

HANDBUCH
DER
KINDERHEILKUNDE

EIN BUCH FÜR DEN PRAKTISCHEN ARZT

VIERTE AUFLAGE

ERGÄNZUNGSWERK

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **MEINHARD v. PFAUNDLER**
IN MÜNCHEN

ERSTER BAND

ERGÄNZUNGEN ZU DEN BÄNDEN I—IV DES HAUPTWERKES

MIT 139 ABBILDUNGEN



BERLIN
SPRINGER-VERLAG

1942

ISBN-13:978-3-642-89111-3 e-ISBN-13:978-3-642-90967-2
DOI: 10.1007/978-3-642-90967-2

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER UBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1942 BY SPRINGER-VERLAG OHG. IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 4TH EDITION 1942

Vorwort.

Die 1930 bis 1931 in 4. Auflage erschienenen Hauptbände (I—IV) des Handbuches der Kinderheilkunde sind in einzelnen Teilen nicht mehr auf der Höhe der Zeit. Deshalb habe ich mich schon vor 4 Jahren an die Herren Mitarbeiter gewandt und ihr Urteil darüber eingeholt, ob und welche Beiträge sie für besonders ergänzungsbedürftig erachten. Es stellte sich heraus, daß dies nach Meinung der Herren Autoren, die sich mit der meinen fast völlig deckte, auf etwa ein Drittel, höchstens die Hälfte der Kapitel zutrifft. Unter solchen Umständen konnte eine Neuauflage des ganzen Werkes nicht in Frage kommen, wohl aber ein Ergänzungswerk, wie ein solches schon für andere neuere medizinische Handbücher erfolgreich geschaffen worden ist.

Erfreulicherweise haben sich die meisten früheren Mitarbeiter unseres Buches, an die mit dieser Absicht herangetreten wurde, bereit erklärt, ergänzende Beiträge zu liefern, die nun hier zusammengefaßt vorliegen.

Es liegt *in der Natur der Sache*, daß diese Ergänzungen recht verschiedener Art und sehr verschiedenen Umfanges sind; denn in sehr wechselndem Ausmaße wurde auf den verschiedenen Gebieten im vergangenen Jahrzehnt Älteres abgebaut und Neues geschaffen. Besonders stark war der Zuwachs beispielsweise auf dem Gebiete der Poliomyelitis oder gar des Elektrokardiogrammes; demgemäß haben die Herren GOEBEL und STOLTE-OHR ihre bezüglichen Ausführungen gänzlich neu gestaltet und breiter gehalten. In den meisten anderen Fällen beschränkten sich die Herren Autoren plangemäß auf die Ausfüllung von Lücken des Werkes, die Berichtigung von Irrtümern, die Verbesserung der Vorschläge zu Untersuchungs- und Behandlungsverfahren. Eine völlige *Gleichmäßigkeit* der einzelnen Beiträge nach Art und Umfang *konnte weder angestrebt noch erzielt werden*.

Ausführungen, die in der 4. Auflage bereits zutreffend und klar enthalten sind, zu wiederholen, bestand kein Anlaß; die vorliegenden Ergänzungen sollen ja *die Ausgabe von 1930/31 keineswegs entbehrlich machen*. Auch schien es nur in Ausnahmefällen förderlich, die reiche illustrative Ausstattung des Hauptwerkes noch zu mehren. Die frühere Einteilung und Reihenfolge der Aufsätze wurde beibehalten.

Den Herren Kollegen, die trotz aller in den Zeitumständen gelegenen, oft außerordentlichen Schwierigkeiten und Hindernisse dazu geholfen haben, das nunmehr seit 36 Jahren bestehende *Gemeinschaftswerk der deutschen Pädiatrie* wieder auf zeitgemäßen Stand zu bringen, und dem Verlage der infolge seiner hervorragenden Organisation die herausgeberische Arbeit sehr erleichtert hat, spreche in meinen wärmsten Dank aus.

München, Frühjahr 1942.

Dr. M. PFAUNDLER.

Inhaltsverzeichnis.

Ergänzungen zu Band I.

	Seite
Pharmakologie im Kindesalter. Von Professor Dr. ERICH ROMINGER-Kiel . . .	1
Mittel zur Anästhesierung	1
Schlaf- und Beruhigungsmittel	3
Hypnotica.	6
Literatur	8
Antipyretica, Antineuralgica, Antirheumatica	8
Excitantia und Kardiotonica	9
Literatur	10
Wurmmittel	11
Harndesinfizientien	11
Eisen	12
Literatur	13
Die Sulfonamide als spezifisch ätiotrope Mittel zur Behandlung bakterieller Infektionen	13
Übersicht über die bekanntesten Sulfonamid-Verbindungen	15
Übersicht, Formeln.	16
Literatur	20
Hormone	20
Leber- und Ventrikelpräparate	24
Literatur	25
Vitamine	25
Literatur	29
Tabelle der wichtigsten Arzneimittel für das Kindesalter in Einzeldosen	30
Ernährung des älteren Kindes. Von Professor Dr. ERICH MÜLLER-Berlin . . .	42
Die verschiedenen Wirkstoffe. Biokatalysatoren-Komplexe	44
1. Die Fermente bzw. Enzyme	44
2. Die Hormone	45
3. Die Vitamine	47
Die Hilfsstoffe (HANS v. EULER) (Aktivatoren — Regulatoren)	51
Anorganische Hilfsstoffe	51
Organische Hilfsstoffe	51
Die Vitamine	52
1. Vitamin A. Xerophthol	52
2. Gruppe der B-Vitamine	53
3. Vitamin C. Askorbinsäure	55
4. Vitamin D. Ergosterin	56
5. Vitamin K. Antihämorrhagisches Vitamin	57
6. Vitamin P. Permeabilitäts-Vitamin-Citric	57
Literatur	59
Pathologie der Neugeburtperiode. Von Professor Dr. AUGUST v. REUSS-Wien. (Mit 6 Abbildungen)	60
Geburtsverletzungen	60
Geburtstraumatische Epiphysenlösung am Oberarm und Oberschenkel	60
Die Phrenicuslähmung und andere angeborene Affektionen am Zwerchfell	61
Spontanpneumothorax	62
Chylothorax	63

	Seite
Die Verletzungen des Zentralnervensystems	63
Blutungsübel der Neugeburtperiode	68
Die physiologischen Besonderheiten und die Allergie des Neugeborenen	72
Die sog. Neugeborenentetanie (-spasmophilie)	74
Andere Krampfsachen	76
Die sog. Erythroblastosen des Neugeborenen und verwandte Zustände	77
Die diagnostische Bedeutung von Herzgeräuschen	80
Angeborene Deformitäten des Skelets	81
Ernährungsstörungen und Erkrankungen des Verdauungskanals	85
Die desquamativen und pemphigoiden Dermatosen	88
Infektiöse und septische Erkrankungen	92
Literatur	93
Pathologie der frühgeborenen einschließlich der „debilen“ und „lebensschwachen“	
Kinder. Von Professor Dr. ARVO YLPPÖ-Helsinki. (Mit 2 Abbildungen)	96
Die Ursachen der Frühgeburt	97
Über die Todesursachen der Frühgeburten	98
Atemstörungen bei den Frühgeburten	99
Geburtstraumatische Blutungen	101
Über den Stoffwechsel und Grundumsatz	103
Besondere Pflegemaßnahmen	104
Ernährung	105
Über das Wachstum	105
Literatur	107
Exsudative Diathese. Von Professor Dr. JOSEF HUSLER-München. (Mit 2 Abbildungen)	109
Pathophysiologie	109
Erbgang	115
Neuere Literatur	120
Multiple Abartungen. Von Professor Dr. JOSEF HUSLER-München. (Mit 5 Abbildungen)	121
Mongolismus = Mongoloide Idiötie	123
Neuere Literatur	134
Chondrodystrophie	134
Chondrodystrophia adolescentium sive tarda nach SCHORR = Dysostosis enchondralis nach MURK-JANSEN	136
Neuere Literatur	137
Abortive Sonderform der Chondrodystrophie = Chondrodystrophia calci- ficans congenita (CONRADI-HÜNERMANN)	138
Literatur	138
Osteogenesis imperfecta congen. und tarda (Osteopsathyrosis = VAN DER HOEVESches Syndrom = ADAIR-DIGHTON-Syndrom)	138
Neuere Literatur	143
Degenerative Dysostosen	143
Familiäre Dysostosis cleidocranialis Typ SCHEUTHAUER-HULTKRANTZ	143
Dysostosis multiplex (v. PFAUNDLER-HURLER) = Gargoylismus (nach ELLIS, SHELDON und CAPON)	144
Multiple Abartung „Typus E“ (nach C. DE LANGE und L. WOLTRING)	146
Literatur	147
Dysostosis craniofacialis (= Maladie DE CROUZON)	147
MORQUIOSche Krankheit = Osteochondrophia multiplex familiaris	148
Literatur	149
Akrocephalosyndaktylie (Maladie d'APERT)	149
Neue Literatur	151
„Status BONNEVIE-ULLRICH“	151
Literatur	152
Cranio-Carpo-tarsal-Dystrophie nach FREEMAN und SHELDON	152
Das sog. „LAWRENCE-MOON-BARDET-BIEDLSche Syndrom“	153
Neue Literatur	154

	Seite
Multiple Abartung „Typus Amstelodamensis“ („Amsterdamer Typus“ C. DE LANGE)	155
Arachnodaktylie (MARFANSche Krankheit = Dystroph. mesodermalis cong.)	155
Neuere Literatur	157
MARCHESANISches Syndrom (Brachydaktylie mit angeborener Kugellinse) .	157
Literatur	158
KLIPPEL-FEILSches Syndrom	158
Neuere Literatur	160
Diffuse Osteosklerose (= ALBERS-SCHÖNBERGSche Krankheit, Marmorknochen- krankheit = O. eburnea erythrematodes = Osteopetrosis = „marble bones“) .	160
Neuere Literatur	161
Diabetes mellitus. Von Dr. WILHELM CAMERER-Stuttgart	163
Pathogenese	163
Klinische Erscheinungen	165
Diagnose	165
Ketonurie, Acidose	167
Koma	168
Therapie	169
Therapie bei Koma	174
Hypoglykämie	174
Prognose und Verlauf	175
Literatur	175
Rachitis und Tetanie. Von Professor Dr. HANS BEUMER-Göttingen.	
(Mit 3 Abbildungen)	177
I. Einleitung	177
1. Geschichtliches	177
2. Chemie des D-Vitamins	178
3. Verteilung des Provitamins im Organismus	180
II. Pathogenese der Rachitis	182
III. D-Resistenz und D-resistente Rachitis	190
IV. Pränatale Prophylaxe	193
V. Die verschiedenen Tetanieformen	197
Literatur	201
Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. Von Professor Dr. HANS OPITZ-Berlin. (Mit 2 Abbildungen)	203
I. Die Anämien	204
II. Die Leukämie	218
III. Die Blutungsübel (hämorrhagischen Diathesen)	219
Literatur	227
Pathologie der Nebenniere. Von Professor Dr. ERWIN THOMAS-Duisburg	228
Akute Insuffizienzen	228
Chronische Insuffizienz	229
Literatur	230
Allgemeines über die Pathologie der endokrinen Organe. Von Professor Dr. ERWIN THOMAS-Duisburg	231
Pathologie der Schilddrüse. Von Professor Dr. EMIL WIELAND-Basel	233
A. Lokale Krankheitsprozesse der kindlichen Schilddrüse	233
Das Kropfproblem	233
Verschiedenes zeitliches Einsetzen der Kropfbildung (angeborener Kropf, Schul- und Pubertätskropf, Knotenkropf), Variabilität und wechselndes funktionelles Verhalten der einzelnen Kropfformen . .	235
a) Neonatenkropf	235
b) Der Schul- und Pubertätskropf. Die Variabilität der Kropfformen	235
c) Ätiologie und Genese des Kropfes	238
d) Therapie und Prophylaxe des Kropfes	240

B. Funktionelle Begleit- und Folgezustände gegensätzlicher Natur bei Kropf- und anderweitigen Schilddrüsenaffektionen (Hyperthyreosen und idiopathische Hypothyreosen) und deren moderne Therapie	240
1. Die moderne Therapie der Hyperthyreose	242
2. Die moderne Therapie der Hypothyreose (Substitutionstherapie)	244
3. Nebenerscheinungen der Schilddrüsen-therapie (Thyreotoxikose)	246
C. Die endemische Hypothyreose oder der Kretinismus (Ätiologie, Pathogenese, Therapie und Prophylaxe des Kretinismus auf Grund neuerer Forschungen)	248
1. Symptomatologie des Kretinismus	249
a) Der erwachsene Kretin	249
b) Die Jugendformen des Kretinismus	250
c) Schwierige Unterscheidung zwischen idiopathischer und endemischer Hypothyreose im Endemiegebiet. Der „versprengte“ endemische Kretinismus	251
2. Pathogenese des endemischen Kretinismus	252
3. Hilfsmomente der kretinischen Degeneration (Syntropie von Kropf und Kretinismus, Kropf in der Ascendenz, Ortsgebundenheit, Konnatalität, fragliche Erbllichkeit des Kretinismus)	253
4. Die Schilddrüsen-therapie der endemischen Form (Kretinismus)	255
5. Die Prophylaxe der endemischen Thyreopathie	257
Literatur	258
Krankheiten der Hypophyse. Von Professor Dr. HANS BEUMER-Göttingen und Dozent Dr. KURT SCHWARTZER-Göttingen. (Mit 12 Abbildungen)	262
I. Hypophysenhormone	262
II. Morbus Cushing (basophiler Hyperpituitarismus)	263
III. Hypophysäre Kachexie	269
IV. Die Progerie	272
V. Das thyreotrope Hormon	273
Literatur	275

Ergänzungen zu Band II.

