwerster

[1] Aschoff: Beitr. path. Anat. 47 (1910).

Kachexie und Abmagerung findet man gelegentlich Cholesterinwerte der Nebenniere, die als völlig normal bezeichnet werden können (Fall VII und VIII der Beumerschen Tabelle). Zum Vergleich gebe ich die von Fex bei Erwachsenen gefundenen Werte in den Nebennieren hier wieder. Die höchsten von ihnen gefundenen Werte werden bei Nierenaffektionen gesehen. In Übereinstimmung mit anderen Autoren zeigen sich die größten Schwankungen im Cholesteringehalt der Trockensubstanz bei den Werten für das gebundene Cholesterin. Fex stellt es in Frage, ob die von ihnen gefundenen hohen Werte für gebundenes Cholesterin bei Nierenkrankheiten wirklich die physiologische Variationsbreite überschreiten; ich schließe mich der Meinung Beumers an, daß eine Entscheidung über diese Frage erst dann möglich ist, wenn die absoluten Gewichte der Nebennieren, die großen Schwankungen unterliegen können, mitaufgeführt werden. In einem Fall von Diabetes (Nr. 7 der Tabelle) und in einem Fall von Sublimatvergiftung (Fall 20 der Tabelle) sind auffallend niedrige Werte von Fex zu sehen (s. Tab. S. 682 und 683).

Der Cholesteringehalt der Leber bei Krankheiten.

Der Gehalt der Leber an Cholesterin ist gleichfalls relativ konstant. Auch hier gebe ich, um dem Leser ein eigenes Urteil zu ermöglichen, die Zahlen von

Tabelle 17. Gehalt der feuchten Lebersubstanz. (Nach Beumer[1].)

Nr.	Alter	Diagnose	Trockensubstanz	Gesamtfett	Freies Cholesterin	Cholesterin aus Estern	Gesamtcholesterin	Gesamtcholesterin der Trockensubstanz	Cholesterin des Gesamtfettes
			in Prozenten						
I	6 Fetalmonate	Frühgeburt	21,9	2,578	0,227	0,053	0,280	1,28	10,8
II	1 Tag	Zangengeburt	21,5	3,569	0,247	0,043	0,290	1,34	8,1
III	Totgeburt 9 Monate	Lues congenita, Feuersteinleber	21,5	2,924	0,270	0,098	0,359	1,67	12,2
IV	5 Monate	Atrophie	23,9	3,220	0,259	0,001	0,260	1,06	8,0
V	3 Wochen	Dermatitis exfoliativa	23,4	3,081	0,244	0,044	0,288	1,23	9,3
VI	3 Wochen	Nabelsepsis, Ikterus	23,3	4,637	0,304	0,035	0,339	1,45	7,3
VII	$5^1/_2$ Jahre	Lungentuberkulose, Meningitis	22,9	4,443	0,269	0,072	0,341	1,48	7,6
VIII	5 Jahre	Lungentuberkulose, Meningitis, Fettleber	51,0	32,601	0,587	0,053	0,640	1,25	1,9
IX	3 Monate	Lungentuberkulose, Fettleber	35,5	18,224	0,288	0,067	0,355	1,0	1,9
X	11 Monate	Anämie Jaksch-Hayen	18,1	2,850	0,172	0,008	0,180	0,99	6,1
XI	6 Jahre	Polyanthritis, sekundäre Anämie, Fettleber	25,9	8,910	0,193	0,067	0,260	1,03	2,9

Beumer, welche an Kindern gewonnen sind, zum Vergleich mit den Zahlen von Fex, die an Erwachsenen bestimmt wurden. Die Zahlen Beumers (Tab. 17)

[1] Beumer: Mschr. Kinderheilk. **19**.

Tabelle 18. Gehalt der Nebennieren an freiem

Fall Nr.	Art des Falles					Gehalt an Wasser %
2	H. A., 20 Jahre,	m.:	Normaler Fall	rechte	Nebenniere	66,6400
	H. A., 20 „	m.:	„ „	linke	„	66,6085
3	A. J., 29 „	m.:	„ „	rechte	„	75,7674
	A. J., 29 „	m.:	„ „	linke	„	75,7830
4	E. H., 30 „	w.:	„ „	eine	„	69,4828
5	J. E.: 67 „	m.:	„ „	rechte	„	72,7739
	J. E., 67 „	m.:	„ „	linke	„	72,7538
7	N. S., 42 „	m.:	Diabetes	eine	„	71,2756
9	J. N., 34 „	w.:	Anaemia perniciosa			
10	A. M., 40 „	m.:	Lebercirrhose	eine	„	75,2705
11	K.J.A.,51 „	m.:	„	eine	„	77,5171
12	A. B., 37 „	m.:	Herzhypertrophie, Arteriosklerose Nephritis chronica	eine	„	72,9094
14	E. E., 38 „	w.:	Hypernephroma malignum Nephrosis, Amyloiddegen.	eine	„	68,0865
15	A. L., 39 „	w.:	Nephritis chronica	rechte	„	72,2493
	A. L., 39 „	w.:	„ „	linke	„	72,2552
17	K. V., 33 „	w.:	Herzhypertrophie, Arteriosklerose Glomerulonephritis	eine	„	78,6352
18	J. J., 5 „	m.:	Diphtheria Glomerulonephritis acuta	eine	„	74,3492
19	E. L., 32 „	m.:	Herzhypertrophie Nephritis chronica	eine	„	78,5399
20	S. F., 20 „	m.:	Sublimatvergiftung	eine	„	77,8787
21	J. B., 43 „	m.:	Herzhypertrophie Glomerulonephritis subacut.	eine	„	73,5682
22	A. L., 32 „	m.:	Tuberculosis pulmonalis Nephrosis, Amyloiddegen.	eine	„	80,5490

lehren, daß bei den verschiedenen Krankheitszuständen, wenigstens bezogen auf die Trockensubstanz, das Cholesterin eine große Konstanz aufweist.

Die Cholesterinzahlen von Fex (Tab. 19), bezogen auf die Trockensubstanz, liegen im allgemeinen etwas höher als die Beumerschen Werte. Ob hier Altersveränderungen des Gewebes im Spiele sind, kann bei der Kleinheit des an Gesunden gewonnenen Materials nicht entschieden werden. Fex selber ist nicht geneigt, den geringen Variationen im Cholesteringehalt der Leber bei den verschiedenen Krankheiten eine Bedeutung zuzumessen. Auch in solchen Fällen, in denen er morphologisch recht beträchtliche Mengen Fett in den Leberzellen findet, kann eine augenfällige Zunahme des freien oder gebundenen Cholesterins nicht verzeichnet werden. Es wird besonders betont, daß ein Fall von Lebercirrhose (Nr. 10 der Fexschen Tabelle) den niedrigsten Wert an gebundenem Cholesterin in der ganzen Serie aufweist. Auch ein zweiter Fall von Lebercirrhose hat normale Werte. Diese Tatsache spricht gegen die Aschoffsche Lehre von

und gebundenen Cholesterin. (Nach Fex.)

Freies Cholesterin		Gebundenes Cholesterin		Totalgehalt	
der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %	der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %	der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %
0,889	2,665	5,775	17,313	6,664	19,978
0,874	2,617	5,794	17,353	6,665	19,970
0,678	2,797	1,917	9,913	2,595	10,710
0,686	2,836	1,919	7,926	2,605	10,762
0,428	1,402	4,575	14,990	5,003	16,393
0,817	3,000	4,030	14,803	4,847	17,803
0,807	2,962	4,011	14,725	4,818	17,687
0,687	2,393	0,848	2,954	1,535	5,347
0,434	1,756	1,353	5,471	1,787	7,227
0,481	2,141	1,753	7,800	2,234	9,941
0,993	3,668	3,960	14,618	4,953	18,285
1,268	3,955	5,806	18,193	7,074	22,148
0,616	2,222	5,618	20,246	6,234	22,468
0,609	2,196	5,602	20,192	6,211	22,388
0,619	2,897	2,500	11,704	3,119	14,601
0,667	2,600	1,681	6,544	2,348	9,154
0,578	2,697	2,158	10,056	2,736	12,753
0,254	1,150	0,104	0,469	0,358	1,619
0,481	1,821	2,246	8,498	2,727	10,319
0,412	2,120	1,033	5,313	1,445	7,433

der Anhäufung von Cholesterinester in den Kupferschen Sternzellen bei Lebercirrhose.

Vergleicht man die Zahlen, die auf die Trockensubstanz gezogen sind, für die einzelnen Organe untereinander, so sind die Schwankungen relativ gering und für die einzelnen Erkrankungen durchaus nicht gleichgerichtet. Selbst bei Verfettungen ist die Vermehrung des Cholesterins nicht deutlich, bei der Einwanderung von Fett in die Organe überwiegt offenbar das Neutralfett, und der prozentuale Cholesterinanteil an Gesamtfett fällt mit zunehmendem Fettreichtum des Organs. Die weitgehendsten Abweichungen bezüglich des Cholesterinestergehaltes der Organe werden von den Autoren übereinstimmend bei Nephrose gefunden. Im übrigen lassen die Organanalysen auf Cholesterin bei den verschiedenen Krankheitszuständen uns bisher keinen tieferen Einblick in den intermediären Cholesterinhaushalt und seine Pathologie gewinnen.

Tabelle 19. Gehalt der Leber an freiem

Fall Nr.	Art des Falles	Gehalt an Wasser %
1	A. B., 46 Jahre, m.: Normaler Fall	75,1182
2	H. A., 20 „ m.: „ „	77,1813
3	A. J., 29 „ m.: „ „	74,1098
4	E. H., 30 „ w.: „ „	73,4351
5	J. E., 67 „ m.: „ „	74,4295
6	E. B., 59 „ m.: Diabetes	72,7429
7	N. S., 42 „ m.: „	71,7094
8	A. F., 45 „ w.: Anaemia perniciosa	78,4558
9	J. N., 34 „ w.: „ „	71,5303
10	A. M., 40 „ m.: Lebercirrhose	76,6912
11	K.J.A.,51 „ m.: „	80,2217
13	A. L., 34 „ w.: Nephritis subacuta	77,2350
14	E. E., 38 „ w.: Hypernephroma, Nephrosis	70,0442
15	A. L., 39 „ w.: Nephritis chronica	76,7553
17	K. V., 33 „ w.: Glomerulonephritis	77,8975
18	J. J., 5 „ m.: Diphtheria, Glomerulonephritis acuta	76,5124
19	E. L., 32 „ m.: Nephritis chronica	77,9225
21	J. B., 43 „ m.: Glom. nephrit. subacuta	77,2424
22	A. L., 32 „ m.: Tuberculosis pulmonum, Nephrosis	80,2172

XIII. Die Schwankungen des Blutcholesterinspiegels in ihren Beziehungen zum Blutdruck.

Die Bedeutung der Schwankungen des Blutcholesterinspiegels im Cholesterinhaushalte für die Regelung des Blutdruckes ist in zwei bestimmten Richtungen untersucht worden. Man hat gefragt, ob eine künstliche oder durch krankhafte Störungen herbeigeführte Erhöhung des Blutcholesterinspiegels allein in der Lage sei, eine Hypertonie zu erzeugen, ohne daß zunächst schwerere Störungen des Gefäßapparates vorzuliegen brauchen. Zweitens hat man sich gefragt, ob die durch eine chronische Hypercholesterinämie erzeugten Gefäßwandveränderungen eine Hypertonie zur Folge haben. Die Untersuchungen gingen aus von der Feststellung von Ignatowski[1], Staradomski[2] und Ssokoloff[3], welche durch Verfütterung von Eidotter in Milch bei Kaninchen Aortenveränderungen erzeugten. Diese hatten ihren Sitz in der Intima. Die starke Verfettung derselben zeigte eine gewisse Ähnlichkeit mit den Befunden bei menschlicher Arteriosklerose. Man hat nun nach dem Nahrungsfaktor gesucht, welcher die Gefäßwandveränderungen hervorruft. Steinbiß[4] führte die erzeugten Gefäßveränderungen auf die Zufuhr von tierischem Eiweiß zurück und betonte das toxische Element. Von Anitschkow und Chalatow (139–142) wurde aber durch systematische Arbeiten

[1] Ignatowski: Virchows Arch. **198** (1909).
[2] Staradomski: Inaug.-Diss. St. Petersburg 1909.
[3] Ssokoloff: Virchows Arch. **245** (1923).
[4] Steinbiß: Virchows Arch. **212** (1913).

und gebundenen Cholesterin. (Nach Fex.)

Freies Cholesterin		Gebundenes Cholesterin		Totalgehalt	
der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %	der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %	der feuchten Substanz %	der Trocken-substanz %
0,177	0,709	0,078	0,315	0,255	1,024
0,259	1,133	0,065	0,287	0,324	1,420
0,305	1,181	0,072	0,281	0,377	1,462
0,208	0,784	0,046	0,173	0,254	0,957
0,336	1,313	0,060	0,237	0,396	1,550
0,256	0,940	0,064	0,234	0,320	1,174
0,212	0,750	0,029	0,103	0,241	0,853
0,351	1,629	0,046	0,213	0,397	1,842
0,369	1,390	0,054	0,190	0,423	1,580
0,254	1,093	0,023	0,099	0,277	1,192
0,244	1,237	0,064	0,326	0,308	1,563
0,278	1,223	0,057	0,251	0,335	1,474
0,318	1,064	0,076	0,254	0,394	1,318
0,234	1,007	0,039	0,169	0,273	1,176
0,345	1,561	0,085	0,386	0,430	1,947
0,232	0,989	0,043	0,181	0,275	1,170
0,239	1,085	0,051	0,235	0,290	1,320
0,261	1,148	0,025	0,111	0,286	1,259
0,278	1,408	0,029	0,149	0,307	1,557

festgestellt, daß der entscheidende Faktor das Cholesterin ist, welches im Tierversuch die der menschlichen Arteriosklerose entsprechenden Gefäßveränderungen bewirkt. Schon 1914 unterschied Anitschkow (139) zwei streng bestimmte experimentell erzeugbare Typen von Veränderungen der Kaninchenaorta: Veränderungen vom Adrenalintypus und Veränderungen vom Cholesterintypus. Die Frage, auf welche Weise das Cholesterin einwirkt, ist von Schmidtmann (147) am Lubarschschen Institut eingehend studiert worden. Die das Cholesterin betreffenden experimentellen Untersuchungen wurden nach den Angaben Anitschkows durchgeführt: die Tiere erhielten in Öl gelöstes Cholesterin. Im Laufe der Fütterung kommt es nach den Angaben Schmidtmanns zu einer Erhöhung des ursprünglichen Blutdrucks um etwa 50%. Der Blutdruck hält sich lange auf dieser so erreichten Höhe. Schmidtmann glaubt durch diese Versuche festgestellt zu haben, „daß bei der experimentellen Erzeugung der Arteriosklerose beim Kaninchen neben der Cholesterinämie des Blutes stets eine Blutdrucksteigerung vorhanden ist; ob eine chronische Blutdrucksteigerung allein, ohne Cholesterinämie arteriosklerotische Veränderungen hervorrufen kann, läßt sich einstweilen nicht sagen, da ein Mittel, chronische Blutdruckerhöhung zu erzeugen, mir sonst nicht bekannt ist". Die Versuche wurden dahin gedeutet, daß eine Vermehrung des Cholesterins gemeinsam mit der chronischen Blutdrucksteigerung die Arterienveränderungen bedingt. Wenn gelegentlich bei der Cholesterinfütterung eine chronische Blutdrucksteigerung ausbleibt, so fehlen nach Schmidtmann auch die Arterienveränderungen. Diese in Kürze referierten und viel diskutierten Anschauungen

über die Beziehungen zwischen alimentärer Hypercholesterinämie, Hypertonie und Gefäßwandveränderungen sind von Thölldte (148) einer Kritik unterzogen worden. Auch wir selbst haben vor Abfassung dieses Referates eine größere Reihe lang ausgedehnter Fütterungsversuche an Kaninchen mit laufenden Blutdruckbestimmungen nach van Eweyk und Schmidtmann[1] durchgeführt. Aus den Untersuchungen Thölldtes, die sehr sorgfältig und über sehr lange Zeiten durchgeführt sind, gebe ich im Auszug ein Versuchsprotokoll nebenstehend wieder. Die beigegebene Tabelle zeigt einerseits die Blutcholesterinwerte und andererseits die Resultate des fast täglich vor und nach der Fütterung vorgenommenen Blutdruckmessungen.

Tabelle 20. Wirkung alimentärer Hypercholesterinämie auf den Blutdruck von Kaninchen nach Thölldte.

Kaninchen etwa 1 Jahr alt, weiblich.
Versuchsdauer: 290 Tage.
Gesamterhalt an reinem Cholesterin: 110 g.
Gesamterhalt an Leinöl: 2200 ccm.
Anfangsgewicht: 1700 g.
Endgewicht: 2236 g.

Datum	Versuchstage	Gewicht	Blutdruck (RR mm Hg) vor Schlundsondenfütterung	Blutdruck (RR mm Hg) nach Schlundsondenfütterung	Cholesterinwert im Blutserum in mg %	Bemerkungen
			Vorversuch:			
19. 2. 25	1	1800	82	76	0,089	
20. 2. 25	2	1780	72	70	0,088	
21. 2. 25	3	1780	70	70	0,088	
23. 2. 25	5	1700	68	70	0,088	
			Hauptversuch:			
24. 2. 25	1	1700	68	68	0,084	
1. 3. 25	6	1641	66	66	0,088	
8. 3. 25	13	1658	79	80	0,154	Eintritt der Hypercholesterinämie
12. 3. 25	17	1663	60	64	0,290	Serum trübe
18. 3. 25	23	1704	70	72	0,312	Serum stärker trübe
25. 3. 25	30	1750	70	72	0,408	Serum stärker trübe
			Vollkommene Versuchsunterbrechung bis 11. 4. 25.			
12. 4. 25	48	1768	68	66	0,412/0,410	Serum gleich stark trübe wie am 30. Vers.-T.
25. 4. 25	61	1800	70	74	0,476	Serum milchig
26. 5. 25	92	1837	74	76	0,720	Serum sahnig
18. 7. 25	145	1917	72	74	1,152	Höchstcholesterinwert
10. 8. 25	168	1917	74	72	0,814	Serum sahnig
17. 8. 25	175	1938	70	74	0,598	Serum milchig
22. 8. 25	180	1941	72	74	0,524	Serum stark trübe
28. 8. 25	186	1942	76	72	0,612	Serum weniger stark trübe
3. 9. 25	192	1942	72	72	0,536	Serum mittelstark trübe
24. 10. 25	243	2020	74	68	0,278	Serum schwach trübe
2. 12. 25	282	2227	72	76	0,198	Serum schwach trübe
10. 12. 25	290	2236	74	+	0,188	

Der Versuch wird 290 Tage lang durchgeführt. Im ganzen werden 110 g reines Cholesterin in 2200 ccm Leinöl verfüttert und dabei ein Cholesterinhöchstwert im

[1] Eweyk, van und Schmidtmann: Virchows Arch. **236**. 420.

Blutserum von 1,152 g% erreicht. Trotz gleichbleibender Fütterung mit Cholesterin sinkt der Cholesterinwert wieder ab, um 135 Tage nach Erreichen seines Höchstwertes sich einzustellen auf einen Wert, der etwas mehr als das Zweifache des Anfangswertes beträgt. Die im Verlaufe der Cholesterinfütterung einsetzende Trübung des Serums (Lipämie) ist in dem Protokoll beigefügt. Die Sektion des Tieres zeigt schwere arteriosklerotische Veränderungen der Aorta, wie sie auch Wacker und Hueck (149) beschrieben haben. Kurz vor Eintritt der Hypercholesterinämie erfährt der Blutdruck für einige Tage geringe Schwankungen bis zu höchstens 8%. Bei Eintritt der Hypercholesterinämie und deren Zunahme zeigt der Blutdruck seine normale Höhe. Er erfährt sogar eine Erniedrigung bis zu etwa 10%, um 10 Tage nach Eintritt der Hypercholesterinämie seine normale Höhe bis zum 64. Versuchstag beizubehalten. Die späteren Schwankungen des Blutdruckes liegen zwischen 8—9% des Ausgangswertes, das sind nach eigenen Erfahrungen Werte, die sich durchaus in der normalen Schwankungsbreite halten.

Ähnlich wie dieser hier etwas ausführlicher referierte Versuch sind die anderen Versuche Thölldtes verlaufen. Die Blutdruckuntersuchungen wurden stets zweimal am Tage gemacht, und trotz dieser sehr sorgfältigen und langdauernden Kontrollen sind dauernde Blutdruckerhöhungen trotz eingetretener hochgradiger Hypercholesterinämie ausgeblieben. Die typischen Gefäßwandveränderungen wurden aber jedesmal erzielt. Wir lesen aus den Untersuchungen Thölldtes und unseren eigenen ab, daß für die Entstehung der durch Cholesterinfütterung herbeigeführten Gefäßwandveränderungen am Kaninchen die Blutdruckerhöhung keine Conditio sine qua non darstellt, weiter aber ist daraus abzulesen, daß selbst exzessive Cholesterinvermehrungen des Blutes keine Blutdruckerhöhung zur Folge zu haben brauchen. Bemerkenswert ist vielleicht in diesem Zusammenhange, daß atherosklerotische Veränderungen nicht nur in den Arterien, sondern auch in den Venen von Thölldte gefunden wurden, trotzdem diese unter niedrigem Druck stehen. Neuerdings sind auch von Deicke (143) aus dem Pathologischen Institut in Leipzig Beobachtungen an Kaninchen mit künstlicher Cholesterinzufuhr gemacht und festgestellt worden, daß zwischen der Höhe des Cholesteringehaltes im Blute einerseits und dem Allgemeinbefinden, der Blutdruckhöhe der Tiere und der Intensität der Cholesteatose der inneren Organe andererseits ein strenger Parallelismus nicht zu konstatieren ist. Die hier mitgeteilten kritischen Untersuchungen stimmen mit meinen eigenen an sechs Kaninchen für lange Zeit durchgeführten Untersuchungen in ihren wesentlichen Resultaten gut überein. Ob die geringen Erhöhungen des Blutdrucks auf das verfütterte Cholesterin resp. Cholesterinester zu beziehen sind, erscheint mir zweifelhaft, zumal das nur mit Olivenöl gefütterte Tier gleichfalls eine leichte

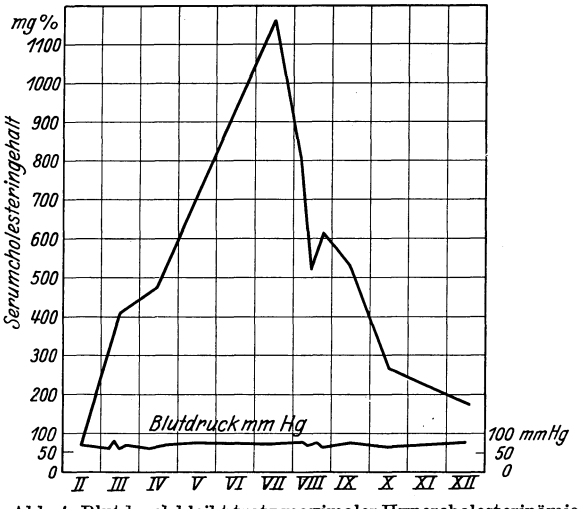


Abb. 4. Blutdruck bleibt trotz maximaler Hypercholesterinämie unverändert. (Nach Tölldte.)

Steigerung des Blutdrucks erkennen läßt. Im großen gesehen scheinen mir auch die eigenen mit Kramer durchgeführten Bestimmungen nicht dafür zu sprechen, daß zwischen alimentärer Hypercholesterinämie und Blutdruckerhöhung feste Beziehungen bestehen.

Sind somit die experimentellen Grundlagen für die Auffassung eines alimentär durch Cholesterin herbeizuführenden Hochdrucks weitgehend erschüttert, so scheinen uns die am Menschen gemachten Erfahrungen gleichfalls nicht für solche Beziehungen zu sprechen. Es muß betont werden, daß gerade diejenigen Erkrankungen des Menschen, welche mit einer starken Erhöhung des Blutcholesterinspiegels einhergehen, wie z. B. Nephrosen, Diabetes, Ikterus, eher einen niedrigen Blutdruck aufweisen; auch die Sektion deckt bei ihnen durchaus nicht immer atheromatöse Veränderungen auf.

Die oft behaupteten gesetzmäßigen Beziehungen zwischen der Atherosklerose des Menschen einerseits und Hypercholesterinämie andererseits bestehen nicht. Es sind in der Literatur eine große Reihe Einzelbeobachtungen über diese Frage mitgeteilt, die sich aber kritisch schwer verwenden lassen, da die Begleitumstände der Ernährung und sekundärer Erkrankungen meist nicht mitgeteilt werden. Mjassnikow (146) hat von klinischen Beobachtungen über Hypercholesterinämie und Arteriosklerose des Menschen berichtet (im ganzen 70 Fälle). Er findet die Hypercholesterinämie nur in den Fällen von Atherosklerose der Aorta und der Coronargefäße. Bei Atherosklerose der Nieren und der peripheren Gefäße und bei der essentiellen Hypertonie werden normale Cholesterinwerte von ihm gefunden. Auf Grund chemischer Untersuchungen der menschlichen Aorta, welche im physiologischen Teil dieser Arbeit niedergelegt sind, komme ich zu der Auffassung, daß die Cholesterinimprägnation der Aorta ein physiologischer mit dem Altern verknüpfter Vorgang ist. Er ist mit der von uns nachgewiesenen Cholesterinanreicherung des menschlichen Rippenknorpels und der Linse mit fortschreitendem Alter in Parallele zu setzen. Primäre degenerative Erkrankungen der Gefäßwand können die Einlagerungen von Cholesterin und seinen Estern in sehr erheblichem Umfang steigern. Wir glauben nicht, daß die unter physiologischen Bedingungen vorkommenden alimentären Cholesterinbelastungen des menschlichen Blutes, die in der Regel sehr schnell wieder ausgeglichen werden, atheromatöse Veränderungen an der Aorta herbeiführen können, welche den bei Kaninchen durch Cholesterinfütterung gesetzten Veränderungen irgendwie vergleichbar sind. Wir lehnen also die Theorie, daß die Atherosklerose des Menschen das Resultat einer chronischen Hypercholesterinämie sei, ab. Auch die Meinung von Lubarsch (145), daß das Cholesterin ein chemischer Reizstoff der vasomotorischen Zentren sei, scheint uns nach den klinischen Beobachtungen und den Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen nicht erwiesen.

Die Ansicht Lémoines (144) und die später von Westphal (150) gemachten Angaben, daß in einer hohen Prozentzahl von Hypertonie der Blutcholesteringehalt erhöht sei und das im Blute vermehrte Cholesterin die Ursache der Hypertonie darstelle, ist bei vorurteilsfreier Betrachtung des Tatsachenmaterials — soweit es analytisch gut fundiert ist — wenig überzeugend. Würde das Cholesterin tatsächlich bei der Blutdruckregulierung eine so wesentliche Rolle spielen, so müßte man durch eine alimentäre Steigerung des Blutcholesterins um 100%,

wie wir sie in zahlreichen Fällen durchgeführt haben, eine entsprechende Steigerung des Blutdrucks gefunden werden; das ist nie der Fall gewesen. Wir kommen zu dem Schluß, daß die Bedeutung des Cholesterins für die Genese des Hochdrucks beim Menschen überschätzt ist und die experimentellen Grundlagen dieser Auffassung so erschüttert sind, daß die Lehre von der ursächlichen Bedeutung der Hypercholesterinämie für die Entstehung der Atherosklerose und der Hypertonie des Menschen fallen muß.

XIV. Die Schutzwirkungen des Cholesterins in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infektionskrankheiten.

Gesetzmäßige Beziehungen zwischen Blutcholesteringehalt und fieberhaften Temperaturen bei Infektionskrankheiten sind schon vor vielen Jahren von

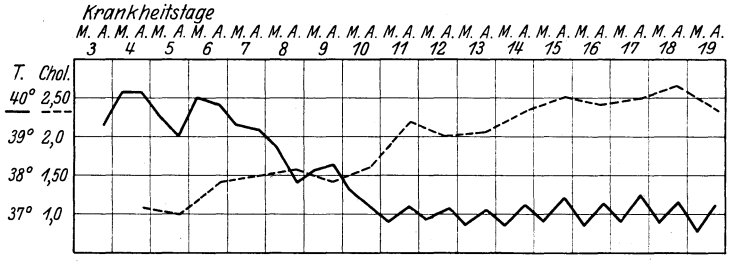


Abb. 5. Infektionshypocholesterinämie mit sekundärer Hypercholesterinämie bei Pneumonie.

Grigaut (154) und seinen Schülern behauptet worden. Das Wesentliche ihrer Meinungen ist Folgendes: bei leichten Infekten schwankt der Blutcholesterinspiegel nur wenig oder gar nicht. Bei schwereren Infektionen findet man im

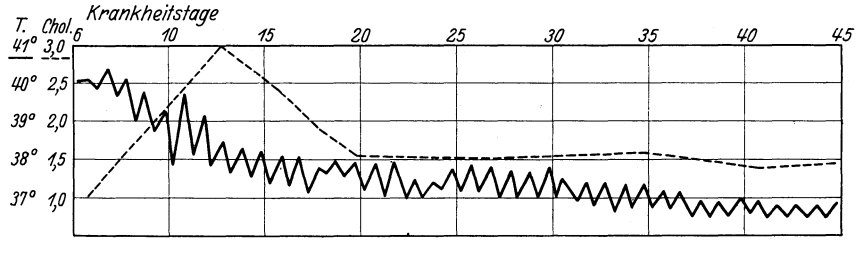


Abb. 6. Infektionshypocholesterinämie mit sekundärer Hypercholesterinämie bei Typhus abdominalis.

Stadium des Fiebers eine Verminderung des Blutcholesterins. Nach der Entfieberung steigt der Cholesteringehalt des Blutes an, um in der Periode der Rekonvaleszenz übernormale Werte zu erreichen. Diese Auffassung Grigauts mögen mit zwei seiner Arbeit entnommenen Kurven belegt werden. Die erste Kurve zeigt das Verhalten des Cholesterins bei Pneumonie, die zweite Kurve das gleiche beim Typhus abdominalis. Man erkennt deutlich die relativ niedrigen Werte im Stadium der Infektion und den Anstieg in der Zeit der Rekonvaleszenz. Die Werte der französischen Autoren sind alle mit colorimetrischen Methoden gewonnen

und liegen durchschnittlich höher als die gravimetrischen mit der Windausschen Methode gefundenen Daten. Eine ähnliche Verlaufsform der Werte im Fieber finden z. B. Henes[1] und G. Stern (156). Letzterer sieht beim Scharlach im Beginn die Hypocholesterinämie, seine Werte steigen dann bis an die untere Grenze des normalen Wertes an, um auf dieser Höhe in der folgenden 6 wöchentlichen Beobachtungszeit zu bleiben.

Die Franzosen gründen auf ihre Befunde weitgehende Theorien über die Bedeutung des Cholesterins für die Immunisierung und die Bildung der Antikörper. Es scheint uns verfrüht, solche Spekulationen anzustellen, bevor nicht erstens mit exakten gravimetrischen Methoden das gegensätzliche Verhalten der Cholesterin- und Temperaturkurve bei Infektionskrankheiten erwiesen ist und fernerhin untersucht ist, welche von beiden Cholesterinkomponenten an der Vermehrung des Blutcholesterins wesentlich beteiligt ist: das freie oder das veresterte Cholesterin.

Schutzwirkungen kommen offenbar nur dem freien Cholesterin zu. Leupold und Bogendörfer (155) teilen Versuche mit, die eine günstige Einwirkung des Cholesterins auf den Verlauf von Infektionen dartun. Mit Cholesterin gefütterte Meerschweinchen zeigen gegen die Vergiftung mit Diphtherietoxin gegenüber den Kontrolltieren erhöhte Resistenz. Das gleiche konnte bei Mäusen nach Pneumokokken-Infektionen festgestellt werden. Die Autoren nehmen eine chemische Giftbindung im Sinne der Saponinentgiftung an, eine Ansicht, die früher schon von Borberg (152) ausgesprochen wurde. Auch Beumer (151) sah nach Cholesterinfütterung einen relativen Schutz gegen die Diphtherietoxinvergiftung von Meerschweinchen. Beumer neigt mehr dazu, die erzielte Schutzwirkung im Sinne einer allgemein unspezifischen Umstimmung des Körpers durch die Cholesterinspeicherung in den Retikuloendothelien von Leber, Milz, Knochenmark zu deuten; mehr im Sinne der Entgiftungstheorie sprechen Untersuchungen, welche von Dold und Rhein (153) über den Einfluß von Cholesterin auf die Bildung und Wirkung des sog. Anaphylatoxins angestellt wurden. Werden Bakterien mit gelöstem freiem Cholesterin geschüttelt und hierauf mit frischem Meerschweinchenserum digeriert, so zeigt das Serum nach der Digestion im gewöhnlichen Anaphylatoxinversuch eine stark abgeschwächte oder gar keine Wirkung. Daß dem Cholesterin gewisse Schutzwirkungen gegen saponinartige Substanzen aus den Bakterienleibern zukommen, erscheint nach den Erfahrungen über Entgiftungsfunktion des Cholesterins gegenüber hämolytischen Substanzen durchaus plausibel. Die Auffassung der französischen Autoren, daß die Infektionshypocholesterinämie gewissermaßen auf einen Verbrauch von Cholesterin während der Infektion zurückzuführen sei, scheint uns nicht zwingend erwiesen. Immer wieder muß daran erinnert werden, daß im hoch fieberhaften Stadium schwerer Infektionskrankheiten die Appetenz so weit geschädigt ist, daß es schwer wird, dem Kranken Nahrung zuzuführen. Manche von den auf die Immunitätsvorgänge bezogenen Schwankungen des Cholesterinspiegels sind ungezwungener auf die im Fieber schwer geschädigte Nahrungsaufnahme zurückzuführen. Mit dieser Auffassung soll aber die Bedeutung des Cholesterinvorrats des Körpers für die Abwehr von Infektionen durchaus nicht geschmälert werden.

[1] Henes: Dtsch. Arch. klin. Med. **111**, 122.

Die Störung des Cholesterinhaushaltes in ihren Beziehungen zu Hauterkrankungen.

Die Haut des Menschen ist dauernd von einer feinen cholesterinhaltigen Fettschicht überzogen. Die vom Unterhautfettgewebe befreite Haut enthält in den verschiedenen Lebensaltern verschieden große Mengen Cholesterin, mit zunehmendem Alter sinkt der Cholesteringehalt der Haut langsam ab. Diese Tatsache ist wohl auf die mit dem zunehmenden Alter einsetzende Atrophie der Talgdrüsen zurückzuführen. Unter den verschiedenen Hautkrankheiten ist es vor allem das Krankheitsbild der Xanthomatosis, welches in engen Beziehungen zu Störungen des Cholesterinhaushaltes steht. Man unterscheidet bekanntlich das Xanthelasma als kleine lokalbegrenzte gelbe plattenförmige Verdickung der Haut der Augenlider. Seltene Xanthomerkrankungen sind die allgemein am Körper verbreiteten papulotuberösen Formen, welche große Hautflächen überziehen können. Bei einer 3. persistenten Form kommt es zu größeren Tumoren in der Subcutis und in den die Gelenke umgebenden fibrösen Apparaten. Auch in Leber, Herz und Dura können solche xanthomatösen Einlagerungen gefunden werden. Die xanthomatöse Entartung maligner Geschwülste gehört strenggenommen nicht hierher.

Pinkus und Pick (163—165) haben zuerst den histochemischen Beweis erbracht, daß bei allen diesen Formen von Xanthomatose der Gehalt an doppelt brechender Substanz, der chemisch als Cholesterin identifiziert wurde, charakteristisch ist. Die „Xanthomzellen" mit ihrer wabenförmigen, schaumigen Struktur sollen Kunstprodukte darstellen, indem nämlich die Vorbehandlung mit Alkohol fettähnliche Substanzen herausgezogen hatte und dadurch ein wabenförmiger Zellrest zurückgeblieben war. Das Wesentliche für das Verständnis der Fälle mit generalisierter Xanthomatose ist die Tatsache, daß sie überwiegend sekundär bei solchen Krankheiten auftritt, bei denen der Gehalt des Blutes an Cholesterin vermehrt ist. Tatsächlich ist das in der überwiegenden Zahl der beschriebenen Xanthome auch der Fall. Sie werden in der Regel bei schwerem Ikterus oder diabetischer Lipämie gefunden. Es würde sich also danach um eine sekundäre Cholesterinimprägnation dazu disponierter Gewebe handeln (Bindegewebe), welche sich je nach dem Befinden des Kranken und nach der Höhe des Cholesterinspiegels mehr oder weniger deutlich zeigen kann. Tatsächlich ist ein Verschwinden und Neuauftreten von xanthomartigen Tumoren auch beobachtet worden.

Es fragt sich nun, ob es Fälle von allgemeiner Xanthombildung gibt, die nicht mit einer Krankheit vergesellschaftet sind, welche primär zu einer Hypercholesterinämie führen (Ikterus, Diabetes, Gravidität, Nephrose). Solche Fälle wären dann als essentielle Hypercholesterinämie mit Xanthombildung zu bezeichnen.

Einen solchen Fall haben Arning und Lippmann (157) beschrieben. Das Wesentliche aus dem Befunde gebe ich hier wieder. Gleichzeitig mit den Ergebnissen der chemischen Blutuntersuchung.

Befund am 21. 3. 1918: Körpergröße 1,80 m, Gewicht 70,6 kg. Muskulatur mittel, sehr geringes Fettpolster, recht blaß, elendes Aussehen, Schleimhäute gut rot, Skleren reinweiß. Starker Greisenbogen der Hornhaut, Gesicht und Augenlider frei. Keine Spur von Ikterus. Starker Schweiß an Händen und Füßen. Am linken Ohr an der inneren Helixkante ein reiskorngroßes, gelbweißes, mit Haut und Knorpel fest verwachsenes

Knötchen. Derbe, knotige, nicht gefärbte Verdickungen der Sehnenscheiden bis Bohnengröße im Bereich der Metacarpophalangealgelenke sämtlicher Finger mit Ausnahme der Daumen und des linken Fußes im Bereich der Strecksehnen der großen Zehe; besonders große, über daumendicke im Bereich der Achillessehnen. In der linken Planta pedis weichere taubeneigroße Knoten. An den Fingergelenken kleinere, bohnengroße, von der Gelenkkapsel ausgehende Knoten. Am rechten Ellenbogengelenk ist die Haut in fünfmarkstückgroßer Ausdehnung gelbrot, verdickt, aber abhebbar, darunter ein haselnußgroßer, mit der Bursa zusammenhängender Knoten. Über dem rechten Kniegelenk ein runder, auch gelber, mäßig derber Hautknoten, darunter ein walnußgroßer, der Patella aufsitzender derber Knoten. Knochenharte Verdickungen an den oberen Abschnitten der Tibia, die in ihrer Festigkeit und Unverschiebbarkeit als Knochengeschwülste imponieren. Röntgenaufnahme ergab aber nirgends die leisesten Knochenveränderungen, auch nicht an den Händen und Knien, die Geschwülste liegen nur in den Sehnen, im Periost, in den Gelenkkapseln und im Bindegewebe. Die mikroskopische Untersuchung eines exstirpierten Knotens ergab das bekannte histologische Bild des Xanthoms und bei Untersuchung von Gefrierschnitten mittels polarisierten Lichtes die Anwesenheit doppelbrechender Tropfen und Nadeln in infiltrierten Bindegewebszellen. Am Halse vereinzelte kleine Drüsen, ebenso in beiden Schlüsselbeingruben. Nervensystem völlig ohne Befund. Augen mit Ausnahme des Arcus senilis ohne Befund, insbesondere Augenhintergrund ohne Befund. Zunge und Mundschleimhaut ohne Befund. Kein Kropf. Gut ausdehnungsfähiger Brustkorb, verschiebliche Lungengrenzen, übriger Lungenbefund ohne Besonderheiten. Herz: Spitzenstoß im 5. Z.-R.-R. in der B.-W.-L. sicht- und fühlbar.

Tabelle 21.

Chemische Untersuchung	22. III.	4. IV.
δ	0,57°	0,57°
NaCl	0,56%	—
Rest-N in 100 ccm Serum	30,8 mg	28 mg
Eiweißgehalt des Serums nach Kjeldahl	8,53%	—
Gesamtätherextrakt des Serums	1,49%	—
Lecithingehalt des Serums nach Phosphorgehalt berechnet (normal nach Bornstein 1,8—2,4‰, nach Feigl 2—2,2‰)	4,2‰	—
Cholesteringehalt des Serums nach Authenrieth	0,76%	0,759%
Indican (Haas)	+	—
Blutzucker (Mikro-Bang) nüchtern	0,08%	—
Brechungsindex (Pulfrich)	69 Skalenteile = 1,35278	65,5 = 1,35223

Die Autoren legen besonderen Wert darauf, daß in ihrem Fall keine der bekannten Ursachen für Hypercholesterinämie gefunden wurde. Sie stellen fest, daß nach Zufuhr von Cholesterin in ihrem Fall die Erhöhung des Cholesterinspiegels lange Zeit fortbesteht, so daß die Ursache der Hypercholesterinämie in einer gestörten Ausscheidungsfähigkeit für Cholesterin bei diesem Fall von allgemeiner Xanthombildung gesucht wird. Grütz (160) beschreibt einen eigenartigen Fall von symmetrischer scharf umschriebener melanotischer Verfärbung der Ohrläppchen und ihrer näheren Umgebung. Die histochemische Untersuchung zeigt massenhaftes Eisenpigment und Cholesterin. Ein spezifisches Speicherungsvermögen von Zellen lediglich für Cholesterin, die sog. „Cholesterophilie", wird abgelehnt.

Einen eigentümlichen Fall von allgemeiner Hautxanthomatose habe ich mit Grütz gemeinsam beobachtet. Die ganze Haut zeigte, besonders unter dem Druck des Glasspatels, feine hirsekorn- bis reiskorngroße gelbe Knötchen bei einem sonst gesunden, wohlgenährten Manne. Auf genaueres Befragen wird zugegeben, daß der Harn früher einmal bei einer ärztlichen Untersuchung geringe Mengen Zucker enthalten habe. Zur Zeit der Untersuchung durch uns ist der Harn frei von Zucker und Acetonkörpern. Das Serum dieses Falles zeigte bei zweimaliger Untersuchung eine schwere Lipämie. Die Analyse des Blutes auf Gesamtextrakt und Cholesterin ergab folgendes Resultat.

Tabelle 22.

Das untersuchte Serum war bei beiden Untersuchungen von rahmartigem Aussehen:

	I.	II.
Gesamtextrakt	27,05‰	36,60‰
Gesamtcholesterin	2,84 „	2,62 „
Cholesterin frei	1,75 „	1,54 „
aus Estern	1,09 „	1,08 „
verestert % des Ges.-Chol.	38 „	41 „

Hier handelt es sich also um eine allgemeine Xanthomatose mit gleichzeitiger Lipämie und Hypercholesterinämie bei einem Menschen, der früher sicher an einer diabetischen Stoffwechselstörung gelitten hat, die gegenwärtig keine manifesten Symptome macht. Hätte die Anamnese diese primäre Stoffwechselstörung nicht aufgedeckt, so würde man auch diesen Fall als essentielle Xanthomatose mit Hypercholesterinämie beschreiben. Einen ähnlichen Fall von „essentieller Hypercholesterinämie" mit Xanthomatose der Haut und familiärer Cholelithiasis beobachtete Panzel (162). Er fand 0,812% Cholesterin im Blutserum und 0,4% Cholesterin in der Blasengalle. Ich bin überzeugt, daß bei weiterer Forschung auf diesem Gebiet doch wohl in allen Fällen primäre Erkrankungen für die Hypercholesterinämie und sekundäre Cholesterinablagerung in den Geweben sich werden aufdecken lassen. Arning und Lippman (157) bringen für diese Auffassung selbst Material bei. Sie zeigen, daß bei Frauen mit Xanthelasma palpebrae fast regelmäßig eine primäre Hypercholesterinämie gegeben ist. Sie meinen, daß die Größe und das Wachsen der Xanthelasmen in einem gewissen Zusammenhang mit der Höhe der Cholesterinämie gebracht werden könne. Ich gebe einzelne ihrer Zahlen nachstehend wieder:

Tabelle 23.

	Größe der Xanthelasma	Seit etwa Jahren	Cholesterin im Blut
bei Frau Z	kleinste	eben beginnend	0,1 %
„ „ Weg	kleinste	eben beginnend	0,16%
„ „ Bae	klein, zurückgehend	18	0,12%
„ „ Schm	klein	5	0,2 %
„ „ Roo	mittel	4	0,22%
„ „ Gr	mittel	2	0,34%
„ „ W	größere	3	0,24%
„ „ Sec	große	4	0,42%

Ob die Störung des Cholesterinstoffwechsels mit der Umstellung der Ovarialtätigkeit dieser meist über 50 Jahre alten und in der Menopause befindlichen

Frauen zusammenhängt, wie die Autoren meinen, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Jedenfalls scheinen uns die Beweise für das Vorkommen einer essentiellen Hypercholesterinämie und Xanthomatose bisher noch nicht in stringenter Form vorzuliegen. Neuerdings sind auch Beziehungen zwischen Cholesterinstoffwechsel und Haarwuchs von Jaffé (161) und Eliassow (159) behauptet worden. Jaffé hat Kaninchen an enthaarten Stellen mit in Lanolin gelöstem Cholesterin behandelt und sah nach dieser Behandlung ein gleichmäßiges Wachstum an der ganzen enthaarten Fläche, während die nicht behandelten Flächen kahl blieben. Eliassow hat an einer Anzahl männlicher Patienten, welche Absonderheiten des Haarwuchses nicht aufwiesen, die Köpfe ganz kahl geschoren. Der Kopf wurde dann in Quadranten eingeteilt und die einzelnen Sektoren mit Cholesterin und Lanolin-Cholesterin mit Teer und einem reinen Teerpräparat eingerieben, „obwohl die Patienten selbst über den erwarteten Erfolg völlig im unklaren gelassen und somit ganz unvoreingenommen waren, gaben sie mehrfach an, daß die Partie, der wir die nach dem Tierversuch am meisten wirksame Mischung — nämlich Cholesterin mit Teer — appliziert hatten, einen stärkeren Haarwuchs aufzuweisen scheinen". Bei Männern mit beginnender Glatze soll da, wo die Atrophie der Follikel noch nicht vollkommen ist, eine längere Lebensdauer und damit größeres Längenmaß der vorhandenen und Neuauftreten von frischen Haarschäften beobachtet worden sein. Ob auch anderen Autoren das Cholesterin sich als Haarwuchsmittel wird brauchbar erweisen, bleibt vorerst abzuwarten.

XV. Die Bedeutung des Cholesterinhaushaltes und seiner Störungen für die Augenheilkunde.

Unter den Veränderungen der brechenden Medien des Auges sind besonders diejenigen der Hornhaut und der Linse in neuerer Zeit mit dem Cholesterinstoffwechsel in Beziehung gebracht worden. Besonders der Arcus corneae senilis ist Gegenstand zahlreicher Untersuchung in den letzten Jahren gewesen, nachdem sich gezeigt hatte, daß es sich bei diesen Veränderungen um Fettablagerungen am Hornhautrande handelt. Man ist so weit gegangen, den seit langem eingeführten Namen Arcus senilis fallen zu lassen und statt dessen die Bezeichnung Arcus lipoides vorzuschlagen. Der Prozeß der Einlagerung von Fett beginnt am peripheren Ende der Bowmanschen Membran. Sie zeichnet sich bei Sudanfärbung durch eine mehr oder weniger intensive Rotfärbung von der übrigen Substantia propria ab. Später treten die fettartigen Substanzen auch in den Cornea-Lamellen und zwischen ihnen in stärkerem Maße hervor. Das feine Lipoidtröpfchen scheint von zwei Bezirken seinen Ausgang zu nehmen. Das eine Quellgebiet liegt, wie eben gesagt, unmittelbar unter dem peripheren Ende der Bowmanschen Membran, das andere an den Randteilen der Hornhaut, welche unmittelbar an die Descemetsche Membran angrenzen. Von diesen Zentren aus schreitet nach Rohrschneider (172—176) das Fett immer weiter in die mittlere Lage der Substantia propria vor, in manchen Fällen stärker von vorn her, in anderen von hinten, in wieder anderen von beiden Seiten ziemlich gleichmäßig. Man kann an Schnitten durch die Hornhaut mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure leicht den Nachweis führen, daß ein großer Teil dieser Fetteinlagerungen aus Cholesterin besteht. Die Verteilung des Greisenbogens über diese verschiedenen Lebensalter gebe ich nach einer Tabelle von Rohrschneider wieder.

Tabelle 24.

Alter	0 bis 10 J.	11 bis 20 J.	21 bis 30 J.	31 bis 40 J.	41 bis 50 J.	51 bis 60 J.	61 bis 70 J.	71 bis 80 J.
Zahl der Fälle . .	10	7	19	11	18	17	9	9
Davon A. s.	0	0	9	5	12	14	9	9
Prozentzahl des A. S.	0‰	0‰	47,3%	45,4%	66,6%	82,3%	100%	100%

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß zwischen Auftreten des Greisenbogens und dem Lebensalter feste Beziehungen bestehen. Trotzdem wird die Ursache für das Auftreten des Greisenbogens z. T. in einer primären Hypercholesterinämie gesucht, „eine Hypercholesterinämie als ursächliches Moment des Arcus senilis ist nicht auszuschalten", schreibt Rohrschneider. Die Auffassung einer primären Störung des Cholesterinhaushaltes als Ursache des Greisenbogens hat reichlich Nahrung gefunden in den experimentellen Untersuchungen von Versés (178–183). Diesem Autor gelang es, dem Arcus senilis ähnliche Hornhautveränderungen durch Verfütterung von Cholesterin an Kaninchen zu erzielen. Bei reiner Ölfütterung ohne Cholesterinzusatz blieb die Bildung des Arcus lipoides aus, während bei reiner Cholesterinfütterung der Arcus erschien, wenn auch nach längerer Fütterungsdauer, als bei Darreichung von Cholesterin-Ölgemischen. Mit Recht sieht Versés die Ursache der Arcusbildung bei seinen allerdings ganz unphysiologisch ernährten Versuchstieren in dem gesteigerten Fettgehalt des Blutserums. Die stärker fetthaltige Ernährungsflüssigkeit dringt in die Cornea ein, die großen Mengen Cholesterin können nicht mehr in Lösung erhalten werden und fallen in der Hornhautgrundsubstanz aus. An diesem Ergebnis ist sicher nicht zu zweifeln; bezweifelt werden muß nur, daß die primäre Hypercholesterinämie auch die Voraussetzung für die Bildung des Greisenbogens beim Menschen ist. Es ist unwahrscheinlich und den Tatsachen nicht entsprechend, daß im Alter von 61—70 Jahren, in welchen nach Rohrschneider 100% aller Menschen den Greisenbogen aufweisen, alle diese Menschen an einer Cholesterinhaushaltstörung resp. Hypercholesterinämie leiden.

Eine von mir und meinem Mitarbeiter Schlomka (167 u. 168) durchgeführte Untersuchung an der Rinderhornhaut hat uns davon überzeugt, daß auch dann, wenn keine sichtbare Trübung der Hornhaut auftritt, der Cholesteringehalt mit zunehmendem Alter ansteigt. Wir haben eine große Reihe von Massenanalysen von Rinderhornhäuten verschiedenen Alters durchgeführt und festgestellt, daß mit zunehmendem Alter die Hornhaut an Wasser verarmt und an Cholesterin zunimmt. Untenstehende kleine Tabelle zeigt diese Verhältnisse in übersichtlicher Weise.

Tabelle 25.

Alter		Chol.-Geh. der Feuchtsubstanz in mg%	Trockenrückstand in g%	Chol.-Geh. der Trockensubstanz in mg%
Intervall	Durchschnitt			
bis 2 Jahre	0,2 Jahre	79	15,0	525
2—14 „	7,0 „	100	17,8	562
15—18 „	15,9 „	125	18,8	665

Wir kamen auf Grund unserer Arbeit zu folgender Auffassung: Die gefäßfreie Cornea zeigt wie der menschliche Rippenknorpel und die Rinderlinse eine

mit dem Alter fortschreitende Wasserverarmung und entsprechende Zunahme der Trockensubstanz. Wie die Trockensubstanz der Rinderlinse, so wird auch die der Hornhaut mit zunehmendem Alter stickstoffärmer. Daraus ist zu schließen, daß die den Trockenrückstand zusammensetzenden chemischen Körper mit fortschreitendem Alter eine Wandlung erfahren, indem entweder die stickstoffreicheren Körper auf Kosten der stickstoffärmeren abnehmen, oder stickstofffreie Schlackenkörper in die Substanz der Hornhaut mit fortschreitendem Alter in zunehmendem Maße eingelagert werden. Für eine solche Substanz, die wir als Modell einer Schlackensubstanz bei unseren früheren Untersuchungen erkannt haben, das Cholesterin, haben unsere bisher vorgelegten Analysen tatsächlich (wie beim menschlichen Rippenknorpel und der Rinderlinse) eine derartige Einlagerung auch in die alternde Cornea erwiesen. Auch seltenere Veränderungen am Auge werden mit Störungen des Cholesterinhaushaltes in Beziehung gebracht. So hat von Szily (177) eine Xanthomatosis bulbi beschrieben, bei der es zu einer massenhaften Fett- und Lipoidablagerung innerhalb des Auges kommt. Rohrschneider (172) wirft die Frage auf, ob es sich dabei um eine rein infiltrative Fettspeicherung handelt, etwa so, daß eine primäre Hypercholesterinämie die Einschwämmung der Fett- und Lipoidstoffe in das Auge veranlaßt oder ob eine fettige Dekomposition eines intraokularen Exsudats, bedingt vielleicht durch Zerfall abgelagerter Leukocyten, die Xanthomatosis bulbi zustande bringt. Bei einem von Bardelli (166) beschriebenen Falle war der Cholesteringehalt des Serums mit 1,15‰ normal, was also gegen die Theorie spräche, daß eine Störung des Cholesterin- resp. Lipoidhaushaltes die Xanthomatosis bulbi verursacht. Rohrschneider ist es nicht gelungen, durch tägliche Verfütterung von Cholesterin und Öl, die in einzelnen Versuchen über 7 Monate ausgedehnt wurde und eine Erhöhung des Blutcholesterins bis auf das 50fache des normalen zur Folge hatte, eine Xanthomatosis bulbi zu erzielen.

Versé (182) schildert zwar einen auf diesem experimentellen Wege entstandenen infiltrativen Verfettungszustand des Auges, Lipoidosis oculi, wie folgt: Man findet bei längerer Versuchsdauer eine enorme Fettablagerung in der Sclero-Cornealkapsel und in der Uvea, vor allem aber im Ciliarkörper; niemals ist es aber bei diesen Versuchen zur Neubildung eines fetthaltigen Gewebes innerhalb des Bulbus gekommen. Wird die Versuchsanordnung in der Weise abgeändert, daß man bei künstlicher Hypercholesterinämie auf das Auge einen Reiz einwirken läßt, so wächst die Menge des abgelagerten Fettes und die Schnelligkeit der Fettinfiltration. Aber auch so kommt eine Xanthomatosis bulbi nicht zustande. Jeß hat dann bei künstlich beigeführter Hypercholesterinämie täglich wiederholte Vorderkammerpunktionen vorgenommen, zu dem Zwecke, das Kammerwasser aus dem Blute mit Cholesterin anzureichen und das Cholesterin in der Vorderkammer zur Aufsällung zu bringen. Hiernach konnte Jeß[1] zwar vorübergehend Cholesterin im Kammerwasser chemisch nachweisen, aber eine typische Xanthomatosis bulbi nicht erzielen.

Rohrschneider (172) hat später unter Verzicht auf die Zuführung von Lipoiden in das Auge und Verzicht einer Cholesterinmast seine Untersuchungen mit dem Ziele angestellt, festzustellen, ob bei einem sich selbst überlassenen

[1] Jeß: Bericht über die 45. Zusammenkunft der Dtsch. ophthalm. Ges. 1925.

intraokularen Exsudat fettige Dekomposition eintritt und ob die dadurch freigewordenen Lipoidmengen ausreichen, den Befund der Xanthomatosis bulbi zu erzeugen. Durch Injektion von Streptokokken in die Vorderkammer gelang es ihm, ein Exsudat zu erzeugen, das schließlich einen orangegelben Farbton annimmt, und daß auch nach der histologischen Untersuchung eine große Ähnlichkeit mit Xanthomatosis bulbi des Menschen aufwies. Auch Meesmann (171) beschreibt den anatomischen Befund eines menschlichen Auges mit massenhafter Ablagerung von Cholesterinkrystallen in der vorderen Kammer und sekundärer Atheromatose der Hornhaut. Es handelt sich um eine vor 17 Jahren eingetretene perforierende Verletzung des linken Auges durch Holzstück. Es trat eine Cataracta traumatica auf, die erst nach mehreren Wochen operiert werden konnte, da das Auge ständig mehr oder weniger gereizt war. Das Sehen blieb schlecht, das Auge erblindete und nötigte wegen dauernder Schmerzen zur Enukleation. Die untere Hälfte der vorderen Kammer ist von einer dicht gelagerten Schichte von Cholesterinkrystallen vollständig ausgefüllt. Rhombische stark farbenschillernde Cholesterinkrystalle schwimmen auch in großer Menge im Kammerwasser der oberen Hälfte. Meesmann beschreibt, wie bei stärkeren Bewegungen des Auges die in der unteren Hälfte abgelagerten Krystalle in großer Menge aufwirbeln, um sich nach wenigen Augenblicken wieder zu setzen. Die histologische Untersuchung des enukleierten Auges zeigt den Glaskörperraum und die Linse vollgestopft mit Cholesterinkrystallen.

Diese Beobachtung ist ein Beispiel für viele. Überall, wo durch degenerative Vorgänge die Kolloidstabilität der Gewebe gefährdet ist, kann es zu solchen Ausfällungen des schwerlöslichen Cholesterins kommen. An keinem Organ ist dieser Vorgang so gut zu studieren, wie an den verschiedenen brechenden Medien des Auges, welche aus irgendwelchen Gründen degenerativen Prozessen unterliegen.

XVI. Die pharmakologische Bedeutung des Cholesterins.

Die pharmakologische Bedeutung des Cholesterins liegt wesentlich in seinen Entgiftungsfunktionen. Seit Ransom (199) gezeigt hatte, daß Cholesterin die Saponinwirkung auf rote Blutkörperchen aufhebt, wurde diese Schutzwirkung des Cholesterins auch gegenüber anderen Saponinen gesucht und gefunden [Yagi (189)]. Diese Beobachtungen hatten sehr bald auch therapeutische Konsequenzen, indem von Morgenroth, Reicher (195) u. a. das Cholesterin angeblich mit guten therapeutischen Erfolgen bei Wurmanämien, perniziöser Anämie und Schwarzwasserfieber verwendeten. Karaulow (191) hat sich gefragt, ob dem Cholesterin darüber hinaus nicht eine allgemein entgiftende Wirkung zukäme. Für die echten Digitalis-Glykoside konnte er jedoch eine solche entgiftende Wirkung an Froschherzen nicht nachweisen. Krötengift wird, wie Führer (187) zeigt, durch Cholesterin entgiftet. Neuerdings sind von Seel (201) im pharmakologischen Institut in Würzburg eingehende Untersuchungen in der Cholesterinreihe angestellt worden. Die Untersuchungen erstreckten sich auf Cholesterin, Cholesterinoxyd, Cholestantriol, Cholestandionol, Cholestandion und Cholestendion. Diese Substanzen entfalten am normal isolierten Froschherz eine tonussteigernde Wirkung. Die einzelnen Verbindungen unterscheiden sich voneinander

lediglich hinsichtlich ihres Wirkungsgrades, jedoch nicht in ihrer Wirkungsweise. Besonders auffallend tritt die tonuserregende Eigenschaft des Cholesterins und seiner Derivate am ermüdeten Herzen zutage. Sie führen hier fast immer zu vollkommener Erholung der Herztätigkeit, sowie zu einer weitgehenden Verlängerung der Schlagdauer. Die Schädigung des Herzens durch Stoffe mit vorwiegender Muskelwirkung, wie Bariumchlorid und Kupfersulfat, sowie durch Chloralhydrat, Apomorphin, Akonitin und Gallensäuren (Apocholsäure und Desoxycholsäure) kann bei bestimmten, nicht zu hohen Konzentrationen vollkommen aufgehoben bzw. erheblich gebessert werden. Der durch Muscarin hervorgerufene Herzstillstand wird nach Seel auch nach stärkster Konzentration und nach sehr langer Einwirkungszeit durch die Cholesterinpräparate wieder aufgehoben. Die Ursache dieser stark entgiftenden Eigenschaften des Cholesterins und seiner Derivate, sowohl gegen die bei normaler Herztätigkeit gebildeten Ermüdungsstoffe, wie auch gegen Herzgifte, wird in einer adsorptiven Verdrängung der Giftstoffe gesucht. Auch eine stimulierende Wirkung der Präparate auf den Herzmuskel selbst wird erwogen. Eine rein chemische Erklärung der Wirkung jedoch auf Grund der doppelten Bindung und der freien Hydroxyl-Gruppe des Cholesterins wird abgelehnt, da auch diejenigen Oxydationsprodukte, bei denen die doppelte Bindung aufgehoben und die freie OH-Gruppe anderseitig ersetzt ist, qualitativ dieselbe Wirkung zeigen.

Die synthetisch gewonnenen Säuren aus Cholesterin $C_{27}H_{46}O_4$, $C_{27}H_{40}O_5$ und $C_{27}H_{32}O_8$ sind für pflanzliche und tierische Zellen und Organe stark giftig. Sie schließen sich in ihrem Verhalten gegen Pflanzenzellen (blühende Pflanzen, keimende Samen usw.) eng an die natürlichen Gallensäuren an.

Seel und Flury schließen aus den pharmakologischen Untersuchungen, daß nicht nur dem Cholesterin, sondern auch seinen Abbauprodukten im Organismus bedeutende Aufgaben zufallen. Wir haben schon in dem Kapitel „über die Bedeutung des Cholesterins und seiner Schutzwirkungen für den Ablauf von Infektionskrankheiten" auseinandergesetzt, daß diesem Körper gewissermaßen eine physiologische Schutzfunktion zufalle. Das gilt nicht nur gegenüber von außen in den Körper eindringenden schädlichen Produkten, sondern auch gegenüber Abbaustoffen des Zellstoffwechsels, vielleicht auch gegenüber den Ermüdungsstoffen. Die Entscheidung, ob darüber hinaus dem Cholesterin und seinen Verwandten noch eine spezifische, regularisierende Wirkung auf die Tätigkeit des Herzens, sowie auch anderer automatischer Organe zukommt, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Die schützende Wirkung des Cholesterins gegen verschiedene hämolysierende Substanzen ist oft untersucht. Ramson (199) zeigte dieselbe für die Saponinhämolyse, Kyes und Sachs (193) für die Kopragifthämolyse, Iscovesko und Foucaud (190) und Meyerstein (195—197) für Natriumoleat. Auffallend ist die Tatsache, daß das Cholesterin nach den Angaben von Bayer (184) und Meyerstein auf die Gallensalzhämolyse ohne Einfluß bleibt. Die Hemmungswirkung des Cholesterins kommt entweder durch eine chemische Bindung der hämolytischen Substanz zustande oder durch eine Art Adsorptionswirkung.

Die Reihe der pharmakologischen und toxikologischen Eingriffe, welche zu Schwankungen des Cholesteringehaltes des Blutes führen können, ist unübersehbar. Wie weit den beschriebenen Schwankungen eine wesentliche

[1] Seel und Flury: Arch. f. exper. Path. **66**, 221 (1911).

Bedeutung in bezug auf die injizierten Pharmaca zukommt, ist bisher nicht sichergestellt. So wird z. B. von Libbach (194) nach Aurokollargolinjektion eine Vermehrung des Gesamtcholesterins und eine veränderte Verteilung des „hydrophoben" und „hydrophilen" Cholesterins beschrieben.

Gesetzmäßige Veränderungen der Blutlipoidzusammensetzung unter Mitbeteiligung des Cholesterins treten dagegen nach Einwirkung narkotisch wirksamer Substanzen auf den Körper ein. So wurde von K. Reicher (200) schon 1908 im Salkowskischen Institut gezeigt, daß längere Narkosen eine wesentliche Vermehrung der gesamten Blutfette und -lipoide zur Folge haben. Starke Vermehrungen des Cholesterins nach Äthernarkosen wurden neuerdings von A. Mahler[1] beschrieben. Dieselben sollen sich durch vorherige Insulingaben vermeiden lassen. Im Experiment zeigten Bürger und Schweißheimer (183), daß akute Alkoholvergiftung eine Vermehrung des Cholesterins im Blute herbeiführt. Die Hypercholesterinämie tritt erst dann ein, wenn der Alkoholgehalt des Blutes bereits zurückgeht. Diese Befunde wurden am Menschen von Keeser (192) bestätigt. In folgender Tabelle sind die Werte für die einzelnen Blutlipoide nach Genuß von 100 ccm absoluten Alkohols innerhalb zwei Stunden hier wiedergegeben.

Tabelle 26.

	Nüchtern-werte	1—2 Std.	9—10 Std.	33 Std.	57 Std.
		nach Beendigung der Alkoholzufuhr			
Gesamtcholesterin . . . in mg %	170	145	295 5	125	175
Cholesterinester . . . . „ „	90,5	76,5	130,5	78,5	92,5
Phosphatide und Seifen . „ „	365	235	498	426	82
Acetonkörper . . . . . „ „	0,20	0,24	0,21	0,20	0,18
Indican . . . . . „ „	0,06	0,07	0,07	0,05	0,05
Gallenfarbstoffe . . . . „ B.-E.	0,6	0,3	1,4	0,8	0,7

In allen untersuchten Fällen (5) zeigte sich eine Stunde nach beendeter Alkoholzufuhr eine Abnahme, 8 Stunden später eine starke Zunahme des Cholesterins, der Phosphatide und Seifen. Diese hielt bei den Phosphatiden und Seifen länger an als beim Cholesterin, bei dem nach 33 Stunden eine erneute Abnahme gefunden wurde. Wie ich aus meinen eigenen Untersuchungen, so schließt auch Keeser, daß es bei der Alkoholvergiftung nicht nur zu einer physikalisch-chemischen Veränderung des Zustandes der Lipoide kommt, sondern auch zu einer Ausschwemmung derselben ins Blut. Bei der chronischen Alkoholvergiftung kommt es in erster Linie zu schweren Störungen des Fettstoffwechsels. Der Körper verarmt an Phosphatiden, Seifen und Cholesterin. Im Blute treten Acetonkörper auf, es kommt zu einer starken Vermehrung der Phosphatidseifenfraktion und zu einer lebhaften Zunahme des freien und gebundenen Cholesterins, das bis zur dreifachen Höhe des normalen Gehalts ansteigen kann. Das Blut der Potatoren kann, wie schon seit langem bekannt ist, lipämischen Charakter annehmen (B. Frank). Einige bei chronischer Alkoholvergiftung gefundene Blutwerte führe ich nach E. und I. Keeser hier an:

[1] Mahler, A.: Journ. of biol. Chem. **69**, 653 (1926).

Tabelle 27.

Name	Datum	Albumin in %	Gesamtglobulin in %	Fibrinogen in %	Gesamtcholesterin in mg %	Cholesterinesterquote in %	Cholesterinester in mg %	Phosphatide und Seifen in mg %	Indican in mg %	Acetonkörper in mg %	Gallenfarbstoffe in B. E.
					I. Chronische Alkoholvergiftung.						
A.	21. 8. 25	63,7	29,2	7,1	130,0	61,5	80,0	202,0	0,14	3,5	0,5
B.	30. 7. 25	67,7	21,31	10,9	132,0	77,6	102,0	124,5	0,08	4,5	1,5
C.	18. 8. 25	21,2	76,0	2,8	62,5	80,0	50,0	105,0	0,3	4,8	2,2
D.	30. 7. 25	58,7	27,25	14,05	157,0	71,0	111,5	77,8	0,18	5,2	1,1
E.	1. 12. 25	38,4	54,5	7,1	105,0	73,0	73,0	125,0	0,2	3,5	2,1
F.	22. 11. 25	14,0	63,0	23,0	105,0	54,7	57,5	110,0	0,2	6,4	2,3
G.	27. 7. 25	25,9	73,02	1,08	128,0	88,0	112,0	50,0	0,3	4,9	1,5
H.	1. 8. 25	73,3	22,0	4,7	129,0	81,0	104,0	108,0	—	5,7	3,0
J.	4. 8. 25	31,4	54,9	13,7	123,0	72,3	89,0	114,0	0,22	4,8	2,3
K.	24. 8. 25	75,0	17,9	7,1	100,0	70,0	70,0	165,0	0,09	4,7	1,5
	26. 10. 25	74,0	21,0	5,0	185,0	50,8	94,0	335,0	—	—	—
	17. 11. 25	60,0	21,8	18,2	225,0	56,0	127,0	285,0	—	—	—
					II. Delirium tremens [1].						
1	21. 7. 25	78,5	18,3	3,2	93,0	97,9	90,0	454,0	2,3	8,1	4,1
	22. 7. 25	82,5	10,8	7,7	115,0	95,0	109,0	347,0	2,0	5,3	—
	30. 7. 25	76,5	20,16	3,34	178,0	98,5	175,5	360,0	0,08	2,8	2,2
	4. 8. 25	70,6	18,9	10,5	210,0	91,9	193,0	255,0	—	—	—
	27. 11. 25	48,9	45,68	6,02	405,0	66,0	265,0	280,0	0,15	—	1,0
2	15. 10. 25	80,0	15,0	4,1	137,5	80,4	110,5	420,0	2,1	6,5	2,5
	17. 10. 25	80,0	16,9	3,1	150,0	80,0	140,0	435,0	1,8	—	—
	23. 10. 25	81,0	11,4	7,6	202,0	65,0	132,0	385,0	0,08	—	—
	4. 11. 25	76,2	11,8	13,0	283,0	28,0	80,0	333,0	0,13	2,9	1,5
	10. 11. 25	44,0	36,0	20,0	430,0	22,0	95,0	310,0	—	—	—
3	23. 10. 25	90,9	9,62	0,98	165,0	90,0	150,0	340,0	2,3	7,6	4,6
	24. 10. 25	87,3	12,5	0,2	175,0	74,0	130,0	330,0	2,0	—	—
	10. 12. 25	66,6	20,8	12,5	242,0	19,3	46,8	260,0	0,18	3,0	2,3
4	8. 1. 26	19,0	75,5	5,5	213,0	65,0	138,0	405,0	2,3	7,3	4,2
5	1. 8. 25	70,0	22,1	7,9	194,0	49,6	96,0	405,0	1,7	6,1	2,3
	14. 10. 25	74,0	19,4	6,6	450,0	66,0	30,0	264,0	0,2	—	—
	26. 10. 25	33,0	62,0	5,0	250,0	37,0	94,0	420,0	0,06	—	2,0

Neuere Untersuchungen von Dresel (186) und seinen Mitarbeitern haben sich die Aufgabe gestellt, die Rolle der Lipoide im vegetativen System zu erforschen. Es hat sich dabei vorläufig ergeben, daß das „hydrophobe" Cholesterinsol den Elektrolyten gegenüber keine Besonderheiten zeigt. „Das Verhalten eines Gemisches aus Lecithin und Cholesterin in kolloidaler Form stellt in gewisser Hinsicht ein kolloidchemisches Analogen zu dem physiologischen Ionenantagonismus dar." Am Laewen-Trendelenburgschen Präparat soll die Adrenalinwirkung durch vorherige Cholesterininjektion gesteigert werden. Aber auch kolloidale Cholesterin-Ringerlösungen allein wirken im Sinne einer Abnahme der Tropfenzahl, d. h. gefäßverengernd. Am Straubschen Herzen finden Dresel und Sternheimer eine Tonussteigerung durch Cholesterin, besonders wenn das Präparat vorher ermüdet war. Die Adrenalinwirkung am

[1] Nur 1 Fall wurde vom Beginn des Deliriums an beobachtet.

Straubschen Herzen wird durch Cholesterinzusatz verstärkt, während die Cholinwirkung abgeschwächt wird.

Die Erforschung der pharmakologischen Wirkungen des Cholesterins steht erst in ihren Anfängen. Bei den bisher gefundenen Resultaten ist zu bedenken, daß meist wässerige Cholesterinemulsionen zur Anwendung kamen, welche den Cholesterinlipoid-Eiweiß-Emulsionen im Blute schwer oder gar nicht vergleichbar sind. Wie bereits im Fluryschen Institut von Seel gezeigt wurde, kommen den Abbauprodukten des Cholesterins vielleicht noch höhere Wirkungen zu. Solche Abbauprodukte sind aber im menschlichen Blute bisher nicht gefunden worden.

Besondere Wirkungen soll nach Embden und seiner Schule[1] das Cholesterin in den membranartigen Grenzschichten der Muskulatur entfalten. Der weiße, rasche und leicht ermüdbare Musculus bizeps femoris des Kaninchens enthält wesentlich weniger Cholesterin (z. B. 0,044 g%) als der langsame und zu Dauerleistungen befähigte rote Musculus semitendinosus (z. B. 0,0818 g% der frischen Muskulatur). Noch wesentlich mehr enthält das Herz (0,152 g%) als Beispiel eines Muskels von größter Dauerleistungsfähigkeit. Diese Tatsache, daß in den Muskeln mit höherer Dauerleistungsfähigkeit auch der Restphosphorsäuregehalt besonders hoch ist, wird von Embden als Ausdruck ihres Reichtums an membranartigen Grenzschichten angesehen, welche anatomisch das Sarcoplasma darstellen. Die rasche Permeabilitätssteigerung ist nach Embden die notwendige Voraussetzung für das Zustandekommen der Muskelkontraktion. Je dicker die membranartigen Grenzschichten sind, um so langsamer ist die Muskelkontraktion. Diese am Kaninchen gewonnenen Ergebnisse wurden von Lawaczeck[2] an Hähnen, Fröschen und Kröten bestätigt. Lange und Lawaczeck[3] suchten dann nach einer Erklärung der Funktion des Cholesterins in den Grenzmembranen. Sie fanden, daß die Anwesenheit von Cholesterin in einer Lecithinemulsion den Sauerstoffverbrauch aufs Stärkste beeinflußt, wobei diese Beeinflussung je nach der Menge des zugesetzten Cholesterins mit einer Steigerung oder Minderung des Sauerstoffverbrauchs verbunden ist.

In diesem Zusammenhang soll schließlich noch erwähnt werden, daß das Cholesterin gewisse Fermente spezifisch zu adsorbieren imstande ist (Brücke 1861[4]). Besonders die Adsorption von Lipasen durch Cholesterin wird von Willstätter und Waldschmidt-Leitz[5] als eine auf Partialaffinität beruhende Erscheinung angesehen. Denn in Cholesterinadsorbaten ist die Pankreaslipase nur sehr schwach wirksam. Ihre aktive Gruppe ist in Mitleidenschaft gezogen. Die Lipase aber ist wirksam geblieben, da es gelingt, sie aus solchen Adsorbaten zu eluieren.

Ich hoffe durch die synoptische Betrachtung der Physiologie und Pathologie des Cholesterinhaushaltes gezeigt zu haben, daß mit wachsender kritischer Erkenntnis auf diesem weiten Felde einerseits noch viel Unkraut zu jäten, andererseits bei stetiger Arbeit weitere reiche Früchte zu ernten sind.

---

[1] Embden, G. und H. Lawaczeck: Z. physik. Chem. **125**, 199 (1923).
[2] Lawaczeck: Ebenda. **125**, 210 (1923).
[3] Lange, H. und H. Lawaczeck: Ebenda. **125**, 248 (1923).
[4] Brücke, E.: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **43**, 601 (1861).
[5] Waldschmidt-Leitz, E. und R. Willstätter: Z. physik. Chem. **125**, 132 (1923).