Diphtherie. Von Professor Dr. HANS VOGT-Münster i. W.	276
Klinische und bakteriologische Diagnose	276
Typenlehre	279
Epidemiologie	281
Pathogenese	289
Maligne Diphtherie	295
Kreislaufstörung bei Diphtherie	297
Stoffwechsel bei maligner Diphtherie	303
Beteiligung des Nervensystems	304
Behandlung der malignen Diphtherie	308
Verhütung der Diphtherie	312
Literatur	317
Scharlach. Von Professor Dr. ADOLF HOTTINGER-Basel. (Mit 8 Abbildungen)	323
Historisches	324
Epidemiologie	324
Ätiologie und Pathogenese	332
1. Befunde über hämolysierende Streptokokken beim Scharlachkranken	332
2. Befunde von hämolysierenden Streptokokken im Blut, inneren Organen und in den Ausscheidungen der Scharlachkranken	333
3. Hämolysierende Streptokokken in der Umgebung der Kranken	333
4. Hämolysierende Streptokokken als Überträger der Scharlachinfektion	333
5. Andere Mikroorganismen als Krankheitserreger	334
6. Eigenschaften der Scharlacherreger	335
7. Dick-Reaktion	336
8. Auslöschphänomen	339
9. Pathogenese	340

	Seite
Statistik	342
Komplikationen	347
1. Das Rezidiv	348
2. Angina, Lymphadenitis, Rhinitis, Otitis, Conjunctivitis	349
3. Das Rheumatoid	350
4. Hauterscheinungen	351
5. Herz, Gefäße, Nebennieren	354
6. Nervensystem	355
7. Verdauungstrakt	356
8. Nephritis	356
9. Toxischer und septischer Scharlach	357
10. Übrige Komplikationen	357
11. Doppelinfekte	358
12. Beobachtungen an Hand von Blut- und Harnveränderungen	358
Pathologische Anatomie	359
Prophylaxe	360
1. Serumprophylaxe	360
2. Aktive Immunisierung	360
Therapie	364
1. Unspezifische Therapie	364
2. Serumtherapie	365
Literatur	366
Varicellen. Von Professor Dr. ADOLF HOTTINGER-Basel	369
Ätiologie	369
Epidemiologie, Disposition und Immunität	371
Klinik	374
Symptomatologie, Kasuistik und Histologie der Varicellenblase. Abnorme Formen. Blutveränderungen	375
Komplikationen	378
Gleichzeitiges Erkranken an anderen Infektionskrankheiten	381
Differentialdiagnose	382
Prognose	382
Prophylaxe	382
Literatur	383
Anhang: Zoster	384
Beziehungen der Varicellen zum Zoster	385
Literatur	389
Keuchhusten. Von Professor Dr. ERWIN THOMAS-Duisburg	390
Diagnostik	390
Lungenveränderungen	392
Vaccineanwendung	395
a) Prophylaxe	395
b) Therapie	396
Literatur	397
Die rheumatische Infektion. Von Professor Dr. EDUARD GLANZMANN-Bern. (Mit 1 Abbildung)	399
Zur pathologischen Anatomie	400
Zur Pathogenese	401
Die verschiedenen Manifestationen der rheumatischen Infektion im Kindesalter	404
a) Primäraffekt	404
b) Sekundäres Stadium	405
Peripherer Rheumatismus	405
Visceraler Rheumatismus	407
c) Tertiäres Stadium	408
Therapie	408
Vorsorge und Fürsorge	409
Literatur	410

	Seite
Die FEERSche Krankheit (Kindliche Akrodynie. Vegetative Neuropathie des Kleinkindes). Von Professor Dr. EMIL FEER-Zürich	411
Die Poliomyelitis (Übertragbare Kinderlähmung, HEINE-MEDINSche Krankheit). Von Professor Dr. FRITZ GOEBEL-Düsseldorf. (Mit 7 Abbildungen)	421
Ätiologie	422
Experimentelle Poliomyelitis	423
Pathologische Anatomie der experimentellen und spontanen Poliomyelitis	424
Pathogenese	427
Disposition	429
Epidemiologie	431
Krankheitsbild und -verlauf	434
Das Frühstadium	434
Der Liquor cerebrospinalis	436
Das paralytische Stadium	437
Spinale Formen	437
Sensible Störungen bei Poliomyelitis	442
Besondere Verlaufsformen	442
Meningitische Formen	442
Abortive Poliomyelitis	443
Tödlich verlaufende Fälle — aufsteigende (und absteigende) Rückenmarkslähmung = LANDRYSche Paralyse	443
Bulbär-pontine Formen	444
Neuritisähnliche Form	445
Ataktische Form	445
Cerebrale Form	445
Diagnose	447
Prognose	448
Prophylaxe	449
Therapie	451
Chemotherapie	452
Physikalische Therapie	453
Die orthopädische Behandlung der Kinderlähmung	455
Operative Behandlung	456
Diätbehandlung der Poliomyelitis	456
Literatur	457
Die Pocken und die Schutzpockenimpfung. Von Dozent Dr. GERHARD WEBER-München. (Mit 1 Abbildung)	459
Ätiologie	459
Die Impfstoffgewinnung	462
Die Aufbewahrung und Behandlung der Lymphe	463
Die Ausführung der Pockenschutzimpfung	463
Die Impfschäden	464
Die gesetzliche Regelung der Schutzpockenimpfung im Deutschen Reiche	466
Anhang: Auszug (Ziffer 7—14) aus den „Richtlinien für die Abhaltung von Impf- und Nachschauterminen“	467
Literatur	469
Kurze Darstellung der wichtigsten tropischen Erkrankungen im Kindesalter. Von Dr. CHRISTINE J. WIJCKERHELD BİSDOM im Haag (Holland vorm. in Bandoeng-Java)	470
Bacilläre Dysenterie	470
Leishmaniosen	471
Kongenitale Malaria	472
Malaria	474
Fleckfieber	474
Das Gelbfieber	474
Febris recurrens	475
Febris undulans	475
Pest	475
Lungenpest	477

Ergänzungen zu Band III.

	Seite
Die hypertrophische Pylorusstenose des Säuglings. Von Dr. ELISABETH STOEBER-München. (Mit 3 Abbildungen)	479
Klinik	488
Literatur	495
Die Erkrankungen der Leber. Von Professor Dr. OTTO BOSSERT-Essen. (Mit 2 Abbildungen)	497
Physiologische Vorbemerkungen	497
Leberfunktionsprüfungen	499
Röntgenuntersuchung der Leber	501
Laparoskopie	501
Probepaparatomie und Probepunktion	502
Die Duodenalsondierung	502
Der Ikterus als Krankheitszeichen	502
Der epidemische Ikterus	504
Die Lebercirrhose	506
Leberabscesse	509
Lebertuberkulose	509
Parasitenerkrankungen	509
Geschwülste	509
Wanderleber	510
Ikterus neonatorum	510
Thesaurismosen	511
Die Lipoidosen	513
GAUCHERSche Krankheit	513
NIEMANN-PICKSche Krankheit	514
Erkrankungen des Gallensystems	514
Cholecystographie	515
Gallensteine	517
Literatur	517
Die Respirationserkrankungen. Von Professor Dr. ALFRED WISKOTT-München. (Mit 7 Abbildungen)	520
Die Lungenentzündungen	520
Bakteriologie und Immunbiologie	521
Konstitution und Disposition	531
Spezielle Systematik und Klinik	530
Die primitiven Pneumonien	530
Die fokalen Pneumonien	545
Anhang: Die Fettaspirationspneumonie	546
Zur Behandlung der kindlichen Pneumonien	548
Die Lungenabscesse	553
Die Lungenabscesse bei Lungenentzündungen und anderen Pneumopathien	554
Der Lungenabsceß als Aspirationsfolge	555
Der embolisch-metastatische Lungenabsceß	555
Zur Klinik und Diagnose des Lungenabscesses	556
Behandlung	558
Anhang:	
Die Lungengangrän	560
Luftcysten und Pneumatocelen	560
Literatur	563
Die Erkrankungen des Herzens, der Blut- und Lymphgefäße. Von Professor Dr. KARL STOLTE-Breslau. (Mit 3 Abbildungen)	565
1. Anatomische und pathologisch-anatomische Beobachtungen	565
2. Stoffwechsel	567
3. Herzfehler	567
Die erworbenen Herzfehler	568
Perikarditis	570
4. Herzfunktionsprüfungen	571
Anomalien und Erkrankungen der Gefäße	575

	Seite
Die Elektrokardiographie in der Kinderheilkunde. Von Professor Dr. KARL STOLTE und Dr. ALBERT OHR-Breslau. Bearbeitet von Dr. ALBERT OHR-Breslau. (Mit 73 Abbildungen)	580
I. Allgemeiner Teil	580
Grundlagen der Elektrokardiographie	580
Die Extremitätenableitung	581
Die Entstehung des normalen Ekg aus zwei monophasischen Anteilen	583
Erklärung pathologischer Ekg durch Veränderung der einphasischen Schwankung in zeitlicher und formaler Hinsicht	585
a) Abnorme Zeitverhältnisse der Erregungsausbreitung	585
b) Abnorme Form des einphasischen Aktionsstromes	589
Beziehung zwischen Form des Ekg, speziell Größe der Zacken und mechanischer Leistungsfähigkeit des Herzens	590
Herzlage und Zustandsänderungen des Gewebes und Größe der Zacken im Ekg	590
Kardiale Einflüsse, die die Größe der Zacken verändern	592
Neue und alte Nomenklatur	593
Kurze Zusammenstellung häufig gebrauchter Bezeichnungen	594
II. Spezieller Teil	595
Bemerkungen zur Aufnahmetechnik	595
Das normale Ekg des älteren Kindes bzw. des Erwachsenen	596
Beschreibung des normalen Ekg	597
Die Dauer des Kammerteils (QT-Dauer)	600
Berechnung der Herzfrequenz aus dem Ekg	600
Bezeichnung von Dauer und Größe der Zacken und Strecken	601
Das Ekg des Neugeborenen	601
Zusammenfassung über das Ekg des Neugeborenen	606
Das Ekg des Frühgeborenen	613
Zusammenfassung und Vergleich des Frühgeborenen-Ekg mit dem reifer Neugeborener	615
Das Ekg der nicht lebensfähigen Frühgeborenen	616
Das Ekg des Säuglings	617
Zusammenfassung	620
Der Myokardschaden	620
Die Pathologie des Vorhofteils des Ekg	623
Die Pathologie der P-Zacke	623
Die Pathologie der PQ-Dauer und die anderen Formen atrioventrikulärer Leitungsstörungen	625
Die Pathologie des Kammerteils des Ekg	628
Die Pathologie der Q-Zacke	628
Die Pathologie der QRS-Gruppe	629
Der Links- bzw. Rechtstyp im Ekg	636
Die Pathologie der ST-Strecke	639
Die klinische Bedeutung der ST-Senkung	646
Die Pathologie der T-Zacke	647
Die Pathologie der T-Zacke in Ableitung III (II)	651
Die normale und pathologische QT-Dauer	654
Störungen der Erregungsbildung und der Erregungsleitung	660
1. Die Störungen der Erregungsbildung	660
a) Die rechtortigen Störungen der Erregungsbildung	660
α) Die Sinustachykardie	661
β) Die Sinusbradykardie	665
γ) Die Sinusarrhythmie	667
b) Die fehlortige (heterotope) Bildung der Erregung	668
α) Die „passive“ fehlortige Erregungsbildung	668
Die Ersatzrhythmen S. 669. — Der Kammereigenrhythmus S. 671.	

	Seite
β) Die „aktive“ fehlortige Reizbildung	671
Die ventrikulären Extrasystolen S. 672. — Die supraventrikulären Extrasystolen S. 675. — Die Vorhofextrasystolen S. 675. — Atrioventrikuläre Extrasystolen S. 676. — Klinik und Therapie der Extrasystolen S. 678.	
γ) Die paroxysmalen Tachykardien	680
Die paroxysmale Kammertachykardie S. 681. — Die supraventrikulären Tachykardien S. 681. — Die klinischen Erscheinungen der paroxysmalen Tachykardien und ihre Behandlung S. 683.	
δ) Das Flimmern und Flattern	687
Das Vorhofflattern S. 687. — Das Vorhofflimmern S. 689. — Kammerflattern und Kammerflimmern S. 690. — Klinik des Vorhofflimmerns bzw. der absoluten Arrhythmie S. 690. — Klinik des Vorhofflatterns S. 695. — Klinik des Kammerflatterns und -flimmerns S. 696.	
2. Die Störungen der Erregungsleitung	697
Die atrioventrikulären Leitungsstörungen	698
Die einfache Verzögerung ohne Ventrikelausfall S. 698. — Der partielle Block Typ I (WENCKEBACHsche Periode) S. 699. — Der partielle Block Typ II S. 699. — Der vollständige Vorhofkammerblock S. 700. — Klinik der atrioventrikulären Leitungsstörungen S. 701.	
Das MORGAGNI-ADAMS-STOKESSche Syndrom	703
Die intraaurikulären Leitungsstörungen	707
Die sinuaurikulären Leitungsstörungen S. 707. — Die intraventrikulären Leitungsstörungen S. 707.	
Das Bündel von KENT	707
Das Ekg bei angeborenen Herzmißbildungen	709
Digitaliskörper und Ekg	709
Die Belastungselektrokardiographie	712
Die Fiebertachykardie	718
Das Ekg bei Spasmophilie	719
Das Ekg beim Pylorospasmus	720
Ekg und Prognose	721
Schlußwort	723
Literatur	725

Ergänzungen zu Band IV.

Erkrankungen der Harnorgane. Erster Teil. Von Professor Dr. CARL NOEGGERATH-Freiburg i. Br. (Mit 1 Abbildung).	727
I. Zur Diagnostik der Harnerkrankungen im Kindesalter	727
1. Nierenfunktionsprüfungen (Funktionsprüfungen der Harnbildung)	727
Literatur	741
Anhang: Einzelheiten zur Technik der Harnuntersuchungen . . .	742
2. Das Verfahren der Sichtbarmachung der Harnorgane (Urologische Diagnostik).	744
Literatur	749
II. Orthotische oder orthostatische Albuminurie	750
Literatur	750
III. Die Pyurien	750
1. Die Pyuriegenese	750
Literatur	767
2. Die Behandlung der Pyurien	769
Literatur	791

	Seite
Organische Nervenkrankheiten. Von Professor Dr. JUSSUF IBRAHIM-Jena . . .	794
1. Die Pachymeningitis haemorrhagica interna	794
2. Die idiopathische abakterielle mononukleäre Meningitis (Epidemische aseptische Meningitis serosa, benigne lymphocytäre Meningitis)	797
3. Fortschritte in der Behandlung der Meningitiden	801
a) Meningitis tuberculosa	801
1. Die intralumbale Tuberkulinbehandlung	802
2. Röntgentiefenbestrahlung nach Z. v. BÓKAI	803
3. Intralumbale Injektionen von Manganchlorid nach GORLITZER . . .	803
b) Meningokokken-Meningitis	804
1. Die Sulfamidtherapie der Meningokokken-Meningitis	804
2. Zusätzliche Behandlungsverfahren neben der Sulfamidtherapie . .	807
c) Eitrige Meningitis anderer Ätiologie	811
1. Pneumokokken-Meningitis	811
2. Influenza-Meningitis	812
3. Staphylokokken-Meningitis	812
4. Streptokokken-Meningitis	812
Literatur	812
Sachverzeichnis	815

Pharmakotherapie im Kindesalter.

Von

ERICH ROMINGER-Kiel.