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

Abbott, A. W. *220*.
Abderhalden *584*, 590, 592.
Abelmann *458*.
Abelous *2*, 68, 600, 621.
Abelson, K. *112*, 126.
Abrami *15*, 50, 61.
— P. *120*.
Abramowicz 485, 512, 563.
Abramowitsch *458*.
Achard *2*, 50.
Adam 484, *583*.
— James *458*.
Adamuck *639*, 657.
Adelsberger *118*, 125, 138.
Adickes *586*.
Adler *302*, 312, 316, *638*, 645, 649.
— Hugo-Kaznelson *458*.
Afanasiew *2*, 62.
Affanasiew 82.
Aibara *343*.
Aimé, P. *461*.
Akyama 31.
Alapy *220*.
Alaux 174.
Albert 548.
— A. *458*.
Albrecht *2*, 61, *583*, 629.
Alder 308.
Alexander, J. B. *220*, 240, 241.
— H. L. *111*.
— W. *111*.
Allen, W. M. *111*.
Alperin, M. M. *111*.
Alweres 511.
D'Amato *583*, 618.
Ames, O. *120*.
Ameuille *458*, *470*, 489, 499, 556.
Amzel *111*, 127, 130, 131, 138.
Anderson, L. M. *115*, 123, 138, 145.
Andral *458*, 475.
Andreef *458*, 495.
Anitschkow *583*, 613, 631, *641*, 684, 685.
Anschütz *2*, 97, *220*, 225, 234, 236, 237.
Anton *243*, 246, 247.
Aoki 342, *343*, 361, 369, 370, 375, 376, 377, 378, 379, 384, 385, 386, 387, 388, 417, 418, 419, 420, 421, 423, 425, 427, 428, 430, 433, 436.
Aoyama *343*.
Appel *458*, 477.
Appelberg 91.
Arai *343*, 368.
Archibald *458*, 530.
Arima *343*, 404, 406, 445, 455.
Arkin *154*, 183.
Armand-Delille, P. *458*, 522, 523, 528, 530, 531, 563.
Armstrong, J. S. *111*.
Arndt *583*, 613.
Arnheim *458*, 477.
Arning *641*, 692, 693.
Arnold *2*, 81.
— R. *640*, 672.
Asahi *348*, 434.
Aschner *3*, 41, 42, 43, *458*, 483.
Aschoff *2*, 19, 31, 53, 78, 88, *458*, 653, 654, 676, 679, 680, 682.
Ascoli, M. *111*, 124, 129, *567*, 575, 578.
Ashby, W. *111*, 146, *302*, 313.
Asher *2*, *13*, 22, 25, 27, 29, 30, 31, 68, 69, 70.
Ashizawa *343*, 388, 394.
Asincourt *458*.
Askanazy *2*, 75.
Assayama *343*.
Aßmann *154*, 166, 183, *458*, 511, 514.
D'Astros *458*.
Astrowe, P. *111*.
Asvoadourowa *2*, 79.
Aszodi *2*, 22, 23.
Atzerodt *118*.
Aubertin *2*, *15*, 44, 91, 107.
Audibert 29.
Auerbach 246.
Augey *154*, 189.
Augsberger, A. *111*.
Aumont *458*, 526.
Aurnhammer *458*, 550.
Ausset *459*, 485.
Austin *2*, *11*, *12*, 38, 42, 61, 68, 95.
Authenrieth *583*, 606, 614, 617, 648, 664.
Avdeieva *111*.
Ayer, J. B. *243*, *244*, 246, 249, 251, 260, 261, 264, 273, 276, 285, 287, 296.
Azoulay, R. *459*, 499.
Azzurini *3*, 22.
Backman *3*, 22, 29, 31.
Bachmann *305*, 315.
Bacmeister, A. *459*, *583*, 613, 616, 618, *638*, *640*, 653, 654, 665, 669.
Badolle *460*, 531.
Baginsky *459*.
Bahn *154*, 176, 183.
Bahrdt *459*.
Baily, H. *220*, 236.
Bakucz *244*.
Balance *12*, 34, 97.
Baldau *459*.
Baldes *10*, *14*, 53, 59.
Baldwin, H. *111*.
Balzer *459*.
Bamberger, E. v. *459*, 481, 492.
Bang 140, *567*, 575, *583*, 587, 624.
Banti *3*, 38, 42, 44, 50, 61, 82.
Barbier, H. *459*.
Barcroft *3*, 19, 20, 23, 32, 33, 44, 51, 94, *302*, 306, 309, 310, 323, 326.
Bard *154*, 174, 175, 190, 194, 481.
— L. *459*.
Bardelli *642*, 696.
Bardenheuer *459*.
Bardou 230.
Bardram, E. *220*, 225, 239.
Barlow, D. L. *459*.
— M. *459*, 485.
Barnewitz *244*.
Barrat *585*, 609.
Barriel *459*.
Barringer 210.
Barry *154*, 175.
Barsky, C. *112*.
Barth, M. *459*, 476, 479.
Barthez *470*, 475, 478, 485.
Bartholinus, Thomas *459*, 477.
Basch *459*.
Basset-Smith *567*, 568.
Bastai *567*, 569.
Bastecky, Jan. *459*.
Baetge *154*, 183, 193.
Batzdorf *459*.
Baudry, C. *113*, 124.
Bauer *3*, *4*, 38, 41, 42, 43, 483, *639*, 657.
— Adolf *459*.
Baumann, W. *244*, 258, 260, 268, 269, 271, 279, 282, 283, 285, 286.

Baumgart *154*, 175.
Baur, E. *112*, 152.
Bay-Schmith *120*, 129.
Bayer *3*, 29, 68, *642*, 698.
Becher 278.
Beck 142, 144, 145, *302*, *459*, 523, *586*, 602, 604, 605, *639*, *641*, 674.
— A. *112*, 136, 141.
— Oskar *459*.
— S. *202*, 205.
Becker 308.
— A. *220*, 225, 227, 235, 236.
— E. *220*.
— Joh. *220*.
Béclard *3*, 18.
Beeckmann, A. *459*.
Behne, K. *112*.
Bel, Geo. S. *459*.
Beld 236.
Bell, B. *220*, 236.
Bellucci, B. *470*.
Bénard *6*, 50.
Benda, R. *112*.
Bendix 561.
Benedek *244*, 259, 260, 265.
Benjamin, K. *201*, 205, *459*.
Bennecke *302*, 314.
Berent, W. *459*, 493.
Beresoff *3*.
Beresow *3*, 29.
Bergh, Hijmans v. d. *3*, 49, 57, 58, 59, 103, 650.
Bergstrand *459*.
Bergstrom, V. C. A. *220*, 225.
Beriel 247.
Berke, M. *118*.
Bernard *459*.
Bernhardt, H. *459*, 493.
Bernheim, B. W. *112*.
Bernstein, F. *112*, 147, 148, 149, 150, 151.
Berthelot *583*, 589, 590.
Bertholle *459*, 548.
Bertoye *223*, 240.
Bertroye 241, 242.
Bescht, E. *244*, 260, 261, 262, 274, 277, 278.
Bessau 239.
Bettmann, Ralph *459*.
Beumer *584*, 595, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 612, 613, 614, 617, 619, 620, 622, 625, 628, 632, 636, 638, *638*, *639*, *640*, *641*, 646, 648, 649, 660, 661, 664, 665, 667, 669, 670, 671, 673, 674, 676, 677, 680, 681, 682, 690.
Bevan *567*, 568.
Bezançon, F. *459*, 499.
Biach *586*.
Biagi 38.
Bialosuknia, W. *112*, 129, 131, 137.
Bianchini, A. *460*, 523.
Bickel 53.
Bieling *3*, 52, 61.
Bienvenuet *220*, 231.
Biermer *460*, 476, 478, 479, 481, 496.
Biernath *462*, 477.
Bierring, K. *302*, 309.
Biesenthal, U. *459*.
Binet *3*, 50, 77, 83.
Bing, H. J. *302*, 309.
Bingold *3*, 105.
Biondi *3*, 61, 71, 74.
Birkenfeld, W. *220*, 225.
Birkholz, H. *244*.
Biscieglie *3*, 43, 51.
Bischoff *4*, 47.
Bittner *3*, 23.
Bittorf *460*, 478, 481.
Bizzozero *3*, 18, 22.
Black *586*.
Blackford *7*, 19, 30.
Blecher *460*.
Blegvad, M. Rh. *460*, 530.
Bleyer, L. *130*.
Bloch 20, *154*, 162.
Blond *638*, 655, 656.
Bloor *586*, 624, 625, 637, *638*, *640*, 645, 646, 649, 669.
Blühbaum *460*.
Blum, K. *244*, 249, 260, 271.
Blumenfeldt *154*, 159, 164, 189.
Blumenthal 18, *302*.
Bobrie *155*, 158, 159, 176.
Bobroff *460*.
Bodansky *3*, 28.
Bogendörfer *302*, 308, 338, *460*, *585*, 638, *641*, 690.
Boggs *460*, 485.
Böhmer, K. *112*.
Boidin 523.
Bolling, R. *220*, 225, 233, 234, 235.
Bollmann *10*, *14*, 53, 59.
Bolt *4*, 38, 44, 45, 46.
Bond, C. J. *112*.
Bondzynski *584*, 596, 615.
Bonin 563.
Bonnamour *460*, 488, 531.
Bonnin, H. *460*.
Borberg *641*, 690.
Borchardt *10*, 36.
Borchert *460*.
Bordet, E. *201*, 204, 206.
Bossert *460*, 478, 485, 487, 499, 502, 508, 555.
Botazzi 4.
Böttcher *460*.
Botteri *154*.
Böttner *112*, *641*, 674.
Bovaird, D. *112*.
Boveri *202*, 212.
Bowcock H. M. *112*.
Box *460*.
Brahm B. *112*, 141.
Brand *584*.
Brandt *4*, 19.
Brauer 477, 478, 479, 485, 486, 497, 500, 507, 508, 509, 526, 533, 560, 561, 564, 566.
— L. *460*.
Braun *4*, 47, *154*, *220*, 235.
— H. 236.
— W. 239.
Brauns, H. *460*.
Braus *4*.
Bray, H. A. *460*.
Brechet *154*, 175.
Brehme *304*, 312.
Breitner *302*.
— B. *112*, 141, 142, 144.
Brem, W. V. *112*, 126.
Brenas, P. *460*, 488.
Brieger *4*, 31.
Brinkmann *4*, 46.
Brinkman 84.
Brissaud *4*, 38.
Brittingham, H. H. *113*.
Brochier *460*.
Brodersen *302*.
Brokman, H. *112*, *114*, 152.
Bronner 563.
Brown 90, 225, 226, 235.
— A. *118*.
— G. *220*.
— H. *220*.
Bruce 523.
Brücke, E. 701.
Brückner, G. *460*.
Brugsch *4*, 97, 100, 101, 103.
Brulé *15*, 50, 61.
Brule, M. *120*.
Brünecke 482, 485, 509, 510, 512.
— Kurt *460*.
Bruns *460*.
— O. *201*, 204, 206, 207, 209, 216, 217.
Bryan, C. W. G. *220*, 226.
Buchanan, J. A. *112*.
Büchler, L. *460*.
Buchmann *460*, 477.
Budde *220*, 226.
Budge, C. H. *113*.
Buford, R. *220*, 226.
Bulliard *303*, 314.
Bullowa *112*.
Bunker, H. A. *112*, 137.
Burchard *584*, 589.
Buren, F. A. van *221*.
Bürger *303*, 317, *567*.
— M. *112*, 144.
— Max 583, *584*, 604, 610, 628, 629, *638*, *639*, *640*, *641*, *642*, 647, 648, 649, 651, 664, 665, 667, 669, 670, 675, 695, 699,
Burgeß, H. *112*.
Burghard 477.
— E. 225, 226, *460*.
— Emil 241, 242.

Burghard, Erich *220*, *221*.
Bürker, K. *112*.
Burnet *567*, 578.
Burrell, L. S. T. *460*.
Busch, H. *221*, 226, 227.
Butka, H. E. *112*, 142.
Butler, W. J. *112*, 124.
Butzner, J. D. *221*.
Byron, W. C. *114*.

Cabanis *586*, 613.
Cade *460*, 488.
Cahn 226, 563.
Calame, P. *221*.
Calan 237.
Camelli, A. F. *112*.
Camera, A. *221*, 236.
Cameron *585*, 635.
Camp. de la *4*, 108, *201*, 204.
Campbell *584*, 613.
Cantieri *639*, 657.
Capon *155*, 189.
Cappeller, W. *460*.
Carbone *4*, 31.
Carl *461*.
Carr, James G. *461*.
— Walter *461*.
Carrington, G. L. *112*.
Carzot *303*, 319, 325.
Cataretti *584*, 600.
Cathala, V. *112*.
Caussade *461*.
Caussimon 526.
Cavaillon *222*, 226.
Cavalieri *112*.
Cavazutti, A. *116*, 133, 135.
Cavazza *4*, 79.
Cawadias 436.
Cayol 474.
Cecchini, A. *461*.
Ceelen *4*, 79.
Cesas 22, 28.
Chabanier *2*, 44.
Chabrol *6*, 50.
Chabrun *470*, 477.
Chalatow *584*, 621, *641*, 684.
Chalier *4*, *13*, 38, 70, *155*, 190.
Chamberlain *155*, 189.
Chaplin *461*, 503.
Charcot *461*.
Charlet *4*, 38, 44.
Charlier 44.
Charrin *4*, 54.
Chauffard *461*, 565, *584*, 600, *639*, *641*, 657, 679, 680.
Chauncey *9*, 43.
Chavasse, F. B. *112*.
Cheadle, W. B.: *221*, 237.
Chen-Pien, Li. *112*, 130.
Chevallier *4*, 69.
Chevreul *584*, 588.
Chiari, W. *221*, 225.
Chilaiditi *155*, 166.
Chilesotti 509.
Choremis *304*, 316.
Chuin 343, *343*, 358, 369, 375, 379, 380, 381, 383, 389, 420, 423, 426, 439, 454, 455.
Chujo *344*, 375.
Cimbal 270.
Cimmino, Mario *461*.
Claisse *461*.
Clark *461*.
— J. H. *221*, 233.
Claveaux, E. *112*.
Cleland, J. B. *112*, 147.
Clendening *461*, 484.
Clerc *155*, *156*, 158, 159, 176.
Clogg, H. S. *221*, 236.
Clough 130.
Clough, M. C. *112*, 129.
Clubbe, Ch. *221*, 237, 239.
Coats *461*, 477.
Coca, A. F. *112*, 132, 133, 135, 143, 147.
Cocytaux 155, 176.
Cohen *461*.
— H. *112*.
— M. *221*, 233.
Cohn *584*, 613.
— M. *461*, 512.
Collier, H. *221*, 225, 236, 237.
Collison, F. W. *221*, 226.
Collon, N. G. *112*, 125.
Colvin *155*.
Comby *461*, 548.
Cone, A. J. *461*, 484.
Coenen *303*, 314.
Conner *6*, 98.
Conradi *4*, 49, *584*, 588.
Corrigan *461*, 475.
Corssen, F. *221*, 226.
Cottenot *461*, *471*, 522, 526.
— P. *471*.
Couvelaire *461*, 477.
Coyon *461*.
Cramer 489.
Criegern, T. L. v. *461*, 478, 481, 493, 497 498, 501, 503, 510, 511, 555, 564.
Crile, G. *112*, 120.
Crove 504.
Cruchet 226.
Cubbins, W. R. *221*, 226, 227, 234.
Culpepper, W. L. *112*, 126.
Cumston *461*.
Cuno, F. *221*, 235.
Curschmann 162.
— H. *244*, 269, 273, 275, 277, 295, *461*, 563.
Cushing 246, 287.
Czapek *584*, 630.
Czerny 236.
Czyhlarz *461*.

Daddi *640*, 671.
Dahlet *461*, 523.
Dahlstedt H. *461*, 493.
Dalsace, J. *467*, 488.
Dam, van *4*, 46, 84.
Danielsen *461*.
Danielson, E. *461*.
Danilewsky *4*, 33.
Danoff *4*, 23.
Danse *221*.
Danzin *461*.
Darbois *458*, *467*, 523.
Dastre *584*, 617.
Daudy 248.
Davies, Morriston *461*.
Davioud *223*, 226.
Davis, J. S. *113*, 140.
Dawson, W. S. *244*, 249, 250, 260.
Dean 484.
Debenedetti *113*.
Debré, R. *113*, 124, 125, *462*, *473*, 558.
Decastello *4*, 90, 96, 97, 109, 125.
— A. *113*, 121, 123.
Dechamps *461*.
Dehio 207.
Deibert, O. *112*, 147.
Deicke *641*, 687.
Deist *462*, 564.
Delacour *462*, 502.
Delprat *640*, 672.
Denecke *10*, 98, 101, 340,
Dennecke *303*, 315.
Dennig *462*.
Dennis 484.
Denys *4*, 77.
Deraucourt *155*, 162.
Despéries *462*.
Desqueyroux *221*, 226.
Deucher, W. G. *113*.
Deutsch, F. *201*, 208, 210, 211, 212, 215, 217, 219.
Deycke 620.
Dezani *584*, 600.
Dibbelt *201*, 213.
Dickens 51.
Dielmann, H. *244*, 260, 262, 263, 264, 268, 269, 271, 274, 275, 278, 279.
Diels *584*, 590, 591, 592, 594, 597, 598.
Diemer, T. *113*, 126.
Dienst *113*, 125.
Dietel *567*, 569, 574.
Dietlen *155*, 159.
— H. *201*, 204, 207, 210, 212.
Dietrich *462*.
Dieudonné *462*, 555.
Dieulafé, L. *221*, 226.
Dieulafoy *462*, 502.
Dijk, van H. *119*.
Dimanstein *113*, 129.
Dittrich *462*.
Dixon *244*, 246.
Doan *4*, 82, 83, 84, 85, 88, 90, 108, 113.
— C. A. *113*, 141.

Döblin *462*, 477.
Dobson J. F. *221*, 226.
Dodd 51.
Dold *584*, *641*, 690.
Dollfuß, M. A. *468*.
Dölter, W. *113*, 129, 136.
Domagk *4*, 36.
Dominici *4*, 38.
Donath *4*, 49.
Donders *462*.
Donzelot *157*, 176, 183.
Dorée *584*, 600, 605, 606, 619.
Dowd, Ch. N. *221*, 225, 235.
Down 51.
Doyon *584*, 618.
Dreisbach *4*, 44, 45, 46.
Dresel *642*, 700.
Drinker, C. K. *113*.
Du Bouchet, N. *113*.
Dubois *2*, 22, 25, 29, 31, *113*.
Dudgeon, L. S. *113*.
Dudley *4*, 19.
Dufour *584*, 618.
Duhamel *458*, 530.
Duhem 462, 511. 523,
Duken 457, *462*, 483, 484, 486, 488, 492, 504, 523.
— J. 490, 491, 495, 497, 501, 502, 503, 506, 507, 508, 511, 514, 515, 518, 524, 525, 526, 529, 531, 532, 533, 534, 535 u. ff., 548, 550, 551, 552, 554, 555, 558, 561, 651, 562, 564, 565.
Dumoulin *11*, 22, 29.
Dungern, v. E. *113*, 121, 132, 133, 134, 138, 139, 140, 149, 150.
Dunn, G. K. R. *117*.
Dünner *462*.
Dürr *4*, 106.
Dyke, Arland *462*.
— S. C. *113*, 123, 126, 127, 136, 140, 152.

Eager, T. C. *221*, 225, 227.
Easter 237.
Eastman, N. J. *113*.
Ebaugh, F. G. *244*, 274, 296, *462*.
Eber *567*, 570.
Ebner *4*.
Ebnöther 50.
Ebstein *155*, 164.
— E. *462*, 493.
Ecker, E. E. *115*.
Eckert *4*, 77.
Economo, C. v. *344*, 351, 403, 411.
Eddy *4*, *5*, 51.
Edelmann *640*, 671.
Eden, R. *113*, 126, 246.
Edens *462*, 477.
Edington, H. G. *221*, 225, 226.
Edward *6*, 97.
Edwards, A. Tudor *462*.
Egan *462*.
Ehrenrooth, E. *117*, 152.
Ehrnrooth *113*.
Ehrlich *5*, 81, 85.
— P. *113*, 120, 140.
Eigler 550.
Einthoven *155*, 167.
Eisenberg, P. *113*, 130.
Eisler, v. 140.
Elder, H. C. *464*, 523.
Elek *5*.
Eliassow *641*, 694.
Ellis *584*, 600, 602, 605, 606.
Elmanowitsch *113*, 126.
Elmer *467*.
Elsberg 249.
Embden *585*, 604.
— G. 701.
Emdin, P, *244*, 257, 258.
Emelianow *5*, 18.
Enderlen *639*, 652.
Endo *344*, 387.
Engel *462*, 485, 503.
Engelbrecht *202*, 215.
Engelen *462*, 563.
Entwisle, R. *221*, 236.
Ephraim, A. *462*.
Eppinger *5*, 17, 22, 30, 34, 38, 44, 45, 51, 53, 54, 55, 57, 61, 62, 63, 64, 65, 75, 79, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 103, 105, 106, 109, *202*, 210, *303*, 312,
Epstein, A. A. *113*, 149.
Erbsen, H. *462*, 514.
Ernst *5*, 58, 60, 66.
Esch *303*, 319.
Eschbaum, O. *113*.
Eskuchen, Karl 243, *244*, 249, 258, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 268, 269, 270, 271, 274, 275, 276, 278, 279, 280, 283, 284, 285, 286, 287, 292, 293, 294, 296, 297, 298, 301.
Esmein *155*, 176.
Esser 59.
Essick, Ch. R. *245*, 246, 249.
D'Este *13*, 31.
Evans *9*, 102, *567*, 568.
Ewart *462*.
Eweyk, van 686.
Ewig, W. *202*, 211, 219.
Exner *639*, *655*.
Eylenburg *5*, 97.

Fabian *568*, 576.
Fabre 525.
Fahr *155*, 658.
Fåhraeus *113*.
Falgairolle, P. *113*, 128, 136, 137.
Falkenhausen *586*, 617.
Faltin *5*, 29.
Faust *642*.
Favre *462*, 488.
Feer *462*, 485.
Feigl *639*, *640*, 645, 646, 649, 650, 669, 671, 673.
Feinblatt, H. M. *113*.
Feldmann *113*, 126.
Felix, Walter *462*.
Fenwick, W. *221*.
Fermo 578.
Ferry, R. M. *117*.
Fex *584*, 628, 629, *641*, 676, 677, 678, 679, 681, 682, 683, 685.
Field, C. G. *462*, 484, 485, 487.
Fiessinger *463*.
Filetti *14*, 22.
Findlay, L. *462*, 481, 485, 489, 500, 512, 529, 555, 556, 561.
Finger *639*, 663.
Finkelstein *462*.
— H. *221*, 239.
— L. *221*, 233, 239.
Fischer 64.
— B. *640*, 667.
— E. *112*, 152.
— W. *113*, 126, *463*, 485.
Fischl *211*.
Fitzwilliams, W. *221*, 233.
Fleischer, F. *463*.
Flemming *468*.
Flesch-Thebesius *221*, 235.
Fleurin, H. *463*.
Flexner 454, 455.
Flick, A. M. *115*.
Flint, A. *584*, 615, 623.
— E. R. *221*, 235.
Florand, A. *463*, 481.
Floren *221*.
Flörken *5*, 97.
Flury 698, 701.
Foà *5*, 31, 74.
Fogelgren, G. *113*, 127, 143, 144.
Foggie *155*, 175.
Foix *2*, 50.
Fol *155*, 198.
Fölsch, F. *244*.
Font-Réaulx, de *639*, 657.
Fontanus, Nikolaus *463*, 477.
Foote, J. 463, 483.
— R. *221*, 233.
Forestier, I. *244*, *245*, *463*, *472*, 478, 522, 525, 563.
Fornet, B. *463*.
Forschbach *4*.
Forßman, I. *113*, 127, 138, 140, 143, 144.
Forster 622.
Förster *5*, *155*, 198.
Fortuine, S. T. *117*.
Foucaud *642*, 698.
Foulds 98.
Foultaine, Bertrand *464*.
Fournier *3*.

Fowel *5*. 73.
Fowler *11*, 18, 19, 22, 27, 29.
Fox *463*, 503.
Francillon, M. R. *463*, 565.
Francke, W. *463*.
François, M. *463*.
Frank *5*, 31, *463*, 478, 479, 481, 485, 503.
— B. (1847) 668, 699.
— Herm. *642*.
— O. *202*.
— Walter *463*.
Fränkel, A. *463*.
Fraentzel *463*, 477.
Fraser *584*, 605.
Fraser, J. *221*, 226, 233.
Freeman, G. C. *113*, 127.
Freiberg *5*, 30,
Fremont-Smith *244*, 285.
Frenckell *5*, 45.
Frenklowa *221*.
Frerichs *584*.
Freund *11*, 89.
Frey *5*, 19, 20, 21, 44, 77, 79.
Freyer *5*, 18.
Freytag *5*, 22, 29, 69, *463*.
Frick *460*, 526.
Friedemann *303*, 312, 317.
Friedenreich, V. *113*, 137.
Friedman, S. S. *117*, 141.
Friedmann *202*, 210, *463*.
Friedreich 668.
Friedrich *463*, 477.
Frisch 242.
Froin 287.
Frölich *155*, 162.
Fromme *221*, 235.
Frühwald *463*.
Frühwald 477.
Fühner *642*, 697.
Fujii *344*.
Fukamachi *344*, 394.
Fukelman *587*.
Funk *583*, 606, 614, 617, 648, 664.
— H. *467*.
Funke *5*, 18.
— O. 77.
Furno *5*, 40, 49, 61, 79.
Fürst Th. *113*, 152.
Furuhata, T. *114*, 130, 149.
Furukawa *303*, 319.
Furuya *346*.
Fushiki *344*, *346*, 421, 422.
Futaki *344*, 352, 358, 424, 452.

Gaarde *567*, 574.
Gabbi *5*, 22, 44, 79.
Gaillard *460*.
Gali, Marie *463*.
Gamna *114*, 146.
Gännslen *5*, 97, 103.
Garcia, Trivino *463*.
Gardére *473*.
Gardner *584*, 600, 602, 605, 606, 609, 619.
Garel *155*, 190.
Garkawi, Chr. *244*.
Garnier *463*, 477.
Garrahn, J. *221*, 227.
Garré *463*, 477.
Garvin *464*.
Gasser *155*, 198.
Gaethgens, G. *460*.
Gatta 61.
Gauckler *5*, *6*, 54, 79.
Gaujoux *116*.
Gaultier *6*, 91.
Gauntlett, E. G. *221*, 235.
Gautier *155*, 176, 298.
Gebhardt *15*, 23, 26, 31.
Geelmuyden *6*, 90.
Geigel, R. *202*, 206.
Geipel *155*, 175.
Gejo *350*, 369.
Gelston 528.
Genck *639*, 663.
Gennerich 297.
Georgescu, Amilcar *469*.
Georgiewsky, K. N. 154.
Gérard *584*, 597, 598.
Gerhard 479.
Gerhardt 492, 493, 560, 562.
— C. *464*.
— D. *464*.
Gerlach 77.
Géronne 436.
Geuns, van *464*.
Gey, R. *464*.
Gibelli 319.
Gibson *6*, 22.
— C. L. *281*.
Gilbert *6*, 50, 105.
— G. Burton *473*, 484.
Gill, W. D. *114*.
Gillett, W. R. *221*, 237.
Ginsberg *116*.
Girand *458*.
Girbal, E. *464*, 564.
Giroux *15*, 91.
Glanzmann 233.
Glarus 22.
Glaß 6, 18.
Gleckler *3*, 28.
Glynn, E. F. *115*, 123, 126, 127, 132, 136.
Goebel *303*, 316.
Göbell *464*.
Goldschmidt *6*, *14*, 44, 68.
— W. *221*, 233.
Golland 29.
Golodetz *586*, 620.
Golting *303*, 314.
Goodall *6*, *11*, 22, 29, 61, 82.
— J. H. *114*.
Goodman *585*, 617, 618, 622, *639*, 653.
Goodwin, H. T. *221*, 237.
Gordon, J. K. M. *469*, 523.
Goerdt, Wilhelm *464*.
Görl, P. *114*.
Goroncy, C. *114*.
Gorter *155*, 189, *303*, 314.
Goto *6*, 54. 55.
Gouin 231.
Gourniak *223*, 231.
Gowring, B. W. *221*, 227.
Graanboom *155*, 174, 175.
Grady, Henry W. *464*.
Grafe, E. *114*, 124.
Graham *472*, 500, 529, 561, 565.
— D. A. L. *114*, 124.
— St. *462*.
Grailly, de *460*.
Gralka, R. *464*, 563.
Grandhomme *459*.
Graser *464*.
Grashey 278.
Grawitz *464*, 477, 481.
Gray, G. *222*, 225, 226, 230, 236.
Green *6*, 98.
— Horace 522.
Greenfield, D. G. *222*.
Greengard *244*, 274.
Gremjatschkin *585*, 610.
Gren, von *585*, 588.
Griesinger 107.
Grigaut *584*, *585*, 626, 638, *639*, *640*, *641*, 656, 657, 669, 672, 673, 680, 689.
Grigorescu *6*, 22.
Grizevicz *111*.
Grober *202*, 215.
Groedel *464*, 493, 511.
Gros *639*, 664.
Groß, A. *303*, 319.
Groß, Oskar *585*, 600.
Grossenbacher *2*, 69.
Großkopf *587*, 597.
Grove, E. F. *114*, 147.
Gruhzit *114*.
Grüneberg *222*, 239.
Grunke *585*, 615.
Grunmach *155*, 175, 184.
Grütz *641*, 667, 692, 693.
Guénard *460*.
Guillain *114*, 124.
Guilleminet, Maurice *464*.
— M. *470*.
Guillemot, L. *464*.
Guillenot 564.
Guizetti 91.
Guleke *6*, 97.
Gulland *6*, *11*, 18, 19, 27, 29.
Gumoens, v. *464*, 476.
Gundel, M. *114*, 128.
Gunther, R. *114*.
Gurwitsch *6*, 18.
Guthrie, C. G. *114*, 122, 130, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 145.
Guy *9*, 43, 523.
— John *464*.
— M. *464*.

Guyot, F. *464*, 563.
György *585*, 625.

Haam *6*, *9*, 23, 25, 33, 36, 37, 69.
Haberlandt 319.
Habs *638*, *640*, 649, 651, 670.
— Horst *567*, 569.
Hachiya 396, 405, 443.
Hadda, S. *114*, 140.
Hadley *461*.
Hagashi 450.
Haggard *6*, 97.
Hagi *344*.
Hakinuma 424.
Haku, R. *115*, 147.
Halban, J. *114*, 125.
Halber, W. *111*, *114*, 120, 124, 127, 138, 141.
Halberstädter, W. *118*, 137.
Halbertsma *303*, 306, 309, 314, 315.
Halle *302*, 338.
Halliburton *244*, 246.
Hallopeau, P. *222*, 234.
Hamburger *6*, 41.
— G. und H. *464*.
— N. *113*, 125, 563.
Hamilton, A. J. *464*, 509.
Hammarsten *6*, 44, *585*, 616, 654.
Hammer 93, *155*, 183.
— A. *222*, 236.
Hammes, E. M. 287.
Hanaoka *344*, 455.
Handfield, Jones *6*, 77.
Handovsky 42, 637.
Hannema *6*, 97, 99.
Hansen *303*.
— P. N. *222*.
Happ, W. M. *114*, 125.
Hara *344*, 408, 434, 435, 436.
— M. *114*, 125.
Harada *344*, *348*, 375.
Harder *222*, 225, 233, 235, 237.
Harley *585*, 609.
Harper, I. *114*.
Harper, W. F. *222*, 226, 227, 236.
Harrel, H. P. *114*.
Harth *464*.
Hart 485.
Hartmann *3*, *6*, 22, 28.
— F. W. *114*.
Hartwich *464*.
Hartwich, A. *244*, 260, 271, 279, 280, 281, 296.
Haslinger *467*, 523, 526. 528.
Hasse *464*.
Hatano *343*, 377, 378, 384, 386.
Hattori *345*, 354, 388.
Haupt *567*, 568.
Haurahan *6*, 97.
Havers *583*, *585*, 618, *638*, *640*, 669.
Hayashi *344*, 384, 391.
Hayens 246.
Hazama *244*, 298.
Heckes, J. *222*, 226, 229.
Hedblom, Carl A. *464*, 548.
Hedinger *155*, 175.
Heeres *4*, *6*, 38, 44, 45, 46, 57, 84.
Heidenhain *464*.
Heim, K. *114*.
Heimann *584*, 613.
Heinbecker, P. *114*, 147.
Heinz *6*, 27, 61, 82, 89.
Heitz 667.
Heizer *12*, 31.
Hektoen, L. *114*, 121, 124, 125, 126.
Helfrich *464*.
Heller *464*, 477.
Helly *6*, 80.
Hempel *303*, 315.
— K. *114*.
Henderson, T. B. *222*, 233.
— Yandell *202*, 205, 210.
Henes *583*, 613, *639*, *640*, 657, 658, 665, 669, 690.
Henn *6*.
Henning *6*, 94, *303*, 323.
Henschen *202*, 218, *465*.
Hepp *585*.
Heppner 619, 620, 673.
Herbst, O. *465*, 554.
Hering, H. E. *202*, 210.
Herman, E. *114*.
Hermann *586*, 627.
Herringham *465*, 564.
Herrmann, G. *244*.
Herxheimer *6*, 93, *155*, 158, 199.
— H. *202*, 211, 215, 217.
Heß *114*, 212, 338, 436, *585*, 598, 599.
Hesser, S. 114, *114*, 124, 138.
Heubner 237, *465*, 495.
Heuser *465*.
Heyrowski *639*, 655.
Hickl *304*.
Highley, E. T. *112*.
Hill *7*, 38, 42.
Hiraga *344*.
Hiramatsu 206.
Hirsch, C. *202*, 210, 213.
Hirschfeld *7*, *8*, 24, 25, 29, 33, 41, 69, 90, 91, 92, 93, 97, 98, 100, 101, 103, 105, *303*, 318.
Hirschsprung *222*, 226, 227, 231, 235, 238.
Hirszfeld *118*.
Hirszfeld, H. *114*, *120*, 121, 146, 147, 148, 152.
— L. *112*, *113*, *114*, *115*, 121, 122, 124, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 137, 138, 139, 140, 141, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152.
Hittmair, A. *115*, 129.
Hitzig *465*.
Hitzrot *7*, 24.
Hiyeda *7*, 64.
Hoche, O. *115*.
Hochhaus, H. *465*, 564.
Hofbauer 512, 563.
Hoff *7*, 90.
Hoffmann *465*.
— A. *155*, 193.
Hofmann *155*, 162.
Hofmeier 309.
Hofmeister, Franz *585*, 599, 617, 622, 653.
Hoke *155*, 167.
Hollenbach *155*, 165.
Holler *7*, 99, 101, 106,
Holloway *7*, 19, 30.
Holm *7*, 97.
Holman, E. *115*, *202*, 205.
Holms *585*, 635.
Holst *585*, 598.
— E. *465*.
Holzer *639*, 648.
Holzhausen, Fr. *465*.
Hondo *465*, 477.
Honold *587*.
Hoobler *304*, 314.
Hooker, S. B. *115*, 123, 138, 145.
Hooper *15*, 54, 622.
Hopkins, J. G. *115*, 146.
Hoppe-Seyler *585*, 610.
Horiuchi *640*, 671.
Hortopan, L. *465*.
Hoesslin, v. 500.
Hotta *585*, 604.
Hotz 313.
Hübener, G. *115*, *118*, 127, 134, 136, 137.
Huber *7*, 26, 97.
— O. *303*, 319.
Huebschmann *465*, 487.
Huck, J. C. *115*.
— J. G. *114*, 130, 132, 133, 134, 135.
Hueck *7*, 46, 68, 75, 81, 94, *585*, *586*, 604, 606, 607, 608, 609, 614, 621, 625, 628, 629, *639*, *641*, 670, 680, 687.
Hückel, R. *465*, 477.
Huddleson *567*, 570, 575.
Hughes, S. G. *222*, 235.
Huguet *465*.
Hullgren *3*, 22, 29, 31.
Humnicki *584*.
Hunt, V. C. *115*, 144.

Hunter 7, 61, 79.
Hürthle 624.
Hussey, F. V. *222*, 235, 236.
Hueter, C. *465*, 477.
Hutinel *465*, 477, 478, 480, 482, 484, 485, 486, 488, 489, 496, 501, 502, 508, 555, 559, 561.
Huyghebaert 7, 22, 28, 38.

Ibrahim 236.
Ichida, K. *114*, 130.
Iglauer, Samuel *465*, 523.
Ignatowski 684.
Ihara *345*, *346*, 391.
Ihrizawa 403.
Iimura *344*, 360, 361, 363, 365, 366.
Ikeda *344*.
Iljin, A. *222*, 233.
Iljucsky *640*.
Imai *345*, 354, 388.
Imano *344*, 427.
Inada 403, 404, 452.
— R. *344*, 352, 355.
— Susuma *344*.
Ingebrigtsen, R. *115*, 140.
Inlow 7, 22, 55.
Inoue *348*.
Irger *4*, 7, 68, 70.
Irisawa 76, 78.
Irizawa *344*, 354, 367, 404, 407.
Irwin 222, 235.
Isaac *3*, 52, 61, *303*, 312, 317.
Isaacs, R. *115*.
Isch-Wall, P. *120*.
Iscovesco 7, 50, *642*, 698.
Isémein, I. *465*.
Ishii *344*, *345*, *346*, *347*, *350*, 369, 370, 375, 380, 386,434.
— Yasuhiro *345*.
Ishikawa, Seiichi *344*, 455.
Istamanowa *303*, 325.
Istomanowa 7, 28, 30, 34.
Itami 7, 42, *303*, 319.
Ito *344*, 375, 380, 386.
Ivy, G. *115*.
Iwai *344*.
Iwai, S. *115*, 130.
Izawa *346*, 383.
Izeki *344*, 442.
Izzo, R. A. *469*.

Jaccaia 237.
Jacchia, P. *222*.
Jackson 522.
Jacobäus, H. C. *465*.
Jacobaeus 563.
Jacobi 7, 98.
Jaffé *585*, 608, 620, *641*, 694.
Jagić 7, 97, 100, *463*.
— N. *115*, 141.
Jahn *222*, 233, 236, *465*.
Jakobi 103.
Jaksch 436.
Jamin *465*.
Janes 142.
Janeway, H. H. *115*, 124.
Jankau *585*, 618.
Jánossy, J. *244*, 260, 268, 273, 276, 296, 297, 298.
Jansen *465*, 477.
Jansky *115*, 122, 132. 136.
Jehle Ludwig *465*, 500.
Jelanski *115*, *118*.
Jenke *639*, 652.
Jenkel 97.
Jentzer, A. *465*.
Jerusalem, E. *202*.
Jervell *303*, 313, 321.
— F. *115*, 145, 146, 152.
Jeß *642*, 696.
Joannovics 7, 61, 65, 82, 87.
Jochmann *465*, 485.
Joël, E. *640*, 668.
Johannsen, E. W. *115*, 127, 137.
Johnson, A. *117*, 135, 136.
Jona 7, *8*, 42, 91, 98.
Jones 126, 127, 132, 136, *155*.
— A. R. *112*, *115*, 123.
— B. B. *115*, 124.
Jong, de 488.
Josefson *465*.
Josserand *13*, 70.
Joulia *473*.
Julien *458*, 558.
— Marie *462*.
Jumon, H. *466*.
Jüngling *244*, 298.

Kaczkowski, B. *112*.
Kaczynski, R. 115.
Kafka 270.
Kagawa *345*.
Kahn 97.
— L. *222*, 225, 227.
Kakinuma *345* 357, 389, 391, 415, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 425, 426, 430, 431, 433, 434, 438, 441, 444, 449, 452, 453, 455.
Kaliski, D. I. *117*, 141.
Kalkbrenner *460*.
Kallert *639*, 663.
Kamade *345*.
Kambe *303*, 316, 338.
Kamimura *344*.
Kamo *345*.
Kanada *344*, 387.
Kaneko, *345*, 355, 357, 358, 361, 362, 369, 389, 409, 418, 419, 427, 431, 432, 442, 443, 449, 452, 453, 454.
— Renjiro 342, *345*.
Kanno 368.
Karasawa *345*, 450.
Karaulow *642*, 697.
Karcher *8*, 23.
Karewski *155*, 162.
Karl *8*.
Karsner *8*, 38, 43.
— H. T. *115*, 143.
Kasahara 246.
Kasbiwado *345*, 359, 403, 404, 406, 407, 448.
Kathe *472*, 483, 484, 488, 507, 564.
Kato 408.
— Denzaburo *345*.
— K. *345*.
— Toyojiro *345*.
— Y. *345*.
Katsumata *345*, 360, 361, 363, 365, 366, 449.
Katsurada *345*, 353, 388, 390, 419, 420, 446.
Katz, G. *115*.
Kauf, E. *201*, 208, 210, 211, 212, 215, 217.
Kaufmann *466*, 501, 548, *585*, 632, 636.
— E. *244*.
— Paul *466*.
— R. *202*, 208, 211, 217.
Kausch *466*, 555, *585*, 618.
Kawada 398.
Kawakami *345*, *347*, 389, 392.
Kawamura *345*, 354, 370, 388, 420.
Kawasaki *345*, 355.
Kayserling *466*.
Kazda 56.
Kaznelson *8*, 31, 98, 103.
Keeser *642*, 699.
— E. 667.
— J. 667.
Kehr *155*, 162.
Kehrer *585*, 621.
Keijser, S. *466*.
Kejser 523.
Kelemen, Andr. *466*, 501.
Keller 318, *466*.
Kellock, Th. H. *222*, 233.
Kenichi, Sumi *303*, 318.
Kennedy, C. M. *222*.
Kernbach, M. *115*.
Kerviliy, M. de *466*, 477.
Keßler *466*, 477, 496.
Keuffel 59.
Keynes, G. *115*.
Khoor, Ödön *303*, 314.
Kienböck *202*, 204.
Kikutchi *345*, 442.
Kikuth *10*, 36.
Kikuzawa 346, 391.
Kimla 549.
Kimmich, K. *585*.
Kimpton, A. R. *222*, 236,
Kimura *346*.
— O. *345*, 388.
— Ren. *345*, 369, 370.

Kimura, S. *345*, 388.
— T. *345*, 391.
Kindler *244*, *245*, 249, 273, 276, 277. 291, 292.
King *8*, 43.
Kingsley, Blake *157*, 184.
Kinoshita *345*.
Kirch, E. *202*, 206.
Kirihara, S. *115*, 123, 147.
Kirschner 52, 86.
Kishi, T. *114*, 130.
Kissel 485, 500.
— A. A. *466*.
— V. *466*.
Kisselner *13*.
Kißling *466*, 485, 492, 500, 512, 564.
— K. *466*.
Kitayama *346*, 391.
Kiyono *2*.
Klaften, E. *115*.
Klare, K. *466*, 478, 481, 485, 489, 491, 501, 502, 510, 555, 560.
Klebs *8*, 82.
Klein, A. *115*, 129.
— H. *112*, 132, 133, 135.
Kleinschmidt *466*, 511.
— H. *222*, 225, 227, 229, 230, 237, 239, 240, 241.
Klemperer *8*, 97, *639*, *640*, 665, 667.
Kliemann *8*, 67.
Klieneberger *8*.
Kligler, I. J. *115*.
Klimmer *567*, 568.
Kline, B. S. *115*.
Klinke *304*, 313, 317.
Klinkert *639*, *640*, 657, 664, 670.
Klopstock, A. *120*.
Klose *245*, 293.
Klunka *12*, 29.
Knack *639*, *640*, 663, 671, 673.
Knipping, H. W. *466*, 525.
Knolbaum *8*, 26.
Knöpfelmacher, Wilh. *466*.
Knudsen *638*.
Knudson 610.
Kobayashi *347*, *350*, 386, 387, 389, 391.
— H. *346*.
— R. *346*, 383.
Koch 225.
Kock *222*.
Koeckert, H. L. *115*, 123, 143.
Kohan *8*, 97.
Köhler 554, *586*.
— (Köln) *466*.
Kojima *346*.
Kokas *8*, 51.
Kokuchi *346*.
— Chuta *346*.
Köllicker *8*, 77.
Kölliker *244*.
Kolmer, J. A. *115*.
Komatsu *346*, *350*, 375, 380, 384.
Komiya *303*, 316, 338.
Kondo *343*, 369.
Königer *466*.
Konnstein *640*, 667.
Konrich *567*, 576.
Korschun *8*, 49.
Körte *466*, 477.
Kossovitch, N. *118*.
Kostjurin *8*, 29.
Köstlin *466*, 477.
Kovats, F. v. *466*.
Kowitz *466*.
Kraft, R. *115*, 142.
Kramer *687*.
Krasnow, F. *117*.
Kraus *155*, 162, 436.
— Fr. *202*, 207, 211.
Kredel, L. *222*, 236.
Krehl 211, 212, 308.
Krehl-Marchand *10*, 82.
Kreuter *8*, 22, 29, 32, *567*, 569, 574, 581.
Kristensen *567*, 569, 570, 574, 575, 578.
Kritschewski, l. L. *115*, 124.
Krogh *202*, 206, 207.
Kroiß, O. *244*, 260, 262, 263, 264, 268, 269, 271, 275, 277, 279.
Kroogh *303*, 306.
Krumbhaar 8, *11*, 19, 22, 23, 30, 34, 38, 42, 44, 50, 61, 70, 84, 97, 98, 103.
Kruse, W. *115*, 147.
Kubanyi, A. *115*, 142, 152.
Küchenmeister *155*.
Kuczynski *8*, 79, *467*.
Kühl *303*, *304*, 314.
— G. *302*, *316*.
Kuhn, E. *466*.
Külbs *202*, 211, 214, 218, *466*.
Kulenkampff *244*, 260, 264, 298.
Kundrat *155*, 175.
Kunz *466*.
Kupffer, v. 331.
Kure, S. *346*, 443.
Kurloff *8*, 28, 29, *155*, 162, 199.
Kuroda *346*, 361, 409, 415, 416, 417, 418, 419, 425, 426, 427, 428, 430, 431, 432, 433, 437, 439.
Kurose *346*, 374, 375, 384.
Kusama *8*, 82.
Kusnezoff *8*, 77.
Küster 623.
— (Suttgart) *585*, 598.
— William *585*, 594.
Kusuda *346*, 359.
Kusumoto *585*, 609, 610, *639*, 653.
Kutter *222*, 233.
Kuttner *8*, 31.
Küttner *116*, 142, *466*.
Kutznitzki 621.
Kuwabara *346*.
Kuwano 370.
Kvenberg, A. L. *119*.
Kyes *642*, 698.

Laajer, J. H. *222*.
Labbé *640*, 667.
Lacher *466*, 493.
Lacy, G. R. *116*, 130.
Ladd, W. E. *222*, 235.
Laënnec *466*, 474, 475, 487, 496, 503, 510.
Laffont *116*.
Lamy, M. *113*, 124.
Lanari, E. *469*.
Lanceraux *466*.
Landau *585*, 609, *641*, 679, 680.
— W. *466*, 564.
Landé *466*, 477.
Lander *584*, 609, 619.
Landis *8*.
Landois *116*, 121.
Landolfi, M. *466*, 491, 495, 496, 500.
Landsteiner *4*, 49.
— K. *116*, 120, 121, 122, 123, 124, 128, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 138, 139, 140, 141, 148, 149, 151, 152.
Landy *584*, 600.
Lang *8*, 43.
Lange 422.
— Cornelia de *466*.
— de 477.
— H. 701.
Langer, J. *116*.
Langhans *8*, 71.
Langstein, Leo *466*, 483, 485, 554.
Lanman, Th. *222*, 236.
Lanner *116*, 147.
Lapin *467*, 477, 485, 488, 493, 495, 500, 510, 555.
Laporte 600.
Lapworth 678.
Lapy, A. 239.
Larimore 72.
Laroche *464*, 639, *641*, 657, 680.
— Guy *584*.
Larrabee *9*, 97, 98, 103, *467*.
Laspeyres *8*, 72.
Latschenberger *9*, 73.
Lattes, L. *116*, 127, 128, 129, 133, 135, 152, 153.
Lauber *639*, 657.
Laubry *155*, 160, 176, 189.

Lauda, E. *1*, *6*, *9*, 18, 19, 22, 23, 25, 30, 33, 35, 36, 37, 38, 41, 44, 45, 47, 48, 49, 56, 57, 61, 69, 77, 78, 82, 83, 87, 88, 94, 101, 109, 110.
Laudat *586*, 613.
Laudenbach *9*, 22, 27, 30.
Laudis 77.
Lauer *120*.
Lawaczek *585*, 604.
— H. 701.
Läwen *222*, 226.
Lawrinowicz *639*, 660, 661.
Lazarewicz, M. *116*.
Lazarus *5*, 85.
Le Blanc 576.
Le Clerc *112*.
Le Rasle *112*.
Le Wald *156*, 160, 161, 164, 165, 175, 189.
Leach *467*.
Leager 226.
Leake *9*, 43, 102.
Lebert *467*, 478, 479.
Leboeff *117*.
Lederer *467*, 478, 479, 482, 484, 485, 561.
Lee 483.
— H. D. K. *116*, 127.
— R. I. *117*, 146.
— W. E. 112.
Leeg *13*, 31.
Leers, O. *116*.
Lehmann *9*, 18, *584*, *585*, 600, 605, 632, 636.
Leichtenstern *222*, 226, 227, 233.
— O. *467*, 485.
Leichtentritt *460*, 485, 487, 500.
Leiner, K. *116*, 124.
Leites *640*, 670, 671.
Lemaire *462*, *463*, 511, 523.
Lemmel *638*, 645, 649.
Lémoine *641*, 688.
Lemon, Willis S. *467*, *473*, 495.
Lenhartz 436, *467*.
Lenk *467*, 523, 526, 528.
Lennhoff *202*, 204.
Lenz, F. *112*, 152.
Lepehne *9*, 31, 67, 69, 86, 87, 98, 103.
Lereboullet 523.
Léricheé *222*, 226.
Leroux *155*, 162.
— L. *463*.
Lesage 318.
Lesné 523.
Lethaus *9*, 29, 31.
Letulle, L. *467*, 488.
Leupold *585*, 606, 638, *641*, 690.
Leuret 526.
Levaditi 387.
Levene, P. A. *116*, 141.
Leveringhaus, H. *116*.
Levine, E. C. *116*.
— Ph. *116*, 124, 130, 131, 134, 139, 141, 142, 148, 151, 152.
Levinson *244* 274, *585*, 608.
— S. A. *116*.
Levinthal *467*.
Levy *116*, 531.
— S. *222*, 237.
Lévy *156*, 198.
— J. *458*.
— Robert *458*.
Levy-Dorn *202*, 204.
Lewis *156*, 167.
Lian, C. *467*, 523.
Liang, B. *116*, 127, 132.
Libbach *642*, 699.
Libman, E. *116*.
Licht *13*, 53, 59.
Lichtenauer *464*.
Lichtheim *467*.
Lichtwitz *304*, 315, 526, *639*, 655.
— Otto *467*.
Lieber, K. *112*.
Liebermann *585*, 589, 594.
Lieutaud 54.
Lifschütz *585*, 590, 594, 595, 614, 636, 637.
Lifvendahl *244*, 274.
Liles *9*, 31.
Lilienthal, Howard *467*, 483.
Lim, C. E. *116*.
Lindemann. E. E. *116*, *585*, 614, 627.
Lindhard *202*, 206, 207.
Lindsay *223*, 226, 227, 230, 239.
Linn 597.
Lippmann *641*, 692, 693.
Lissauer *640*, 668.
Liu, J. H. *116*.
Livini *9*, 98.
Ljachowetsky *116*.
Loeb, L. *117*.
Loebell *244*, 260.
Loebisch *467*.
Lochte *156*, 172, 173, 174, 175, 199.
Löfberg, Otto *467*.
Löhner *639*, 655.
Löhr, H. *117*.
— W. *117*.
Loeper *202*, 212.
Lorey *467*, 506, 507, 512, 514, 523, 525, 528, 530, 531, 564.
Loesch *9*, 26, 38, 54.
Löschcke, H. *467*.
Loeschke 485, 493, 503, 507, 532.
Lossen 245.
Lotsch *222*, 239.
Löwenthal *156*, 162, 175.
Löwi *156*.
Löwy, A. *202*, 210.
Lubarsch *9*, 64, 67, 68, 75, 78, 79, 81, 90, 91, 93, 95, 109, *641*, 685, 688.
Lubotzki, S. *467*.
Lucas *304*, 314.
— R. Cl. *222*, 239.
de Lucca 61.
Lucchi *156*, 175.
Lucy, M. *461*.
Luden *586*.
Lüders *587*, 595.
Lumniczer *467*.
Lustig *567*, 569, 580.
Luxemburg *467*.
Luzzatti *12*, 38, 44, 61.
Lyall *464*.
Lynah, Henry L. *467*, 522, 523.

Mabee, I. *116*, 142.
Mac Auley, C. J., *222*, 225, 236.
Mac Callum, W. G. *467*, 504.
Mac Carrison, R. *222*.
Mac Clure, R. D. *117*.
Mac Crae *467*.
Mac Gregor *464*, 483.
Mac Nee *9*, *11*, 82, 86.
Mac Neil *467*, 503.
Mackenzic *156*, 175.
Magath *10*, 34.
Maggorani *9*, 22.
Magnus, v. *468*.
Mahler, A. 699.
Major, J. 667.
Makino *9*, 53, 103.
Malassez *10*, 18, 22.
Malinin *10*, 79.
Mancke *586*, 621.
Mandelstamm *156*.
— Moritz 154.
Manfred, I. *461*.
Mann *10*, *14*, 34, 53, 58, 59, 60.
Manning, Th. *222*.
Mansfeld *304*.
Manuila, S. *118*.
Marais, David P. *467*.
Marcel *640*, 667.
Marchand *10*, 82, *156*, 198.
Marcus *9*.
Marfan *467*, 523.
Marie 531, 637.
— J. *458*.
— Pierre 492.
— P. L. *117*.
Marino *586*.
Markey, Oscar *222*, 240, 241.
Marko, D. *244*, 250.
Markuson, W. D. *467*.
Marquis, William *468*, 512.
Marsh, Harold *222*.
Martens *467*.
Martin *117*, 580.
— E. *117*.

Martino 621.
Martiri *586*, 618.
Martius 207.
Marty *458*, 530.
— Am. P. *461*.
Maruyama *346*.
Marx, H. *117*, 152.
Maschke *10*, 26.
Mason, V. R. *119*, 146.
Massart *3*, 22.
Masson, J. C. *117*.
Matano *347*.
Matheson, F. *111*.
Mathias *640*, 671, 673.
Mathieu *223*, 226.
Matsubara *346*, 397.
Matsuda, K. *117*.
Matsueda *346*, 444.
Matsui, Kionari *346*, 421.
— Sute *346*, 357.
Matsumoto, M. *115*.
Matsumura *343*, 377, 378, 384, 386.
Matsuno *10*, 93.
Matsuo, B. *346*, 358.
— I. 402, 404.
Matti *223*.
Matzdorf 270.
Mauthner *586*, 590.
Mautner *156*, *304*, 307.
Maxentian *469*.
Maximow *10*, 81, *304*, 326.
Maxwell, Telling *467*, 485.
Mayer, E. *10*, *202*.
— M. *10*, 36, *567*, 568.
Mayo *10*, 97, 98.
Mc Clelland 318.
Mc Connel, S. *119*.
Mc Laughlin *156*, 192.
Mc Master 72, *639*, 654.
Mc Mee *641*, 680.
Mc Quarrie *117*, 125.
Meade, H. *117*.
Meadle, W. B. *223*.
Mechanik 309.
Medak *10*, 54.
Meesmann *642*, 697.
Mefford, W. T. *112*, 124.
Meinertz *10*, 61.
Meisai, N. *115*, 130.
Melchior *13*, 53, 59.
Meleney *117*.
Mella *462*.
Melville, Stanley *460*.
Memmesheimer *244*, 269, 277, 278, 282, 283, 285.
Mendelssohn *467*.
Mendlowicz *118*, 126, 127, 132, 147.
Merkin, A. K. *112*.
Messerli *2*, 29, 30.
Metis *304*, 317, 318.
Metschnikoff *10*, 49.
Metzger, E. *244*, 274.
Metzler, F. *117*
Meulengracht *304*, 321.
Meyer *156*, 175, 477.
— H. *468*.
— H. H. *468*.
— K. *117*, 128, 140.
— L. F. *223*, *304*, 318.
— M. 496.
— P. *117*.
Meyers, S. *112*, 137.
Meyerstein *642*, 698.
Meygret *468*.
Meyzner, M. *120*.
Michaelis *640*, 667.
Michaelsen, E. *223*, 225, 235.
Michaux, P. *464*.
Micheli *10*, 97, 108.
Michon, P. *117*, 136.
Middendorf *10*, 18.
Midsushima *346*, 403.
Midzushima 407.
Midzishima 408.
Mifuji 422.
Mikulowsky, W. *468*, 488.
Milani, Alessandro *468*, 477.
Milchner *468*.
Milhit, J. *468*.
Miller *468*, 477.
Miller, C. P. 148, 149.
— J. A. *468*.
— jr., C. P. *116*, 140.
— jr., Robert T. *468*.
Minkowski 91, 105.
Mino 107.
— P. *117*, 124, 126, 127, 128, 129, 130, 131.
Minot 101, 146.
— G. R. *117*, *118*, 126.
Misawa, Keigi 443.
— Ken *347*, 443.
Mitchell *244*.
Mitrushima 408.
Miura *346*.
Miwa *346*, 355, 364, 450.
Miyaj *117*.
Miyake, K. *346*.
Miyoshi *345*.
Mizawa, Keigi *347*, 405, 408.
Mjainikow 30, 34.
Mjaisnikow *7*, 28.
Mjassnikoff *586*, 613.
Mjassnikow *640*, *641*, 670, 688.
Moffett *156*, 176, 189.
Moldawskaja, W. *118*.
Moller, P. *468*.
Moltrecht *465*, 485.
Mönckeberg *156*, 158, 159, 174, 199.
Moncrieff, Alan *458*.
Monnier *223*, 225.
Monrad *223*, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 232, 235, 238, 239.
Monrad-Kohn *244*.
Monti *223*, 237.
Moog *2*, 68.
Moons 313.
Moore, Alexander B. *468*, 512.
Morawitz *10*, 96, 97, 98, 99, *302*, *304*, 305, 311, 315, 321, 336, 338, *567*, 579.
Moreton, A. L. *223*, 226.
Morgenroth *8*, 49, *113*, 120, 140, *586*, 605, *642*, 697.
Mori 392.
— R. *343*.
— Rho *347*, 383.
— S. *345*, *346*, 394.
Morihisa *347*, 442.
Morinaka *347*, 358.
Moris *5*, 18.
Morita *464*.
Moritsch, P. *115*, *117*, 152.
Moritz, Fr. *201*, *203*, 204, 205, 206, 207, 209, 210, 216.
Morris *5*, *10*, 26.
Moses *13*.
Mosler *10*, 22, 28, *156*, 176.
Moß, W. L. *117*, 122, 123, 124.
Mosse *10*, 77, 97.
Moussou *4*, 54.
Much 140.
Mühlens *567*, 580.
Mühsam *10*, 97, *245*, 246.
Muir *11*, 82.
Mull *156*, 162.
Müller *10*, 74, 564, *584*, *586*, 619.
Müller, F. v. *468*, 485, 489 492, 496, 500, 501, 509, 530, 560.
— Fr. W. 249, 250.
— G. *468*.
— Max *468*.
— W. *203*, 214.
Mullin 484.
Muniagurria, Camilo *468*.
Murayama *347*, 358, 452.
Murphy 245.
Musser *8*, *11*, 22, 23, 34, 44, 50, 61, 84.
Mutermilch, S. *117*, 149.

Nagai *344*, *346*, *347*, 434.
Nagano *11*, 26.
Nagasawa *347*, 355.
Nagel *156*, 159, 174, 175, 176, 184, 199.
— M. *223*, 237.
Naegeli *7*, *11*, 58, 71, 81, 95, 98. 103, 104, 308, 637.
Naggy, Andor *468*.
Naito 396, 398, 405, 441.
Naitos *347*, 359.
Nakajama *2*, 68, 69.
Nakamura *350*, 369.
— Shotaro *347*.
Namba *345*, *347*, 446, 447.
Narabayashi *347*.
Narita *347*.
Nasse *11*, 73.
Naswitis *11*, 34, 304, 319.

Nather *304*, 314, *468*, 523.
— K. *117*, 144.
Naunyn 617, *639*, 654, 655, 668.
Navarre, P. *467*, 523.
Nazari *468*.
Neisser *11*, 97.
— E. *468*, 477, 481.
Nemenoff, M. I. 154.
Nepveux 667.
Netousek *11*, 78.
Neuberger, J. *117*.
Neuhof *156*, 162, 176, 189.
Neukirchen *587*, 597.
Neumann *11*, 70, 71, 77, *156*, *586*, 627, *640* 671 673.
Neupert *223*, 231.
Neusser 30.
Nibrig *587*.
Nicaud, P. *468*.
Nicolai *156*, 167, 193.
Nicolas *11*, 22, 29.
Niemann *639*, 653.
Niemes *586*, 604.
Nietzner *586*, 621.
Nigg, C. *117*, 147.
Nikolai *203*.
Ninaki 29.
Ninomiya, Y. *117*, 147.
Nishi *347*.
Nishibe *347*, 384, 386.
Nishino *347*, 357, 389, 394, 423, 443.
Nitzescu 667.
Niwa *347*.
Nobécourt *468*, 480, 555, 561.
Noguchi *11*, 24, 29, 32.
Noica *468*.
Nolf *11*, 50.
Nonne, M. *244*, 247, 257, 260, 268, 273, 275, 276, 277, 287, 292, 296, 297.
Nonnenbruch 308.
Nonnus 488.
Noorden, v. *11*, 99.
Nothnagel *223*, 227.
Nové *13*, 70.
Nowodworsky *156*, 198.
Nugel, W. *468*, 564.
Nuzzi, O. *468*.

Obermüller *586*, 589.
Oberndorfer *468*.
Oberniedermayer 94.
Obregia 246, 247.
Ochsenius *156*, 162, *468*.
Ochsner *304*, 314.
— A. E. W. *113*.
Ockel *304*, 314, 315, 327.
Oda *347*, 442.
d'Oelsnitz *468*, 512.
Oerum *222*, 225.
Ogawa *345*, *347*, 442.
Ohara *11*, 51.
Ohguma *348*, 394.
Ohkubo *348*.
Öhlecker *304*, 315, 321.
— I. 144.
Ohmori *348*, *349*, 368, 370, 420, 421, 437, 438.
— Hara *345*.
Ohmoto *348*.
Ohnaka *347*, 358.
Ohnesorge, V. 117.
Ohno *11*, 64, *348*.
Ohsika *348*, 404.
Ohtahara *348*.
Ohtani *348*.
Oka *348*.
Okabe, K. *120*.
Okamoto *348*, 421, 422, 425, 432, 436.
— S. *344*.
Okano *348*.
Ollivier *468*.
Ono, *348*, 442.
— M. *346*.
Onodera *348*, 358, 406.
Opitz *304*, 306, 309, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 321, 338.
Oppenheim, F. *117*, 126, 128, 137, 147.
Orahovats *11*, 44.
Orban *304*.
Orilland 493.
Ortner *487*.
Osann, E. *244*, 257, 260.
Osato *348*, *350*, 455.
Oshika 398.
Oshisaka 403.
Osler *468*.
Ostertag *567*, 569.
Otis, Edward O. *468*.
Ottenberg, R. *113*, *116*, *117*, 121, 125, 135, 136, 140, 141, 142, 146, 147, 149, 152.
Otto *156*, 175.
Ottonello *244*.
— Pietro *468*.
Ouchi, J. *120*.
Oudendal, A. J. F. *469*.
Ozawa *348*.

Paal, H. *120*, 128.
Pagel, W. *469*.
Pal *11*, 101, *156*, 159, 175.
Palitzsch 436.
Pallasse *469*.
Paltauf *11*, 83, 89, *156*, 158, 174, 175, 190, 194.
Paná 69.
Panner *223*, 231.
Panzel *641*, 693.
Pappenheim *4*, *11*, 31, 100, 101, 103, *469*, 500.
— M. *244*, 267.
Parmenter, F. J. *223*, 234.
Pascanu, Octao *469*.
Pascanuo 565.
Paschetta, Ch. *468*.
Pascual, W. *117*.
Pascual-Vila *587*.
Paterson, D. *473*.
Paton *6*, 29, *11*, 18, 19, 22, 27, 29, 61, 82.
Patrzek *586*, 625, *640*, 669, 673.
Patterson *203*, 210.
— H. A. *120*.
Paulescu *11*, 54.
Pauli, R. *114*, 147.
— S. *118*.
Payne *156*, 186.
Payr, v. 234, *245*, 245.
Peabody 90.
Pearce *2*, *6*, *8*, *11*, 22, 30, 32, 34, 38, 42, 43, 54, 61, 68, 70.
Peet *11*, 22, 61.
— M. M. *245*, 296, 297.
Péhu *223*, 240, 241, 242.
Peiper, H. *245*, 250, 278, 293, 294.
Peirce *639*.
Peirces 653.
Peiser, J. *469*, 477, 482.
Pel *11*, 38, 42.
Pelissier *117*.
Pemberton, J. de *117*, 144.
Pepper *11*, *12*, 30, 32, 95.
Perić *304*, 314.
Pernet *223*, 226.
Pernkopf *156*, 158, 160, 173, 174, 198.
Perrin *223*, 226, 227, 230, 239.
Perthes 239.
Peskind, A. *223*, 233.
Pessel, I. F. *114*, 131, 136, 137.
Petersen 226, 230.
Peterson, E. W. *223*, 234.
Pétouraud *470*.
Pette 246.
Petzal *13*.
Peyton, S. M. *115*.
Pezzi *155*, 160, 176, 189.
Pfaundler 491.
Pfeiffer *245*, 500.
Pfeiffer, H. *304*,
Pfister, M. *245*, 260, 271, 273, 274, 296, 297.
Pflüger 588.
Pianese *12*, 22.
Pic 174.
Picard *10*, 18, 22.
Pick *7*, 61, 65, *304*, 307, 523, *641*, 691.
— L. *12*.
Pickard *586*, 594.
Pielsticker *469*, 564.
Pierre, Marie *469*.
Piltz *469*, 478, 482, 485, 487, 492, 495, 555, 561.
Pilz C. *223*, 237.
Pinkerton, Henry *469*.
Pinkus *641*, 691.

Pirie, A. Howard *469*.
Pistuddi, Alberta *117*.
Pitts *12*, 34, 97.
Plaut, F. *117*, *245*, 246.
Pleng *223*, 225, 235.
Plesch *469*, 493.
Pohl *587*, 598, 599.
Pol *156*, 175.
Pollitzer *12*, 98.
Pomerantzeff *469*.
Ponfick *12*, 82, *469*, 477.
Ponndorf, Wolfgang *466*, 525.
Ponticaccia *12*, 22, 25, 28, 29, 38.
Pope *156*, 175, 176.
Popesco *14*, 54.
Popescu-Inolesti 667.
Popoff, N. W. *117*, 153.
Port *12*, 22, 23, 26, 29, 30, 31, 38, 42, 97, *639*, 657, 658, 664.
Porter *223*, 237.
Pospischill *469*, 485, 486, 493, 494, 495, 500, 556, 560,
Posselt *469*, 481, 488.
Potazzi 38.
Pouchet *12*, 22, 27.
Pouliquen 231.
Prange, M. *469*.
Pratt *7*, 42.
Preger A. *118* 151.
Preisich *12*, 31.
Prenant *12*, 83.
Preßler *156*, 198, 199.
Prévost, Pierre *471*.
Preyer *12*, 77.
Pribram *10*, 54, *586*, 605.
Price-Jones, C. *118*.
Pritchard, Stuart *469*, 523.
Propping 227, 278.
Pröscholdt *567*, 582.
Przesmycki, F. *118*, 140.
Pugliese *12*, 38, 44, 54, 55, 57, 61.
Puppe *118*.

Queckenstedt 259, 279.
Querner 645.
Quervain, de *469*.
Quincke *12*, 71, 88, 245, *463*, *469*, 477.

Rach, Egon *469*, 487, 511.
Rad, Alexander *469*, 523.
Raffo, E. *469*, 484.
Raimond *586*, 621.
Raimondi, A. A. *469*, 530.
Ramirez, M. A. *118*.
Ramm, F. O. *223*, 237.
Rammer 226.
Ramrath *245*.
Ransom *642*, 697, 698.
Ranzi *12*, 97, 98.
Rapp *469*, 476.
Ratjen *469*, 477.
Rauschke *245*, 273.
Rautenberg *12*, 29.
Rautmann *12*, 19, 21, *203*, 216.
Ravenna 477.
Ravina, A. *461*.
Rebattu *155*, 190.
Rech, W. *118*.
Recklinghausen, v. 317, *469*, 477.
Redecker *472*.
Reed, L. J. *118*.
Regling *12*, 29.
Reiche, F. *469*, 484.
Reicher *586*, 605, 610, 613, *642*, 697, 699.
Reichert, Ph. *118*.
Reilly *244*.
Reinberg *156*, *157*, 499, 500, 501, 526, 556.
— S. A. *469*.
Reinberg, Samuel 154.
Reinhardt *157*, 162.
Reinhardt, B. *469*.
Reinhart *584*, 610, *638*, *639*, 645.
Reinhoff 103.
Reinhold *469*, 477.
Reinicke *223*, 226.
Reinsberg 478.
Reiser *223*, 231.
Remak 77.
Retau, G. *223*, 237.
Reusse, P. *466*, 501.
Reuter, F. *245*, 273, 274, 275, 276, 292.
Reverdin, Albert *470*, 563.
Reynaud *470*, 475.
Rhein *584*, *641*, 690.
Rhibadeau-Dumas, L. *470*.
Rhibadeau 477.
Ribara, Anselmo *470*.
Ribbert *470*.
Riccitelli, L. *470*.
Rich *12*, 58, 59, 103.
Richter, I. M. *112*, 129, 130.
— M. *116*, 152.
Richter-Quittner *586*, 613, 625, *640*, 669.
Ricsman *470*.
Riegner *12*, 30.
Rietschel 239.
Rilliez *470*.
Rilliet 475, 478, 485.
Risel *157*.
Rist, E. *470*, 493, 564, 565.
Riva-Rocci *470*.
Rivers, T. M. *119*, 146.
Riviere, Clive *470*.
— de la D. *118*.
Robert *458*.
Roberts, J. E. H. *470*.
Robertson *13*, 81, 82, 83, 84, 85, 88, 95, 97, 103, 104, 108, 110, 143, 338.
Robertson, B. 118.
— O. H. *12*, 51, *118*, 130.
Robin 28.
Robinson *157*, 175.
Roblee *12*, 97.
Rocque 72.
Röhmann *586*, 595, *639*, 653.
Rohrer *470*.
Rohrschneider *642*, 694, 695, 696.
Rokitansky *157*, 175, *467*, *470*, 477.
Rokkaku *350*, 400, 402, 407.
Rolleston, H. *118*.
Rollet *8*, 82.
Romberg *157*, 159, *203*, 216, *470*, 493.
Römer *12*, 97.
— G. A. *201*, 204, 206.
Romme, R. *470*, 477.
Roque *13*, 70.
— Germain *470*.
Röse *12*, 22, 23, 26.
Rosenbaum 314, 315, 318, 327, 620.
Rosenbluth, I. G. M. *112*.
Rosenheim *586*.
— (London) 598.
Rosenow *13*, 29.
Rosenthal *13*, 53, 59, 64, 103, *470*, *586*, 617, 625, *639*, *640*, 648, 669, 673.
— F. *114*, 140.
Roß *567*, 580.
Rossem, van 225, 235.
Roth *13*, 97, 103, *223*, 236.
Rothberger, C. J. *203*, 210.
Rothe 97.
Rothschild *586*, 608, 609.
Rottenberg *223*, 227, 235.
Roubaud *117*.
Roubier, Ch. *470*.
Roughdon *13*, 31.
Rous *13*, 72, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 104, 108, 110, 143, 654.
— P. *118*, 130.
Rouzaud *586*, 613.
Rubashkin, W. *118*.
Ruber 103.
Rud *305*, 309.
Ruediger *470*, 484.
Ruh 318.
Rühle *470*.
Ruschen *6*, 57, 84.
Ruß *13*, 52, 86.
Ryoji *345*, 437.
Ryti, E. *119*, 146, 151.

Sabatini 436.
Sabin *4*, 82, 83, 84, 88, 108.
Sachs *305*, 314, 327, *642*, 698.
— H. *118*, *120*, 140.
Sacquépée *567*, 568.
Sagara *348*, 434.

Saheki *346*, *347*.
Sahli 308.
Saidman, S. *470*, 500.
Saito *348*, 450.
Sakai, S. *348*, 450.
Salin *2*, 50.
Salkowski *586*, 589.
Salomon *586*, 617, 619.
Saltzmann *13*, 90, 91, 95, 97, 98, 100.
Salvioli *3*, 18, 22.
Salvioli, W. E. *470*.
Samoiloff *157*, 167.
Sanchez, P. *112*.
Sand 83, 436.
Sandayer *13*, 38.
Sanderson *13*, 77.
Sandoz *470*, 477, 481.
Sanford, A. H. *118*.
Sansby, J. M. *119*.
Santy, P. *470*, 560.
Sapieschko *470*.
Sappanyos *5*, 58.
Sarbó, v. *245*, 261, 263, 279, 294.
Sasa *349*.
Sasada *348*, 421, 422, 425, 427, 430, 431, 432, 433, 436, 437, 438, 439, 449.
Sassa *348*.
Sata, Y. *348*, 404.
Sato 364, 398, 435, 450.
— Akira *348*, 408.
— Kinya *348*, 354, 355.
— Takeshi *348*.
Sattler *13*, 42, 43.
Sauer 98.
Sauerbruch *460*, *470*, 477, 488, 550, 562, 566.
Saupe, E. *470*, 511, 513.
Schaber *639*, 649.
Schade *639*, 654.
Schaefer, Hans *470*.
Schaffer *13*, 77.
Schaumann *13*, 90, 91, 95, 97, 98, 100.
Scheele *157*, 162, 246.
Scheer, J. van der *116*, 140.
Scheidemandel, E. *471*, 479, 498, 500, 503, 511, 512.
Scheinfinkel *13*, 69.
Schelenz, Kurt *471*.
Schenk, F. *118*, 123.
— H. *245*.
— P. *203*, 211.
Schiff, F. *118*, 122, 124, 125, 126, 127, 132, 134, 135, 137, 138, 141, 143, 147, 151, 152, 153.
Schilling *13*, 26, 81.
Schinz *118*.
Schittenhelm *13*, 80, *567*, 580.
Schlack, H. *471*, 478, 480, 485, 493, 500, 508, 511, 560.
Schlamoff *118*.
Schlapper *471*, 564.
Schlesinger *471*, 511.
Schlicht *471*, 477.
Schlichting *587*.
Schloffer 246.
Schlomka *584*, 630, 632, 634, *641*, *642*, 695.
Schmidt 215, 493.
— Ad. *471*.
— M. B. *13*, 67, 70.
Schmidtlechner *13*, 43.
Schmidtmann *641*, 685, 686.
Schmieden *243*, 246, 247.
Schmieden-Scheele 246.
Schmorl *14*, 91.
— G. *471*.
Schmuziger, P. *223*, 231.
Schneider *14*, 95, *223*, 241.
— G. H. *118*.
— P. *118*, 126, 127, 132.
Schnippenkötter, W. *471*.
Schnürer *568*, 581.
Schönthal *245*, 274.
Schott, E. *471*, 563, 564.
Schottmüller *471*, 576.
Schou 493.
Schridde *14*, 31.
Schröder, G. 471.
Schröter 523.
— A. *471*.
Schrötter *157*.
Schrötter, v. 176.
Schrumpf *305*, 319.
Schuchardt *471*.
Schulten *568*, 576.
Schultz, W. *118*, 121, 141.
Schultze *14*, 82.
Schulz 635, *640*, 671.
Schulze 269, *586*, 589.
Schumacher *305*, 315, *471*.
— P. *118*.
Schurig *14*, 71, 72.
Schüßler *157*, 190, 194.
Schütz, F. *118*, 127, 147.
Schütze, H. *118*, 123, 127, 132, 152.
Schuz *5*.
Schwabe, Max *471*, 481, 485, 488, 489, 512.
Schwartz *223*, 227.
— M. *118*.
Schwartzmann, L. A. *115*, 124.
Schwarz 235.
Schweißheimer *640*, 667, *642*, 699.
Sebök, Lorant *463*.
Secchi *639*, 657.
Secher, K. *203*, 217, 219.
Secousse 526.
Seel *642*, 697, 698, 701.
Seemann *14*, 72.
Segal, H. N. *116*.
Segura, Gerardo *471*.
Seigermacher *157*, 162.
Sekiguchi 408.
Selenin *157*, 167, 193.
Selensky, M. *4*, 33.
Sellards, A. W. *118*, 129.
Senac *157*, 159.
Seo *640*, 668.
Serenin *471*, 493.
Sergent, Emile M. *471*, 522, 530, 531.
Sernoff *157*, 198.
Seyderhelm *14*, 56.
Sgalitzer 276, *468*, 523.
Sharkey *471*.
Shattock, S. G. *119*, 128.
Shaw *157*, 184.
Shawan, H. K. *118*, 140.
Sheard *10*, *14*, 53, 59.
Sheets, O. B. *472*.
Sheffield, Neave *471*, 510.
Sherk 161.
Shibata *348*, 442.
Shibayama 49.
Shima *348*.
Shimazono *348*.
Shimidzu *348*, 398, 404, 443, 450.
Shimura *14*, 73.
Shionoya *349*.
Shiozawa *343*.
Shiro *350*.
Shita *346*.
Shoji *349*.
Sicard *245*, 249, *472*, 478, 522, 525.
Siegel *14*, 97.
Siegmund *14*, 52, *474*.
Sievers, O. *119*.
Siewert, A. K. *472*, 477.
Silleck, W. *223*, 225, 226, 227.
Silten, Ernst 526.
Silvestrini *14*.
Simms, S. *116*.
Simnici *14*, 54.
Simon *472*.
Simons 274.
Simpson, R. *118*.
Simson, F. W. *119*.
Singer *472*, 564.
— G. *472*.
— I. 523.
— J. J. *472*.
Siperstein, David *305*, 314, 318.
— D. M. *119*.
Siracusa, V. *119*, 152.
Sisto *586*, 600.
Skalitzer *459*.
Skoda *472*.
Skramlik, v. *14*, 46, 77, 83.
Skrzeczka 71.
Skutezky *639*, 657.
Slemons *586*, 627.
Smith *568*, 576.
— C. H. *119*.
— E. *223*, 234.
— F. B. *119*, 125.
— Sidney *472*.
Snapper *3*, *14*, 28, 41, 42, 58.
Snellmann, G. *223*, 225.