Zweck und Ziel dieses Nachtrages kann es nicht sein, alle seit Erscheinen des I. Bandes unseres Handbuches im Oktober 1931 in der Kinderpraxis neu auftauchenden „Spezialitäten“ hier aufzuführen und abzuhandeln, weil damit der leider immer noch vielfach geübten unzweckmäßigen Verordnung von entbehrlichen „Modemitteln“ nur Vorschub geleistet würde; vielmehr sollen nur solche neuen Arzneimittel nachgetragen werden, die in den letzten 9 Jahren seit Erscheinen der „Pharmakotherapie im Kindesalter“ von H. SCHLOSSMANN sich bei der wissenschaftlichen und klinischen Prüfung als wertvoll und älteren Mitteln wirklich überlegen erwiesen haben. Bei dieser Auswahl ist es mir nun leider nicht möglich, mich auf eine große Zahl von sorgfältigen, kritischen Untersuchungen, die eigens an Kindern der verschiedenen Altersstufen oder gar an wachsenden Säugtieren angestellt sind, zu stützen, aus dem einfachen Grunde, weil solche Arbeiten sehr spärlich sind. Ich bin deshalb darauf angewiesen, die im Schrifttum zerstreuten und mehr nebenbei erwähnten Angaben über Kinder aus Untersuchungen, die vorwiegend beim Erwachsenen vorgenommen wurden, und meine eigenen Prüfungen und Erfahrungen heranzuziehen. Trotzdem ich bestrebt war, eine gewissenhafte Sichtung vorzunehmen, ist es doch wahrscheinlich, daß dem einen Leser meine Auswahl der Mittel zu streng, dem anderen zu weitherzig erscheinen wird. Den Kritikern der ersten Art möchte ich zu bedenken geben, daß die in einem verhältnismäßig so großen Zeitraum in die Arzneimitteltherapie eingeführten neuen Mittel so zahlreich sind, daß sie ein Buch für sich füllen würden und daß unendlich viele Pharmaca in ihren Wirkungen einander fast völlig gleichen. Den Kritikern der zweiten Art möchte ich entgegenhalten, daß nur dann Fortschritte auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie möglich sind, wenn neben den bewährten alten Mitteln auch manche neue zur Beachtung und versuchsweisen Anwendung empfohlen werden, die sich wenigstens als aussichtsreiche Verbesserungen erwiesen haben.

Wenn im folgenden nun das eine oder andere Mittel nicht erwähnt ist, so bedeutet das nicht, daß es nicht in der Kinderpraxis brauchbar wäre, sondern lediglich, daß mir zuverlässige Erfahrungen damit aus dem Schrifttum oder aus meiner eigenen Prüfung in meiner Klinik nicht zu Gebote standen und daß seine Unentbehrlichkeit bisher nicht erwiesen erscheint.

Mittel zur Anästhesierung.

Als Inhalationsnarkotica bei Kindern hat der *Äther* das *Chloroform* mit Recht so gut wie völlig verdrängt. Die beim Erwachsenen übliche

Inhalations-
narkotica.

Abkürzung des Exzitationsstadiums durch eine vorausgeschickte subcutane Einspritzung von Atropin (0,001) plus Morphin (0,01—0,02) oder von Scopolamin (0,0005) plus Morphin ist bei Kindern wegen ihrer hohen Morphin- bzw. Scopolaminempfindlichkeit dringend zu widerraten. Dagegen ist Atropin zur Einschränkung von Speichelfluß durchaus zweckmäßig. Bei ängstlichen und aufgeregten Kleinkindern und Schulkindern ist $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde vor der Operation ein Schlaf- oder Beruhigungsmittel, angefangen mit *Adalin*, *Veramon*, *Allional*, *Noctal*, *Luminal* zur Erleichterung des Eintritts der allgemeinen Narkose an Stelle von Morphin empfehlenswert.

Bei drohender Atemlähmung kommen je nach Schwere des Zustandes *Lobelin*, *Hexeton*, *Cardiazol* oder *Coramin* in Betracht. Als leichte „Weckreize“ sind Einspritzungen von *Coffein*, *Ephetonin*, *Cormed* oder *Icoral* verwendbar (zusammenfassende Darstellungen über die Narkose: HESSE, LENDLE und SCHOEN, Leipzig bei Barth; KILLIAN, Berlin bei Springer).

Rauschnarkose. Zur kurzen Rauschnarkose kommen neben dem bewährten *Chloräthyl*, C_2H_5Cl , neuerdings das *Dichlormethan*, CH_2Cl_2 oder *Solaesthin* und namentlich der Divinyläther $(CH_2=CH)_2O$, das sog. „*Vinethen*“ zur Verwendung.

Solaesthin. Das *Solaesthin* (Methylenchlorid pro narcosi „BAYER“; für Kinder auch mit Zusatz von „Kölnisch Wasser“) besitzt gegenüber dem Chloräthyl den Vorteil einer größeren Narkosebreite, macht keine Vereisung der Maske und ist nicht feuergefährlich.

Vinethen. Das *Vinethen* (Vinyläther „Merck“), von LEAKE eingeführt, hat sich in der Kinderpraxis besonders bewährt (H. MOLITOR und F. OEHLECKER, DÖRFFEL, KILLIAN, BAETZNER, OEHLECKER). Die Kinder schlafen schnell ein, der Entspannungszustand ist gut und die Tiefe der Narkose läßt sich gut steuern. Im Gegensatz zum Chloräthylrausch erfolgt das Erwachen fast augenblicklich beim Aussetzen des Auftropfens ohne Nachschlaf und ohne Zeichen von Übelkeit oder Erbrechen. Unangenehme Zwischenfälle wurden bei richtiger Anwendung nicht beobachtet und obgleich es sich beim *Vinethen* um ein Mittel zur kurzen Rauschnarkose von 2 bis 5 Minuten Dauer handelt, wurden die Narkosen auch auf $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde ausgedehnt. Wichtig ist das Fehlen aller beim Äther bekannten Reizerscheinungen auf den Respirationstractus. Übereinstimmend wird das *Vinethen* als geradezu ideales Mittel zur Kurznarkose bei Kindern (und alten schwachen Kranken, denen nicht viel zugemutet werden kann) bezeichnet. Seiner allgemeinen Einführung steht einstweilen seine leichte Zersetzlichkeit hindernd im Wege. Es wird unbrauchbar schon bei offener Berührung mit Luft (daher Flasche mit Tropfdocht und Schlüssel erforderlich) oder bei längerer Belichtung auch im zerstreuten Tageslicht und ist feuergefährlich. Eine angebrochene Flasche muß innerhalb 24 Stunden und innerhalb eines bestimmten Verfallsdatums benutzt werden, wodurch verhältnismäßig hohe Unkosten entstehen. Neben der reinen *Vinethen*-Tropfnarkose kommt auch noch eine mit dem Lachgasapparat durchgeführte Narkose mit einem *Vinethen*-Sauerstoffgemisch in Betracht. Wenn sich die günstigen Erfahrungen weiterhin bestätigen, urteilt BAETZNER, so ist *Vinethen* als eine wesentliche Bereicherung für die Inhalationsnarkose anzusehen, „weil es die Ungefährlichkeit des Äthers mit der Tiefe des Chloroforms und mit dem raschen Erwachen der Gasnarkose verbindet“.

Die *Gasnarkosen*, in erster Linie die Lachgasnarkosen, haben sich auch in den letzten Jahren in Europa und besonders in Deutschland wohl wegen der Umständlichkeit ihrer Anwendung, obwohl sie in Amerika besonders bei Kindern angeblich fast ausschließlich angewandt werden, nicht weiter eingeführt. Die *Acetylen-* bzw. *Narcylen-Narkose* von WIELAND und GAUSS ist wegen der Feuergefährlichkeit des Gases und der blutdrucksteigernden Wirkung (Nachblutungen!) der Narkose verlassen worden. An Stelle des *Äthylens* und des *Acetylens* haben sich das Propylen, die nächst höhere Homologe des Acetylens ebenso wie die cyclische Verbindung *Cyclopropan* als gut wirksam gezeigt. Größere Erfahrungen damit müssen abgewartet werden.

Gasnarkose.

Zur rectalen *Vollnarkose* wird auch im Kindesalter noch von einigen Kliniken das Avertin (Tribromäthylalkohol) verwandt, wobei eine Dosis von 0,08 g pro Kilogramm Körpergewicht verabfolgt werden muß, um eine vollnarkotische Wirkung zu erzielen. Dabei wurden gelegentlich Atemlähmungen beobachtet, die bei dieser unsteuerbaren Narkose sehr gefährlich sind. Aus diesem Grunde wurde diese rectale Avertinnarkose bei Kindern von vielen Chirurgen verlassen. Die Einleitung einer sog. „Basisnarkose“ gelingt nicht nur mit Avertin, sondern auch mit den intravenös einzuspritzenden Mitteln Pernocton, Evipan-Natrium und Eunarkon. Die Basisnarkose hat sich im Kindesalter als überflüssig nicht eingeführt. Eine größere Bedeutung dagegen kommt bei Kindern den intravenösen „Kurz-narkosen“ zu, zu denen Evipan-Natrium und Eunarkon verwandt werden.

Rectale
Narkose.
Avertin.

Zur *Evipan-Natrium-Narkose* werden von einer frisch herzustellenden 10%igen Lösung dem Kind intravenös pro Minute gleichmäßig langsam etwa 2—3 ccm eingespritzt, und zwar in einer Gesamtdosierung von 0,10—0,12 ccm pro Kilogramm Körpergewicht, niemals mehr als 10 ccm der 10%igen Lösung insgesamt pro Kind. Die rasch eintretende, recht tiefe Kurznarkose dauert 10—20, im Mittel 15 Minuten. Nachinjektion und Übergang zur Äthernarkose ist unter entsprechender Vorsicht von der 8. bis 12. Minute ab „einschleichend“ möglich. Als Kontraindikationen gelten erheblicher Schwächezustand und Leberschädigungen. Die Evipan-Natrium-Narkose wird von Kindern gut, im allgemeinen sogar besser als von Erwachsenen vertragen.

Evipan-
Natrium.

Auch beim Eunarkon handelt es sich um ein Barbitursäurederivat, das in 10%iger Lösung in Mengen von 3—5 ccm zur Kurznarkose verwandt werden kann. Die Anästhesie dauert etwa 2—10 Minuten (HELM). Beide Mittel kommen wegen der Möglichkeit nicht ganz unbedenklicher Störungen des Atmungs- und Kreislaufapparates nur bei normal kräftig entwickelten Kleinkindern jenseits des 3. Lebensjahres und bei Schulkindern in Betracht. Eine ambulante Anwendung ist möglich.

Eunarkon.

Schlaf- und Beruhigungsmittel.

Die auf Grund der neueren pharmakologischen Forschungen vorgenommene Unterscheidung der Hypnotica nach ihren Angriffspunkten im Zentralnervensystem in „Rindennittel“ (z. B. Chloralhydrat) und „Stammittel“ (z. B. die Barbitursäurederivate) haben für die praktische Kinderheilkunde keine oder vielleicht besser noch keine Bedeutung. Die für das Kind in Frage kommenden Schlaf- und Beruhigungsmittel gruppieren wir für die praktische Anwendung am besten in drei Gruppen.

Die I. Gruppe enthält die Mittel mit ausgeprägt narkotischer Wirkung, wir nennen sie kurzweg: *Narkotica*.

Die II. Gruppe setzt sich zusammen aus den Mitteln, die Schlaf erzeugen; wir nennen sie: *Hypnotica*.

Die III. Gruppe umfaßt die Mittel, von denen nicht Schlaferzeugung, sondern eine allgemeine Beruhigung des Zentralnervensystems erzielt wird; wir nennen sie: *Sedativa*.

Es versteht sich von selbst, daß ein narkotisch wirkendes Mittel ebenso wie z. B. ein antineuralgisch oder antipyretisch wirkendes Mittel auch in bestimmten Fällen als „Schlafmittel“ wirken kann. Es erfüllt aber damit nicht die Bedingungen, die wir an ein gutes „Schlafmittel“ stellen. Umgekehrt ist ein ausgezeichnet wirksames Schlafmittel bei Vorliegen bestimmter Beschwerden oder Schmerzen wirkungsschwach usw. Es geht daraus mit genügender Deutlichkeit hervor, daß von Fall zu Fall die Voraussetzung für die Wirksamkeit von jedem Arzneimittel beim Kind geprüft und überlegt werden muß. Es leuchtet ohne weiteres ein, daß es fehlerhaft wäre, einem leicht erregbaren und deshalb schlecht einschlafenden neuropathischen Kind statt eines leichten Sedativums ein eigentliches Schlafmittel oder gar ein Narkoticum zu verordnen. Ein an schmerzhafter Peritonitis oder etwa an Hautverbrennung leidendes Kind braucht kein Sedativum, auch kein Schlafmittel, sondern ein Narkoticum.

Narkotica.

Die wichtigsten *Narkotica* für das Kindesalter sind die Opiumalkaloide, ihre Ersatzpräparate und das Scopolamin.

Opium-alkaloide.

Zum Verständnis der besonderen Wirkung der Opiumalkaloide und ihrer Ersatzpräparate gerade auch beim wachsenden Organismus ist aus älteren und neueren Untersuchungen einiges nachzutragen. Der getrocknete Milchsaft der unreifen Früchte des *Papaver somniferum*, das Opium, enthält eine große Reihe von Alkaloiden, etwa 20, die in zwei Gruppen zerfallen, die Phenantrengruppe, deren wichtigste Vertreter das *Morphin* und das *Codein* sind, und die Isochinolingruppe, zu der das *Narkotin* und das *Papaverin* gehören. Kurz gekennzeichnet steigern die Alkaloide der ersten Gruppe den Tonus der vegetativen Organe, die der zweiten schwächen ihn ab. Das Hauptalkaloid ist bekanntlich das *Morphin*, das im kleinasiatischen Opium etwa zu 10 % enthalten ist und im wesentlichen die Opiumwirkung bestimmt. Es hat sich nun gezeigt, daß die Nebenalkaloide zum Teil die Morphinwirkung verstärken, sie aber auch, wie aus dem oben geschilderten antagonistischen Verhalten der beiden Alkaloidgruppen gegeneinander zu erwarten ist, zu hemmen vermögen. Ein gutes Beispiel zur Erkennung dieser Einflüsse ist die unterschiedliche Wirkung von Morphin und Opium auf den Darm. Die nach Opium stärker hervortretende, „stopfende“ oder „den Darm ruhigstellende“ Wirkung ist nämlich wohl in der Hauptsache auf den die Darmmuskulatur erschlaffenden Einfluß der im Opium enthaltenen Isochinolinderivate, z. B. des Papaverins, zurückzuführen.