Snyder, L. H. *119*, 146, 147, 149, 151, 152, 153.
Socin, Ch. *203*, 210.
Sokoloff, N. W. 140.
Sollberger *2*, 22, 27.
Sollier 493.
Solomon *245*.
Sorge *6*, *14*, 22, 23, 36, *587*.
Sotiroff *472*.
Soula *2*, 68, 600, 621.
Soulignac *472*.
Sourander, Bertil *472*.
Spemann *157*, 198, 199.
Spengler *14*, 97, 98, 100.
Sperry *586*, 602, 619, 620.
Spitzer *157*, 173.
Springer 522.
Ssacharoff *14*, 50.
Ssobolew 684.
Ssokoloff 198, *586*, 613.
Ssokolowa *157*, 162.
Stacquet, J. *119*.
Stadelmann *14*, 61, 62.
Stage, G. *223*.
Staehelin, R. *472*, 477, 485, 510, 511, 563.
Stahl, R. *245*, 258, 269, 273, *305*, 315, 316, 323, 334.
Stallmann, J. F. H. *223*, 241.
Standenath, F. *304*.
Stander *586*, 627.
Stansfeld, S. A. *119*, 136.
Staradomski 684.
Starling *203*, 211.
— E. H. *202*.
Starlinger *9*, *14*, 48.
— W. *119*, 126.
Stearns, W. W. *117*.
Steenbock *586*, 598, 599.
Steinbiß 684.
Steindl, H. 274.
Steinen, von den 457.
— Runhilt 483, 484, 490, 491, 495, 497, 501, 502, 503, 507, 508, 511, 514, 515, 518, 524, 525, 526, 529, 531, 532, 533, 534, 535 f., 551, 552, 554, 555, 558, 561, 562, 564, 565.
Steinert *466*, 555, *568*.
— R. *472*.
Steinmeyer *472*, 483, 484, 488, 507, 564.
Stephan 237.
Stephens, V. R. *223*.
Stepp *472*, 610, *639*, *640*, 645, 648, 657, 658, 665, 669.
Stern 298, 436, *639*, 649, 650.
— G. *641*, 690.
Sternberg *11*, *14*, 89, 90, 91, 93.
Sternheimer *642*, 700.
Stetkiewicz, S. *119*.
Stetson, R. E. *119*, 142.
Steward 523.
Stewart, Chester A. *472*.
— William H. *467*.
Stich *305*, 314.
Sticker, G. *472*.
Still, G. *223*, 240, 241, 242.
Stillman, R. G. *119*.
Stokes *472*, 473.
Stone *157*, 174, 175.
Stoerk *472*.
Stradowski *14*, 26.
Strahl *155*, 198.
Strasser *14*, 48.
— U. *119*, 126.
Straßmann, G. *119*, 152.
Straszynski, A. *119*, 127.
Straub, H. *203*, 205, 206, 207, 210.
Strecker 260.
Streng, O. *119*, 146, 147, 151.
Stribold 575.
Strisower *14*, 44, 101.
Sturli, A. *113*, 121, 123, 125.
Stuertz *472*.
Suboff *14*, 50.
Suchanek, E. *472*, 523.
Suchantke *639*, 649, 650.
Sucker, W. *119*, 132, 136.
Suermundt *223*, 225, 226.
Suermondt 227, 234, 235, 239.
Suga *350*, 369.
Suida *586*, 590.
Sultan *463*.
Sulzer, R. *203*, 210.
Sümegi *15*, 64.
Sundermann *640*, 669, 670.
— F. W. *586*, 625.
Sutcliff, E. A. *224*, 237.
Sutes *8*, 23.
Suzuki *349*.
Svejcar *472*.
Swjatskaja *7*, 28, 30, 34.
Sydenstricker, V. P. W. *119*, 146.
Syllaba *14*.
Symmers *640*, 668.
Szapanyos 60, 66.
Szily, von *642*, 696.
Szydlowski, Henryk *472*, 493.
Szymanowski, Z. *119*.

Tabora, v. D. *203*.
Tadara *349*, 365, 366, 367, 430.
Tagaki 383.
Tagawa *345*, 369.
Tagliabue, Enrico *472*.
Takahashi *2*, *349*, 397, 403, 443.
Takaki *349*, 358, 380, 381, 382, 383, 386, 387, 454.
Takano *349*, 353, 363, 368, 454, 455.
Takeda *349*.
Takenaka *349*.
Takeno 380, 384.
Takeshita *349*.
Tallermann *472*.
Tallquist *14*, 98.
— F. W. *203*, 212.
Tammann *14*, 56.
Tanaka, Kiyoschi *349*, 351, 352, 355, 367.
Tani *349*, 358, 455.
Tanner, W. E. *224*.
Tanret *586*, 597.
Tarassewitsch 49.
Tardieu, G. A. *461*.
Tauber *14*, 22.
Tazawa *343*, 369.
Tebbut, A. H. 132, 133.
Tebemann 522.
Tedeschi *14*, 67, 69.
Tedesko, Fritz *472*.
Teleguine *305*, 338.
Teleky *472*.
Teschler, L. *245*, 281, 282, 283.
Thalheimer, W. *117*, *119*, 141.
Thalhimer 102.
Thannhauser *586*, 602, 604, 605, 622, *639*, *640*, 649, 652, 670.
Thaysen *586*, *641*.
Thezner 314.
Thies *119*.
Thiroloix *473*.
Thissen 481.
Thölldte *641*, 685, 686, 687.
Thomas *467*.
— R. *586*, 618.
Thompson *245*.
— L. D. *111*.
— W. A. *224*, 225.
Thomsen 151, 152, *473*.
— O. *119*, 127, 130, 135, 137, 149.
Thursfield, H. *473*, 561.
Thurzó, v. *244*, 259, 260, 265.
Tichomirow *458*.
Tierny, A. *224*, 234.
Tillmann, J. *473*, 564.
Tilton, B. T. *224*.
Titoff *473*.
Tizzoni *14*, *15*, 22, 30.
Toda, T. *119*.
Todd, C. *119*, 140.
Toduranu *305*, 318.
Togunowa *119*.
Tomiira *349*.
Tominaga *2*, 69.
Tomosawa *349*, 434.
Torii, T. *119*.
Trahar *156*, 186.
Travlos, D. N. *119*.
Trémoliéres, F. *473*.
Treupel *473*.
Trist, M. E. *115*.
Troisier *114*, 124.
Troell 97, 98.
Trojanowsky, C. W. *473*, 480, 481, 496, 500, 503, 560, 561.
Tschernoff *473*.

Tschernow 477, 478, 485, 487, 495, 496, 548, 560.
Tschilipenko *7*, 34, *303*, 325.
Tsuchiya *344*, 375.
Tsuda *345*, *349*, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 386, 420, 421.
Tsuji *349*, 357, 422, 449.
Tucker, Gabriel *473*.
Tuffier *473*.
Turban *473*.
Türk *15*, 94, 97, 109.
Turner, J. R. *118*, 143.
Tyrell-Grey, H. *224*, 233.

Uchiyama 379, 394, 453.
— K. *349*, 392.
— T. *349*, 367, 392, 393, 395.
Ueki *349*, 405, 441.
Uematsu *350*, 455.
Ueno *350*.
Ujihara *350*, 400, 402, 407, 448.
Umber 97, *639*.
— H. *640*, 665, 667.
Unger 142, 145.
— L. H. *119*.
— L. I. *119*, 136.
Unna *586*, 620, 631.
Unverricht *473*, 564.
Uoki 398.
Upcott, H. *115*, *119*, 124.
Uskoff 29, 198.
Utsuno *350*, 355.

Valagussa *473*.
Valette 29.
Valisneri *473*.
Vaquez *6*, *15*, 22, 91, *157*, 157, 158, 183.
Varay *155*, 190.
Vasoin *473*.
Vast *15*, 61.
Vehsemeyer *157*, 176.
Veilchenblau *568*, 569, 580.
Veillon *8*.
Velden, R. v. *224*.
— van den 308.
Ven, J. C. *224*.
Vernoni *567*, 569, 580.
Versé, v. *642*, 695, 696.
Verzar, F. *119*, 122.
Verzar, V. *119*, 147.
Viale *15*.
Vicars *473*, 564.
Vidal 61.
Vigano 577.
Villinger 248.
Vinson, Porter P. *473*, 530.
Viola 42.
Virchow *15*, 52, 73, 77, 199, *473*, 477.
Vitry *465*.
Vogel, *2*, 15, 22, 27, 70.
Vogelius, Fr. *473*.
Vogler, *224*, 236.
Vogt, *469*.
— H. *460*.
— Hans *473*, 477, 478, 485, 487, 489, 495, 500, 501, 508, 509, 512, 555, 559.
Voigt, R. *117*, 126, 128, 137, 147.
Volhard 658, 659.
Vollhard *473*, 564.
Vorschütz, J. *119*, 126.
Vulpius *15*, 22.

Waart, de *155*.
Wachler, B. *119*.
Wacker *586*, 602, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 614, 625, 628, 631, *639*, *641*, 670, 674, 675, 676, 680, 687.
Wada 359, *360*, 367, 401, 402, 403, 404, 406, 448.
— K. *345*.
Wagner *473*, 564.
Wago *350*, 369.
Wakao, R. *114*, 125.
Wake *350*, 391, 392.
Wakui *350*.
Waldenburg *473*.
Waldschmidt-Leitz, E. 701.
Wallace, W. L. *224*.
Waller *157*, 167.
Walls, F. S. *224*, 231.
Walsh, L. S. N. *119*.
Walter 270.
Walterhöfer 98.
Walthard 473.
Walther *157*, 162, *473*.
Waltz *15*, 30, 33, 101.
Wang, H. S. *116*.
Wanner *473*, 477.
Warnowsky, J. *120*, 144.
Warren, S. *120*.
Wartenberg, R. *245*, 260, 261, 262, 263, 264, 271, 275, 292.
Warynski *155*, 198.
Watanabe *346*, *347*, *350*, 379, 380, 381, 382, 383, 386.
Wätjen, J. *473*, 485.
Waugh, G. E. *224*, 226, 228.
— W. G. *120*.
Wearn 313.
— J. T. *120*.
Webb, Gerald B. *473*, 484.
Weber *305*, 319.
— E. *203*, 205.
Wederhake *120*.
Weed, L. *245*, 246.
Weeks *224*.
Weeks-Delprat 235.
Wegeforth, P. *245*, 246.
Wegelin *473*.
Weichardt *120*.
Weicksel *15*, 23, 26, 31, *305*, 317.
Weidenreich *15*, 81.
Weidmann *640*, 669, 670.
— F. D. *586*, 625.
Weigeldt, W. *245*, 246, 270, 279, 280, 281, 283.
Weigmann, F. *586*, *595*.
Weil *459*, *473*, *586*, *587*, 613.
— E. *120*.
Weill *473*.
Weillon *8*, 23.
Weinberg 270.
Weinberger *157*, 176, 183.
Weinberger, R. *473*.
Weinert *7*, *15*, 15, 24, 25, 31, 98, 101.
Weingärtner 522.
Weiser, E. *203*.
Weiß *15*, 64, *224*, 225.
Weizsäcker, v. K. *203*, 211, 212.
Weltmann *583*, *586*, 629, *640*, 657.
Wenner *157*, 175.
Werdt *157*, 199.
Werkgartner, A. *120*, 152.
West 493.
Westenhöfer, M. *245*, 245, 247.
Westphal *641*, 688.
Weszeczky, O. *119*, 147.
Wethmar, R. *120*, 128.
Wetzel 309.
Weyland *587*.
Whipman *474*.
Whipple *15*, 54, 101, 312.
Whitcher 104.
White, R. G. *119*, 140.
Whitehouse, A. J. *113*, 127.
Whittemore, Wyman *474*.
Whyte, Bruce *469*.
Wicklein *15*, 71, 74, 90.
Widal *15*, 50, 105, *586*, 613.
— F. *120*.
Wideroe 246.
Widrich *305*, 314, 327.
Wiechmann, E. *120*, 128.
Wieland *587*, 592, 596, 597.
Wienecke, P. *224*, 226.
Wierig, Alfons *474*.
Wiese, O. *474*, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 489, 491, 500, 501, 502, 503, 507, 508, 510, 511, 518, 521, 523, 555, 561, 563, 564.
Wiesel *640*, 668.
Wiggin, F. H. *224*.
Wijnhausen *640*, 668.
Wilczkowski, E. *120*.
Wildegans *305*, 313, 338.
— H. *120*.
Wildner, E. *120*.
Williams, C. J. B. *474*.
— H. U. *120*.
— W. C. *120*, 124.
Willigk *474*, 478, 479, 481.

Willis *157*, 162.
Willstätter, R. 701.
Wilms *474*.
Wiltshire 128.
Windaus *587*, 587, 590, 591, 592, 593, 595, 596, 597, 598, 605, 609, 624, 627, *639*, *641*, 645, 646, 647, 657, 659, 660, 661, 664, 669, 670, 676, 677, 690.
Windesheim *305*, 319.
Winkler *570*.
Winogradow *15*, 22, 28.
Winslow *474*.
Winter 97.
Winterberg *203*, 210.
Winternitz, H. *474*, 522, 525.
Winterstein 589.
Witebsky, E. *120*, 141.
Witt, D. H. *116*, 123, 128, 133, 134, 135.
Witts *9*, 26, 38, 54.
Wohlgemuth, K. *224*, 226.
Wöhlich 147.
Wöhlisch, E. *118*.
— F. *118*, 127.
Wolf *470*, 477.
Wolfe, S. A. *120*.
Wolff *467*.
— Aage O. *460*.
Wolfsgruber, R. *120*.
Woelk *245*, 286.
Wollin, H. *224*, 225, 226.
Wollmann *474*, 477.
Wollstein, M. *474*.
Wörpel *305*, 315.
Wortmann, W. *224*, 225, 226, 227, 233, 239.
Wydler *474*.
Wyschegorodzewa, W. D. *120*.

Yabe *350*.
Yagasaki *350*, 420.
Yagi *642*, 697.
Yamada *350*, 363, 366, 369, 396, 398, 409, 420, 422, 445.
— Motoi *350*.
— S. 415.
— Seiei *350*.
— Shiro *350*.
Yamakami *120*, 124.
Yamaoka 379, 380.
Yamazaki *346*, 375, 380, 384.
Yanadas 434.
Yanagawa *350*.
Yano *350*, 367, 403, 407.
Yao, K. *116*.
Yates *586*, 594.
Yllpoe, A. *466*, *474*, 483, 485, 495, 548, 560.
Yokata *350*, 367.
Yorke, W. *120*.
Yoshida *343*.
Yoshimatsu *348*, 408.
Young, A. M. *115*.
Yourewitsch *305*, 338.
Yukirin 455.

Zaaijar *474*.
Zacchiri *7*, 50.
Zadek *15*, 99, 100.
Zahorsky, J. *224*, 239.
Zakutus, Lusitanus *474*.
Zambon *460*, 488.
Zange, I. *245*, 273, 276, 291, 292.
Zborowski, H. *114*, *116*, 125, 126.
Zeiler, A. H. *114*.
Zerl *474*.
Zesas *15*.
Ziemann *568*, 580.
Zih *305*, 325.
Zillesen *474*.
Zimmermann *2*, *9*, *15*, 26, 38, 54, 61, 69, *305*, 317.
Zink *474*.
Zinn *474*, 564.
Zipperlen *5*.
Ziskoven, H. *117*, 128.
Zondek, H. *203*.
— S. G. *202*, 211, 212.
Zotterman, Y. *120*.
Zschau, L. *224*, 226, 235.
Zschocke *474*.
Zubrzycki, J. von *120*.
Zuntz *203*, 204.
Zvetnow, B. *120*.

Sachverzeichnis.

Absorption, Agglutinogennachweis mittels 124.
Adenoide und Bronchiektasie im Kindesalter 483, 484.
Aderlaßlipämie 671.
Äthernarkose:
— Erythrocytenresistenz in 21.
— Erythrocytenzahl in 20.
Affen, Blutgruppeneigenschaften bei 148.
Agglutinabilität:
— Blutzellenaggl., Variationen 126.
— Unterschiede der 127.
Agglutination s. auch Pseudoagglutination.
Agglutinine s. auch Isoagglutinine.
— s. auch Kälteagglutinine.
— α und α' 133.
— Eklampsie, puerperale, und 125.
— Fruchtentwicklung und 125.
— gruppenspezifische 138.
— Icterus neonatorum und 125.
— Immunsera und 138.
— Placenta und 125.
Agglutininreaktion, Wärmeamplitude der 129.
Agglutinintiter:
— Frequenzkurven 127.
— Stärke 126.
Agglutinogene 124.
— Nachweis 124.
— Natur 140, 141.
— Vererbung 151.
Akrocyanose bei Bronchiektasie im Kindesalter 491.
Alkoholvergiftung, Blutcholesteringehalt bei 699, 700.
Allergische Krankheiten; Übertragung durch Bluttransfusion 143.
Allergische Zustände; Blutgruppenvererbung und 152.
Amboceptorbildung und Reticuloendothelsystem86.
Amnionflüssigkeit, Isoagglutinine in 123.
Anisomikrocytose 81.
Anaemia splenica 107.
Anämie:
— Aderlaßan.; Erythrocytenresistenz bei 42.
— aplastische:
— — Transfusionswirkung bei 340.
— — Wesen 307.
— asplenische 36.
— Autoagglutination bei sekundärer und perniziöser 129.
— Blutkörperchenreserven bei Blutungs- 326, 327.
— Blut- und Argoflavininfusion bei schwerer 339, 340.
— Blutungs-; Wesen 307.
— Bronchiektasie im Kindesalter und 502.
— Cyanvergiftung beim entmilzten Tier und 28.
— Eisengehalt im Blute bei 73.
— Erythrocytenfragmente und 81, 82.
— Erythrocytenresistenz bei 42.
— Gallefistelan. 56.
— infektiöse (perniziöse) der Ratten 25.
— — Erythrophagocytose 87.
— — Hämoglobinämie 86.
— — Milz 35.
— — Siderose 69.
— — Splenektomie bei 36.
— Lackblutzufuhr; Erfolge durch 319.
— Milz- und Knochenmarkpulver bei 102.
— perniziöse;
— — Bilirubin im Milzvenenblut bei 103.
— — Erythrophagocytose 90, 92.
— — — Knochenmark als Sitz 75.
— — Hämatingehalt des Blutes bei 105.
— — Hämolyse bei 95.
— — Hämolysine bei 51.
— — Icterus hämolyticus und A. p.; Differentialdiagnose 95.
— — Knochenmark 99, 100.
— — — nach Milzexstirpation 101.
Anämie:
— perniziöse;
— — Krankheitsdauer 98.
— — Lebertherapie bei 101.
— — Milz; mikroskopisches Bild der M. bei A. p. 90.
— — Milzarterienveränderungen bei 92, 93.
— — Milzbild, mikroskopisches 90.
— — Milzexstirpation bei 102.
— — Milzhämolyse bei 99, 100.
— — Milzsiderose bei 91, 92.
— — Milztumor bei 95, 96.
— — Milzvenenerytrocytenresistenz 103.
— — Remissionen 100.
— — Splenektomie 96, 97, 98, 99.
— — Transfusionswirkung bei 336.
— — Wesen der 307.
— sekundäre und Leberdiät 101.
— Splenektomie und 23, 27, 28, 70.
— — Verlauf der A. nach 34.
— Transfundatschicksal bei 332, 333, 334, 335.
Anästhesie; Blutgruppenveränderung bei 126.
Andauung der Erythrocyten 17.
Anthropologie der Blutgruppen 146 u. ff.
Antikörper und Milz 86.
Aorta:
— Cholesteringehalt der 631, 632.
— Rechtslage der 183.
— reitende, bei Dextrokardie 159.
Aorteninsuffizienz und Situs inversus 162.
Appendicitis und Situs inversus 162.
Arcus corneae senilis 694.
Arsenwasserstoffvergiftung und Erythrocytenzerfall 89.
Atmung, gepreßte, und rechter Ventrikel 215, 216.
Augenheilkunde, Cholesterinhaushalt und 694.

Autoagglutination 129.
— Bakteriämie und 130.
— Feststellung 144.
— Krankheiten mit verstärkter 129, 130.
— konstitutionelle 130.
— Temperatur und 129.
— Unterscheidung von Pseudo- und Isoagglutination 130.
Autoagglutinine 129.
— experimentelle Erzeugung von 130.
Autolyse 50.

Bacterium:
— abortus (Bang) 568.
— melitense (Bruce) 568.
Bakteriämie, Autoagglutination bei 130.
Bang-Infektion beim Menschen 568 u. ff.
Bantische Krankheit und Splenektomie 106, 107.
Bartonella muris ratti 36.
Bartonelleninfektion; Erythrophagocytose in der Milz bei 78.
Biermersche Krankheit s. Morbus Biermer und Anämie, perniziöse.
Bilirubin:
— Bestimmung mittels Spektrophotometer 59.
— Bildung von B. in:
— — Knochenmark 59, 60.
— — Milz, überlebender 58.
— Entstehung von B. in der Milz 57 u. ff.
— Gehalt im:
— — Blut 53.
— — Milzvenenblut 57, 58.
— Icterus haemolyticus und B. im Milzvenenblut 103.
— Milzvenenblut und B. bei Anaemia perniciosa 103.
Bilirubinbildung; extra- und intrahepatische 53.
Block s. auch Zisternenblock.
— cerebraler; Diagnose 291.
— Diagnose durch:
— — Liquoraustauschprüfung 290.
— — Myelographie 294.
— spinaler:
— — Diagnose des totalen und partiellen 290.
— — Farbstoffinjektion zur Diagnose 290.
— — Goldsolreaktion bei 290, 291.
— — Kompressionssyndrom bei 287, 288.
Block:
— spinaler:
— — Liquorbefunde 290, 291.
— — Lufteinblasung zur Diagnose 290.
Blut s. auch Milzvenenblut.
— Beschaffenheit beim cyanvergiftetem entmilztem Tier 27.
— Bilirubingehalt im 53.
— Cholesteringehalt des 622, 623; bei Gallenabflußbehinderung 645; bei Nephritiden 656; bei Nephrosen 658.
— Cholesteringehalt des, Gravidität und 626.
— hämolytisches als Injektionsmittel 319.
— kindliches, Cholesteringehalt 625, 626.
— Milzextraktinjektion und Blutbeschaffenheit 51.
— Refraktionswert im Serum in Urethannarkose 324.
— Regeneration nach Entmilzung 27.
— Resorptionsgeschwindigkeit von B. aus der Bauchhöhle 318.
— Sauerstoffzehrung desselben 311.
— Sedimentierungsgeschwindigkeit, erhöhte 128.
— transfundiertes; dessen Schicksal und Wirkung 302 u. ff., 332, 333.
Blutcholesterin, Verhältnis von freiem zu gebundenem, bei Lebererkrankungen 648.
Blutcholesterinspiegel, Schwankungen des, in ihren Beziehungen zum Blutdruck 684.
Blutdifferenzen, individuelle 111 u. ff.
— — Tierseren zum Nachweis 138—140.
— — Ursache von Transfusionsschäden 145.
Blutdruck, Blutcholesterinspiegel-Schwankungen und 684.
— Herzgröße und 206, 207.
Blutextravasat; Eisen im 71.
Blutgifte:
— Entmilzung und 27, 28.
— Milz und 16, 61.
Blutgruppen 121, 122 u. ff.
— AA^1 und AA^2 133.
— Änderung während des Lebens 126.
— Alter der Entwicklung 125.
Blutgruppen, Anthropologisches über 146 u. ff.
— atypische Befunde 137.
— Diphtherieempfindlichkeit und 152.
— Eigenschaften bei Affen 148.
— Einteilung 135.
— Fehlbestimmungen bei nicht frischem Blut 137.
— Frequenzunterschiede bei Krankheiten 127.
— Hämophilie und 152.
— Häufigkeit bei verschiedenen Völkern 146.
— Hypothesen 123.
— Kropfvererbung und 152.
— Lebensdauer und 128.
— Malariainokulation und 128.
— Mendelsche Gesetze und 121.
— menschliche 111 u. ff.
— Nomenklatur 122.
— Pseudoagglutination und 129.
— Rassenunterschiede 121.
— Subgruppen in der Gruppe A und A B 132 u. ff.
— bei Tieren 140.
— Transplantation und 139, 140.
— Typen menschlichen Blutes 139.
— Vererbung der B. und allergische Zustände 152.
— Verteilung bei einigen Rassen 148.
— Wassermannsche Reaktion und 127.
Blutgruppenbestimmung
— atypische Resultate 127.
— falsche 135.
— Gerichtsmedizin und 121.
— Superfekundation und 151.
— Technik 143, 144.
— Zwillingsschwangerschaft, eineiige und 151.
Blutgruppenfrequenz, ethnographische 147.
Blutgruppenmerkmale, Heredität 149 u. ff.
Blutgruppenprüfung, Transfusion, intraperitoneale, und 144.
Blutgruppenreaktionen 122.
— atypische positive 135.
— fehlende 132.
— gruppenspezifische 138.
— irreguläre 132 u. ff.
— Stärkeunterschiede 126, 127.
Blutgruppenregel, Abweichungen 136.

Blutgruppenschema, Ausnahmen 137.
Blutgruppenuntersuchung:
— forensische Anwendung 152, 152.
— Paternitätsbestimmung durch 152, 153.
Blutinfusion, intraperitoneale 317, 318.
— Blutkörperchenzahlen nach 317, 318, 338.
— Erythrophagocytose im Kreislauf nach 318.
— Hämoglobinwerte nach 317, 318, 338.
— und intramuskuläre; Wirkungsweise 340, 341.
Blutinjektion, intramuskuläre und subcutane 318,319.
Blutkörperchen, rote s. auch Erythrocyten.
— Eliminierung, transfundierter durch Milz und Reticuloendothel 335.
— künstliche 338.
— Lebensfähigkeit 316, 317.
— — transfundierter 326.
— Milzauspressung und Zunahme der Zahl 325.
— Neuausschüttung von — aus dem Knochenmark 310.
— Normoblasten im Blute und ihre Bedeutung 310.
— polychromatische und ihre Bedeutung 310.
— Regulationsmechanismus zur Erhaltung der Konstanz der Zahl der — im peripheren Blut 306, 307.
— Reserven an — in Milz und Knochenmark 309, 310, 326.
— Schicksal nach intraperitonealer Blutinfusion 318.
— Vermehrung der rot. Bl. durch
— — Bewegungen 324.
— — Injektion hämolysierten Blutes 319.
— — intramuskuläre Blutinjektion 319.
— — Urethannarkose 323.
— Verteilung der — in verschiedenen Gefäßprovinzen 309.
— vitalfärbbare oder subvitalfärbbare und ihre Bedeutung 311.
— vitalfärbbare; Zunahme in Urethannarkose 324.
— Wärmezufuhr und Zahl der 324.
Blutkörperchen, rote:
— Zahl der
— — Aderlaß und 309.
— — Hämoglobinwert und 310, 337.
— — Schwankungen derselben unter wechselnden Bedingungen 309.
— Zählresultate bei Entnahme aus verschiedenen Körperstellen 309.
— Zählung der — als Methode zur Erforschung des Schicksals des transfundierten Blutes 308.
— Zunahme der Zahl der — ohne Transfusion 326.
Blutkrise; Splenektomie und 100.
Blutmauserung 17.
— Erythrophagocytose und 78, 80, 81.
— Fragmentation der Erythrocyten und 74.
— Galle und 56.
— Icterus haemolyticus 96.
— Milz und 33, 60, 66.
— Milzfunktion und 17.
— Siderose und 75, 76.
Blutplättchen:
— Agglutinogene in 124.
— Milz und 31.
— Splenektomie und 35.
— Zahl nach Splenektomie 30, 31.
Blutserum, Agglutininstärke 126.
Blutspender:
— Auswahl 142.
— — durch direkte Probe 143.
— berufsmäßige 143.
— Gruppenbestimmung zur Auswahl der 143.
— Verwandte als 144.
Bluttransfusion s. auch Transfusion.
— gruppengleiches Blut zur 142.
— Hämagglutination und 141.
— Hämolyse und 141.
— Indikationen 141.
— intraperitoneale, und Blutgruppenprüfung 144.
— Isoagglutination und 121, 126.
— Isoagglutinationsreaktion, ihre Anwendung für 141 u. ff.
— Malariaübertragung durch 143.
— Methodik 141.
— Reaktionen und Unfälle nach 144 u. ff.
Bluttransfusion:
— Störungen infolge von 144.
— Übertragung allergischer Krankheiten durch 143.
— Unfälle bei 122.
— Verweildauer der injizierten Erythrocyten im Blute nach 146.
— wiederholte 145, 146.
Blutumsatzbestimmung nach Transfusion durch:
— Agglutinationsmethode 313.
— Hämoglobinwertverfolgung 310.
— Sauerstoffzehrungsmethode 311.
— Stickstoffausscheidungsprüfung 312.
— Urobilinausscheidungsprüfung 312.
— Verfolgung des intermediären Stoffwechsels 313.
— Verfolgung des morphologischen Blutbildes 310.
— Zählung der roten Blutkörperchen 308.
Blutunterschiede, individuelle, serologische 139.
Blutzellen s. auch Erythrocyten.
Bradytrophe Gewebe 633.
Bronchialwandungen, angeborene Schwäche derselben 482.
Bronchiektasie:
— angeborene 477.
— atelektatische 477.
— Bronchienobliteration als Ursache 475.
— Bronchienveränderungen als Ursache 475.
— Dreischichtensputum bei 496, 497.
— Frühfälle 477.
— Gelenkschwellungen bei 492.
— Genese; Theorien 475.
— Geschlecht; Überwiegen des männlichen bei Erwachsenen 481.
— Lebensalter 479, 480.
— Lungengewebsveränderungen als ätiologischer Faktor 475.
— Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique bei 492.
— Trommelschlegelfinger bei 492.
— Ursachen 476.
Bronchiektasie im Kindesalter 457 u. ff.
— Adenoide und 483, 484.
— Ätiologie 482 u. ff.

Bronchiektasie im Kindesalter:
— Akrocyanose bei 491.
— akute 532.
— — Ätiologie 486, 487.
— — Anatomie, pathologische 487.
— Allgemeinzustand bei 489.
— Altersstufen und Häufigkeit des Vorkommens 480.
— Anämien bei 502.
— Auscultationsbefund 508.
— Auswurf 496 u. ff.
— — Bakterien im 499, 500.
— — Fasern, elastische, im 499.
— — Geruch 498.
— — Influenzabacillen im 500.
— — Stäbchen, säurefeste, im 500.
— Autovaccinebehandlung 564.
— Befund, physikalischer 507 u. ff.
— Blutbild bei 502.
— Bronchialrohrverengung auf der linken Seite vor Abgang des oberen Astes als disponierendes Moment für Linksseitigkeit 505.
— Bronchialschleimdrüsenschädigung bei Bronchitis als Ursache 485.
— Bronchialverzweigung auf beiden Seiten; ihre Bedeutung für den Sitz der 504—506.
— Bronchialwandschädigung bei 485.
— Bronchialwandungen, angeborene Schwäche derselben als Ursache 482.
— Bronchienkompressibilität und Sitz der 506.
— Bronchientopographie und Sitz der 504—506.
— Bronchiolektasien 532, 533.
— Bronchiolitiden und 484.
— Bronchitis chronica und 484, 485, 510, 553.
— Bronchopneumonie und 477, 484.
— Bronchostenose und 486, 504.
— Bronchus, linker; seine Bedeutung für die Pathogenese 486.
— Bronchusschädigung, mechanische; ihre Bedeutung für die Entstehung der 486.
— Brustkorbdeformitäten, rachitische und 483.
— Brustmassage bei 562.
— Capillarektasien bei 491.
— Cyanose bei 491.
— Diathermie bei 563.
— Diathese, exsudative, und 483.
— Differentialdiagnose 553 u. ff.
— Disposition, mechanische, des linken Bronchus zur 505.
— Doppelseitigkeit 507.
— Dreischichtensputum bei 496, 497.
— Durstkur 564.
— Dyspnoe bei 491.
— Einseitigkeit der — im Beginn 507.
— Einteilungssysteme 530, 531.
— Eosinophilie bei 502.
— Erbrechen, hartnäckiges, bei 510.
— Erythem und 484.
— Familiarität 481.
— fetale
— — Gruppen 549.
— — Linksseitigkeit des Sitzes 550.
— — Mißbildungen anderer Art 550.
— Fiebertypen bei 501.
— Fingernägelkrümmung bei 491.
— Freiluftliegekur bei 562.
— Fremdkörper- 547.
— — Sitz 507.
— Frühdiagnose 522.
— Frühfälle 531, 532.
— Gelenkschwellungen bei 492.
— Geschichte 474 u. ff.
— Geschlecht 481.
— Gomenolinstillationen in die Trachea bei 563.
— Hämoptoe bei 499, 500, 501.
— Habitus bei 489.
— Hängelage bei 562, 563.
— Häufigkeit 478, 479.
— — Zunahme der H. in den letzten Jahren 479.
— Heredität 481.
— Hiluszeichnung, verstärkte, im Röntgenbild; ihre diagnostische Bedeutung 512.
— Hochfrequenztherapie 563.
— Husten und 486, 495, 496.
— idiopathische 481.
— Imbezillität und 482.
— Infektionskrankheiten als Ursache 488.
— Influenza und 484.
— Influenzabacillus; seine Bedeutung für Entstehung schwerer 478.
— Inhalationstherapie 563.
— Injektionen, therapeutische bei 563.
— Keuchhusten und 484.
— Keuchhustenlunge und —; Differentialdiagnose 556, 557, 558.
— Kinderkrankheiten, anamnestisch feststellbare, als Ursache für 488.
— Körperhaltung im Liegen bei 496.
— Konstitutionstypus bei 489.
— Kontrastfüllung bei Röntgendarstellung
— — Alveolarfüllung 527.
— — Bromipin als Kontrastmittel 526.
— — Fehldeutungen 527.
— — Indikationen 527.
— — Instrumentarium 524.
— — Jodipin als Kontrastmittel 525, 526.
— — Kavernenvortäuschung 528, 529, 530.
— — Scheinhöhlenbildung 530.
— — Schäden nach 525, 526.
— — Technik 523 u. ff.
— — Thordiol als Kontrastmittel 526.
— Körpergewicht bei 490, 491.
— Körperlänge bei 490, 491.
— Laryngitis und 483.
— Leukocytose bei 502.
— Linksseitigkeit des Sitzes; Ursachen 502 u. ff.
— Linksverschiebung der weißen Blutkörperchen bei 502.
— Lokalbefunde 502 u. ff.
— Lues als Ursache 488.
— Lungencysten und 549, 551.
— Lungenerkrankungen in der Familie bei 482.
— Lungenmißbildungen als Ursache 548 u. ff.
— Lungentuberkulose und —; gleichzeitiges Bestehen 546, 547.
— Lungenzeichnung, cystische, bei 514 u. ff.
— Lymphatismus und 484.
— Masern und 484.
— Medikamente, innerliche, gegen 563.
— Mesenterialdrüsenschwellung bei 510.