Zur richtigen Verordnung und Verwendung der Opiumalkaloide genügt es also nicht, die klassischen Wirkungen des Morphins allein zu kennen, sondern wir müssen im Opium und den Opiumderivaten und Ersatzpräparaten den verschiedenen Gehalt an Nebenalkaloiden und ihre erwünschten und unerwünschten Nebenwirkungen in Betracht ziehen.

Hohe Empfindlichkeit des jungen Kindes den Opiaten gegenüber.

Die hohe Empfindlichkeit des jungen Kindes den Opiaten gegenüber steht in einem gewissen Widerspruch zu den pharmakologischen Untersuchungen in der aufsteigenden Wirbeltierreihe, insofern sich nämlich

zeigen läßt, daß die höchst entwickelten und in der Ontogenese zuletzt differenzierten Funktionsgebiete im Zentralnervensystem gegen Morphin am empfindlichsten reagieren. In Analogie zu anderen neurotrophen Mitteln beim Säugling, beim älteren Kind und Erwachsenen müßte man also erwarten, daß, weil die höchsten Funktionen des Zentralnervensystems beim jungen Kind noch wenig entwickelt sind, seine Morphin- bzw. Opiumempfindlichkeit ähnlich der von höheren Säugetieren noch verhältnismäßig gering sei. Man bringt neuerdings die hohe Opiateempfindlichkeit in Zusammenhang mit einer gesteigerten Tätigkeit der Thymusdrüse (MASCHERPA). Es besteht jedenfalls eine auffällige Abhängigkeit von Morphinempfindlichkeit und Thymushyperplasie. Diese Empfindlichkeit konnte bei jungen wachsenden Kaninchen durch Entfernung der Thymusdrüse herabgemindert werden (KAORU ARIMA).

Die hohe Empfindlichkeit des Kindes verlangt eine besonders vorsichtige Dosierung sämtlicher Opiate bis zum Alter von 2 Jahren. Mit einer ausgesprochenen „Idiosynkrasie“, wie sie übrigens bekanntlich auch bei Erwachsenen, namentlich bei Frauen vorkommt, muß immer gerechnet werden. Als erste Anzeichen werte man Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle. Ein weiteres auffälliges Zeichen ist oft ein „Blasenkrampf“, also Harnverhaltung mit Tenesmen. Daran schließt sich dann die ominöse Somnolenz unter Pulsverlangsamung und Verkleinerung. Im allgemeinen ist Morphin beim jungen Kind gefährlicher als die Opiate. Aus diesem Grunde werden manche in der Erwachsenenmedizin gerade wegen ihrer „morphinähnlichen“ Wirkung verwandten Mittel, wie z. B. das *Eukodal*, das *Dilaudid* und das *Heroin* als zu gefährlich bei Kindern nicht gebraucht, während Opiumderivate, wie z. B. das *Pantopon* oder das *Holopon* ebenso wie einige der alten galenischen Präparate, wie die *Opiumtinktur* und das bekannte DOVERSche Pulver, *Pulvis Ipecacuanhae opiatum* nach wie vor auch Kindern verordnet werden. Über Morphindosierung und Überdosierung bei Säuglingen und Kleinkindern, die allerdings mit den bisherigen Angaben weitgehend übereinstimmen, liegen Mitteilungen vor von HEUBNER, TUNGER, GRÜNINGER und SCHWAHN.

Pantopon.
Opiumtinktur.
Pulvis
Ipecacuanhae
opiatum.

Auf Grund der neuen in Deutschland (1933) erlassenen Bestimmungen über den Verkehr mit Betäubungsmitteln ist die Verschreibung und Ausgabe folgender Opium- und Morphinderivate an genaue Vorschriften gebunden: „Opium, Morphin, Diacetylmorphin (Heroin), Dihydrocodeinon (Dicodid), Dihydromorphinon (Dilaudid), Dihydrooxycodion (Eukodal), Dihydromorphin (Paramorfan), Narcophin, Laudanon, Pantopon oder die dem Laudanon oder Pantopon ähnlichen Zubereitungen dürfen in Substanz nicht verschrieben werden, ebensowenig Acedicon.“

Opiumgesetz!

In der Kinderheilkunde haben diese Verordnungen zu einer ganz wesentlichen Einschränkung der Opiate geführt, was nur zu begrüßen ist. Die dem Opiumgesetz nicht unterliegenden Opiumderivate *Codein*, *Paracodein* und *Dionin* sind auch in der Kinderpraxis allgemein als gute Hustenstillmittel und verhältnismäßig ungefährliche Narkotica beliebt. Wenn man die verschiedenen hierher gehörenden Mittel nach der Stärke ihrer beruhigenden, namentlich einen Reizhusten mildernden Wirkung ordnet, dann ergibt sich etwa folgende aufsteigende Reihe: *Codein*, *Paracodein*, *Dionin*, *Dicodid*, *Acedicon*. Das *Acedicon* ist das salzsaure Salz des Acetyldihydrocodeinons, dessen hustenstillende und beruhigende Wirkung etwa doppelt so stark ist wie die des Codeins.

Codein, Paracodein und Dionin.

Acedicon.

Scopolaminum
hydro-
bromicum.

Das stärkste Narkoticum, das *Scopolaminum hydrobromicum* wird bei stärkster motorischer Unruhe, z. B. bei Chorea minor oder Encephalitis heute in der Kinderheilkunde etwas häufiger verwandt als früher. Vom 6. Lebensjahr an $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{5}$ mg bekommen, natürlich mit besonderer Vorsicht. Die beim Erwachsenen gebräuchliche Kombination mit Morphin muß bei Kindern wegen der Gefahr der Atemlähmung unterbleiben. Für den Kinderarzt ist es wichtig, zu wissen, daß manchmal die Asphyxie der Neugeborenen darauf zurückzuführen ist, daß die Geburt im Scopolamin-Morphin-Dämmerschlaf erfolgt ist. Scopolamin verstärkt eindeutig die Morphinwirkung, und zwar im Sinne einer starken elektiven corticalen Betäubung. Durch Scopolaminzugaben können auch die Schlafmittel, die im wesentlichen am Hirnstamm angreifen, also Barbitursäurepräparate, in ihrer narkotischen Wirkung so verstärkt werden, daß man mit kleineren Dosen der letzteren auskommt. Ähnliche Kombinationen sind im Kindesalter ebenfalls gefährlich; hier kann eher der Versuch gemacht werden, durch kleine Atropingaben ein Sedativum in seiner beruhigenden Wirkung zu potenzieren.

Hypnotica.

Hypnotica.

Von einem guten Schlafmittel verlangen wir eine verhältnismäßig rasch einsetzende Schlafwirkung von genügender Tiefe, die über 6—8 Stunden anhält, ohne in einen posthypnotischen Zustand überzugehen; außerdem verlangen wir eine möglichst geringe Schädigung der Atmung und des Kreislaufs.

Bei Kindern sind diese Bedingungen deshalb schwerer zu erfüllen als beim Erwachsenen, weil einerseits die motorische Unruhe schlafloser Kinder eine tiefere Narkose bis in die Hirnstammgebiete hinein fordert und weil andererseits die Empfindlichkeit der Atemzentren allen lähmenden Giften gegenüber besonders groß ist. Von den altbewährten Mitteln: dem *Chloralhydrat*, dem *Paraldehyd*, *Amylenhydrat* und dem *Sulfonal* wird heute in der Kinderheilkunde kaum mehr Gebrauch gemacht. Am meisten wird noch das *Chloralhydrat* verwendet, obgleich es besonders beim Säugling wegen der möglichen Atemlähmung nicht unbedenklich ist. Heute beherrschen die *Barbitursäurederivate* auch in der Kinderpraxis das Feld. Das Veronal oder die *Diäthylbarbitursäure* ist etwa doppelt so wirksam wie das Chloralhydrat, ohne in therapeutischen Dosen den Kreislauf und vor allem die Atmung zu schädigen. Sein Vorteil liegt einmal darin, daß es rasch und zuverlässig einen tiefen Schlaf erzeugt, in dem auch starke motorische Unruhe völlig schwindet. Vorteilhaft ist auch, daß es Atmung und Kreislauf in den üblichen Dosen nicht schädigt. Nachteilig ist seine langsame Ausscheidung, die zu verschiedenen unerwünschten Nachwirkungen, wie Schläfrigkeit und Schläfrigkeit, Schwindel oder taumelndem Gang, leichtem narkotischem Rauschzustand und einer gewissen Erregbarkeit führen kann. Aus diesem Grunde wurden im Laufe der Zeit — Veronal wurde bekanntlich schon im Jahre 1903 von EMIL FISCHER und v. MERING eingeführt — eine unendliche Zahl von Barbitursäurepräparaten entwickelt, die durch Abwandlung des Diäthylmalonylharnstoffs selbst oder durch Kombination mit anderen Substanzen zwar Verbesserungen darstellen, aber ihrerseits wieder gewisse Nachteile aufweisen.

Chloralhydrat.

Barbitursäure-
derivate.

Das wichtigste Mittel für die Kinderpraxis ist zweifellos das *Luminal* oder der Phenyläthylmalonylharnstoff, und zwar in seiner leicht löslichen

Form des *Luminalnatriums*. Es wirkt ebenso zuverlässig wie das Veronal, die Diäthylbarbitursäure, dabei nachhaltiger und ist auch bei länger dauernder Anwendung bedeutend harmloser. Es stellt das unruhigste Kind ruhig, bringt Krämpfe zum Verschwinden und hat auch noch in nicht narkotisch wirkenden kleinen Gaben einen hemmenden Einfluß auf die Motorik und beseitigt symptomatisch die verschiedenen Formen der Krampfbereitschaft. Es hat mit Recht das Chloralhydrat als krampflösendes Mittel fast völlig verdrängt und ist ein bewährtes Antiepileptikum.

Folgende Barbitursäurepräparate sind in der Kinderpraxis von Bedeutung:

Das *Prominal* als Antiepileptikum und Keuchhustenmittel mit stark herabgesetzter hypnotischer Wirkung. Für die letztgenannte Indikation kommen besonders die sog. *Prominaletten* in Betracht.

Das *Evipan*, namentlich das leicht lösliche *Evipan-Natrium* als Einschlafmittel. Intravenös eingespritzt auch zur Kurznarkose (s. S. 3) geeignet. Es ist frei von posthypnotischen Wirkungen und schädigt in den üblichen Dosen weder Kreislauf noch Atmung.

Das *Lubrokal* als leichtes Hypnotikum und recht zuverlässiges Antiepileptikum. Es ist eine Kombination von Luminalnatrium (0,04) mit Kaliumbromat (0,6).

Das *Noctal*, als schwaches Schlafmittel von allerdings etwas langsam einsetzender, aber zuverlässiger Wirkung ohne Nebenerscheinungen.

Das *Phanodorm*, ein hydriertes Luminal, wirkt als schwaches Schlafmittel, besser als Calciumsalz verordnet, also als Phanodorm-Calcium.

Als leichte Hypnotica haben in der Kinderheilkunde neuerdings einige Mittel Eingang gefunden, die keine Opiumderivate sind, aber doch „morphinähnliche“ Wirkungen entfalten; es sind das: *Veramon*, *Cibalgin*, *Ditonal*, *Novalgin*, *Allional* und das *Dolantin*.

Präparate mit morphinähnlicher Wirkung. Veramon, Cibalgin, Ditonal, Novalgin, Allional und das Dolantin.

Bei den ersten 4 Mitteln handelt es sich um Kombinationspräparate von Pyramidon mit Schlafmitteln, bei denen die schmerzstillende Wirkung gegenüber der Schlafwirkung besonders entwickelt wurde. *Veramon* ist eine Kombination von Pyramidon mit Veronal; *Cibalgin* eine solche von Pyramidon und Dial; *Ditonal* eine solche von Pyramidon und Trichlorbutylsalicylsäureester; *Novalgin* ist antipyrin-methylaminomethansulfonsaures Natrium, steht also dem *Melubrin* sehr nahe. *Allional* ist eine Kombination von Pyramidon und Isopropylallylbarbitursäure.

Demgegenüber ist *Dolantin* eine chemisch-einheitliche, synthetisch dargestellte Substanz, die spasmolytisch und analgetisch etwa wie eine Kombination von Opium und Atropin wirkt, mit diesen hochwirksamen Mitteln aber nichts zu tun hat. Seine Toxizität ist gering, seine analgetische Wirkung ist eine sehr gute (SCHLUNGBAUM). Es wird schon von Säuglingen gut vertragen und hat sich uns namentlich bei spastischem Erbrechen (Pylorospasmus!) und Krampfhusten (Grippehusten!) gut bewährt (eigene Beobachtung).

Wenig verwendet, weil angeblich nicht immer frei von Nachwirkungen werden das *Dial*, das *Somnifen* und das *Nirvanol*. Das letztgenannte Mittel führt nach etwa 10—14tägiger Verabreichung zu Fieber und Hautausschlag, der sog. „Nirvanolkrankheit“ (PFAUNDLER), die eine Heilung schwerer Chorea minor bei Kindern in Gaben von 0,3—0,6 pro die im Gefolge hat, aber nicht immer ganz unbedenklich ist.

Sedativa.

Sedativa.

Von einem Sedativum erwarten wir lediglich eine Herabsetzung gesteigerter Erregbarkeit des Nervensystems ohne Schlaf- oder auch nur Ermüdungswirkung. Da solche Mittel bei Kindern meist über längere Zeit hinweg gegeben werden müssen, sollen sie frei von Nebenwirkungen durch Kumulation und einigermaßen gut einnehmbar sein. Die beliebtesten Brompräparate. Sedativa sind die *Bromalkalien*, die auch schon vom jungen Kind in verhältnismäßig hohen Dosen gut vertragen werden. Allerdings werden die Bromsalze gespeichert, so daß Ausscheidungspausen eingelegt werden müssen; außerdem schmecken die Lösungen schlecht. Durch Korrigentien muß hier abgeholfen werden.

Für die Kinderpraxis eignen sich deshalb z. B. mit Extraktivstoffen versetzten, nach Fleischbrühe schmeckenden Präparate wie *Sedobrol* und *Brosedan* recht gut.

Baldrianpräparate.

Neben den Bromalkalien haben von jeher die *Baldrianpräparate* bei Kindern Anwendung gefunden. Besonders beliebt sind *Reconvalsatum*, *Baldriandispert* und die mit Hopfenextrakt versetzten *Hovaletten*. Andere Kombinationspräparate wie *Valyl*, *Validol*, *Neobornyval*, *Valofin* u. v. a. sind Kindern schlecht beizubringen. Dasselbe gilt von der offiziellen Baldriantinktur.