Bronchiektasie im Kindesalter:
— Minderwertigkeit, geistige und körperliche, bei Kindern mit 482.
— Muskelatrophie, spinale und 482.
— Nebenhöhlenerkrankungen und 484.
— Oberlappen-; ihre Seltenheit und Gutartigkeit 507.
— Ostitis hyperplastica, generalisierte, als Ursache der Trommelschlegelfinger bei 492, 493.
— Peribronchitis und 485, 554.
— Perkussionsbefund 508.
— Pertussis Influenza als Ursache 487.
— Phrenicusexhairese bei 565.
— Pleuraempyem, verschlepptes, und —; Differentialdiagnose 558.
— Pleurakomplikationen 508, 510.
— Pleuritis, costomediastinale und —, Differentialdiagnose 558.
— pleurogene 508, 509.
— Pneumonie, chronische, und —; Differentialdiagnose 554.
— Pneumothoraxbehandlung bei 564, 565.
— Polyarthritis rheumatica auf dem Boden der 492.
— Prognose 560, 561.
— Prophylaxe 561, 562.
— Pseudotuberkulose und —; Differentialdiagnose 556.
— Quinkescher Versuch bei 497, 498.
— Rachitis und 483.
— Rhinopharyngitis granulosa und 483.
— Ringschattenbildung im Röntgenbilde 515 u. ff.
— Röntgenbefund
— — ohne Kontrastfüllung 511 u. ff.
— Röntgenbildverwertung für die Diagnose 512.
— Röntgendarstellung mittels Kontrastmitteleingießung 478, 522 u. ff.
— sackförmige
— — diffuse
— — — einseitige 544.
— — — doppelseitige 545, 546.
— — umschriebene 543.
— — — in Verbindung mit zylindrischer 540 bis 543.
Bronchiektasie im Kindesalter:
— Salvarsan bei 563.
— Sauerstoffinhalation bei 564.
— Schatten, fließende als diagnostisches Merkmal 520, 521.
— Schattenwechsel im Röntgenbilde bei 513.
— schleichend verlaufende 486.
— sekundäre 552.
— Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei 501, 502.
— Sitz 477, 502 u. ff.
— — atypischer 507.
— Skoliosen, rachitische, und 483.
— Stauungslunge und —; Differentialdiagnose 558.
— Sonderfälle 546 u. ff.
— soziale Einflüsse 482.
— stickhustenartige Anfälle bei 495.
— Strangzeichnung im Röntgenbild; diagnostischer Wert 512—514.
— Stränge, doppelkonturierte, im Röntgenbilde 513, 514.
— Symptome, klinische 475, 476.
— Temperatur bei 501.
— Therapie 561 u. ff.
— Thorakoplastik bei 565.
— Tonsillarhypertrophie und 483.
— Tonsillektomie und 483, 484.
— Tracheobronchialdrüsenschwellungen, unspezifische, und 484.
— trockene 499.
— Trommelschlegelfinger bei 491 u. ff., s. auch Trommelschlegelfinger.
— — Entstehungstheorien 492, 493.
— — Häufigkeit 495.
— — Keuchhusten-Tr. 493, 494.
— — Variabilität 493.
— Tuberkulose und —; Differentialdiagnose 520, 522, 554, 555, 556.
— Verlaufsarten 559, 560.
— Wabenzeichnung im Röntgenbild bei 511, 514 u. ff.
— Wohnungseinflüsse 482.
— zylindrische
— — klinisch eindeutige 535 u. ff.
Bronchiektasie im Kindesalter:
— zylindrische
— — klinisch nicht eindeutige 534, 535.
Bronchien, Obliteration als Ursache von Bronchiektasie 475.
Bronchienerweiterung:
— akute, infolge von Keuchhusten 475.
— chronische 475.
— idiopathische 481, 482.
Bronchiolitis und Bronchiektasie 484.
Bronchitis und Bronchiektasie 475, 484.
Bronchopneumonie und und Bronchiektasie 477, 484, 504.
Bronchostenose und Bronchiektasie 486.
Brucellagruppe 568.
Brustformdeformitäten und Bronchiektasie im Kindesalter 483.

Capillarektasien bei Bronchiektasie im Kindesalter 491.
Carcinom; Blutgruppenfrequenz bei 127.
Cerebrospinalflüssigkeit Isoagglutinine in der 123.
Cholecystitis und Situs inversus 162.
Cholesterin:
— Ausscheidung durch die Haut und die Hautdrüsen 620.
— Ausscheidung bei Herbivoren 608.
— Ausscheidungswege des 615; Sterinausscheidung durch den Darm 615.
— Befunde bei Eklampsie 664.
— Befunde bei Nierensklerosen 658.
— Blutcholesterin, freies und gebundenes, bei Lebererkrankungen 648.
— Chemie des 588.
— Ergosterin 597.
— Farbreaktionen des 589.
— Gallensäuren und, Beziehungen 596.
— Haarwuchsmittel 694.
— Hunger und, bei Kaninchen 606.
— Hypercholesterinämie s. d.
— Konstitution des 590.
— Koprosterin s. d.
— Mastversuche an Kaninchen 606ff.

Cholesterin:
— Metacholesterin 595.
— Oxycholesterin 594.
— pharmakologische Bedeutung des 697.
— physikalisch-chemische Bedeutung im Zellhaushalt 635.
— physikalisch-chemisches Verhalten im Blute 636.
— physikalische Eigenschaften 589.
— Reaktionsfähigkeit des freien und gebundenen 638.
— Ringsysteme im 591.
— Schlackenstoff 633.
— Schutzwirkungen des, in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infektionskrankheiten 689.
— Untersuchungen an krankhaft veränderten Nieren 676.
— Vermehrung im Blute nach reiner Fettnahrung 613.
Cholesterinabbau 621.
Cholesterinämie, Hypocholesterinämie 672.
Cholesterinbilanz 601.
— Störungen der 673.
Cholesterindepots 643.
Cholesteringehalt:
— Aorta 631, 632.
— Blut unter physiologischen Bedingungen 622, 623.
— — Gallenabflußbehinderung und 645.
— — Gravidität und 626.
— Blut, kindliches 625, 626.
— Depotfett, menschliches 676.
— Duodenalsaft 617.
— Erythrocyten nach Splenektomie 43.
— Galle 615; der Blasengalle 616; der Lebergalle 616; menschlicher Fistelgalle 616.
— — Abhängigkeit von der Ernährung 617.
— Haut 630.
— Hautfette 631.
— Knochenmark 632.
— Leber, bei Krankheiten 681.
— Nahrungsmittel 604.
— Nebennieren, bei krankhaften Zuständen 679.
— Organe 627ff.; pathologisch veränderter Organe 675.
— Rinderlinse, in den verschiedenen Lebensaltern 634.
Cholesteringehalt:
— Rippenknorpel, in verschiedenen Lebensaltern 633.
— Unterhautfett und Mesenterialfett 631.
Cholesterinhaushalt beim Menschen 583.
— Bedeutung des, und seiner Störungen für die Augenheilkunde 694.
— Literatur 583.
— pankreatogene Störungen des 668.
— Pathologie 638; Literatur 638.
— Physiologie 583.
— Störungen bei Diabetes mellitus 664.
— Störungen des, in ihren Beziehungen zum Gallensteinleiden 653.
— Störungen des, in ihren Beziehungen zu Hauterkrankungen 691.
— Störung des, bei Lebererkrankungen 644; Erklärung 652.
— Störungen bei Nierenerkrankungen 656.
Cholesterinhaushalt bei Carnivoren, Physiologie des 609.
Cholesterinresorption 605; beim Menschen 610; bei Herbivoren 605.
Cholesterinsynthese 599.
Cholesterinurie 661.
Chondrosklerose, Cholesterinimprägnation bei 634.
Cisterna cerebello-medullaris 248.
— Breite 250.
— Eröffnung, operative 245.
— Röntgenanatomie 250.
— Tiefe 249.
— Topographie 249.
— Wandungen 251.
Cisterna chiasmatis 247.
Cisterna magna 248.
Clasmatocyten und Anaemiaperniciosa 60.
Colostrum:
— Autoagglutinine im 123.
— Isoagglutinine im 123.
Cyangiftanämie, Entmilzung und 27.
Cystohämolysin in der Milz 50.

Darminvagination im Kindesalter 220u.ff.
— Abstoßung des Invaginats 233.
Darminvagination im Kindesalter:
— Ätiologie 226, 227.
— Anatomie, pathologische 227, 228.
— angeborene 225.
— Bauchtrauma und 227.
— Behandlung 235 u. ff. 242.
— Blutabgang rectaler bei 230, 241.
— chronische 240—242.
— Coecum mobile und 226.
— Darmprozesse, pathologische und 226.
— Desinvagination
— — spontane 233, 242.
— — unblutige 237, 238.
— Diagnose 230, 231, 232.
— Differentialdiagnose 232, 233, 241.
— Durchfall und 227.
— Facies abdominalis bei 229, 231.
— fetale 225.
— Formen der 228.
— geographische Verbreitung 225.
— Geschlecht 225, 226.
— Indicanprobe bei chronischer 241.
— Intussusception s. Invagination.
— Invaginatio colica 241.
— — Diagnose 232.
— Invaginatio ileocoecalis 241.
— — Diagnose 232.
— Invaginatio ileocolica; Diagnose 232.
— Invaginatio iliaca; Diagnose 232.
— Invaginatio paralytica 227.
— Invaginatio spasmodica 227.
— Jahreszeit und Häufigkeit 225.
— Lebensjahr und -monat des Auftretens 225.
— Lufteinblasung bei 237.
— Masern und 227.
— Meckelsches Divertikel und 226.
— Mesenterialdrüsenschwellung und 227.
— Nachkriegszeit 225.
— Operation 236, 239, 240.
— Pathogenese 227.
— Peristaltik und 227.
— Prognose 234, 235, 242.
— Rezidive 233, 234, 242.
— Rezidivoperation 234.
— Untersuchung, rectale 231.
— Röntgenuntersuchung bei 231, 241.
— Sitzdiagnose 232.
— Sterblichkeit 234, 235, 242.

Darminvagination im Kindesalter:
— Strangulations-Ileus infolge 228.
— Symptomatologie 228, 229.
— Symptomenübersicht 231.
— Taxis 237, 239, 240, 242.
— Tumoren und 226.
— Tumor in abdomine bei 230, 241.
— Ursachen, anatomische 226.
— Vorkommen 224 u. ff.
— Wassereinlauf gegen 237.
— Verlauf 233.
— Verstopfung und 227.
Dexiokardie 158.
Dextrokardie s. auch Situs viscerum inversus totalis.
— Anamnese 196, 197.
— Anatomie der — bei Situs viscerum inversus totalis 160.
— angeborene 159.
— — nichtisolierte 160.
— — isolierte 160, 172 u. ff.
— — — Anatomie 172.
— — — Aortenbogenlage bei 175.
— — — Aortenbogenlage bei Typus III 175.
— — — Bauchorgane bei 186, 187.
— — — Dextroversio cordis und 176.
— — — Diagnose 183, 184.
— — — Elektrokardiogramm 183.
— — — Entwicklungsfehler anderer Organe 172.
— — — Gefäßanomalien bei Typus III 175.
— — — Herzhöhlenanordnung 159, 160, 175.
— — — Herzhöhleninversio
— — — Herzhöhleninversion 187, 188.
— — — Kammerinversion 174.
— — — Kasuistik 171, 177 u. ff., 184 u. ff.
— — — Klinik 176.
— — — Sektionsfälle bei Typus III 175.
— — — Transposition der Gefäße bei 173, 183.
— Aorta, reitende, bei 159.
— Blutgefäßkommunikation und 159.
Dextrokardie;
— Definition 158 u. ff.
— Differentialdiagnose 195 u. ff.
— „echte“ 159.
— Elektrokardiogramm 198.
— — diagnostische Bedeutung 158.
— Entstehung der verschiedenen Typen 198, 199.
— Entstehungstermin der isolierten 199.
— erworbene 159, 160, 189 u. ff.
— — Ätiologie
— — — Lungenerkrankungen 189.
— — — Mediastinumerkrankungen 190.
— — — Perikardkrankheiten 190.
— — — Pleuraerkrankungen 189.
— — — subdiaphragmal gelegene Organe 190.
— — — Thoraxdeformitäten 190.
— — — Zwerchfellerkrankungen 190.
— — Elektrokardiogramm 192, 193.
— — Herzachse, Lage der anatomischen 194.
— — Kasuistik 191.
— — klinischer Befund 191.
— — Röntgenbild bei 191, 192.
— — Röntgenuntersuchung
— — — Aortenbogen 192.
— — — Herzschatten 192.
— — — Lungenfelder 193.
— — — Mediastinalorgane 193.
— — — Speiseröhre 194.
— experimentelle 198.
— familiäres Vorkommen 199.
— Hernia diaphragmatica mit 195.
— Herzkammerzahl und 159.
— Herzklappenveränderungen bei 159.
— Heterotaxie und 159.
— isolierte 159.
— Klinik der — bei Situs viscerum inversus totalis 169.
— komplizierte 159, 164.
— Magenblase bei 166.
— Mediastinalpleuritis und 166.
— Mißbildungen des Herzens und 159.
— nichtisolierte 159.
Dextrokardie:
— „pathologische“ 159.
— „reine“ 159.
— Röntgenuntersuchung 197.
— — diagnostische Bedeutung 158.
— Situs viscerum inversus totalis und 159, 160.
— — Elektrokardiogramm bei 167.
— — Erkrankungen anderer Organe bei 164, 165.
— — Herzklopfen, rechtsseitiges 165.
— — Hodenstellung 164.
— — Kasuistik 169, 170.
— — körperliche Eigentümlichkeiten 164.
— — Rechtshändigkeit 164.
— — röntgenologische Untersuchung 165, 166.
— — Symptomatologie, klinische
— — — Auskultationsbefund 163.
— — — Herzdämpfung 163.
— — — Spitzenstoß 163.
— Transpositio viscerum inversus totalis und 159.
— Typen 159, 160, 200.
— — Schemata der 161.
— Typus I 160 u. ff.
— Typus II 174.
— Typus III 175.
— unkomplizierte 159.
— Übergang zwischen angeborener und erworbener 190, 192.
— „wahre“ 159.
— Zwerchfellstellung bei 200.
Dextropositio cordis 158.
Dextroversio cordis 158, 159, 176, 183.
Diabetes mellitus, Cholesterinhaushaltstörungen bei 664.
Diathese, exsudative, und Bronchiektasie im Kindesalter 483.
Diphtherieempfindlichkeit, Blutgruppe und 152.
Duodenalsaft, Cholesteringehalt des 617.

Eisen s. auch Siderose.
— Ablagerung von — nach Hämoglobininjektion 73.
— Bildung aus Erythrocyten 75.
— — Hämoglobin 75.
— Bluteisen im strömenden Blute 73.
— Blutextravasat und 71.
— Gehalt an — im Blute bei Anämien 73.

Eisen:
— Hämoglobineisen im Milzinfarkt 71.
— Milz und 67.
— Milzeisen, histologisches 75.
— — Toluylendiaminvergiftung und 74.
— Nahrungseisen in der Milz 67.
— Retikuloendothelialsystem und 70.
— Organeisen in der Milz 67.
Eisenablagerung s. auch Siderose.
— Erythrophagocytose und 76.
— lokale und lokale Hämolyse 70.
Eisenpigment:
— Bildung in der Milz aus Erythrocyten 71, 72.
— Blut, strömendes, als Sitz 73.
Eisenreaktion im Hämatom 71.
Eisenspeicherungsversuche Eppingers 64.
Eisenstoffwechsel:
— Milz und 25, 108.
— — vom Standpunkt der Milzhämolyse 66 u. ff.
— Milzexstirpation und 68, 69.
Eiter, Isoagglutinine im 123.
Eklampsie, Cholesterinbefunde bei 664.
— puerperale; Agglutinine und 125.
Encephalitis epidemica in Japan 342 u. ff.
— Anatomie, pathologische 388 u. ff.
— — Zentralnervensystem, Befunde am 388 bis 393.
— — Organe, sonstige innere 394.
— — Parkinsonismus encephaliticus 394.
— Einteilung nach:
— — Lokalisation des Krankheitsprozesses 445.
— — Schwere der Krankheit 446.
— — Symptomen 445.
— — Verlauf 445.
— Krankheitsformen, atypische 445.
— Krankheitstypen, unterschieden nach Art der anatomischen Veränderungen 393.
Encephalitis epidemica in Japan:
— Meningitis cerebrospinalis u. Encephal. epidemica; Unterschiede 353, 354.
— Namen 351.
— Typus A 352 u. ff.
— — Ätiologie 367.
— — Anfangsstadium 396 u. ff.
— — Augensymptome 403.
— — Bewegungsapparat; Reizsymptome 404.
— — Bewußtseinsstörung 399 u. ff.
— — Blutbefund 407.
— — Brust- und Bauchorgane 406.
— — Cerebrospinalflüssigkeit 402.
— — Diagnose 451.
— — Differentialdiagnose 451 u. ff.
— — Epidemiologie 358, 359.
— — Fieber 398, 399.
— — geographische Verbreitung 359.
— — Geschlecht 359.
— — Häufigkeit 358.
— — Harnbefund 408.
— — Hautveränderungen 406.
— — Inkubationszeit 396.
— — Jahreszeit 359.
— — Komplikationen 444.
— — Lähmungserscheinungen (außer an den Augen) 404.
— — Lebensalter 359.
— — meningitische Erscheinungen 401.
— — Mortalität 448.
— — Muskeltonus 405.
— — Nachkrankheiten 441 u. ff.
— — — Lähmungen 443.
— — — motorische Reizerscheinungen 443.
— — — Parkinsonismus 441.
— — — psychische Störungen 443.
— — Nervensystem, vegetatives 408.
— — Prodrome 396 u. ff.
— — Prognose 448.
— — Reflexe 406.
— — Sensibilitätsstörungen 406.
— — Symptomatologie 395 u. ff.
— — Therapie 454, 455.
— — Verlauf 439.
— Typus B 352.
— — Altersstatistik 363, 364.
— — Ätiologie 368 u. ff.
Encephalitis epidemica in Japan:
— Typus B:
— — Augensymptome 410, 426, 427.
— — Bakterien im Untersuchungsmaterial 370 u. ff.
— — Beginn der Krankheit 408 u. ff.
— — Beruf der Kranken 366.
— — Blutbefund, chemischer 437.
— — — morphologischer 434—436.
— — — Vergleich mit dem bei Meningitis cerebrospin. epidemica und bei Encephalitis epidemica Typus A 436.
— — bulbäre Symptome 427.
— — Diagnose 451.
— — Differentialdiagnose 451 u. ff.
— — Diplokokkenbefunde 368, 370 u. ff.
— — disponierende Momente 367.
— — endemisches Verhalten 362.
— — Entstehungsmodus 361, 362.
— — Epidemien; Aufzählung derselben 353 u. ff.
— — Epidemie vom Jahre 1924 355, 356, 357.
— — Epidemiologie 359 u. ff.
— — Fiebertypus 413 u. ff.
— — Filtrierbarkeit des Krankheitsvirus 386, 387.
— — Geschlecht der Kranken 365.
— — Harnbefund 438.
— — Hautempfindlichkeit 419.
— — Hautsymptome 439.
— — Inkubation 409.
— — Jahreszeit 360.
— — Kasuistik 409, 410, 411, 412, 428, 429, 433, 446, 447.
— — Kernigsches Symptom 418.
— — Klima, bevorzugtes 361.
— — Komplikationen 444, 445.
— — Kontagiosität 362.
— — Kopfschmerz 417.
— — Krankheitsverlauf, Dauer 439, 440.
— — — Stadien 440.

Encephalitis epidemica in Japan:
— Typus B:
— — Lähmungserscheinungen, motorische 426.
— — Lebensalter 363, 364.
— — Liquor cerebrospinalis 420 u. ff.
— — — äußere Eigenschaften 420.
— — — chemische Bestandteile 422.
— — — cytologischer Befund 423.
— — — Druck 421.
— — — Globulin-, Kolloid- und Wassermannsche Reaktion 421.
— — — spezifisches Gewicht 421.
— — meningeale Erscheinungen 416.
— — Meningitis cerebrospinalis und —; Unterschiede 353, 354.
— — motorische Reizerscheinungen 424 u. ff.
— — — athetotische und choreatische Bewegungen 426.
— — — Krampferscheinungen 424.
— — — Zittern 425.
— — Mortalität 448, 449.
— — Muskelrigidität 431, 432.
— — Muskelschmerzen 419.
— — Nachkrankheiten 444.
— — Nackensteifigkeit 417.
— — Nervensystem, vegetatives, Funktionsprüfung 433.
— — — sekretorische Störungen 432.
— — — vasomotorische Erscheinungen 433.
— — Prodrome 409.
— — Prognose 364, 448, 449, 450.
— — Psyche 415, 416.
— — Reflexe 430.
— — Respirationsorgane 438.
— — Schmerzen 417.
— — Schwindelgefühl 417.
— — Sensibilitätsstörungen 426.
— — Sensorium 415, 416.
— — Singultus 419.
— — Spinalsymptome 427.
— — Spirochäten als Erreger 369, 370.
— — Sommerhitze als Veranlassung 367.
— — Stäbchenbakterien bei 375 u. ff.

Encephalitis epidemica in Japan:
— Typus B:
— — Stand der Kranken 366.
— — Symptomatologie 408 u. ff.
— — Therapie 454, 455.
— — tierexperimentelle Ergebnisse bei 379 u. ff.
— — Trismus 418.
— — Trousseausches Zeichen 419.
— — Übelkeit und Erbrechen 419.
— — Überanstrengungen, körperliche und geistige, als veranlassendes Moment 367.
— — Verbreitungsmodus 361, 362.
— — Verdauungsorgane 437.
— — Verlauf, allgemeiner 408 u. ff.
— — Virus, filtrierbares als Erreger 379 u. ff.
— — Zirkulationsorgane 438.
Encephalographie 292.
Entmilzung s. Milzexstirpation.
— s. Splenektomie.
Eosinophilie:
— Bronchiektasie im Kindesalter und 502.
— Splenektomie und 29.
Erblichkeitsschema der Blutgruppen 149.
Ergosterin 597.
— Eigenschaften 598.
— Provitamin 599.
Erythem und Broachiektasie im Kindesalter 484.
Erythrocyten s. auch Milzvenenerythrocyten.
— Abbau bis zum Eisen 75.
— Agglutinabilitätsunterschiede 127.
— Alter 41.
— Altern der — und Milzhämolyse 16.
— Andauung 17.
— Bildung der — und Milz 35.
— Cholesteringehalt nach Splenektomie 43.
— Eisenpigmentbildung aus 71.
— Fragmentation der — und Milz 80 u. ff.
— intracelluläre 77.
— Jugendformen im Blut nach Milzexstirpation 101.
— Milzvenenerythrocyten; ihre Resistenz 44.
— Maximumresistenz 44—46.

Erythrocyten:
— mikroskopischer Befund bei Zerfall 89.
— Milzerythrocyten bei Anaemia pernic. 90, 91.
— Minimumresistenz 44—46.
— Regeneration nach Aderlaß beim entmilzten Tier 28.
— Resistenz, Äthernarkose und 21.
— — Entmilzung und 16.
— — Hämolyse und 38 u. ff.
— — Icterus simplex und 43.
— — Magencarcinom und 43.
— — Milz und 37 u. ff.
— — Steigerung nach Injektion von Milzextrakt 51.
— — Stroma und 43.
— — Tuberkulininjektion und 43.
— — Untersuchungsmethodik 46.
— Resistenzbreite 41.
— Resistenzsteigerung, Anämie und 42.
— — Splenektomie und 28.
— Resistenzverminderung beim hämolytischen Ikterus 103.
— Stroma nach Splenektomie 43.
— Splenektomie und kernhaltige 25.
— Variationskurven für die Empfindlichkeit der 127.
— Vermehrung nach Entmilzung 16.
— Zählung im Milzvenen- und -arterienblut 20.
— Zerfall bei Arsenwasserstoffvergiftung 89.
Erythrocytenfragmentation 85, 88.
— Anämie und — im Blute 81, 82.
— Amaemia pernic. und 105.
— Erythrophagocytose und 83.
— Ikterushämolyt und 105.
— Milz und 81 u. ff., 85, 86.
— Milzhämolyse und 83.
— Niere und 83.
— Poikilocytose und 85.
— Temperatureinfluß 82.
— Verbrennung und 82.
Erythrocytenfragmente; Zahl der — im Blute 88, 89.
Erythrocytenstaub 82.
Erythrocytenzahl:
— Äthernarkose und 20.
— Milzextraktinjektion und 51.
— Milzvenenblut und 18, 19.
— Schwankungen 23.

Erythrocytenzahl:
— Splenektomie und 21, 22, 23, 24.
Erythrolysis 86.
Erythrophagen:
— Fleckfieber und — in der Milz 79.
— Infektionskrankheiten und — in der Milz 79.
— Malaria und — in der Milz 79.
— Milz und 74.
— Recurrens und — in der Milz 79.
— Typhus abdominalis und — in der Milz 79.
Erythrophagocytose 73, 85.
— Anämie, infektiöse, der Ratten und 87.
— Anaemia perniciosa und 90, 92.
— — Knochenmark als Sitz 75.
— Blutinfusion, intraperitonealer und — im Blute 318.
— Blutmauserung und 78, 80, 81.
— Eisenablagerung und 76.
— Erythrocytenfragmentation und 83.
— Icterus haemolyticus und 91, 92.
— Milz als Sitz 76 u. ff.
— Siderose und — in der Milz 80.
— Toluylendiaminvergiftung und — in der Milz 79.
Erythropoese:
— Milz und 24 u. ff.
— Milzvenenserum und 34.
— Splenektomie und — beim Ikterus haemolyticus 104.
Erythrorexis 86.
Exsudate, Isoagglutinine in 123.
Extravasat s. Blutextravasat.

Faktoren, agglutinable, im menschlichen Blut 139.
Farbreaktionen des Cholesterins 589.
Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland 567 u. ff.
— Berufsinfektionen bei Tierärzten in Süddeutschland 569.
— Blutbefund 574.
— Diagnose 575.
— Dänemark als Herd von Erkrankungen 569.
Febris undulans (Bact. abortus Bang):
— Disposition zur Erkrankung 570.
— Fiebersymptom 573.
— Geschlecht; größere Häufigkeit beim männlichen 370.
— Infektionserregernachweis durch Agglutination 576, 577.
— — allergische Reaktion (Cutireaktion) 578.
— — Komplementablenkung 577.
— — Züchtung 575, 576.
— Infektionsherd; Sitz desselben im Gebiet des Pfortaderkreislaufes 575.
— Infektionsmöglichkeit 569, 570.
— Infektionswege 570.
— Kieler Erkrankungsfälle 569.
— Komplikationen 574.
— Krankheitsbild 570 u. ff.
— Krankheitsdauer 578.
— Maltafieber und —; Vergleich des klinischen Bildes 574.
— Milz und Lebererkrankung nach 579.
— Milch, mit Abortusbakterien infizierte, als Verbreiter der Infektion 570.
— Milztumor bei 573.
— Nachkrankheiten 578, 579.
— Prophylaxe 581, 582.
— Prognose 578.
— Sensorium bei 573.
— Therapie 579.
— — Chemotherapie 580, 581.
— spezifisch-biologische 581.
— symptomatische 579, 580.
Fleckfieber; Erythrophagen in der Milz bei 79.
Fragmentation der Erythrocyten 74.
— s. Erythrocytenfragmentation.

Galle:
— Blutmauserung und 56.
— Cholesteringehalt der 615.
— Menge der — bei Gallenfistel 56.
Gallenfistel:
— Anämie bei 56.
— Gallenmenge bei 56.
Gallenabflußbehinderung, Wirkungen der, auf den Cholesteringehalt des Blutes 645.
Gallenfarbstoff s. auch Bilirubin.
— Bildung nach
— — Leberexstirpation 59.
— — Milzexstirpation 59.
— Reticuloendothelialsystem und Bildung von 53.
— Milz und Gallenfarbstoffbildung 52, 53, 54 u. ff., 108.
Gallenproduktion bei Toluylendiaminvergiftung 55.
Gallensäuren, Cholesterin und, Beziehungen 596.
Gallensekretion nach Splenektomie 54, 55.
Gallensteinleiden, Cholesterin-Haushaltstörungen und 653.
Gefäßtransposition 173.
Geisteskrankheiten:
— Blutgruppenfrequenz bei 127.
— Blutgruppenveränderung bei behandelten 126.
Gelenkschwellungen bei Bronchiektasie 492.
Gerichtsmedizin, Blutgruppenbestimmung in der 121, 152.
Gewebe, bradytrophe 633.
Globulifere Zellen in der Milz 74.
Gravidität, Cholesteringehalt des Blutes in der 626.
Gruppe s. auch Blutgruppe.
Gruppenagglutination 121.
Gruppenagglutinogene s. Agglutinogene.
Gruppenregel 124.
Gruppenspezifische Substanzen:
— Entwicklung 125.
— quantitative Schwankungen 125.
— Vorkommen 123, 124.

Haarwuchsmittel, Cholesterin als 694.
Hämagglutination, Bluttransfusion und 141.
Hämatin, Anaemia perniciosa und Hämatingehalt des Blutes 105.
Hämatom, Eisenreaktion im 71.
Hämochromatose 75.
Hämoglobin:
— Abbau 88.
— — Milz und Hämoglobinabbau 70.
— Eisenablagerung nach Injektion von 73.

Hämoglobin:
— Eisenentstehung aus 75.
— freies, im Milzvenenblut 19.
— gelöstes, in der Milzvene 49.
— Milz und 32, 33.
— Produktion in der Milz 18.
— Regulationsmechanismus zur Erhaltung der Konstanz des — im peripheren Blute 306, 307.
— Umwandlung in Hämosiderin 73.
— Vermehrung nach intramuskulärer Blutinjektion 319.
Hämoglobinämie 73.
— Anämie, infektiöse, der Ratten und 86.
Hämoglobineisen in der Milz 67.
Hämoglobinresistenz bei Splenektomie 47.
Hämoglobinstoffwechsel 68.
Hämoglobinurie paroxysmale:
— Autoagglutination bei 129.
— Hämolyse bei 86.
— Hämolysine bei 124.
Hämoglobinwert:
— Bestimmung des — als Methode zur Erforschung des Schicksals transfundierten Blutes 310.
— Blutkörperchenzahl und 310, 337.
— Splenektomie und 27.
Hämolyse:
— aktive 52, 60, 87.
— Anaemia perniciosa und 95.
— Bluttransfusion und 141.
— Erythrocytenresistenz und 38 u. ff.
— Fragmentation der Erythrocyten und Milzh. 83.
— Gesamt- und Milz 84 u. ff.
— Hämoglobinurie paroxysmale und 86.
— intracelluläre 77.
— intravasale, beim Icterus haemolyticus 105.
— lokale 76.
— — Eisenablagerung, lokale und 70.
— passive 52, 60, 87.
— Reticuloendothelsystem der Milz und 51, 52.
— Reversion der
— — Milzvenenblut und 47, 48.
— — Wesen 48.
Hämolysine s. auch Isohämolysine.
— Anämie, perniziöse und 51.
— Hämoglobinurie, paroxysmale und 124.
— Icterus haemolyticus, kongenitaler und 124.
— Milzh. 49, 85.
Hämophilie, Blutgruppe und 152.
Hämopoese und Splenektomie 27.
Hämopoietine 319.
Hämosiderose s. Siderose.
Hämosiderin:
— Bildung aus Hämoglobin 73.
— Milz und 70, 74.
— Niederschläge in der Milz 67, 68.
Harn, Isoagglutinine im 123.
Haut:
— Cholesterinausscheidung durch die 620.
— Cholesteringehalt der 630.
Hauterkrankungen, Cholesterinhaushalt-Störungen in ihren Beziehungen zu 691.
Hautfette, Cholesteringehalt 631.
Hauttransplantation, Blutgruppe und 139, 140.
Hernia diaphragmatica mit Dextrokardie 195.
Herz:
— Calcium- 211.
— Kalium- 211.
— Massenzunahme der verschiedenen Abschnitte 215, 216.
— Mißbildungen desselben und Dextrokardie 159.
— Pressung und 215, 216.
— Rechtslagerung s. auch Dextrokardie.
— — angeborene 158.
— — erworbene 158, 159.
— Sekretion, innere und 212.
— Septumdefekte und Dextrokardie 159.
— Verlagerung, erworbene 158.
— Wachstumshypertrophie 212.
Herzarbeit bei verschiedenen Sporttypen 214, 215.
Herzdilatation:
— Erschöpfung und 205.
— Konstitutionsschwäche und 207, 208.
— Leistungsfähigkeit des Herzens bei 208, 209.
— Schlagvolumenerhöhung bei 211.
Herzfigur nach anstrengender Muskelarbeit 204.
Herzfüllung und Schlagvolumen 206.
Herzgewicht und Skelet-Muskelmasse 213 u. ff.
Herzgröße:
— Abhängigkeit derselben 205 u. ff.
— Aortendruck, erhöhter und 206, 207.
— biologische Einflüsse 207.
— Muskelarbeit und 201.
— Preßbewegungen und 207.
— Röntgenbild 204, 205.
— Schlagfrequenz und 205.
Herzhöhleninversion 187.
Herzhypertrophie:
— Dilatation und 216.
— dilatative 217, 218.
— Herzinsuffizienz und 215.
— idiopathische 215.
Herzkammer:
— Inversion 158.
— — bei Dextrokardie 174.
— Verminderung der Zahl und Dextrokardie 159.
Herzklappen, Dextrokardie und Veränderungen der 159.
Herzmuskelmasse:
— Blutdrucksteigerung und 213.
— Herzfüllung und 213.
— Körpergewicht und 213 u. ff.
— Schlagfrequenz und 212.
— Zunahme bei anstrengender Arbeit 211.
Herzmuskeltonus:
— Nachlaß bei toxischer und infektiöser Herzschädigung 210.
— seelische Vorgänge und 210, 211.
— Veränderung bei erschöpfender Arbeit 209, 210.
Herzmuskelwachstum 211, 212.
Herzschlagfrequenz und Minutenvolumen 205.
Herzschwäche, konstitutionelle 207.
Herzvergrößerung:
— Feststellung von Hypertrophie oder Dilatation bei 218, 219.
— Formen der — infolge Muskelarbeit 217, 218.
Herzverkleinerung nach Arbeit 204, 205.
Herzwachstum, chemische Reize und 212.
Heteroagglutination 129.
Heterotaxie und Dextrokardie 159.

Hunger:
— Cholesterinhaushalt bei Carnivoren im 609.
— Cholesterinhaushalt bei Kaninchen im 606.
Husten, seine Bedeutung für die Entstehung von Bronchiektasie 486.
Hypercholesterinämie:
— cytolytische 672.
— diabetische 665.
— Nebennierenfunktionsänderung und 669.
— nephrotische, Genese der 659.
— Retentions- 671.
— als Symptom 669.
— Transport- 670.
Hypersplenie 80, 81.
— Erkrankungen, hämolytische und 109.
— Erythrocytenabbau 89.
— hämolytische beim Icterus haemolyticus 106.
— Icterus haemolyticus und 105.
— Milzhämolyse und 95.
Hypocholesterinämie 672.

Ikterus:
— Agglutininwirkung und Icterus neonatorum 125.
— experimenteller hämolytischer 61.
— hämohepatischer 62.
— haemolyticus
— — Anaemia perniciosa und —; Differentialdiagnose 95.
— — Arterienveränderungen in der Milz 93.
— — Hämolysine bei 124.
— — Autoagglutination bei 129.
— — Bilirubinämie nach Splenektomie bei 98.
— — Bilirubinwert des Milzvenenblutes bei 103.
— — Blutmauserung bei 96.
— — Erythrocyten bei familiärem 104.
— — Erythrocytenresistenz bei 103.
— — Erythrocytenresistenzverminderung bei 104.
— — Erythrophagocytose und 91, 92.
— — Erythropoese nach Entmilzung beim 104.
— — Hämatolyse, intravasale bei 105.
— — Hämosiderose der Milz bei 91, 92.
Ikterus:
— haemolyticus:
— — Hypersplenie beim 105.
— — Knochenmark bei 102.
— — Knochenmarksdysfunktion bei 104.
— — Mikrocytose bei 104.
— — Milz und 16, 52.
— — Milzexstirpation bei 102.
— — Milzhämolyse und 89 u. ff., 102, 103, 104, 106.
— — Milzhämolysin, inkretorisches beim 106.
— — Milzpulpa bei 91.
— — Milztumor bei 95.
— — Milzvenenerythrocytenresistenz bei 103.
— — Pathogenese 104, 105, 106.
— — Splenektomie bei 97, 98.
— Isoagglutination bei 126.
— pleiochromer 60.
— Reticuloendothelsystem und 86.
— simplex; Erythrocytenresistenz beim 43.
Imbezillität und Bronchiektasie im Kindesalter 482.
Immunagglutinine, Differenzierung individuellen Blutes durch 140.
Immunhämolysine 52.
Immunisierung, Agglutinogennachweis mittels 124.
Immunisohämolysine, Ziegen- 120.
Immunserum:
— Agglutinin und 138.
— heterogenetisches und Agglutination 138.
Immunserum, hämolytisches:
— Erythrophagocytose in der Milz nach Injektion von 78.
— Splenektomie und 61.
— Vergiftung mit — und Resistenz der Milzvenenerythrocyten 47.
Index, biochemischer 146.
Infektion und Milz 36.
Infektionskrankheiten:
— Blutgruppenänderung bei 126.
— Bronchiektasie als Folge von 488.
— Cholesterinreaktion bei 672.
— Cholesterinschutzwirkungen in ihrer Bedeutung für den Ablauf von 689.
Infektionskrankheiten:
— Erythrophagen in der Milz bei 79.
— Isoagglutination und 126.
Influenza und Bronchiektasie 484.
Influenzabacillus und Bronchiektasie 478.
Interpositionshepatoptose 166.
Invagination s. Darmvagination.
Inversion s. auch Situs viscerum inversus und Dextrokardie.
— Gefäßanomalien als primäre Ursache 199.
— Herzkammer- 158, 187.
— — Dextrokardie und 174.
— totale, aller Organe, experimentelle 198.
Isoagglutination:
— Bluttransfusion und 121.
— Differenzierung vom Pseudoagglutination 128.
— Ikterus und 126.
— Isohämolyse und 124.
— Kälteagglutination und 131.
— Konzentrationsschwankungen 126.
— Malaria und 126.
— menschliche 121.
— Reaktion s. auch Blutgruppenreaktion.
— Reaktion, irreguläre 132 u. ff.
— Serumkrankheit und 126.
— Transfusion und 126.
— Unterscheidung von Pseudo- und Autoagglutination 130.
Isoagglutinine 123.
— abnorme, nach wiederholten Transfusionen 146.
— Alter, höheres, und Menge der 126.
— Lebensalter des Auftretens 125.
— Leukämie und 126.
— Mangel an 132.
— Menstruation und Konzentration der 126.
— Nephritis und 126.
— Übergang auf die Frucht 125.
— Wundinfektion und 126.
Isoagglutinogene 123.
Isoagglutininreaktion:
— Anwendung für Bluttransfusionen 141 u. ff.
— bei Tieren 140.
— forensische Verwendung 152.