Zwei von den SCHMIEDEBERGSchen Amidverbindungen ausgehende bromierte Sedativa haben sich in der Kinderpraxis gut eingeführt, nämlich das *Adalin* (Bromdiäthylacetylcarbamid) und das *Bromural* (Bromisovalerianyl-Harnstoff). Beide sind sehr wenig giftige, gut verträgliche Beruhigungsmittel und für die Kinder auch als ungefährliche Schlafmittel zu gebrauchen.

Literatur.

- BAETZNER: Arch. klin. Chir. **183**, 331 (1935).
 DÖRFFEL: Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 955.
 HEIM: Chirurg **21**, 742 (1934). — HESSE, LENDLE u. SCHOEN: Monographie zur Narkose. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1934.
 KAORU ARIMA: Fol. jap. pharmacol. **21**, H. 2 (1935). — KILLIAN, H.: (a) Narkose. Berlin: Julius Springer 1934. (b) Chirurg **13**, 433 (1935).
 MOLITOR, H. u. F. OEHLECKER: Mercks Jber. **1935**.
 SCHLUNGBAUM, H.: Med. Klin. **1939 II**, 1259. — SKIBBE, C.: Klin. Wschr. **1934 I**, 491.

Antipyretica, Antineuralgica, Antirheumatica.

Die Antipyretica spielen nach wie vor in der Kinderpraxis keine so große Rolle wie in der Erwachsenenmedizin; sie sollen aber zugleich mit den antineuralgischen und antirheumatischen Mitteln besprochen werden, weil sie häufig aus den beiden letztgenannten Indikationen auch bei Kindern angewandt werden.

Aus der Gruppe des Antipyryns wird das *Antipyryn* selbst, ebenso das Acetanilid oder Antifebrin und das *Phenacetin* als zu „heroisch“ wirkend bei Kindern so gut wie gar nicht gebraucht. Nach Gebrauch von Acetanilid wurde Methämoglobinbildung beobachtet. Als wertvolles Antirheumaticum hat das salicylsaure Antipyryn, das *Salipyryn*, das *Laktophenin*, das *Melubrin* und namentlich das *Pyramidon* in neuerer Zeit eine besondere Bedeutung erlangt. Das *Pyramidon* wirkt in kleinen Dosen

Salipyryn,
Laktophenin,
Melubrin,
Pyramidon.

(0,05—0,1) in schonender Weise fieberherabsetzend und beseitigt in hohen Dosen (0,3—0,5) pro dosi bis zu 1,0 und 1,2 pro die) bei Polyarthritiden rasch die Beschwerden. Da in einigen Fällen unter dreisten Pyramidongaben eine Agranulocytose entstand, haben viele Kinderärzte diese Rheumatismusbehandlung wieder verlassen.

Die *Salicylsäure* wird von Kindern in Form des *Natrium salicylicum*, das auch rectal in Schleim verabreicht werden kann, noch am besten, ebenfalls als Antirheumaticum, vertragen. Das *Aspirin*, das *Acidum acetylosalicylicum*, als Modemittel eine Zeitlang auch in der Kinderpraxis viel angewandt, ist bei weitem nicht so harmlos, wie in Laienkreisen angenommen wird. Auch nach kleinen Dosen tritt namentlich bei jungen Kindern gar nicht selten Kollaps ein und ein Teil der Kinder reagiert mit Ausschlägen, mit und ohne Schwellung der Haut und Schleimhäute. Es handelt sich dabei um unerwünschte Nebenwirkungen der Salicylate im allgemeinen, zum Teil aber auch um ausgesprochene Überempfindlichkeit. Eine gewisse Vorsicht und vor allem eine richtige Indikation ist bei der Anwendung aller Salicylate im Kindesalter deshalb geboten.

Salicylsäure.

Die meisten Kombinationspräparate des Antipyrins und der Salicylsäure, die in großer Zahl als Antineuralgica beim Erwachsenen gebraucht werden, wie z. B. *Aspiphenin*, *Novacyl*, *Agit*, *Neurit*, *Compral*, *Gardan*, *Gelonida antineuralgica*, *Treupeltabletten*, *Neuramag*, *Quadronal* u. v. a. erscheinen in der Kinderpraxis entbehrlich. Mittel dieser Art, die ihrer schmerzstillenden Wirkung wegen, namentlich auch als Ersatz von Opiaten auch bei Kindern Anwendung finden, sind *Veramon*, *Cibalgin*, *Novalgin*, *Ditonal* und *Dolantin*, die oben schon bei den Hypnoticis erwähnt wurden.

Kombinationspräparate des Antipyrins.

Das neuerdings wieder beim Erwachsenen bei Infektionsfieber in Gebrauch gekommene *Akonitin* wirkt als parasymphatisch erregendes Mittel zwar temperaturherabsetzend, ist aber sehr giftig. Bei neuralgischen Beschwerden wirkt es nur unzuverlässig. Es wurden bedenkliche Kollapswirkungen und Lähmungen (ein eigener Fall) bei Kindern beobachtet. Da der Heilwert des Akonitins umstritten ist, sollte man es bei Kindern nicht anwenden.

Akonitin.

Excitantia und Kardiotonica.

Über die heute am meisten gebrauchten Analeptika, das *Cardiazol*, *Coramin* und *Hexeton* besitzen wir namentlich auch aus Beobachtungen bei Schlafmittel- und Narkosevergiftungen heute recht zuverlässige Vorstellungen über ihre Wirkungsweise. Sie erzeugen in der Hauptsache Durchblutungssteigerung des Gehirns durch Erregung des Vasomotorenzentrums und wirken anregend auf das Atemzentrum und andere Gehirnpartien (HILDEBRANDT, KILLIAN, FLAUM, v. ISSEKUTZ, LEINZINGER, NOVAK). Die Bezeichnung Cardiazol und Coramin ist irreführend, da sie keine am Herzen angreifenden Mittel sind. Das alte *Oleum camphoratum*, ebenso das *Oleum camphoratum forte* wirken wegen der allzu langsamen Resorption des Camphers bei akuten Kollapszuständen des Kindes nicht schnell und zuverlässig genug und sind mit Recht in der Kinderpraxis durch die neuen synthetischen, wasserlöslichen Präparate verdrängt worden.

Cardiazol, Coramin und Hexeton.

Nachzutragen sind noch zwei neuere Kombinationspräparate, die sich bei Kindern gut bewähren, das *Cardiazol-Dicodid* und das *Icoral*. Das

erstere enthält 10 % Cardiazol und 0,5 % Dicodid. Es wirkt nicht nur als Excitans, sondern spasmolytisch, sekretionsfördernd und beruhigend und wird namentlich bei Bronchiolitis, Bronchopneumonie und Keuchhusten angewandt.

Icoral. *Icoral* ist ein Gemisch zweier synthetisch hergestellter Basen, von denen die eine wie die vorgenannten Substanzen Cardiazol usw. die Atmungs- und Vasomotorenzentrum erregt, während die zweite eine ephedrinartige Wirkung auf Herz- und Gefäßsystem ausübt (H. WEESE, SCHOEN und LEMMEL). Die Hauptanwendungsgebiete sind Kollapszustände, namentlich im Verlauf der Infektionskrankheiten, Vergiftungen mit Atemlähmung (Leuchtgas, Kohlenoxyd) und die Asphyxie des Neugeborenen (O. BECK).

Adrenalin. Unter den peripher angreifenden, gefäßverengenden Mitteln entfaltet bekanntlich das *Adrenalin* als Sympathicuserreger die stärkste blutdrucksteigernde Wirkung, außerdem besitzt es eine geringe Herzwirkung. Zwischen ihm und dem ähnlich, aber bedeutend schwächer wirksamen *Ephedrin* und seinen zahlreichen Derivaten steht das *Sympatol*. Es wirkt weniger „heroisch“ als Adrenalin, von dem es sich chemisch nur durch eine einzige OH-Gruppe unterscheidet. Es ist im Gegensatz zum Adrenalin auch peroral wirksam, ist weniger giftig, seine Gefäßwirkung ist schonender, dafür aber länger anhaltend und es fördert die Herzarbeit stärker (TRENDELENBURG, KUSCHINSKY, HOCHREIN und KELLER). Es hat sich als zuverlässiges Gefäßmittel bei den verschiedenen Formen des Gefäßkollapses, namentlich bei der Kreislaufschwäche im Verlauf der Infektionskrankheiten und als mildes Sympathicotonium bei Vagotonie, Asthma bronchiale, Pertussis, Urticaria usw. in der Kinderpraxis aufs beste bewährt.

Ephedrin.
Sympatol.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß zur Behandlung des Kreislaufkollapses gerade im Kindesalter die Kombination von zentral und peripher angreifenden Gefäßmitteln Vorzügliches leistet. In diesem Sinne wurde die Kombination von Strychnin mit gefäßwirksamen Hypophysenhinterlappenextrakten, also z. B. *Hypophysin*, empfohlen (ROMINGER). An Stelle des Hypophysins eignet sich auch das *Sympatol*.

Die in der Erwachsenenmedizin verwandten neueren Parasympathicuserreger aus der Gruppe der Cholinderivate, wie z. B. das *Doryl*, haben in der Kinderheilkunde ebensowenig Bedeutung erlangt wie die sog. Kreislaufhormone (*Padutin*, *Lacarnol*, *Eutonon* u. a.).

Zu den Herzglykosiden ist nachzutragen, daß die neuerdings rein dargestellten Scillarenglykoside A und B aus der Meerzwiebel, z. B. in dem Präparat *Scillaren* von Digitalisempfindlichen besser vertragen werden (eigene Erfahrung).

Literatur.

- BECK, O.: Beih. Med. Klin. **1934 I**, 22.
 FLAUM, E.: Klin. Wschr. **1935 II**, 1543.
 GRÜNINGER, U.: Mschr. Kinderheilk. **71**, 180 (1937); **79**, 3 (1939).
 HEUBNER, W.: Slg Vergiftgfsfälle **6**, 63 (1935). — HILDEBRANDT, F.: Verh. dtsh. pharmak. Ges. **1935**. — HOCHREIN: Münch. med. Wschr. **1930 II**. — HOCHREIN u. KELLER: Arch. f. exper. Path. **156**, 37 (1930).
 ISSEKUTZ, v., LEINZINGER u. NOVAK: Arch. f. exper. Path. **177**, 398 (1935).
 KAORU ARIMA: Fol. jap. pharmacol. **21**, H. 2 (1935). — KUSCHINSKY: Arch. f. exper. Path. **156** (1930).

MASCHERPA, P.: (a) *Rass. Méd.* **16**, 155 (1936). (b) *Zbl. Kinderheilk.* **33**, 472 (1937).

ROMINGER: *Ther. Halbmn.*, 1. Juli 1920, H. 13.

SCHOEN u. LEMMEL: *Klin. Wschr.* **1933 I**, 816. — SCHWAHN, F.: *Med. Klin.* **1940 I**.

TRENDELENBURG, P.: *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1987. — TUNGER, H.: *Kinderärztl. Prax.* **7**, Nr 8 (1936).

WEESE, H.: *Klin. Wschr.* **1933 I**, 815.

Wurmmittel.

Durch neuere Untersuchungen ist der Nachweis erbracht, daß die Darmparasiten durch das Wurmmittel nicht vernichtet, sondern nur geschwächt zu werden brauchen, so daß sie durch ein gleichzeitig oder hinterher eingegebenes Abführmittel leicht beseitigt werden können. Man wendet heute fast ausschließlich schwer lösliche Verbindungen an, die erst in den tieferen Darmabschnitten, dem Hauptaufenthaltort der Würmer, aufgespalten werden und nur langsam zur Resorption gelangen.

Neben den üblichen hochgiftigen Mitteln haben sich zur Bekämpfung von Ascariden und Oxyuren in der Kinderpraxis folgende im allgemeinen unschädliche neuere Mittel bewährt: *Cupronat*, eine Kupfereiweißverbindung, namentlich bei Oxyuren wirksam (BRANDT), *Oxymors*, eine Essigsäure und Benzoesäure enthaltende Aluminiumverbindung, *Butolan*, Carbaminsäureester des p-Oxydiphenylmethans, und das *Mintoman*, ein Hexylresorcin. Das letztere wird auch als zuverlässiges Mittel bei Ankylostomiasis bezeichnet (LAMSON, BROWN). Der Tetrachlorkohlenstoff, auch unter dem Namen *Seretin*, ist als Lebergift nicht unbedenklich und hat sich in Deutschland nicht eingeführt. Ein Kombinationspräparat dagegen, das Seretin und Ascaridol enthält, kommt bei uns unter dem Namen *Bederman* in den Handel. Hier wird die Tetrachlorkohlenstoffwirkung durch die wirksamen Bestandteile des amerikanischen Wurmsamenöles gesteigert und ergänzt. Es braucht nur, wie ein Bandwurmmittel in einer einzigen wirksamen Dosis mit nachfolgendem Abführmittel gegeben zu werden (DEMBOWSKI und SZIDAT). Das *Lubisan*, Resorcin-monobutylätherdiäthylcarbammat ist in der üblichen Dosis sicher ungiftig und gilt als *Specificum* gegen Oxyuren (HEMPEL).

Cupronat.

Oxymors.

Butolan.

Mintoman.

Bederman.

Lubisan.

Harndesinfizientien.

Als Harndesinfizientien sind eine große Reihe von neuen Präparaten, die aus Verbindungen des Formaldehyds oder des Hexamethylentetramins bestehen, in den Handel gebracht und auch bei der Pyurie der Kinder angewandt worden. Einige davon seien angeführt: *Hexal* ist sulfosalicylsaures Hexamethylentetramin, *Cystopurin* ist Hexamethylentetraminnatriumacetat, *Amphotropin* ist camphersaures Hexamethylentetramin, *Allotropin* ist phosphorsaures, *Acidolamin* ist salzsaures Hexamethylentetramin. Das Neotropin gilt als besonders wirksam sowohl bei saurer, wie bei leicht alkalischer Harnreaktion; es ist ein Azofarbstoff der Pyridinreihe.

Verbindungen
des Formalde-
hyds oder des
Hexamethylen-
tetramins.

Verdrängt wurden diese neueren wie die alten Harnantiseptica durch das neu eingeführte *Prontosil*, das im folgenden erörtert wird. Eine gewisse Bedeutung hat auch die Phenyloxyessigsäure oder die *Mandelsäure* erlangt. Sie erzielt eine beträchtliche Säuerung des Harns, wird selbst im Stoffwechsel kaum angegriffen, ist ungiftig und wirkt keimtötend, namentlich

Prontosil.

Mandelsäure.

auf Colibacillen. Als Präparate kommen in Betracht das *Magnesium-Mandelat* Asta und das *Ammonium-Mandelat* Asta (FULLER, HELMHOLZ, ROSENHEIM, SCHMUCK, SCHOLZ, KUNSTMANN, RIETHMÜLLER, GENTZSCH). RIETHMÜLLER erzielte mit den genannten Mandelaten in der Hälfte der Fälle auch bei kindlichen Enterokokkenpyurien, die mit den üblichen Mitteln einschließlich Sulfonamiden nicht beeinflußt werden konnten, Heilung.

Eisen.

Nach neueren Untersuchungen wirkt das Eisen als Arzneimittel nicht lediglich als Baustoff zum Neuaufbau von Erythrocyten und von Hämoglobin, wie man wohl früher annahm, sondern es kommt ihm eine allgemein stimulierende Stoffwechselwirkung zu, die im einzelnen allerdings noch nicht klargestellt ist. Vielfach wirkt es nämlich auch da, wo an und für sich die tägliche Eisenzufuhr in der Nahrung eine genügende ist, so z. B. bei Säuglingen, die teils an der Brust, teils mit der Flasche „richtig“ ernährt sind. Sicher erwiesen ist seine stimulierende Wirkung auf die Blutbildung, die etwa der des Phosphors auf die Knochenbildung ähnelt. Weiter erwiesen ist seine Wirkung als Katalysator für die Gewebsatmung. Die früher wichtige Streitfrage, ob anorganische oder organische Eisenpräparate wirksamer seien, ist dahin entschieden, daß bei richtiger Anwendung beide brauchbar sind. Das zweiwertige Eisen (Ferroverbindungen) ist sozusagen überall im Stoffwechsel verwendbar, während das dreiwertige Eisen (Ferriverbindungen) nur als Baustein des Hämoglobins ohne weiteres in Betracht kommt. Indessen ließ sich zeigen, daß für die „spezifische“ Eisenwirkung weniger die Art des Eisensalzes, als vielmehr seine gute Resorptionsfähigkeit und Verträglichkeit und vor allem sein Angebot in genügend reichlicher Menge ausschlaggebend ist (BARKAN und BERGER, LINTZEL, STIEGER, MARTIN B. SCHMIDT, WARBURG). Die klinische Erfahrung lehrt jedenfalls am Beispiel der Anämien vom Chlorosetyp, die bekanntlich am besten auf Eisenmedikation ansprechen, daß man Eisen im Überschuß anbieten muß, um eine volle Wirkung zu erzielen. Nach oben begrenzt werden die Dosen durch die von Kind zu Kind wechselnde Empfindlichkeit, namentlich von seiten des Magendarmkanals. Eine wichtige alte ärztliche Erfahrung ist es, mit Eisenverabreichung besonders vorsichtig zu sein bei Dyspepsien, bei venöser Stauung (Herzfehler!) und bei schlechtem, hochfieberhaftem Allgemeinzustand.

Von neuen für die Kinderpraxis empfehlenswerten Eisenpräparaten seien genannt:

Ferro 66,
Ce Ferro,
Ferfersan,
Ferrostabil.

Das askorbinsäure Eisen, im Handel als *Ferro 66* (STOLLEIS), in Tropfenform auch für Säuglinge geeignet und als *Ce Ferro*. Andere stabilisierte Ferrochloridpräparate sind das *Ferfersan* und das *Ferrostabil*.

Kombinationspräparate mit Eisen und Kupfer sind *Artose* und die *Feometten*, die von Kleinkindern leicht genommen werden.

Kombinationspräparate mit Leber, Eisen und Kupfer sind *Cupraemon*, *Ferripan* und *Ferronovin*. Das letztere enthält das „Siderac“, das angeblich identisch ist mit dem „Baudisch-Eisen“, das besonders wirksam sein soll (WOLF und ZEGLIN). Es wird als wohlschmeckendes Pulver und in Lösung, *Ferronovin* flüssig, auch von jungen Kindern (Säuglingen) gut eingenommen (eigene Erfahrung).

Die zahlreichen hämatinhaltigen Präparate entfalten keine spezifische Eisenwirkung.

Anhangsweise sei hier erwähnt, daß sich zur Bekämpfung bedrohlicher Leukopenien, namentlich der Agranulocytose, Präparate aus Nucleinsäuren, sog. Nucleotiden, z. B. die Adenyl- und Guanylsäure, bewährt haben. Als Präparat ist ein Organextrakt unter dem Namen *Nucleotrat* (Nordmark) im Handel. Ein gereinigter Extrakt aus dem roten Knochenmark, der einen leukocytensteigernden Wirkstoff enthält (BAUMANN), ist das *Granocytan*-Boehringer.

Präparate aus
Nucleinsäuren.

Literatur.

- BARKAN u. BERGER: Arch. f. exper. Path. **136** (1928). — BAUMANN, E.: Klin. Wschr. **1939 I**. — BRANDT, W.: Med. Klin. **1934 II**.
DEMBOWSKI, H. u. L. SZIDAT: Veröff. Geb. Volksgesdh.dienst **50**, 357 (1938).
FULLER: Lancet **1933 I**, 855.
GENTZSCH, W.: Klin. Wschr. **1940 I**.
HELMHOLZ: J. amer. med. Assoc. **109** (1937). — HEMPEL: Kinderärztl. Prax. **11**, H. 5 (1940).
KUNSTMANN, H.: Z. urol. Chir. **45**, H. 4 (1940).
LAMSON, P. D. and CH. B. WARD: (a) J. of Parasitol. **18** (1932). (b) J. of Pharmacol. **53** (1935). — LINTZEL: Z. Biol. **87** (1928).
RIETHMÜLLER, K.: Mschr. Kinderheilk. **82**, H. 1/2 (1940). — ROSENHEIM: Lancet **1936 II**, 1083.
SCHMIDT, MARTIN B.: Eisenreiche und eisenarme Nahrung. Monogr. Jena 1928. — SCHMUCK: Klin. Wschr. **1937 II**, 1122. — SCHOLZ: Inaug.-Diss. Kiel 1937. — STIEGER: Verh. dtsh. pharmak. Ges. Hamburg 1928.
WARBURG: Über katalytische Wirkung der lebenden Substanz. Berlin 1928. — WOLF u. ZEGLIN: Dtsch. med. Wschr. **1929 I**.

Die Sulfonamide als spezifisch ätiotrope Mittel zur Behandlung bakterieller Infektionen.

Der größte Fortschritt in der Bekämpfung bakterieller Infektionen durch Arzneimittel, der seit der Entdeckung des Salvarsans erzielt wurde, ist die Einführung der Sulfonamide durch G. DOMAGK im Jahre 1935¹. Er fand, daß ausschließlich Derivate des Sulfanilamids, auch wenn sie lediglich peroral eingeführt werden, selbst schwere Erkrankungen, die durch Streptokokken, Staphylokokken, Gonokokken und Meningokokken verursacht sind, bei Mensch und Tier zu heilen vermögen. DOMAGK konnte zeigen, daß die Sulfonamide keine einfachen „Desinfektionsmittel“, wie sie bisher, allerdings ohne rechten Erfolg, zur „Therapia sterilisans magna“ verwandt wurden, darstellen, sondern daß sie nur im befallenen Organismus die Bakterien wirklich schwer schädigen, während sie andererseits den befallenen Organismus zu kräftigster Abwehr anregen. Ein aus den letzten 5 Jahren stammendes, ungeheuer umfangreiches Schrifttum aus der ganzen Welt bestätigt, daß Streptokokkeninfektionen, wie die Wundrose oder das Wochenbettfieber, der Tripper, die Lungenentzündung und die Genickstarre, wenn sie nur rechtzeitig und mit genügenden Dosen von Sulfonamiden behandelt werden, bis auf wenige Prozent der Fälle geheilt werden können.

Durch Zusammenarbeit von Laboratorium und Klinik wurden eine Reihe von Sulfonamidderivaten entwickelt, die sich in der Wirkungsstärke

¹ DOMAGK, G.: Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 250.

und -richtung unterscheiden und eine bestimmte Auswahl und einen Wechsel des Präparates von Krankheit zu Krankheit ermöglichen, unter denen aber heute schon einige wenige um die Anerkennung als Universalmittel streiten.

Für die Anwendung der Sulfonamide in der Kinderheilkunde verdient hervorgehoben zu werden, daß diese Substanzen im allgemeinen von Kindern gut vertragen werden. Sie werden trotz ihrer geringen Wasserlöslichkeit rasch resorbiert, lassen sich kurze Zeit im Blut nachweisen und werden dann in bestimmten Gewebssystemen, so namentlich im reticuloendothelialen System, wo sie mit den pathogenen Keimen in enge Berührung und wohl zur Hauptwirkung gelangen, gespeichert, um dann zu neun Zehnteln und mehr im Harn wieder ausgeschieden zu werden.

Für das Verständnis ihrer Wirkung ist es noch wichtig, zu wissen, daß die Sulfonamide neben dem Blut auch in recht beträchtlicher Konzentration in den Liquor cerebrospinalis, in Speichel, Pankreassaft, Galle, Tränenflüssigkeit, Brustmilch, Schweiß und Exsudate und Transsudate übergehen. Sicher erfährt ein Teil des aufgenommenen Sulfonamids Umsetzungen im Körper, so z. B. eine Acetylierung in der Leber, wobei noch umstritten ist, ob die Bildung eines bestimmten Umwandlungsproduktes, wie manche Autoren annehmen, stets erfolgt und ob die Wirkung an das Auftreten dieses obligaten Produktes geknüpft ist oder nicht. Nach allem, was über das Schicksal der Sulfonamide im Körper bekanntgeworden ist, muß man annehmen, daß eine bestimmte minimale Konzentration im Blut und den Gewebssäften ebenso Voraussetzung für die Wirkung ist, wie ein funktionsbereites reticuloendotheliales wie blutbildendes System. Beweis hierfür sind die „Versager“ bei desolaten Fällen.

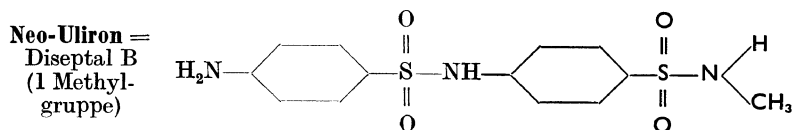
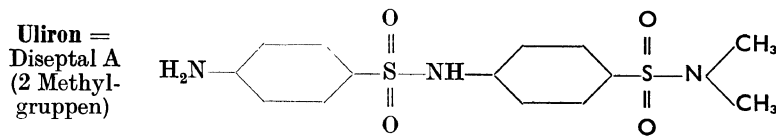
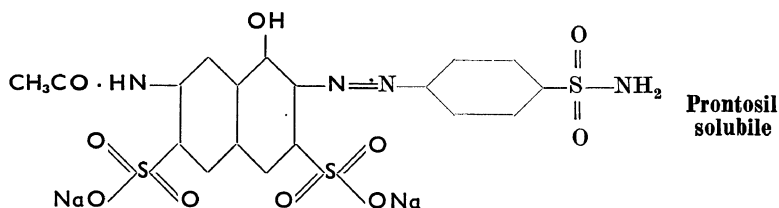
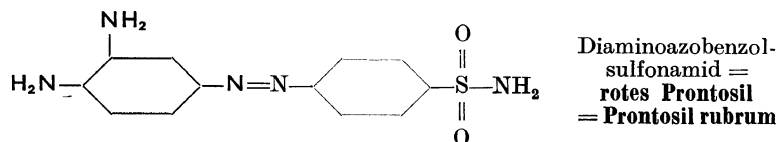
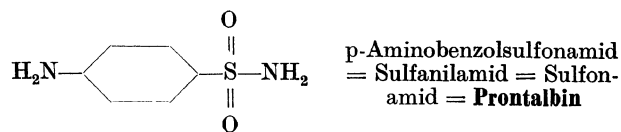
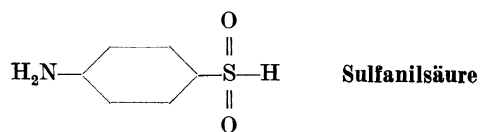
Die Sulfonamide treten mit verschiedenen Gewebssystemen und keinesfalls nur mit den pathogenen Keimen allein in Reaktion, worauf ihre therapeutischen Wirkungen, aber naturgemäß auch ihre „toxischen Nebenwirkungen“ beruhen.

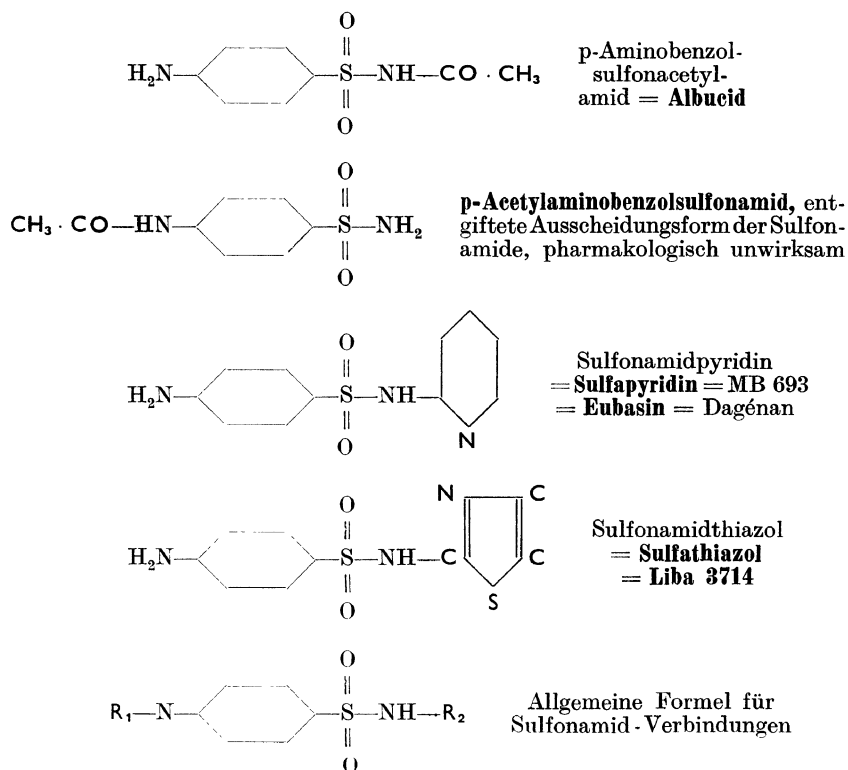
Im Blut kommt es zur Bildung von Methämoglobin in geringerem oder höherem Grade, die mit feineren Methoden, gelegentlich aber auch am Auftreten einer leichten Cyanose des Kindes erkannt werden kann. Bei Einhaltung der therapeutischen Dosen ist der Vorgang, weil er reversibel und rasch vorübergehend ist, als harmlos anzusehen. Bedenklicher ist dagegen, bei hohen Dosen der Abbau des Blutfarbstoffes zu Sulfhämoglobin, richtiger zu Verdohämochromogen und das Auftreten von Porphyrin im Harn. Bedrohlich ist weiter eine beträchtliche Leukopenie, insbesondere eine Granulocytopenie. In der Tat wurden bei der anfangs häufiger vorkommenden Überdosierung solche Zeichen einer Knochenmarksschädigung, selbst tödliche Agranulocytosen und hämolytische Anämien beobachtet. Die schon früh auffallenden toxischen „Nebenwirkungen“ am Nervensystem äußern sich als Neuritis und Polyneuritis, unter Umständen mit schlaffen Lähmungen. An meiner Klinik konnten wir schon zweimal solche neuritischen Störungen bei Kindern beobachten (KRUYK). Vielleicht kommt es hier, ähnlich wie bei der Pellagra, zu einer Anhäufung von toxischen Stoffwechselprodukten (Brenztraubensäure?) infolge einer Inaktivierung der Carboxylase. Dafür spräche die Tatsache, daß Leberextrakte, die Vitamin B₁ und u. a. Nicotinsäureamid enthalten, derartige toxische Nervenlähmungen zu heilen vermögen (K. MULLI und LAVES). Auch Hämaturie soll nach längerem Gebrauch von Sulfonamiden