Isoantikörper, komplementbildende 125.
Isohämolysine 124.
— Isoagglutination und 124.
— Vermehrung der 124.
Isohämotropine 124, 125.
Isolysine, Differenzierung individuellen Blutes durch 140.
Isolyse, Nachweis 124.

Jodipin als Kontrastmittel zur röntgenologischen Darstellung der Bronchien bei Bronchiektasie im Kindesalter 525, 526.
Jollykörperchen:
— Genese 26.
— Milzatrophie und 26.
— Splenektomie und 25, 26. 33, 35.

Kälteagglutination, Isoagglutination und 131.
Kälteagglutinine 130, 131, 136.
Kampfgasvergiftung und Bronchiektasie 488.
Keuchhusten und Bronchiektasie 484.
Klarifikation der Leberzellen 64.
Knochen; Klopfempfindlichkeit nach Splenektomie 32.
Knochenmark:
— Anaemia perniciosa und 99, 100.
— Bedeutung als Vorratskammer für rote Blutkörperchen 306, 309.
— Beschaffenheit des — und Bluttransfusionswirkung 321.
— Bilirubinbildung im 59, 60.
— Cholesteringehalt des 632.
— Clasmatocyten im — bei perniz. Anämie 90.
— Dysfunktion beim Icterus haemolyticus 104.
— Eisen im — nach Hämoglobininjektion 73.
— Entmilzung und Leistung des 28.
— Gesamtmenge des roten 309.
— histologisches Bild nach Splenektomie 30.
— Icterus haemolyticus und 102.
— Kontrollverfahren zur Beurteilung der Tätigkeit desselben 310.
— Lebertherapie bei Anaemia perniciosa und 101.
Knochenmark:
— Milz und 24 u. ff., 35, 101.
— Milzhormone und 325.
— Reizung des — durch Splenektomie 102.
— Schonung desselben bei Transfusion 337.
— Schilddrüse und 25.
— Splenektomie und 22. 30, 32.
— Veränderung des — nach Entmilzung bei Anaemia perniciosa 101.
— Zellen des — und Splenektomie 29.
Knochenmarkpulver bei Anämien 102.
Knochenmarkssperre 340.
Konservierungsflüssigkeit, Roussche 143.
Konstitution; Einfluß auf Herzgröße bei angestrengter Arbeit 207 u. ff.
Kontrastfüllung der Bronchien zur röntgenologischen Darstellung der Bronchiektasie im Kindesalter 522 u. ff.
Koprosterin, Chemie des 596.
Körpergewicht und Herzgewicht 214.
Körpermuskel und Herzmuskel 214.
Krise, „granuläre", des Blutes:
— Blutentzug und 28.
— Splenektomie und 34.
Kropfvererbung; Blutgruppe und 152.
Kupfferzellen, Erythrocytenphagocytose in 71.

Lackblutzufuhr gegen Anämie 319.
Lactation, Cholesterinhaushalt und 621.
Laryngitis und Bronchiektasie im Kindesalter 483.
Leber:
— Bedeutung der — als Vorratskammer für rote Blutkörperchen 306, 307.
— Bilirubinbildung in der 53.
— Cholesteringehalt 628, 629.
— — der, bei Krankheiten 681.
Lebercirrhose, Autoagglutination bei 129.
Leberdiät:
— Anaemia perniciosa und 101.
Leberdiät:
— Anämie, sekundäre, und 101.
— Milzhämolyse und — bei Anaemia perniciosa 101.
Lebereisen und Splenektomie 69.
Lebererkrankungen:
— Cholesterinhaushalt bei 644.
— Verhältnis von freiem zu gebundenem Blutcholesterin bei 648.
Leberexstirpation, Gallenfarbstoffbildung nach 59.
Leberzellen, Klarifikation 64.
Leukämie:
— Autoagglutination bei 129.
— Isoagglutinine bei 126.
Leukocytose:
— Bronchiektasie im Kindesalter und 502.
— Splenektomie und 28, 29.
Lipämie, cholämische 635, 649, 655.
— latente 649.
Lipoidämie 665.
Lipoide, Antigennatur 140.
Liquor cerebrospinalis (s. auch Zisternenliquor):
— Abfluß durch Incision des Ligamentum atlanto-occipitale 245, 246.
— — Occipitalincision 247.
— — Occipitalpunktion 247.
— — Occipitalstich 246.
— — Suboccipitalincision bei Hydrocephalus 245, 246.
— Austauschprüfung zur Blockdiagnose 290.
— Befunde bei spinalem Block 290, 291.
— Beschaffenheit 270.
— Bewegung 280.
— Druckverhältnisse 270.
— Kontrolle des — bei Lues durch Zisternenpunktion 269, 270.
— lumbaler, und Zisternenliquor 270, 281, 282, 285.
— Mechanik 278.
— Räume 248.
— Reaktionen im Zisternen- und Lumballiquor 282, 283, 285.
— Zellgehalt im zisternalen und im lumbalen 283, 284.
— Zusammensetzung 280.
Lues und Bronchiektasie 488.

Lungen, Minderwertigkeit, familiäre, als Ursache für Bronchiektasiebildung 482.
Lymphatismus und Bronchiektasie im Kindesalter 484.
Lymphocytose und Splenektomie 29.

Magenblase, röntgenologische, bei Dextrokardie 166.
Magencarcinom, Erythrocytenresistenz beim 43.
Makrophagen, Hämolyse und — der Milz 87.
Malaria:
— Blutgruppenfrequenz bei 127.
— Erythrophagen in der Milz bei 79.
— Inokulation mit — und Blutgruppe 128.
— Isoagglutination nach 126.
— Übertragung durch Bluttransfusion 143.
Maltafieber 568, 574.
Masern und Bronchiektasie 484.
Maximumresistenz der Erythrocyten 44—46.
Mauserung des Blutes 17.
Mediastinalpleuritis und Dextrokardie 166.
Medikamente, Blutgruppenänderung durch 126.
Mendelsche Gesetze und Blutgruppenvererbung 121.
Menschenrassen, Blutgruppeneigenschaften bei verschiedenen 148.
Menstruation:
— Blutgruppenänderung durch 126.
— Isoagglutininkonzentration bei 126.
Metacholesterin 595, 636.
Mikrocytose, Icterus haemolyticus und 104.
Milch:
— Autoagglutinine in 123.
— Isoagglutinine in 123.
Milz:
— Anämie, infektiöse, der Ratte und 35.
— Antikörperbildung in der 86.
— Arterienveränderungen in der — bei Anaemia perniciosa 92, 93.
— — bei Icterus hämolyticus 93.
— Bedeutung der — als Vorratskammer für rote Blutkörperchen 306, 309, 310.
Milz:
— Bilirubinentstehung in der 57 u. ff.
— Blutgehalt 94.
— Blutgifte und 16, 61.
— Blutmauserung und Funktion der 17, 33, 60, 66.
— Blutplättchen und 31.
— Blutreservoir, eine Funktion der 20.
— Blutströmung in der 92, 94.
— Cytohämolysin in der 50.
— Desintoxikationswirkung der 28.
— Erythrocytenfragmentation und 81.
— Eisen in der — nach Hämoglobininjektion 73.
— Eisengehalt 16, 67.
— Eisenpigmentbildung in der 72.
— Eisenstoffwechsel und 25, 108.
— — vom Standpunkt der Milzhämolyse 66 u. ff.
— Entkernungsvorgang der roten Blutkörperchen und 33.
— Erythrocytenbildung und 19, 35.
— Erythrocytenfragmentation und 85, 86.
— Erythrocytenresistenz und 37 u. ff.
— Erythrocytenzählung in Vene und Arterie 20.
— Erythrophagen in der 16, 74, 77, 78.
— Erythrophagocytose in der 76 u. ff.
— Erythropoese und 24 u. ff.
— Funktionen 21.
— Gallenfarbstoffbildung und 52, 53.
— — intrahepatische 54 u. ff.
— Gesamthämolyse und 84 u. ff.
— globulifere Zellen in der 74.
— Hämoglobin und 32, 33.
— Hämoglobinabbau und 70.
— Hämoglobinproduktion in der 18.
— Hämolysine der 49 u. ff., 85.
— Hämosiderinniederschläge in der 67, 70, 74.
— Infektion und 36.
— Icterus haemolyticus und 16, 52.
— Knochenmark und 24 u. ff., 32, 33, 35, 101.
— Kontraktionen 20, 94.
— Makrophagen der 77.
— — Hämolyse und 87.
— Pigmentmenge in der 75.
Milz:
— Pleiochromie und 108.
— Pulpazellen, blutkörperchenhaltige, in der 77.
— Purpura, thrombolytische, und 31.
— Reflexe der 94.
— Retikuloendothelsystem der — und Hämolyse 51, 52.
— Rolle der — als Stapelplatz von roten Blutkörperchen 331.
— Schilddrüse und 25.
— Sekretion, innere, der 51.
— Siderocyten in der 74.
— Siderose 75.
— — Anaemia perniciosa und 91.
— Thrombopenie, essentielle und 31.
— Transfundat und 337.
— Volumschwankungen 20, 94.
— Volumenzunahme bei Superposition 328.
Milzatrophie, Jollykörperchen bei 26.
Milzauspressung und Zahl der Blutkörperchen 325.
Milzdetritus, Anaemia perniciosa und 91.
Milzexstirpation s. auch Splenektomie.
— Anaemia perniciosa und 102.
— Bantische Krankheit und 107.
— Erythrocyten; Jugendformen im Blut nach 101.
— Erythropoese nach — beim Icterus haemolyticus 104.
— Icterus haemolyticus und 102.
— Knochenmark nach — bei Anaemia perniciosa 101.
Milzextrakt:
— Blutveränderungen nach Injektion von 51.
— Erythrocytenzahl nach Injektion 51.
— Hämolysine im 50.
Milzhämolyse s. auch Hämolyse.
— aktive 17, 18, 60, 66, 76, 80, 81, 84, 90, 108, 109, 110.
— Anaemia perniciosa und 99, 100.
— Erythrocyten; Altern der und 16.
— Hypersplenie und 95.

Milzhämolyse:
— Icterus haemolyticus und 89 u. ff., 102, 103, 104.
— Leberdiät und — bei Anaemia perniciosa 101.
— Morbus Biermer und 89 u. ff.
— „passive" 17, 18, 60, 66, 80, 81, 84, 90, 107, 108.
— physiologische 78.
— Problem der 1 u. ff.
— Splenektomie und — bei Anaemia perniciosa 102.
Milzhämolysin, inkretorisches, beim Icterus haemolyticus 106.
Milzhormone und Knochenmark 325.
Milzinfarkt und Hämoglobineisen 71.
Milzpulpa:
— Erythrocyten in der — bei Anaemia perniciosa 90, 91.
— Icterus haemolyticus und 91.
Milzpulpablut, Resistenz desselben 44.
Milzpulver bei Anämien 102.
Milzsiderose s. auch Siderose.
— und Icterus haemolyticus 91, 92.
Milzsperre 94, 323.
— Aufhebung der — durch Bewegungen 324.
— — Urethannarkose 323.
Milztumor s. auch Hypersplenie.
— „aktiver" (Eppinger) 18.
— Anaemia perniciosa und 95, 96.
— Icterus haemolyticus 95.
— passiver 18.
— spodogener 18, 87, 88, 89.
Milzvene, Erythrocytenzahl in der 18, 19.
Milzvenenblut:
— Bilirubingehalt im — nach Toluylendiaminvergiftung 58.
— Bilirubinreaktion im 57, 58.
— Bilirubinwert im — bei Icterus haemolyticus 103.
— Bilirubin im — bei Anaemia perniciosa 103.
— Erythrocytenfragmente im — bei Anaemia perniciosa 92.
— Hämoglobin im 19.
— — gelöstes, im 49.
— Reversion der Hämolyse im 47, 48.
Milzvenenerythrocyten:
— Andauung der 57.
— Formveränderungen 57.
— Morphologie 84.
— Resistenz 44 u. ff.
— — Anämie, perniziöse und 103.
— — Icterus haemolyticus und 103.
— — Toluylendiaminvergiftung und 46, 47.
— — Vergiftung mit hämolytischem Immunserum und 47.
Milzvenenserum, Einfluß auf die Erythropoese 34.
Minimumresistenz der Erythrocyten 44—46.
Mittelmeerfieber 568.
Morbus Banti s. Bantische Krankheit.
Morbus Biermer s. auch Anaemia perniciosa.
— Milzhämolyse bei 89 u. ff.
Morbus Weil s. Weilsche Krankheit.
Muskelarbeit:
— Blutdrucksenkung nach 205.
— Herzdilatation nach anstrengender 205.
— Herzerweiterung, kompensatorische, nach hochgradiger 207.
— Herzfüllung, diastolische bei starker 205, 206.
— Kreislaufreaktion bei 205.
— Plethysmographie bei 205.
— Vasomotorentonus nach 204.
Muskelatrophie, spinale und Bronchiektasie 482.
Myelographie 293, 294.

Nahrungsmittel, Cholesteringehalt der 604.
Nebenhöhlenerkrankungen und Bronchiektasie im Kindesalter 484.
Nebennieren:
— Cholesteringehalt 628, 629.
— — bei krankhaften Zuständen der 679.
— Hypercholesterinämie durch Funktionsänderung der 669.
Nephritiden, Blutcholesteringehalt bei 656.
Nephritis, Isoagglutinine bei 126.
Nephrosen:
— Blutcholesterinbefunde bei 658.
— Cholesterinurie bei 662.
— Hypercholesterinämie s. d.
Neugeborene, Isoagglutinine bei denselben 125.
Neutrophilie nach Splenektomie 29.
Nieren:
— Cholesteringehalt 629.
— Cholesterinuntersuchungen an krankhaft veränderten 676.
— Erythrocytenfragmente in den 83.
Nierenerkrankungen, Cholesterinhaushaltstörungen bei 656.
Nierensklerosen, Cholesterinbefunde bei 658.
Normoblasten:
— Bedeutung zahlreicher — im Blute 210.
— Splenektomie und — im Blute 25, 26.

Organextrakte, hämolytische Eigenschaften derselben 49.
Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique bei Bronchiektasie 492.
Ostitis hyperplastica, generalisierte, als Ursache der Trommelschlegelfinger 492, 493.
Oxycholesterin 594.

Panagglutination 129.
Pankreatogene Störungen des Cholesterinhaushaltes 668.
Paracholie 62.
Paternitätsbestimmung durch Blutgruppenuntersuchung 152, 153.
Peribronchitis und Bronchiektasie 485.
Pferdeserum, Pseudoagglutination durch 128.
Phenylhydrazinvergiftung und Splenektomie 61.
Placenta, Agglutinine und 125.
Pleiochromie und Milz 108.
Plethysmographie bei Muskelarbeit 205.
Pneumonie:
— Autoagglutination bei 129.
— Infektionshypocholesterinämie mit sekundärer Hypercholesterinämie bei 689.
Poikilocytose, Fragmentation und 85.
Polychromasie, Bedeutung derselben 310.

Polycythämie, Splenektomie und 24, 31, 32.
Polyglobulie durch fortgesetzte intravenöse Blutzufuhr 338.
Präcipitation, gruppenspezifische 124, 145.
Pressung und Herz 215, 216.
Pseudoagglutination 126, 128.
— Blutgruppen und 129.
— Differenzierung von Isoagglutination 128.
— Feststellung 144.
— Hemmung der 128.
— Verstärkung der 129.
— Unterscheidung von Auto- und Isoagglutination 130.
Puerperium, Cholesteringehalt des Blutes im 626.
Pulpasiderose 68.
Purpura, thrombolytische und Milz 31.
Pyrodinvergiftung und Splenektomie 61.

Rachitis, Bedeutung für die Entstehung von Bronchiektasien 483.
Rassen und Blutgruppen 121.
Rassenindex, biochemischer 146.
Rattenanämie, infektiöse 25, 36.
Raynaudsche Krankheit, Autoagglutination bei 130.
Reaktionen s. Farbreaktionen.
Rechtslagerung des Herzens s. Dextrokardie.
Recurrens, Erythrophagen in der Milz bei 79.
Reserve, verschiebliche an roten Blutkörperchen im Organismus 335.
Retikuloendothel:
— Rolle des — für Entfernung superponierten Blutes 332.
— Transfundat und 337.
Retikuloendothelsystem:
— Amboceptorbildung im 86.
— Blockierung des 64.
— Eisenspeicherung im 70.
— Gallenfarbstoffbildung und 53.
— Hämolyse und — der Milz 51, 52.
— Ikterus und 86.
Reversion der Hämolyse 47, 48.
Rhinopharyngitis granulosa und Bronchiektasie im Kindesalter 483.
Rinder, infektiöses Verwerfen 568.
Rinderabort, seuchenhafter:
— Infektionswege 569.
— Verbreitung in Deutschland 569.
Rippenknorpel, Cholesteringehalt in verschiedenen Lebensaltern 633.
Röntgenstrahlen, Blutgruppenänderung durch 126.
Roussche Konservierungsflüssigkeit 143.

Samenflüssigkeit, Agglutinogene in 124.
Sauerstoffzehrung des Blutes 311.
Schickreaktion, Blutgruppe und 152.
Schilddrüse:
— Knochenmark und 25.
— Milz und 25.
Schistocyten (Ehrlich) 81.
— s. auch Erythrocytenfragmente.
Schwangerschaft:
— Blutgruppenänderung durch 126.
— heterospezifische 125.
— homospezifische 125.
Sekretion innere der Milz 51.
Senkungsgeschwindigkeit, Bronchiektasie der Kinder und S. der roten Blutkörperchen 501, 502.
Septumdefekte s. Herz.
Serum, Agglutinogene im 124.
Serumkrankheit, Isoagglutination und 126.
Siderocyten in der Milz 74.
Siderose s. auch Eisenablagerung.
— Anämie, infektiöse, der Ratten und 69.
— Blutmauserung und 75.
— Erythrocytenfragmentation und 74.
— Erythrophagocytose und — in der Milz 80.
— Milz- s. auch Milzsiderose.
— — Hämoglobininjektionen und 72.
— Pulpa- 68.
Situs inversus s. auch Inversion.
— arcus aortae 183.
— experimenteller 198.
— Förstersche Theorie 198.
Situs solitus 172, 173.
Situs viscerum inversus s. auch Dextrokardie.
— partialis 172, 173, 174.
— totalis:
— — Aorteninsuffizienz und 162.
— — Appendicitis bei 162.
— — Cholecystitis bei 162.
— — Dextrokardie und 159.
— — Differentialdiagnose 162.
— — familiäres Vorkommen 161, 162.
— — Häufigkeit 160, 161.
— — Symptomatologie klinische 162, 163.
Skoliosen, rachitische und Bronchiektasien im Kindesalter 483.
Speichel:
— Agglutinogene im 124.
— Isoagglutinine im 123.
Spektrophotometer zur Bilirubinbestimmung 59.
Spermatozoen, Agglutinogene in 124.
Spirillosis, Autoagglutination bei 129.
Spitzherz, schlaffes 211.
Splenektomie s. auch Milzexstirpation.
— Anämie nach 23, 27, 28, 70.
— Anämie, infektiöse, der Ratten und 36.
— Anaemia perniciosa und 96, 97, 98, 99.
— Anämieverlauf nach 34.
— Blutbild nach 25, 26.
— Blutgifte; deren Wirkung nach 27, 28.
— Blutkrise nach 100.
— Blutplättchen nach 35.
— Blutplättchenzahl nach 30, 31.
— Blutregeneration nach 27.
— Eisenstoffwechsel nach 68, 69.
— Endothelien im Blute nach 36.
— Eosinophilie nach 29.
— Erythrocyten, kernhaltige, nach 25.
— Erythrocytenstroma nach 43.
— Erythrocytenzahl nach 21, 22, 23, 24.
— Gallenfarbstoffbildung nach 59.
— Gallensekretion und 54, 55.
— Hämoglobinresistenz nach 47.
— Hämoglobinwerte nach 27.
— Hämopoese nach 27.
— Icterus haemolyticus und 97, 98.

Splenektomie:
— Immunserum, hämolytisches, und 61.
— Jollykörperchen nach 25, 26, 33, 35.
— Klopfempfindlichkeit der Knochen nach 32.
— Knochenmark und 22.
— Knochenmarkshistologie nach 30.
— Knochenmarksreizung nach 30, 32.
— Knochenmarkszellen nach 29.
— Krise, granuläre, nach 34.
— Lebereisen nach 69.
— Leukocytose nach 28, 29.
— Lymphdrüsenschwellung nach 29.
— Lymphocytose nach 29.
— Neutrophilie nach 29.
— Normoblasten im Blute nach 25, 26.
— Phenylhydrazinvergiftung und 61.
— Polycythämie nach 24, 31, 32.
— Pyrodinvergiftung und 61.
— Tierart und 22, 23.
— Toluylendiaminvergiftung nach 61.
— Verdauungsleukocytose nach 29.
— Wasserverlust, abnormer, nach 23.
Splenomegalie, Autoagglutination bei 129.
Sporttyp und Herzarbeit 214, 215.
Subgruppen s. auch Blutgruppen.
— Absorption zur Unterscheidung von 134.
— Vererbung 151.
Superfekundation und Blutgruppenbestimmung 151.
Superposition:
— intravenöse, am Normaltier 327.
— milzloses Tier; — am329, 330.
— Retikuloendothelblockade und 332.
Syphilis, Blutgruppenfrequenz bei 127.

Terminationsperiode bei Situs inversus totalis 199.
Testsera 123.
Thordiol als Kontrastmittel bei Röntgendarstellung der Bronchiektasie 526.
Thrombocyten s. Blutplättchen.
Thrombopenie, essentielle, und Milz 31.
Tierserum, Nachweis individueller Differenzen des Blutes mittels 138.
Toluylendiaminikterus 61 u. ff.
— Fettsäurebildung beim 65.
— Gallencapillaren beim 64.
— Kupfferzellen bei 63.
Toluylendiaminvergiftung:
— Bilirubingehalt im Milzvenenblut nach 58.
— Eisen in der Milz bei 74.
— Erythrocytenschädigung bei 87.
— Erythrophagocytose bei 79.
— Gallenproduktion bei 55.
— Milzvenenerythrocyten; Resistenz derselben bei 46, 47.
— Reversion der Hämolyse nach 48.
— Splenektomie und 61.
Tonsillarhypertrophie und Bronchiektasie im Kindesalter 483.
Tonsillektomie und Bronchiektasie im Kindesalter 483, 484.
Tonus des Herzmuskels 209, s. auch Herzmuskeltonus.
Tracheobronchialdrüsenschwellung und Bronchiektasie im Kindesalter 484.
Transfusion s. auch Bluttransfusion.
— Ablauf der 338, 339.
— Agglutinationsprüfung nach 313.
— Anämie und 335.
— Anaemia perniciosa und 336.
— Begleiterscheinungen 314.
— Blockierung des hämolytischen Systems durch 339.
— Blutbild, morphologisches, nach 310, 311.
— Blutkörperchenreizformen im Blute nach 315.
— Blutkörperchen, rote; Überleben derselben nach 315.
— Blutkörperchenschicksal bei — am gesunden Tier 327.
— Blutkörperchenzahl nach 314, 315.
— Blutkörperchenzählung nach 308.
Transfusion:
— Erfolg, klinischer; Zeitpunkt für dessen Eintritt 314, 315.
— Erfolgskontrolle, Methoden derselben 313.
— Ersatzrolle der 305, 306.
— Hämoglobinbestimmung nach 310.
— Hämoglobinzunahme nach 315.
— Hämolysenhemmung durch 341.
— — bei perniziöser Anämie 336.
— Heilungserfolg, endgültiger; Erklärung desselben 341.
— Knochenmarksfunktion und -wirkung 338.
— Knochenmarksreizung durch 314.
— Knochenmarkstätigkeit bei 339.
— Milzsperre und 323.
— Normoblastenzahl nach 314.
— Reizwirkung der — auf das hämatopoetische System 305, 306, 341.
— Reizwirkungstheorie der 336.
— Sauerstoffzehrungsbestimmung nach 311.
— Schonung körpereigener Blutkörperchen durch 339.
— Stickstoffausscheidung nach 317.
— Stickstoffausscheidungsprüfung nach 312, 313.
— Stoffwechsel, intermediärer; Bestimmung desselben nach 313.
— Substitutionsbedeutung der 305, 306.
— Substitutionstheorie der 314, 334, 335, 336.
— Untersuchungen, eigene zur Frage der Wirkung 321 u. ff.
— Urobilinausscheidung nach 316.
— Urobilinogenbestimmung nach 312.
— Wirkung
— — Abhängigkeit derselben von der Beschaffenheit des Knochenmarkes 321.
— — bei aplastischer Anämie 340.
— — zusammenfassende Übersicht 319, 320.
— Wirkungslosigkeit der 321.

Transfusion:
— Wirkungsweise 305, 306, 308, 314, 337.
— — Methoden zur Feststellung derselben 308 u. ff.
Transplantation, Blutgruppe und 139, 140.
Transposition der großen arteriellen Gefäßstämme 173.
— Diagnose 183.
— korrigierte 173, 174.
— Lebensalter bei 175.
— Scheidenwanddefekte bei 174.
Transpositio viscerum und Dextrokardie 159.
Transsudat, Isoagglutinine im 123.
Trommelschlegelfinger:
— Angiospasmen als Ursache 493.
— Bronchiektasie und 491 u. ff.
— einseitige 493.
— Rückbildungsfähigkeit 495.
— Stauung als Ursache 493.
— Toxintheorie der 492, 493.
Trypanosomiasis, Autoagglutination bei 129.
Tuberkulose:
— Autoagglutination bei 129.
— Blutgruppenfrequenz bei 127.
Tumoren, Blutgruppenfrequenz bei 127.
Typhus abdominalis:
— Erythrophagocyten in der Milz bei 79.
— Infektionshypocholesterinanämie mit sekundärer Hypercholesterinämie bei 689.

Urobilin:
— Ausscheidung von — nach Transfusion 312, 316.
— Bestimmungsmethoden des 312.
Urobilinogen, Bestimmungsmethoden des 312.

Vaginalsekret, Agglutinogene im 124.
Vagustonus und Training 211.
Ventrikel, rechter, bei vermehrter Arbeit 215, 216.
Ventrikulographie 292.
Verbrennung, Erythrocytenzerfall bei 82.
Vererbung, Blutgruppen- 149 u. ff.
Vererbungsregeln der Blutgruppen 149.
Vaterschaft s. Paternität.

Wassermannsche Reaktion, Blutgruppe und 127.
Weilsche Krankheit, Erythrophagocytose bei 86, 87.
Wundhormone 319.
Wundinfektion, Isoagglutinine bei 126.

Zisterne s. auch Cisterna.
— Druckverhältnisse in der 278, 279.
— Liquordruckschwankungen, pulsatorische in der 280.
Zisternenpunktion 243 u. ff.
— ambulante Ausführung 269.
— Anatomie, topographische, der Zisterne 247 u. ff.
— Anstechen eines Blutgefäßes bei 274, 275.
— Arteriosklerose und 277.
— Atemlähmungen; intrazisternale Injektionen bei 298.
— Bedeutung, diagnostische 270.
— Beschwerden nach 268.
— Bettruhe nach 255, 266, 268.
— Blockdiagnose durch 287 u. ff.
— Coffeinanwendung, intrazisternale 297, 298.
— Doppelpunktion zur Spülung der Liquorräume 295, 296.
— Druckentlastung durch 294.
— Druckmessung 258.
— — gleichzeitige zisternale und lumbale 288, 289.
— Drucksteigerung, intrakranielle und 275.
— Eingehen, steiles, bei 262, 263.
— Einstichtiefe 254.
— Encephalitisbehandlung mit 295.
— Encephalographie und 271, 292, 293.
— Druckmessung, doppelte, durch zisternale und lumbale Punktion 280.
— Ergebnisse:
— — diagnostische 286 u. ff.
Zisternenpunktion:
— Ergebnisse:
— — physiologische der 278 u. ff.
— — therapeutische 294 u. ff.
— Gefährlichkeit 272.
— Geschichte der 246.
— Halskompressor zur 259, 265.
— Hilfsmittel, medikamentöse, bei 278.
— Hirnödem und 275, 277.
— Hydrocephalus und 275, 277.
— Hydrocephalus infolge Verschluß des Aquaeductus Sylvii, Diagnose durch 292.
— Indikationen, absolute und relative 299.
— Instrumentarium 264.
— Jodöl zur Myelographie nach 293.
— Kardiazolinjektion, intrazisternale, mittels 298.
— Kontraindikation 275, 276, 277, 299.
— Körperhaltung bei 252, 253, 265.
— Lagerung nach 265, 266.
— Liquorkontrolle bei Lues durch 269, 270.
— Liquorpunktion und —, zur Spülung der Liquorräume 295, 296.
— Lobelinanwendung, intrazisternale, nach 298.
— Lues, intrazisternale Behandlung mit Neosalvarsan nach 297.
— Lufteinfüllung in die Ventrikel nach 292, 298.
— Lumbalpunktion und 266, 267, 270, 271, 276, 300, 301.
— Manometer zur Druckmessung 259.
— Markierung der Punktionsstelle 253.
— Medulla-oblongata-Verletzung bei 272, 274.
— Meningitis und 275, 277. 286, 287.
— — Behandlung mittels 295.
— — intrazisternale Behandlung mit Optochin 297.
— — Suboccipitalincision bei 245, 246.
— Meningokokkenserum, zisternale Anwendung bei Meningitis epidemica 297.
— Methode, „direkte“ 260.

Zisternenpunktion:
— Methode Eskuchen 251 u. ff., 261, 272.
— Methode Ayer 260, 261, 272.
— Methode Wartenberg 262, 263.
— Myelographie und 271.
— Myelographie mittels zisternaler Jodipinfüllung 293, 294.
— Nachteile 271 u. ff.
— Nadel zur 257.
— Nadelführung 255.
— Nadelhalter zur 257, 258.
— Nadelrichtung bei 264.
— Nomenklatur 247.
— Ohrenerkrankungen und 287.
— Orbitalpunktion 247.
— Paralysebehandlung, intrazisternale 297.
— Phasen der Punktion 254 bis 256.
— Punktion atloido-occipitale 247.
— Queckenstedts Phänomen 288, 289.
— Rückenmarksverletzung bei 272.
— Salvarsanbehandlung, intrazisternale bei Lues des Zentralnervensystems mittels 297.
Zisternenpunktion:
— Schema der 251.
— Seruminjektionen mittels 296, 297.
— Serum, salvarsanisiertes, durch — injiziert 297.
— Spülung der Liquorräume, therapeutische, mittels 295, 296.
— Subarachnoidalblock, spinaler; Diagnose durch 287, 289, 290.
— Suboccipitalpunktion 247.
— Suboccipitalstich 247.
— — bei Liquorstauung 246.
— Technik der 251 u. ff.
— Tetanusserum, zisternale Anwendung mittels 297.
— Tierversuche zur 246.
— Todesfälle nach 273, 274.
— Tumor cerebri 275, 276, 277.
— — Suboccipitalincision bei 246.
— Urämiebehandlung mittels 295.
— Ventrikelpunktion oder — zur Encephalographie 293.
— Ventrikelpunktion und — zur Spülung der Liquorräume 295, 296.
— Ventrikulographie und 292.
Zisternenpunktion:
— Vergiftungen, exogene:
— — Behandlung mit intrazisternaler Injektion von Coffein oder Lobelin nach 298.
— — Behandlung mittels 295.
— Verhalten nach 268.
— Verträglichkeit 267
— Verwendbarkeit, therapeutische 271.
— Vorbereitung 251.
— Vorteile der 266, 268.
— Wirbelsäulenanomalien und 264.
— Zwischenfälle bei 273, 274.
— Zisternenblock s. auch Block 274, 275, 276, 277, 278.
— — Diagnose 291, 292.
— — Entstehung 291.
Zisternenliquor s. auch Liquor cerebrospinalis.
— lokaldiagnostische Bedeutung 285, 286.
— normaler; seine Beschaffenheit 280, 281.
— Lumballiquor und 281, 282, 285.
— pathologischer 281.
Zwillingsschwangerschaft, eineiige, und Blutgruppen 151.

Inhalt der Bände 26—34.

Ein Generalregister der ersten 25 Bände befindet sich in Band 25.

I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
Abels, Hans (Wien). Die Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut	**26**	733—773
Anitschkow, N. [Leningrad (Petersburg)]. Das Wesen und die Entstehung der Atherosklerose	**28**	1—46
Aoki, Yoshio s. Renjiro Kaneko.		
Aschoff, L. (Freiburg i. Br.). Das reticulo-endotheliale System	**26**	1—118
Baer, Gustav (München). Der Standpunkt des Internen zur chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose	**28**	430—455
Beck, Alfred (Kiel). Die Methodik der Bluttransfusion und die Vermeidung ihrer Gefahren	**30**	150—220
Boenheim, Curt (Berlin). Über nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten	**28**	598—637
Boer, S. de (Amsterdam). Die physiologische Grundlage und Klinik des unregelmäßigen Herzschlages	**29**	391—518
Brunner, Alfred (München). Anzeigen und Ergebnisse der operativen Behandlung der Lungentuberkulose	**28**	390—429
Bruns, O. (Königsberg). Herzgröße und Muskelarbeit	**34**	201—219
Bürger, Max (Kiel). Der Cholesterinhaushalt beim Menschen	**34**	583—701
Burghard, Erich (Berlin-Charlottenburg). Die Darminvagination im Kindesalter	**34**	220—242
Caronia, G. (Rom). Ätiologie und Prophylaxe der Masern	**32**	119—214
Creveld, S. van s. I. Snapper.		
Demuth, Fritz (Berlin). Zur Physiologie und pathologischen Physiologie der Milchverdauung im Säuglingsalter	**29**	90—151
Dollinger, A. (Berlin). Geburtstrauma und Zentralnervensystem	**31**	373—455
Domagk, G. (Münster). Das Amyloid und seine Entstehung	**28**	47—91
— (Elberfeld). Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen	**33**	1—62
Duken, J. und **Runhilt von den Steinen** (Jena). Das Krankheitsbild der Bronchiektasie im Kindesalter	**34**	457—566
Ebstein, Erich (Leipzig). Die Entwicklung der klinischen Thermometrie	**33**	407—503
Eckstein, A. (Düsseldorf). Die encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter	**32**	531—591
Eskuchen, Karl (Zwickau i. Sa.). Die Zisternenpunktion	**34**	243—301
Freudenberg, E. (Marburg). Das Problem der Acidose bei den Ernährungsstörungen des Säuglings	**28**	580—597
Gerlach, Friedrich (Hannover). Das Gallensteinpathogeneseproblem	**30**	221—303
Gigon, Alfred (Basel). Die Schwankungen in den wichtigsten Bestandteilen des Blutes und ihre klinische Bedeutung	**30**	85—149
Glanzmann, E. (Bern). Das kritische Dreitagefieberexanthem der kleinen Kinder	**29**	65—89
Gröer, Fr. v. und **Fr. Redlich** (Lemberg). Der gegenwärtige Stand der biologischen Masernprophylaxe	**30**	506—535
Haberlandt, L. (Innsbruck). Untersuchungen über das Wesen des Herzschlages	**26**	512—576
Habs, Horst (Kiel). Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland	**34**	567—582
Hartwich, Adolf (Halle). Über die chirurgische Behandlung der „Nephritis“	**26**	207—247

	Band	Seite
Hirsch, S. (Frankfurt a. M.). Altern und Krankheit. Beiträge zu einer allgemeinen pathologischen Physiologie des höheren Lebensalters	32	215—266
Hoff, Ferdinand (Erlangen). Blut und vegetative Regulation	33	195—265
Isaac, S. (Frankfurt a. M.). Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose	27	423—505
Kahn, Herbert (Karlsruhe). Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen	27	365—422
Kämmerer, Hugo (München). Neuere Erkenntnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen	32	373—424
Kaneko, Renjiro und **Yoshio Aoki** (Fukuoka, Japan). Über die Encephalitis epidemica in Japan	34	342—456
Katz, Georg und **Max Leffkowitz** (Berlin). Die Blutkörperchensenkung. Mit einem Vorwort von Professor Dr. W. Zinn	33	266—392
Kinkelin, W. M. s. O. v. Verschuer.		
Kisch, Franz (Marienbad) und **Heinrich Schwarz** (Wien). Das Herzschlagvolumen und die Methodik seiner Bestimmung	27	169—244
Klinge, Fritz (Leipzig). Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Krebsforschung	29	152—212
Klopstock, Alfred (Heidelberg). Über die Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis	28	211—263
Knipping, H. W. (Hamburg). Der Grundumsatz und seine klinische Bedeutung	31	1—34
Kowitz, Hans Ludwig (Hamburg-Eppendorf). Die Funktion der Schilddrüse und die Methoden ihrer Prüfung	27	307—364
Kühl, G. (Würzburg). Schicksal und Wirkung transfundierten Blutes	34	302—341
Kühn, Richard (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. II. Gallenbildung, Gallenabsonderung und ihre Abhängigkeit von Medikamenten. (Kritisches Referat über experimentelle Arbeiten.)	33	174—194
Lampe, W. s. Seyderhelm.		
Lauda, E. (Wien). Das Problem der Milzhämolyse. Kritische Betrachtungen vom Standpunkt der Physiologie, der experimentellen Pathologie und der Klinik	34	1—110
Lauda, E. und **A. Luger** (Wien). Klinik und Ätiologie der herpetischen Manifestationen (Herpes simplex)	30	377—505
Leffkowitz, Max (Berlin) s. Georg Katz.		
Lehndorff, H. und **H. Mautner** (Wien). Die Coeliakie. Herters intestinaler Infantilismus, Heubners schwere Verdauungsinsuffizienz jenseits des Säuglingsalters	31	456—593
Levine, Philip (New York). Menschliche Blutgruppen und individuelle Blutdifferenzen	34	111—153
Luger, A. s. Lauda.		
Mandelstamm, Moritz und **Samuel Reinberg** (Leningrad). Die Dextrokardie. Klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen über ihre verschiedenen Typen	34	154—200
Mautner, H. (Wien) s. H. Lehndorff.		
Meyer-Bisch, Robert (Göttingen). Mineral- und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus	32	267—312
Nonnenbruch, W. (Würzburg). Über Diurese	26	119—206
Oehme, Curt (Bonn a. Rh.). Grundzüge der Ödempathogenese, mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten dargestellt	30	1—84
Opitz, Hans (Berlin). Über Hämophilie	29	628—685
Peiper, Albrecht (Berlin). Die Hirntätigkeit des Säuglings	33	504—605
Petrén, Karl (Lund, Schweden). Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle	28	92—210
Pick, Ludwig (Berlin). Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. (Die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz)	29	519—627
Priesel, Richard und **Richard Wagner** (Wien). Die Pathologie und Therapie der kindlichen Zuckerkrankheit	30	536—730
Rach, Egon (Wien). Röntgendiagnostik der kindlichen Lungenerkrankungen	32	464—530
Redlich, Fr. s. Gröer.		