als Zeichen einer Nierenschädigung vorkommen. Vielfach wurden Hauterscheinungen, und zwar flüchtige Exantheme und Dermatitis beobachtet, für die vielleicht eine Sensibilisierung durch Porphyrin, eine Vitamininaktivierung oder eine toxische Capillarschädigung verantwortlich zu machen ist. Die häufigste, aber zugleich harmloseste unerwünschte Nebenwirkung besteht in Appetitlosigkeit und Erbrechen, Erscheinungen, die beim kranken Kind natürlich außerordentlich unerwünscht sind. Sie treten übrigens auch bei parenteraler Zufuhr der Sulfonamide auf, was dafür spricht, daß sie auf einer Ausscheidung der Substanzen in den Magendarmkanal beruhen. Glücklicherweise ist es möglich, durch sorgfältige Dosierung und geschickte Verteilung der Tageseinzeldosen und Darreichung die ernstesten Gefährdungen weitgehend, die unangenehmen Nebenerscheinungen mit einigermaßen befriedigendem Erfolg zu vermeiden. Für das Kindesalter wünschenswert wären Präparate mit noch geringerer Brechwirkung.

Was die *Chemie* der heute auch schon in der Kinderpraxis verwandten Sulfonamide angeht, so möchte ich mich hier auf eine kurze Übersicht der chemischen Formeln der wichtigsten Sulfonamide beschränken, zumal der Zusammenhang zwischen der chemotherapeutischen Wirkung und der

Übersicht über die bekanntesten Sulfonamid-Verbindungen.





molekularen Struktur noch keineswegs widerspruchlos geklärt werden konnte und immer noch neue und noch mehr versprechende Derivate sich zur Zeit in klinischer Prüfung befinden. Eine ausgezeichnete Darstellung der Pharmakologie der heute üblichen Sulfonamidpräparate mit einem umfangreichen Schriftenverzeichnis findet der Leser in dem in der Berliner Medizinischen Gesellschaft im Januar 1940 erstatteten Referat von WOLFGANG HEUBNER¹.

Übersicht, Formeln.

Prontosil.

Das **Prontosil** ist die erste Substanz der Sulfonamidgruppe, mit der DOMAGK 1932 bei der experimentellen Streptokokkeninfektion Heilungen erzielen konnte. In klinischen Versuchen wurden die Ergebnisse des Tier-experiments bestätigt und dabei festgestellt, daß alle durch Streptokokkeninfektion hervorgerufenen Erkrankungen, namentlich auch septische Zustände, günstig beeinflußt, gehemmt oder geheilt werden können. Das Prontosil erwies sich auch wirksam bei Pyurie, Cystitis und Pyelitis, die durch *Bacterium coli* oder Mischinfektionen verursacht sind. Nur in einzelnen Fällen konnte auch bei Pneumonie und Meningitis, bei Staphylokokkenkrankungen und Gonorrhöe damit ein Erfolg erzielt werden.

In der Kinderheilkunde stellen das *Erysipel*, die *Pyurie*, die *Streptokokkenangina*, die *Sepsis*, *Otitis media* und das durch Streptokokken verursachte Pleuraempyem das Hauptanwendungsgebiet für das Prontosil dar; ein Versuch damit ist empfehlenswert bei Infektarthritis, bei Furunkulose, Lymph- und Hidroadenitis, schließlich auch bei Ohrfurunkeln und bei Osteomyelitis. In der Erwachsenenmedizin findet es außerdem heute

¹ HEUBNER, W.: Klin. Wschr. 1940 I.

Anwendung bei Lymphogranuloma inguinale, Puerperalsepsis, Sepsis post abortum und zur Prophylaxe bei Geburten und sämtlichen durch Infektionen komplizierten Operationen. Auch bei BANGScher Krankheit und HODGKINSchem Lymphogranulom sind Heilungen Erwachsener mitgeteilt.

Das früher so gefürchtete Erysipel des Säuglings klingt meist am zweiten oder dritten Tag nach oraler Zufuhr von Prontosil ab. Die Prontosilmedikation soll dann zur Verhütung von Rezidiven noch 3—4 Tage, refracta dosi, fortgesetzt werden. Die notwendigen Prontosilgaben sind gering. Zur Beschleunigung der Resorption gibt man Säuglingen und Kleinkindern einige Tropfen verdünnter Salzsäure (auf 1 Tablette etwa 6 Tropfen Acid. hydrochl. dilut. oder verabreicht das Mittel in der wohl-schmeckenden Milchsäure- oder Citronensäure-Vollmilch. Das Prontosil rubrum, dem eine besonders große Hautaffinität zugeschrieben wird, ist zu bevorzugen (SCHREUS, GMELIN, PÜSCHEL, JUNCK, MEYER ZUR HÖRSTE, MARAUN, HUBER, UNSHELM).

Die Pyurie der Säuglinge und Kleinkinder wird ebenfalls meist rasch zwischen 5—8—14 Tagen geheilt. Es sind dazu manchmal etwas höhere Dosen erforderlich, die gelegentlich zu Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfall und zu Hautexanthenen führen. Diese Erscheinungen werden durchweg als harmlos beschrieben; sie schwinden sofort nach Absetzen des Prontosils (TEMMING, PERNICE, MARAUN, KLEIN, HUBER, UNSHELM).

Bei septischen Zuständen sind neben der oralen Eingabe zugleich rectale oder intramuskuläre Verabfolgungen verhältnismäßig hoher Gaben von Prontosil solubile nötig (DOMAGK, ROBINSON).

Die prophylaktische Prontosilbehandlung scharlachkranker Kinder zur Verhütung von Scharlachkomplikationen (PFAFFENBICHLER) hat sich nicht eingeführt (FANCONI, KLEINSCHMIDT). Unwirksam ist das Prontosil bei der Endocarditis lenta und dem spezifischen Gelenkrheumatismus.

Im allgemeinen kommt es beim Prontosil, wie übrigens bei allen Sulfonamidpräparaten sehr darauf an, frühzeitig und von vornherein mit nicht zu knappen Dosen zu behandeln, die dann nach erreichtem Umschwung zur Besserung rasch verkleinert werden können. Eine energische und länger dauernde Sulfonamidbehandlung erfordert Blutbildkontrolle und Einschaltung von Behandlungspausen. Intravenöse und namentlich intralumbale Injektionen sind bei Kindern dringend zu widerraten.

Das **Uliron** bzw. **Neo-Uliron** beeinflusst im Tierversuch nicht nur, wie das Prontosil, Streptokokkeninfektionen, sondern zeigt eine elektive Wirkung auf Staphylokokken-, Gonokokken-, Pneumokokken- und Meningokokkeninfektionen und beeinflusst in gewissem Grade auch einige Anaerobier-Infektionen günstig.

Uliron.

Die klinischen Erfahrungen stempelten das Uliron zu einem brauchbaren Mittel zur Behandlung von *Staphylokokken-Prozessen*, wie Gesichts- und Nackenfurunkel, Schweißdrüsen-, Tonsillenabscessen, Phlegmonen und namentlich auch der Osteomyelitis. Für den Kinderarzt wichtig ist die Beobachtung, daß eine beginnende Osteomyelitis oft noch durch rechtzeitige ausreichende Behandlung gehemmt und lokalisiert werden kann (MITCHELL, KIHNER und NEHRKORN). Natürlich darf bei diesen Behandlungsversuchen der chirurgische Eingriff nicht versäumt werden. Auch manche, auf Prontosil nicht ansprechende, mit Staphylokokken

mischinfizierte Cystopyelitisfälle können oral mit Uliron, wie wir uns überzeugten, erfolgreich behandelt werden. Die Meningokokken-Meningitis wird namentlich durch das in hoher Konzentration in den Liquor cerebrospinalis übertretende Neo-Uliron offenbar ebenfalls gut beeinflußt (GEHRT, JANUSCHEK und DOPPEL, MEYER, OETKEN). Auch Kinder-Pneumonien wurden von BEUMER erfolgreich mit Uliron behandelt.

Das Hauptanwendungsgebiet der Ulirone ist indessen die Gonorrhöe. Es gelingt, eine frische Gonorrhöe des Mannes und der Frau durch perorale Behandlungsstöße von Uliron bzw. Neo-Uliron in etwa 80—85% der Fälle endgültig auszuheilen (PFISTER). Leider sind die Erfolge bei der den Kinderarzt beschäftigenden Vulvovaginitis infantum nicht annähernd so günstig. Zur Zeit wird eine kombinierte Behandlung mit Follikelhormonpräparaten und Neo-Uliron empfohlen (WOLFRAM). Bei der Ophthalmoblenorrhöe der Neugeborenen dagegen wird die übliche Spülbehandlung gut unterstützt durch Ulironstöße und lokale Ulironsalbenbehandlung (SLOBOZIANU, KATTIOFFSKY).

Als *Nebenerscheinungen* sind neben den oben allgemein allen Sulfonamidpräparaten eigenen toxischen Erscheinungen auch Fieber und Ikterus und namentlich Neuritiden beschrieben worden (HAUCK, DELBEK, LÖHE), die zur allergrößten Vorsicht bei der Anwendung gerade im Kindesalter mahnen.

Die Ulironpräparate müssen stets in Form der Behandlungsstöße von etwa 3 Tagen und nachfolgender 5tägiger Pause verabreicht werden. Zu einer vorbeugenden Anwendung ist Uliron nicht geeignet.

Albucid.

Das **Albucid** ist ein von DORN und DIEDRICH in Anlehnung an die zur Entgiftung der Sulfonamide im intermediären Stoffwechsel, wohl in der Leber, vor sich gehenden Acetylierungsprozesses entwickeltes p-Aminobenzolsulfonacetylamid, bei dem die Acetylierung an der Sulfamingruppe vorgenommen ist. Es ist ein leicht lösliches, gut resorbierbares und gut verträgliches Sulfonamidpräparat, das in hoher Konzentration ins Blut und die Gewebssäfte (Liquor cerebrospinalis) übertritt und zum größten Teil unverändert durch die intakte Niere ausgeschieden wird. Es hat sich als ausgezeichnetes Anti-Gonorrhöicum bewährt. VONKENNEL und KORTH haben damit in 90% der Fälle Gonokokkenfreiheit erzielt.

Leider ist auch mit diesem Sulfonamidpräparat die Vulvovaginitis gonorrhöica infantum nicht mit einem annähernd so guten Erfolg, wie die Erwachsenengonorrhöe zu beeinflussen. Immerhin konnte NAGEL ebenfalls mit der mit Follikelhormon kombinierten Albucidmedikation die Behandlungszeit des kindlichen Trippers auf rund 7 Wochen verkürzen.

Bedeutend besser sind die Behandlungserfolge kindlicher Pyurie (REINDEL, OPITZ, SCHLÖSSER). Übereinstimmend heben alle Kinderärzte die gute Verträglichkeit auch von hohen Albuciddosen hervor. Pyodermien sollen günstig zu beeinflussen sein (SCHARMANN), während bei Scharlach kein Erfolg zu verzeichnen war (OPITZ). Gute Heilerfolge sind auch bei Meningokokken-Meningitis im Kindesalter beschrieben worden (FRÖHLICH, GIETZ, OPITZ, KIRCHNER), jedoch reichen die Erfolge nicht an die heran, die mit den Sulfapyridinen erzielt wurden. Auch das Albucid wird zweckmäßigerweise in Behandlungsstößen verabfolgt. Das Mittel wird auch von Kindern intramuskulär und intravenös vertragen.

Das **Sulfapyridin**, zuerst unter dem Namen Eubasinum in Deutschland und Dagénan im Ausland im Handel, besitzt nicht nur, wie die schon beschriebenen Sulfonamidderivate eine ausgesprochene Wirkung auf Streptokokken, Gonokokken und Meningokokken, sondern es beeinflusst auch Pneumokokken der verschiedenen Typenart. Seine allgemeine akute Giftigkeit ist auf gleiche Molzahl fast 3mal geringer als die des Sulfonamids (WIEN). Trotzdem sind gerade auch im Kindesalter da, wo hohe Dosen erforderlich sind, dieselben eingangs beschriebenen Nebenwirkungen, von denen Anämie, Agranulocytose und die Neuritis die gefährlichsten sind, zu gewärtigen. Sulfapyridin ist heute zu einem der wichtigsten Mittel bei Lobär- und Bronchopneumonie und bei Pneumokokken- und Meningokokken-Meningitis geworden und wird auch bei der gonorrhöischen Ophthalmoblenorrhöe und der Vulvovaginitis infantum am meisten angewandt.