	Band	Seite
Reinberg, Samuel s. Moritz Mandelstamm.		
Reis, V. van der (Greifswald). Die Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung	**27**	77—168
Rosenthal, Felix (Breslau). Die Bedeutung der Leberexstirpation für Pathophysiologie und Klinik	**33**	63—142
Rudder, B. de (Würzburg). Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (Masern, Scharlach und Diphtherie)	**32**	313—372
Runge, Werner (Kiel). Die Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems	**26**	351—511
Sahli, H. (Bern). Die Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung	**27**	1—76
Schade, H. (Kiel). Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung	**32**	425—463
Schlesinger, Eugen (Frankfurt a. M.). Das Wachstum des Kindes	**28**	456—579
Schwartz, Ph. (Frankfurt a. M.). Die traumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems durch die Geburt. Anatomische Untersuchungen	**31**	165—372
Schwarz, Heinrich (Wien) s. Kisch.		
Secher, Knud (Kopenhagen). Die Behandlung von Tuberkulose mit Sanocrysinserum Möllgaard	**29**	213—390
Seyderhelm, R. und **W. Lampe** (Göttingen). Die Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung	**27**	245—306
Simmel, Hans (Jena). Die Prüfung der osmotischen Erythrocytenresistenz	**27**	506—545
Simon, Hans (Berlin). Die Ergebnisse und Methoden der Pankreasfunktionsprüfung	**32**	83—118
Snapper, I. und **S. van Creveld** (Amsterdam). Über okkulte Blutungen	**32**	1—45
Staub, H. (Basel). Über Insulin und seinen Wirkungsmechanismus	**31**	121—164
Steinen, Runhilt von den s. J. Duken.		
Stertenbrink, Aloys (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. I. Kritische Zusammenstellung über die Ergebnisse der medikamentösen Behandlung der Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider	**33**	143—173
Storch, Alfred (Tübingen). Der Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie	**26**	774—825
Teschendorf, Werner (Erlangen). Der gesunde und krankhafte Zwölffingerdarm im Röntgenbilde	**29**	1—64
Thiel, Karl (Königsberg i. Pr.). Die direkte Herzmassage und ihr Einfluß auf den Kreislauf	**33**	393—406
Verschuer, O. v. (Tübingen). Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 45 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillings- und an 2 Drillingspaaren. Unter Mitarbeit von W. M. Kinkelin und V. Zipperlen	**31**	35—120
Wagner, Richard s. Priesel.		
Waterman, N. (Amsterdam). Einführung in die Chemotherapie des Carcinoms	**30**	304—376
Weil, Alfred (Frankfurt a. M.). Das Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle	**28**	371—389
Wernstedt, Wilhelm (Stockholm). Epidemiologische Studien über die zweite große Poliomyelitisepidemie in Schweden (1911—1913)	**26**	248—350
Westergren, Alf (Stockholm). Die Senkungsreaktion. Allgemein-klinische Ergebnisse. Praktische Bedeutung bei Tuberkulose	**26**	577—732
Wimberger, Hans (Wien). Klinisch-radiologische Diagnostik von Rachitis, Skorbut und Lues congenita im Kindesalter	**28**	264—370
Wollenberg, Hans Werner (Berlin). Die historische Entwicklung der Monocytenfrage	**28**	638—656
Ziegler, Kurt (Freiburg i. Br.). Die Lymphogranulomatose, das maligne Granulom. Die Hodgkinsche Krankheit	**32**	46—82
Zinn, W. (Berlin) s. Georg Katz.		
Zipperlen, V. s. O. v. Verschuer.		

II. Sachverzeichnis.

Abdomen, großes, s. Coeliakie.		
Abführmittel:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	189
— Typhus- und Paratyphusbacillenausscheider s. d.		

	Band	Seite
Acidoseproblem bei den Ernährungsstörungen des Säuglings (E. Freudenberg, Marburg)	28	580—597
Adrenalin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192
— Insulin s. d.		
Adrenalinmydriasis:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Adynamie s. Coeliakie.		
Agglutination s. Blutgruppen.		
Agone:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Akinetisch-hypertonisches Syndrom s. Extrapyramidales motorisches System.		
Alkalireserve:		
— Blutbild s. d.		
Alkohol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185—186
Alkoholvergiftung, chronische s. Cholesterinhaushalt.		
Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München)	32	373—424
Aloinprobe:		
— Blutungen, okkulte, s. d.		
Altern und Krankheit (S. Hirsch, Frankfurt a. M.)	32	215—266
Alternans s. Herzschlag.		
Aminosäuren:		
—-Abbau, Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	116—121
Amyloid und seine Entstehung (G. Domagk, Münster)	28	47—91
Anämien:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— perniziöse s. Milzhämolyse.		
Anaphylaxie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— experimentelle s. Allergische Erkrankungen.		
Anthropologische Untersuchungen über Blutgruppen s. Blutgruppen.		
Antipyretica:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183
Aorta, Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
Arhythmia cordis s. Herzschlag.		
Arsenpräparate, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Arteriosklerose:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Altern und Krankheit s. d.		
Arthritiden:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Asthma bronchiale:		
— — Allergische Erkrankungen s. d.		
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
— — Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Atembewegungen beim Kind, Besonderheiten der (Egon Rach, Wien)	32	471—473
Atemferngeräusche beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Atherosklerose, Wesen und Entstehung (N. Anitschkow, Leningrad [Petersburg])	28	1—46
Athetose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Atophan:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184
Atropin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	260
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	193
Augenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Coeliakie s. d.		
Augenheilkunde s. Cholesterinhaushalt.		
Augensymptome s. Encephalitis epidemica.		
Auskultation s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Auswurf s. Bronchiektasie im Kindesalter.		

	Band	Seite
Avitaminosen s. Coeliakie.		
Babinskisches Phänomen im Kindesalter s. Geburtstrauma.		
Balneologie:		
— Thermometrie s. d.		
Bauchhöhle, Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in der, s. Zwerchfell.		
Bauchspeicheldrüse s. Grundumsatz.		
Benzidinprobe:		
— Blutungen, okkulte, s. d.		
Bestrahlung, Blutkörperchensenkung und (Georg Katz und Max Leffkowitz)	33	333—336
Bewußtsein des Neugeborenen s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Bilirubin:		
— Entstehung in der Milz (E. Lauda, Wien)	34	57—66
Blut:		
— Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
— Cholesterinspiegel des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121—122
— Gerinnungskomponenten des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
— Komplementgehalt des, beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	138—139
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— Suspensionsstabilität, s. Senkungsreaktion.		
— transfundiertes, Schicksal und Wirkung (G. Kühl, Würzburg)	34	302—341
— Vegetative Regulation (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	195—265
Blutbestandteile, klinische Bedeutung ihrer Schwankungen (Alfred Gigon, Basel)	30	85—149
Blutbild:		
— Alkalireserve, Fieberbewegung bei Malaria und, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Coeliakie s. d.		
— Diabetesacidose und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	232—233
— Hautreize und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Natrium bicarbonicum-Alkalose und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	238—244
— parasympathicotonisches und sympathicotonisches (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	255—258
— Pharmakologische Einflüsse (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
— Salmiakacidose, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233—238
— Säurevergiftung, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229—232
— Spontanschwankungen, Einfluß der Gefäßweite (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	210—214
— Tetanie s. d.		
— Widalsche Krise und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Blutbildende Organe, pharmakologische Einflüsse auf (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
Blutbildungsstätten und vegetatives Nervensystem (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	207—210
Blutdruck, Blutcholesterinspiegel und s. Cholesterinhaushalt.		
Blutfarbstoffderivate im Stuhl, Eigenschaften der (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	34—39
Blutgruppen:		
— menschliche, und individuelle Blutdifferenzen (Philip Levine, New York)	34	111—153
— Untersuchung, forensische Anwendung der s. Blutgruppen, menschliche		
Blutkörperchensenkung (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin)	33	266—392
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Blutkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung, unter besonderer Berücksichtigung der Farbstoffmethode (R. Seyderhelm und W. Lampe, Göttingen)	27	245—306
Bluttransfusion:		
— Isoagglutininreaktion und (Philip Levine, New York)	34	141—146
— und die Vermeidung ihrer Gefahren (Alfred Beck, Kiel)	30	150—220
— s. Coeliakie.		

	Band	Seite
Blutungen, intrakranielle Neugeborener s. Geburtstrauma.		
— okkulte (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	1—45
Blutuntersuchung:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Blutzuckerspiegel:		
— Leber als Regulator des (Felix Rosenthal, Breslau).	33	85—89
Bolus alba:		
— — Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Bronchialdrüsenschwellung, syphilitische, s. Röntgendiagnostik.		
Bronchialdrüsentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— stenosierende, s. Röntgendiagnostik.		
Bronchiektasie:		
— Krankheitsbild der, im Kindesalter (J. Duken und Runhilt von den Steinen, Jena)	34	457—566
Bronchiektasien im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Bronchitis capillaris im Säuglingsalter s. Röntgendiagnostik.		
Brustdrüsen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43—44
Brusthöhle, Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in der, s. Zwerchfell.		
Calciumtherapie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Capillarektasien s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Capillaren:		
— Quellungsphysiologie s. d.		
Carcinom:		
— Chemotherapie (N. Waterman, Amsterdam)	30	304—376
— Krebsforschung s. d.		
— Röntgenbestrahlung und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	54—60
— Tumoren s. d.		
Cerebrospinalflüssigkeit s. Encephalitis epidemica.		
Chemotherapie s. Carcinom.		
Chinin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184
Chirurgie s. Blutkörperchensenkung		
Chloroform, interne Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Cholesterin:		
— Chemie des s. Cholesterinhaushalt.		
— pharmakologische Bedeutung s. Cholesterinhaushalt.		
— Schutzwirkungen des, in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infektionskrankheiten (Max Bürger, Kiel)	34	689—690
Cholesterinhaushalt beim Menschen (Max Bürger, Kiel)	34	583—701
Cholesterinspiegel des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121—122
Cholesterinurie s. Cholesterinhaushalt.		
Choleval:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Chorea s. Extrapyramidales motorisches System.		
Coeliakie (H. Lehndorff und H. Mautner, Wien)	31	456—593
Cyanose s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Darm:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	27—30
Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung (V. van der Reis, Greifswald)	27	77—168
Darminvagination im Kindesalter (Erich Burghard, Berlin-Charlottenburg)	34	220—242
Delirium tremens s. Cholesterinhaushalt.		
Desensibilisierung:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Dextrokardie (Moritz Mandelstamm und Samuel Reinberg, Leningrad)	34	154—200
Diabetes mellitus:		
— — Behandlung schwerer Fälle (Karl Petrén, Lund [Schweden]). .	28	92—210
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
— — Cholesterinhaushalt s. d.		

	Band	Seite
Diabetes mellitus im Kindesalter, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	**30**	536—730
— — Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei, und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
— — Mineral- und Wasserstoffwechsel bei (Robert Meyer-Bisch, Göttingen)	**32**	267—312
Diabetesacidose:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	232—233
Diät s. Coeliakie.		
Diathermiebehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Diathese, allergische, s. Allergische Erkrankungen.		
Dicktest s. Durchseuchungsproblem.		
Diphtherie:		
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Diurese (W. Nonnenbruch, Würzburg)	**26**	119—206
Dreitagefieberexanthem, kritisches, der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	**29**	65—89
Drillinge s. Zwillingsforschung.		
Duodenalsaft, Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
Duodenalsondierung:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Duodenum, Röntgenuntersuchung s. Zwölffingerdarm.		
Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (B. de Rudder, Würzburg)	**32**	313—372
Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut (Hans Abels, Wien)	**26**	733—773
Dyspnoe s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
Eigenbluttherapie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Eisenstoffwechsel:		
— Milz und (E. Lauda, Wien)	**34**	66—76
Eklampsie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Elektrokardiographie s. Dextrokardie.		
Empfänglichkeit:		
— Durchseuchungsproblem s. d.		
Emphysem, mediastinales, im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Encephalitis epidemica in Japan (Renjiro Kaneko und Yoshio Aoki, Fukuoka [Japan])	**34**	342—456
Encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	**32**	531—591
Endokrine Drüsen:		
— — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	191—192
Endothorakale raumverdrängende Gebilde s. Röntgendiagnostik.		
Enterale Infekte s. Coeliakie.		
Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie (Alfred Storch, Tübingen	**26**	774—825
Entzündungen:		
— akute, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	47—54
Entzündungsödeme s. Ödementstehung.		
Ephedrin:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Epilepsie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Geburtstrauma s. d.		
Epituberkulöse Infiltration der kindlichen Lunge s. Röntgendiagnostik.		
Erbrechen s. Encephalitis epidemica.		
Ergosterin s. Cholesterinhaushalt.		
Ernährung:		
— einseitige, Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	243
Ernährungsstörungen im Säuglingsalter, Acidoseproblem bei s. Acidoseproblem.		
Erythrocyten:		
— Milzhämolyse s. d.		
— Senkungsgeschwindigkeit s. Senkungsreaktion.		
Erythrocytenresistenz, osmotische, und ihre Prüfung (Hans Simmel, Jena)	**27**	506—545

	Band	Seite
Erythrophagocytose in der Milz s. Milzhämolyse.		
Erziehung s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Exanthema subitum (criticum) der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	29	65—89
Extrapyramidales motorisches System und seine Erkrankungen (Werner Runge, Kiel)	26	351—511
Extrasystolen s. Herzschlag.		
Facies coeliaca s. Coeliakie.		
Faeces (s. auch Stuhl):		
— Blutungen, okkulte s. d.		
— Coeliakie s. d.		
Farbreaktionen des Cholesterins s. Cholesterinhaushalt.		
Farbstoffe:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Farbstoffmethode der Blutmengenbestimmung s. Blutmengenbestimmung.		
Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland (Horst Habs, Kiel)	34	567—582
Fettsucht:		
— endokrine; Blutkörperchensenkung s. d.		
Fieber:		
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Fieber s. Grundumsatz.		
Fieberlehre s. Thermometrie.		
Finger s. Trommelschlegelfinger.		
Flimmern des Herzens s. Herzschlag.		
Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis (Alfred Klopstock, Heidelberg)	28	211—263
Forensische Bedeutung des intrakraniellen Geburtstraumas (A. Dollinger, Berlin)	31	431
Formaldehydpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Fremdkörper s. Luftwege.		
Fremdkörperpneumonie im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Früchte, unreife s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gähnen bei Frühgeburten s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Galle:		
— Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
— Gallensäuren und Gallenabsonderung (Richard Kühn, Münster i.W.)	33	180—182
Gallenabsonderung:		
— Nervensystem und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192—193
Gallenbildung:		
— Theorien der (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	178—180
Gallenfarbstoffbildung beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	125—138
— Milz und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
Gallensekretion:		
— Medikamente und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	182—186
Gallensteinleiden:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Gallensteinpathogeneseproblem (Friedrich Gerlach, Hannover)	30	221—303
Gallentreibende Mittel, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Gallenwegserkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Gaswechsel s. Insulin.		
Gauchersche Krankheit und ähnliche Affektionen (lipoidzellige Splenomegalie vom Typus Niemann und diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz) (Ludwig Pick, Berlin)	29	519—627
Geburtshilfe s. Blutkörperchensenkung.		
Geburtstrauma s. Neugeborene.		
— Zentralnervensystem und (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	165—372
— Zentralnervensystem und (A. Dollinger, Berlin)	31	373—455
Gedächtnis s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gefäße:		
— Coeliakie s. d.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18

	Band	Seite
Gehirn:		
— Geburtstrauma s. d.		
— Sklerosen des kindlichen s. Geburtstrauma.		
— Ventrikel, encephalographische Darstellung im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	531—591
— Ventrikeluntersuchung, Methoden der (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	533—534
Gehörsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gelenktuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Genitalcarcinom des Weibes s. Blutkörperchensenkung.		
Genitalorgane:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Düsseldorf)	33	24—27
Gerinnungskomponenten des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
Geruchssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Geschmackssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Geschwülste:		
— bösartige, Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	54—60
Gesichtssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gewebsexplantate:		
— Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	60—61
Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62
Gewichtskatastrophen s. Coeliakie.		
Ghonscher Herd:		
— — Röntgendiagnostik s. d.		
Gicht:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Gonorrhöe:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Granulom, malignes s. Lymphogranulomatose.		
Gravidität:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Grundumsatz und seine klinische Bedeutung (H. W. Knipping, Hamburg)	31	1—34
Guajakprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Gynäkologie s. Blutkörperchensenkung.		
Hämateinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Hämoglobinresistenz nach Splenektomie s. Milzhämolyse.		
Hämolyse:		
— Milzhämolyse s. d.		
Hämophilie (Hans Opitz, Berlin)	29	628—685
Hämoptoe s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten s. Blutkörperchensenkung.		
Hängelippe, angeborene s. Geburtstrauma.		
Harn:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Thermometrie s. d.		
Harnsäure:		
— -Bildung und -Abbau, Bedeutung der Leber für (Felix Rosenthal, Breslau)	33	110—116
— -Stoffwechsel, Allergische Erkrankungen s. d.		
Harnstoffbildung:		
— Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	103—110
Harnuntersuchung:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Haut:		
— Cholesterinausscheidung durch die s. Cholesterinhaushalt.		
— Cholesteringehalt s. Cholesterinhaushalt.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18
Hautallergie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Hautfette, Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		

	Band	Seite
Hautkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Eosinophilie und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	262
Hautreize:		
— Blutbildveränderungen nach (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	214—221
Hauttemperatur s. Thermometrie.		
Heilquellen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Heilstättenbehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Heine-Medinsche Krankheit s. Poliomyelitis acuta.		
Hemispasmus, angeborener der Unterlippe s. Geburtstrauma.		
Heredität:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— der Blutgruppenmerkmale s. Blutgruppen.		
Herpetische Manifestationen (Herpes simplex), Klinik und Ätiologie (E. Lauda und A. Luger, Wien)	**30**	377—505
„Herterbauch" s. Coeliakie.		
Herz:		
— Coeliakie s. d.		
— Dextrokardie s. d.		
— -Mißbildungen, Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	41—42
Herzarhythmie s. a. Herzschlag.		
Herzflimmern s. Herzschlag.		
Herzgröße:		
— Muskelarbeit und (O. Bruns, Königsberg)	**34**	201—219
Herzhypertrophie, dilatative (O. Bruns, Königsberg)	**34**	217—218
Herzmassage, direkte, und ihr Einfluß auf den Kreislauf (Karl Thiel, Königsberg i. Pr.)	**33**	393—406
Herzschlag, unregelmäßiger, physiologische Grundlage und Klinik (S. de Boer, Amsterdam)	**29**	391—518
— Untersuchungen über sein Wesen (L. Haberlandt, Innsbruck) . .	**26**	512—576
Herzschlagvolumen und Methodik seiner Bestimmung (Franz Kisch, Marienbad, und Heinrich Schwarz, Wien)	**27**	169—244
Heufieber:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Hexal:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Hilusdrüsen, Verkäsung intrapulmonaler s. Röntgendiagnostik.		
Hirntätigkeit des Säuglings (Albrecht Peiper, Berlin)	**33**	504—605
Hoden s. Genitalorgane.		
Hodgkinsche Krankheit s. Lymphogranulomatose.		
Hormonal, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Hormone:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	261
Hunger s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Husten s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Hydrocephalus:		
— Geburtstrauma s. d.		
— internus bei Neugeborenen und jungen Säuglingen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	**31**	351—354
— internus, Encephalographie s. d.		
Hypercholesterinämie:		
— diabetische s. Cholesterinhaushalt.		
— Nebennieren und s. Cholesterinhaushalt.		
— nephrotische, Genese der s. Cholesterinhaushalt.		
Hyperglykämien, Ausbleiben zentraler und peripherer, beim entleberten Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	**33**	95—96
Hyperkinetisch-dystonisches Syndrom s. Extrapyramidales motorisches System.		
Hypophyse s. Grundumsatz.		
Idioten s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Ikterus:		
— hämolytischer; Blutkörperchensenkung s. d.		

	Band	Seite
Ikterus:		
— hämolytischer s. Milzhämolyse.		
— Neugeborene s. Geburtstrauma.		
Immobilisation s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Infantilismus, Herters intestinaler s. Coeliakie.		
— pankreatischer s. Coeliakie.		
Infektionen:		
— Leukocyten s. d.		
— Milz und s. Milzhämolyse.		
Infektionserreger:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	262
Infektionskrankheiten:		
— akute; Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— chronische; Blutkörperchensenkung s. d.		
— nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
Innere Sekretion:		
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
Innersekretorische Organe, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44—47
Insulin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	191
— peripherer Angriffspunkt des, nach Untersuchungen am leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	100—102
— und sein Wirkungsmechanismus (H. Staub, Basel)	31	121—164
Insulinbehandlung des Diabetes mellitus s. Diabetes mellitus.		
Intelligenz s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Intradermoreaktion nach De Villa s. Masern.		
Ischias:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Isoagglutination s. Blutgruppen.		
Jodkohlebehandlung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Jodpräparate, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Keimdrüsen s. Grundumsatz.		
Kernigsches Symptom s. Encephalitis epidemica.		
Kernschwund, infantiler s. Geburtstrauma.		
Keuchhustenlunge s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
— s. Röntgendiagnostik.		
Kinderlähmung s. Poliomyelitis acuta.		
Kindesalter:		
— Diabetes mellitus im, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	30	536—730
— Encephalographische Darstellung der Ventrikel s. d.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— nervöse Komplikationen bei den Infektionskrankheiten im (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
— Wachstum im (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.)	28	456—579
Kleinhirn s. Geburtstrauma.		
Klimakterium:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Knochen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Knochenmark:		
— Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
— Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— -Tätigkeit, Milz und s. Milzhämolyse.		
Knochensystem s. Coeliakie.		
Knochentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Knorpel:		
— Rippenknorpel s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Kohlenhydratstoffwechsel:		
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau).	33	85—100

	Band	Seite
Komplementgehalt des Blutes beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	138—139
Konstitution:		
— Coeliakie s. d.		
— Herzgröße s. d.		
Kopfschmerz:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Koprosterin s. Cholesterinhaushalt.		
Kreatinstoffwechsel:		
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121
Krebs:		
— Carcinom s. d.		
— Tumoren s. d.		
Krebsentwicklung s. Altern und Krankheit.		
Krebsforschung, experimentelle (Fritz Klinge, Leipzig)	29	152—212
Kreislauf:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Herzmassage s. d.		
Kriegslymphocystose (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244
Kupferpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Lage- und Bewegungssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Lähmungen:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Leber:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	30—33
Lebererkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Leberexstirpation, Bedeutung der, für Pathophysiologie und Klinik (Felix Rosenthal, Breslau)	33	63—142
Leberfunktion s. Encephalitis epidemica.		
Leberfunktionsstörungen und ihre klinische Diagnose (S. Isaac, Frankfurt a. M.)	27	423—505
Lepra:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Leukocyten:		
— Reaktionsfolge, gesetzmäßige bei Infektionen und anderen Zuständen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	221—225
— Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei Diabetes s. Gauchersche Krankheit.		
Lipoidzellige Splenohepatomegalie vom Typus Niemann s. Gauchersche Krankheit.		
Liquor cerebrospinalis bei intrakraniellen Hämorrhagien (A. Dollinger, Berlin)	31	420—423
— — s. Encephalitis epidemica.		
Littlesche Krankheit s. Geburtstrauma.		
Luftwege:		
— Fremdkörper beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Lungen:		
— Miliartuberkulose beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Lungenabscesse im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik der kindlichen (Egon Rach, Wien)	32	464—530
Lungengangrän im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Lungentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— operative Behandlung. Anzeigen und Ergebnisse (Alfred Brunner, München)	28	390—429
— operative Behandlung, Standpunkt des Internen (Gustav Baer, München)	28	430—455
Lymphdrüsen s. Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24

	Band	Seite
Lymphogranulomatose (Kurt Ziegler, Freiburg i. Br.)	32	46—82
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54
Magen s. Coeliakie.		
Magencarcinom:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Magenkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Magenuntersuchung s. Pankreasfunktionsprüfung.		
Malachitgrünprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Malaria:		
— Blutbild, Alkalireserve und Fieberbewegung bei, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Marasmus senilis s. Altern und Krankheit.		
Masern:		
— Ätiologie und Prophylaxe der (G. Caronia, Rom)	32	119—214
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Masernprophylaxe, gegenwärtiger Stand der biologischen (Fr. v. Gröer und Friedr. Redlich, Lemberg)	30	506—535
Massage:		
— Herz- s. d.		
Mastdarm:		
— Thermometrie s. d.		
Maximalthermometer s. Thermometrie.		
Mediastinaltumoren im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Mediastinitis inferior beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Mediastinum:		
— Emphysem s. d.		
Medulla oblongata s. Geburtstrauma.		
Meningitis:		
— epidemica s. Encephalographie.		
— purulenta s. Encephalographie.		
— tuberculosa s. Encephalographie.		
Menthol:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Methylenblau:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Mienenspiel des Säuglings s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Migräne:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Mikrocephalie s. Geburtstrauma.		
Milchverdauung im Säuglingsalter, ihre Physiologie und pathologische Physiologie (Fritz Demuth, Berlin)	29	90—151
Miliartuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Milz:		
— Eisenstoffwechsel und (E. Lauda, Wien)	34	66—76
— Gallenfarbstoffbildung und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
— Infektionen und s. Milzhämolyse.		
— Lipoidzellenhyperplasie, diabetische, und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
Milzhämolyse, Problem der (E. Lauda, Wien)	34	1—110
Milzhämolysine s. Milzhämolyse.		
Mineralstoffwechsel:		
— Diabetes mellitus s. d.		
Mineralwässer:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186—188
Mißbildungen des Gehirns s. Geburtstrauma.		
Mißgeburten, großhirnlose s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Monocytenfrage und ihre historische Entwicklung (Hans Werner Wollenberg, Berlin)	28	638—656
Morbus Biermer, Milz als hämolytisches Organ bei s. Milzhämolyse.		
Morphinismus:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		

	Band	Seite
Mundschleimhaut s. Coeliakie.		
Muskelarbeit:		
— Herzgröße und (O. Bruns, Königsberg)	34	201—219
Muskelatrophie, progressive (A. Dollinger, Berlin)	31	444—445
Muskelglykogen, Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	90—93
Muskeltonus s. Encephalitis epidemica.		
Muskulatur:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	42—43
Myatonia congenita s. Geburtstrauma.		
Myorhythmische Zuckungen s. Extrapyramidales motorisches System.		
Nackensteifigkeit s. Encephalitis epidemica.		
Nahrungsmittelidiosynkrasien s. Allergische Erkrankungen.		
Natrium bicarbonicum:		
— — -Alkalose, experimentelle, Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	238—244
Natrium salicylicum:		
— — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	182—183
Nebennieren:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Neosalvarsan:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Nephritis, chirurgische Behandlung der (Adolf Hartwich, Halle)	26	207—247
Nephritiden, Blutcholesteringehalt bei s. Cholesterinhaushalt.		
Nephrosen, Blutcholesterinbefunde bei s. Cholesterinhaushalt.		
Nerven:		
— periphere, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44
Nervensystem:		
— Gallenabsonderung und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192—193
— vegetatives, Blutbildungsstätten und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	207—210
— vegetatives s. Encephalitis epidemica.		
Nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
Neugeborene:		
— Geburtstrauma s. d.; s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Neurologie s. Blutkörperchensenkung.		
Neuropathie s. Coeliakie.		
Neuro- und Psychopathie s. Geburtstrauma.		
Nieren:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	33—41
Nierenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
— Ödementstehung s. d.		
Nierensklerosen, Cholesterinbefunde bei s. Cholesterinhaushalt.		
Ödem:		
— Coeliakie s. d.		
— Quinckesches s. Allergische Erkrankungen.		
Ödementstehung, Quellungsphysiologie und (H. Schade, Kiel)	32	425—463
Ödempathogenese und ihre Grundzüge mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten (Curt Oehme, Bonn a. Rh.)	30	1—84
Olivenöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189
Osteoporose s. Coeliakie.		
Ovarien s. Genitalorgane.		
Ovogal, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Pädiatrie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Pankreas s. Coeliakie.		
Pankreasdiabetes:		
— Leber bei (Felix Rosenthal, Breslau)	33	96—100
Pankreasfunktionsprüfung, Ergebnisse und Methoden der (Hans Simon, Berlin)	32	83—118

	Band	Seite
Pankreatogene Störungen des Cholesterinhaushaltes s. Cholesterinhaushalt.		
Paralysis agitans s. Extrapyramidales motorisches System.		
Parathyreoidin s. Insulin.		
Paratyphusbacillenstuhlausscheider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.) . .	**33**	143—173
Parenterale Infekte s. Coeliakie.		
Parkinsonismus s. Encephalitis epidemica.		
Peribronchitis, schwielige tuberkulöse beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Perkussion s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Pfefferminzöl:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	185
Phenolphthalinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Phlorrhizin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	186
Phthisis praecox beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pilocarpin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	259—260
Pituitrin s. Insulin.		
Pleura:		
— Verwachsung und Schrumpfung der s. Röntgendiagnostik	**32**	481—485
Pleurale Ergüsse bei Kindern s. Röntgendiagnostik.		
Pleuritis:		
— adhaesiva beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pleuropulmonale Schrumpfung s. Röntgendiagnostik.		
Pleuropumonale Schwartenbildung beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pneumonie:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— lobäre im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Pneumothoraxbehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Poliomyelitis acuta, epidemiologische Studien über die zweite große Epidemie (1911—1913) in Schweden (Wilh. Wernstedt, Stockholm)	**26**	248—350
Polycythämie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Porencephalie s. Geburtstrauma.		
Pseudoascites s. Coeliakie.		
Pseudobulbärparalyse, infantile s. Geburtstrauma.		
Pseudosklerose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Psychiatrie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Psychopathologie, Entwicklungsgedanke in der (Alfred Storch, Tübingen)	**26**	774—825
Pulsuntersuchung s. Sphygmobolometrie.		
Pulsus alternans s. Herzschlag.		
Pyramidonprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Quecksilberpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	184—185
Quellungsödeme s. Ödementstehung.		
Quellungsphysiologie und Ödementstehung (H. Schade, Kiel)	**32**	425—463
Rachitis:		
— Diagnostik, klinisch-radiologische (Hans Wimberger, Wien)	**28**	264—370
— Thorax s. d.		
Reflexe:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Hirntätigkeit des Säuglings s. d.		
Resorption:		
— Cholesterin- s. Cholesterinhaushalt.		
Respiratorischer Quotient, Hochstand des, nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	**33**	93—95
Reticuloendothelialsystem (L. Aschoff, Freiburg i. Br.)	**26**	1—118
Rhodaminreaktion:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Rippenknickung, skorbutische beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		

	Band	Seite
Rippenknorpel, Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
Rippenkrümmung, abnorme im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Röntgenbehandlung:		
— Asthma bronchiale s. d.		
— Lymphogranulomatose s. d.		
Röntgenbestrahlungen:		
— Gewebsveränderungen nach (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62
Röntgendiagnostik:		
— Lungenerkrankungen, kindliche (Egon Rach, Wien)	32	464—530
— Lymphogranulomatose s. d.		
— Zwerchfell als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.)	28	371—389
Röntgenstrahlenwirkung:		
— Theorien über die; Wege der Forschung (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	10—12
Röntgenstrahlenwirkungen:		
— Stellung der pathologischen Anatomie zur Frage der (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	61
Röntgenuntersuchung:		
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Dextrokardie s. d.		
— Duodenum s. Zwölffingerdarm.		
— Herzgröße s. d.		
Salicylsäure:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Salmiakacidose, Blutbildveränderungen bei experimenteller (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233—238
Salol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183—184
Salzsäurevergiftung:		
— Blutveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229
Sanocrysinserum Möllgaard, Die Behandlung der Tuberkulose mit (Knud Secher, Kopenhagen)	29	213—390
Satellitsystolen s. Herzschlag.		
Säuglinge:		
— Hirntätigkeit (Albrecht Peiper, Berlin)	33	504—605
— Schwindsucht s. d.		
Säuglingsalter, Acidoseproblem bei den Ernährungsstörungen im s. Acidoseproblem.		
Säuglingsfaeces:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
Säurevergiftung:		
— Blutbildveränderungen bei experimenteller schwerer (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229—232
Scharlach:		
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Schicktest s. Durchseuchungsproblem.		
Schilddrüsenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Schilddrüsenfunktion und die Methoden ihrer Prüfung (Hand Ludwig Kowitz, Hamburg-Eppendorf)	27	307—364
Schlaf s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schlagvolumen des Herzens s. Herzschlagvolumen.		
Schmerzsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schreckreaktion des Säuglings s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schultzesche Schwingungen s. Geburtstrauma.		
Schutzpockenimpfung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Schwachsinnszustände s. Geburtstrauma.		
Schwartenbildung, pleuropulmonale beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Schwindsucht, galoppierende des Säuglings s. Röntgendiagnostik.		
Senkungsabscesse, Trachealstenose bei hochsitzenden s. Röntgendiagnostik.		
Senkungsreaktion s. Blutkörperchensenkung; s. Tuberkulose.		

	Band	Seite
Serodiagnose der Syphilis s. Flockungsreaktionen.		
Serologische Reaktion s. Coeliakie.		
Serumprophylaxe s. Masern.		
Seuchen:		
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Silberpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Singultus s. Encephalitis epidemica.		
Situs viscerum inversus s. Dextrokardie.		
Skorbut:		
— Coeliakie s. d.		
— Dysergie als pathogenetischer Faktor (Hans Abels, Wien)	**26**	733—773
— Kindesalter, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	**28**	288—370
— Rippen s. d.		
Skrofulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Spektroskopische Methode zum Nachweis von okkultem Blut in den Faeces (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	**32**	23—34
Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung (H. Sahli, Bern)	**27**	1—76
Spirochäten:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Spitzentuberkulose beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Splenektomie:		
— Milzhämolyse s. d.		
Splenohepatomegalie, lipoidzellige, vom Typus Niemann und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
Sputum s. Auswurf.		
„Stäupchen" s. Geburtstrauma.		
Stauungsödeme s. Ödementstehung.		
Sterblichkeitskurven Neugeborener s. Geburtstrauma.		
Stoffwechsel:		
— Coeliakie s. d.		
— Diabetes mellitus s. d.		
— Eisenstoffwechsel s. d.		
— Kohlenhydrat- nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	**33**	85—100
— Kreatin- s. d.		
— N-Stoffwechsel nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau) .	**33**	102—121
Strahlen s. Bestrahlung.		
Stridor:		
— cerebraler s. Geburtstrauma.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— thymicus infantum s. Röntgendiagnostik.		
Struma substernalis, Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
Stuhl, Blutfarbstoffderivate im, Eigenschaften der (J. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	**32**	34—39
Stuhluntersuchung s. Pankreasfunktionsprüfung.		
Suspensionsstabilität des Blutes s. Senkungsreaktion.		
Syphilis:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Serodiagnose der s. Flockungsreaktionen.		
Syphilis congenita, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	**28**	307—370
Syringomyelie s. Geburtstrauma.		
Tachykardie, paroxysmale s. Herzschlag.		
Tastsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Temperatur s. Coeliakie.		
Temperaturmessungen, vergleichende s. Thermometrie.		
Terpentinöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	189—190
Tetanie s. Coeliakie.		
— der Neugeborenen (A. Dollinger, Berlin)	**31**	447—448
Tetanieerscheinungen:		
— Blutbild, Alkalireserve und, Zusammenhänge zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	249—253
Tetanus neonatorum, „imitierter" s. Geburtstrauma.		
Thermometrie, Entwicklung der klinischen (Erich Ebstein, Leipzig)	**33**	407—503

	Band	Seite
Thorax:		
— asthenicus s. Röntgendiagnostik.		
— pyriformis s. Röntgendiagnostik.		
Thoraxenge, rachitische s. Röntgendiagnostik.		
Thoraxweichheit, rachitische s. Röntgendiagnostik.		
Thymolkohlebehandlung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Thymolphthalinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Thymolpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Thymushyperplasie, Trachealstenose durch s. Röntgendiagnostik.		
Thyroxin s. Insulin.		
Tierkohle:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Toluylendiamin s. Milzhämolyse.		
Torsionsdystonie s. Extrapyramidales motorisches System.		
Toxine:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	261—262
Trachealstenose:		
— Röntgendiagnostik s. d.		
Traubenzucker:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	186
Traubenzuckerwirkung, Spezifität der, beim leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	**33**	89—90
Trismus s. Encephalitis epidemica.		
Trommelschlegelfinger s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Tuberkulinkuren:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Tuberkulose:		
— Blutkörperchensenkungsreaktion bei (Alf Westergren, Stockholm) .	**26**	577—732
— — (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin)	**33**	347—364
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	**33**	47—54
Tuberkulosebehandlung mit Sanocrysinserum Möllgaard (Knud Secher, Kopenhagen)	**29**	213—390
Tumoren:		
— Grundumsatz s. d.		
— maligne, ihre Chemie und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen (Herbert Kahn, Karlsruhe)	**27**	365—422
Typhus abdominalis, Cholesterinhaushalt s. d.		
Typhusbacillenstuhlausscheider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.) .	**33**	143—173
Typhusschutzimpfung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Überernährungstherapie s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Urämie:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	**33**	233
Urologie s. Blutkörperchensenkung.		
Urotropin:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	**33**	185
Vaccineprophylaxe nach Sindoni s. Masern.		
Vegetative Regulation des Blutes (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . .	**33**	195—265
Verdauungsinsuffizienz, Heubners schwere, jenseits des Säuglingsalters s. Coeliakie.		
Verdauunsorgane s. Encephalitis epidemica.		
Vererbung s. Zwillingsforschung.		
Vergiftungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Veterinärmedizin:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Thermometrie s. d.		
Vorhofsflimmern s. Herzschlag.		