Schon frühzeitig nach Einführung des Sulfapyridins wurden von Kinderärzten gute Erfolge bei der Bronchopneumonie mit diesem Mittel mitgeteilt. Wenige Stunden nach seiner Verabfolgung sinkt das Fieber, das Allgemeinbefinden bessert sich und die Lungeninfiltrationen lösen sich auf, wie im Röntgenbild zu verfolgen ist. Nach 3—4 Tagen ist das Kind nicht nur entfiebert und beschwerdefrei, sondern seine Pneumonie ist in den meisten Fällen in Heilung übergegangen. In einer großen Serie von Erwachsenenpneumonien von EVANS und GAISFORD betrug die Mortalität der gleichzeitig ohne Sulfapyridin behandelten Fälle 28%, der mit dem Mittel behandelten Fälle 8%. Ähnliche, noch viel günstigere Beobachtungen liegen von den Kinderärzten vor (STENGER, BEUMER, GNOSSPELIUS, SCHWARZER). FANCONI berichtet Heilungen von Bronchopneumonien selbst bei Kindern, die moribund eingeliefert worden waren. Am eindruckvollsten sind die beschriebenen ausgezeichneten Erfolge mit Sulfapyridin bei der Meningokokken-Meningitis. FANCONI konnte von 42 Fällen 39, GOETERS von 23 Fällen 21 heilen. Ebenfalls günstige Ergebnisse wurden von BEUMER, HÜTTENHAIN, JÄCKLI, SACKER, SOMER, STENGER, TÜRK u. a. mitgeteilt. Übereinstimmend fordern alle Autoren im Beginn der Behandlung hohe Dosen, die dann abgebaut und nach wenigen Tagen ausgesetzt werden.

Bei Sepsis ist ein Versuch mit Sulfapyridin nach unseren eigenen Erfahrungen durchaus empfehlenswert (BECKER).

Von toxischen Nebenerscheinungen wurden bisher 2 Fälle von Neuritis (KRUYK) und 4 Fälle hämorrhagischer Nephritis (MARSHALL, FANCONI) und in einem hohen Prozentsatz der Fälle Erbrechen, seltener Cyanose bei Kindern beschrieben. Die intramuskuläre Injektion des Mittels hatte vereinzelt Nekrosen zur Folge; eine intralumbale Injektion ist dringend zu widerraten.

Die Bekämpfung der Scharlachkomplikationen mit Sulfapyridin erscheint wenig aussichtsvoll (FANCONI, KLEINSCHMIDT). Kein Erfolg ist zu erwarten bei abszedierender Bronchopneumonie (HÜTTENHAIN), bei Influenza-Meningitis und bei Influenzapneumonien (DUKEN).

In neuester Zeit wird unter dem Namen Ciba 3714 ein p-Amino-Benzol-sulfamido-Thiazol in den Handel gebracht, das sich durch das Fehlen von Magendarmstörungen besonders auszeichnen soll. Es wurde auch bei Kindern verwandt, namentlich bei Meningokokken-Meningitis mit einem ebenso guten Erfolg wie das Sulfapyridin (O. GSELL). Das seit dem Sommer 1941 in Deutschland eingeführte Präparat ist das *Eleudron* „Bayer“. Es hat sich vornehmlich als Antigonorrhöicum bewährt.

Literatur.

- BECKER, RUTH: Kinderärztl. Prax. **1941** (im Erscheinen). -- BEUMER: (a) Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 26. (b) Z. ärztl. Fortbildg **1939**, Nr 21.
- DELBEK: Dermat. Z. **76**, 86 (1937). -- DOHRN u. DIEDRICH: Münch. med. Wschr. **1938 II**, 2017. -- DOMAGK, G.: (a) Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 250. (b) Med. Klin. **1935 I**, 705. (c) Klin. Wschr. **1936 II**, 1585. -- DUKEN: Ref. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Wien 1940.
- EVANS and GAISFORD: Lancet **1938 II**, 14.
- FANCONI: Ref. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Wien, Sept. 1940. -- FRÖHLICH: Münch. med. Wschr. **1939 II**, 1555.
- GEHRT: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**. -- GIETZ: Med. Welt **1940 I**, 627. -- GMELIN: Münch. med. Wschr. **1935 I**, 221. -- GNOSSPELIUS: Kinderärztl. Prax. **1939**, Nr. 9. -- GOETERS: Ref. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Wien, Sept. 1940. -- GSELL, O.: Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 342f.
- HAUCK: In ARZT-ZIELER: Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 5. -- HEUBNER, WOLFGANG: Klin. Wschr. **1940 I**, 265/269 u. 289/293. -- HUBER: (a) Kinderärztl. Prax. **1**, 5 (1937). (b) Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1259. -- HÜTTENHAIN: Med. Klin. **1939 II**, 1634.
- JÄCKLI: Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 280. -- JANUSCHEK u. DOPPEL: Dtsch. med. Wschr. **1938 II**. -- JUNCK: Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 794.
- KATTIOFSKY: Klin. Mbl. Augenheilk. **103** (1939). -- KIHNER u. NEHRKORN: Münch. med. Wschr. **1937 II**, 2021. -- KIRCHNER: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 681. -- KLEIN: Med. Klin. **1936 II**, 940. -- KLEINSCHMIDT: Ref. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Wien, Sept. 1940. -- KRUYK: Kinderärztl. Prax. **9**, 288 (1940).
- LÖHE: Klin. Wschr. **1940 I**, 191.
- MARAUN: Kinderärztl. Prax. **10**, 445 (1936). -- MEYER: Dtsch. med. Wschr. **1939 II**, 1048. -- MEYER ZUR HÖRSTE: Klin. Wschr. **1936 II**, 1602. -- MITCHELL: Brit. med. J. **1938**, 1200. -- MULLI, s. LAVES: Klin. Wschr. **1940 II**, 791.
- NAGELL: Arch. Kinderheilk. **118**, 133 (1939).
- OETKEN: Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1683. -- OPITZ: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 205.
- PERNICE: Kinderärztl. Prax. **7**, 304 (1936). -- PFISTER: Zbl. Gynäk. **12**, 654 (1939). -- PÜSCHEL: Fortschr. Ther. **2**, 96 (1935).
- REINDEL: Münch. med. Wschr. **1939 II**, 1115. -- ROBINSON: Lancet **1937 II**. SAEKER: Klin. Wschr. **1939**, 1141, 1183. -- SCHARMANN: Med. Klin. **1940 I**, 395. -- SCHLÖSSER: Ther. Gegenw. **4**, 187 (1939). -- SCHRENS: Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 255. -- SCHRENS u. GAHLEN: Klin. Wschr. **1940 II**. -- SCHWARZER: Ref. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Wien 1940. -- SLOBOZIANU: Dermat. Wschr. **1938 II**. -- SOMER: Lancet **1929 I**, 921. -- STENGER: Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 973.
- TEMMING: Kinderärztl. Prax. **9**, 400 (1935). -- TÜRK: Med. Klin. **1940 I**, 774. UNSHELM: (a) Med. Welt **1937 I**, 660. (b) Arch. Kinderheilk. **110**, 76 (1937). VONKENNEL u. KORTH: Münch. med. Wschr. **1938 II**, 2018.
- WIEN: Quart. J. Pharmacy **11**, 217 (1938) (s. HEUBNER). -- WOLFRAM: (a) Med. Klin. **1939 I**, 529. (b) Wien. med. Wschr. **1939 I**, 248.

Hormone.

Von den im Organismus selbst erzeugten trophisch und dynamisch wirksamen Katalysatoren, den Hormonen, konnten im Laufe der letzten Jahre eine Reihe näher aufgeklärt und zum Teil synthetisch hergestellt werden.

Vom Schilddrüsenhormon kennen wir heute zwei Substanzen, das von KENDALL (1919) entdeckte und synthetisch herstellbare **Thyroxin** und seine nur schwach wirksame Vorstufe, das von HARRINGTON und RANDALL (1929) aufgeklärte Dijodtyrosin.

Die Angriffspunkte des Schilddrüsenhormons liegen, wie wir heute wissen, sowohl in der Peripherie, unmittelbar an den Gewebszellen, als

auch im Zentralnervensystem, wahrscheinlich im Zwischenhirn (v. ISSEKUTZ, GLAUBACH und PICK). Die bekannte Steigerung des Gesamtstoffwechsels beruht nicht nur auf einer erhöhten Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung, sondern auch auf Eiweißerstörung, Fettschwund und vermehrter Salzwasserausscheidung. Das Schilddrüsenhormon wird heute nicht nur als spezifisches Substitutionsmittel bei Myxödem und Kretinismus und als Entfettungsmittel verwandt, sondern auch als Diureticum und bei verschiedenen Stoffwechselkrankheiten. Von synthetischen Jodeiweißverbindungen mit thyroxinähnlichen Wirkungen sind die Dinitrosubstanzen (Dinitrophenol und seine Verwandten) zu nennen, die starke und gefährliche Stoffwechselgifte sind und im Kindesalter keine Anwendung finden sollten.

Begründet ist die Schilddrüsenhormontherapie eigentlich nur beim Myxödem, dem Kretinismus, bei der frühkindlichen parenchymatösen Struma, bei thyrogener Wachstumsstörung, thyrogener Fettsucht und als Diureticum in besonderen Fällen. Kritiklose Anwendung hat zu bedenklichen Schwächezuständen, zu Kollaps und Todesfällen geführt. Nur beim Myxödem sind hohe Dosen nicht nur zulässig, sondern notwendig.

Das synthetische *Thyroxin* besitzt in der Praxis vor den Schilddrüsenpulverpräparaten keine Vorzüge. Das *Thyreoidinum siccatum Merck* besteht aus Schweineschilddrüsen, das *Degrasin* aus Hammelschilddrüsen, beide werden von Kindern gut vertragen. Biologisch eingestellte Präparate sind *Elityran* und *Thyreoid-Dispert* u. v. a.

Schilddrüsenpräparate.

Aus den *Nebenschilddrüsen* konnte bekanntlich von COLLIP durch Extraktion mit Salzsäure das von ihm genannte Parathormon (1925) als spezifischer Wirkstoff gewonnen werden, der alle nach Ausfall der Nebenschilddrüsen auftretenden tetanischen Erscheinungen, namentlich die Hypocalcämie beseitigt (SCHULTEN, ELMER und SCHEPS). An Stelle des COLLIP-Extraktes hat sich bei allen Zuständen von Nebenschilddrüseninsuffizienz oder Ausfall das *Dihydrotachysterin*, ein Bestrahlungsprodukt des Ergosterins, das *A.T. 10* genannt wird, aufs beste bewährt (HOLTZ, WINTERSTEIN, SNAPPER, EKBLUM, HOESCH, MACBRYDE). Das *A.T. 10* ist bei der Kindertetanie, die auf dem Boden der Rachitis entsteht, nicht angezeigt, da es antirachitisch unwirksam ist. Bei jeder *A.T. 10*-Behandlung sind zur Vermeidung von Überdosierungen des Mittels Blutkalkkontrollen erforderlich.

Nebenschilddrüsenpräparate.

Von den Hormonen der *Nebennieren* werden neuerdings nicht nur das Nebennierenmark-Hormon *Adrenalin*, ebenso wie eine Reihe von ihm nahestehenden sympathikomimetischen Mitteln, z. B. *Ephetonin*, *Sympatol* u. a. (s. S. 10) in der Kinderheilkunde angewandt, sondern auch *Nebennierenrindenextrakte*.

Nebennierenpräparate.

Adrenalinfreie Rindenextrakte beseitigen nicht nur Ausfallserscheinungen bei epinephrektomierten Tieren, sondern erweisen sich auch beim Morbus Addisonii als wirksam (HARTMANN, ROWNTREE, GREENE, SWINGLE und PFIFFNER). Der Interrenin, später *Cortin* genannte Extrakt, besitzt Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel und den Natriumgehalt des Blutes. Im Tierexperiment wirken diese Extrakte ähnlich wie Rindentumoren beim Menschen, je nach Geschlecht bei jungen weiblichen Tieren maskulinisierend, bei jungen männlichen Tieren feminisierend (HOHNES, GOLDZIEHER). Von besonderer Bedeutung ist für den Kinderarzt einmal

die Feststellung, daß damit behandelte Tiere eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Infekten zeigen und dann der Nachweis eines hohen Gehaltes von Ascorbinsäure oder C-Vitamin durch v. SZENT-GYÖRGY. Man nimmt an, daß der hohe Ascorbinsäuregehalt der Nebennierenrinde die Infekteresistenz erhöht. Der Nebennierenrindenextrakt wirkt als vollständiges Substitutionsmittel bei der Nebenniereninsuffizienz (Morb. Addisonii) unter gleichzeitig verabfolgten reichlichen Kochsalzgaben.

Von Präparaten sind im Handel *Cortin*, *Cortidyn*, *Pancortex* und *Cortenyl*.

Insulin.

Das **Insulin**, das Inkret der LANGERHANSschen Inseln der Bauchspeicheldrüse, konnte zwar in krystallinischem Zustand (ABEL) gewonnen werden, sein wirksamer Bestandteil ist aber immer noch unbekannt. Da das reine Insulin rasch resorbiert wird und seine blutzuckersenkende und zuckerfixierende Wirkung im Stoffwechsel rasch verpufft, hat man Verbindungen mit Protamin (HAGEDORN) oder mit Zinksalzen hergestellt, die als sog. Depotinsuline es ermöglichen sollen, mit weniger Injektionen auszukommen. Beim kindlichen Diabetiker haben diese Depotinsuline bisher noch nicht recht befriedigt, da ihre Wirkung noch zu ungleichmäßig ist. Für die Diabetestheorie haben Untersuchungen der Amerikaner SOSKINS, MIRSKY und Mitarbeiter Bedeutung erlangt, in denen gezeigt wird, daß nach Ausschaltung von Bauchspeicheldrüse und Hypophyse der Blutzuckergehalt des Blutes von der Leber selbständig geregelt wird. Damit gewinnt die Lehre, daß der Diabetes eine Störung des inkretorischen Gleichgewichts zwischen Hypophyse, Nebenniere und Bauchspeicheldrüse sei, eine neue Stütze.

In der Kinderheilkunde wird das Insulin neuerdings nicht nur bei Diabetikern, sondern auch bei Säuglingsdystrophien (Paedatrophie) in Analogie zu den Insulinmastkuren beim Erwachsenen, zur Beseitigung des Unterernährungszustandes, verwandt.

Synthalin.

Von anderen antidiabetischen Mitteln hat sich das Guanidinderivat **Synthalin**, namentlich das Methylenguanid, das unter dem Namen Synthalin B im Handel ist, bei Kindern nicht bewährt. Es fehlt ihm die wichtige zuckerfixierende Eigenschaft. Das gleiche gilt von einem anderen Guanidinderivat, dem *Anticomane*. Die inzwischen bekannt gewordenen *Glucokinine* vieler Pflanzen stehen zwar dem Insulin nahe, sind aber praktisch noch nicht verwendbar, weil sie viel zu schwach und zu unsicher wirksam sind. In der Volksmedizin stehen die Heidelbeere (*Vaccinium Myrtillus*) und die Bohnenhülsen (von *Phaseolus vulgaris*) als Antidiabetica in Ansehen, für deren Glucokininegehalt dasselbe gilt.

Hypophysenpräparate.

Aus der *Hypophyse* besitzen wir heute eine Reihe von wirksamen Extraktivstoffen, von denen einige auch in der Kinderheilkunde praktisch angewandt werden.

Aus dem Vorderlappen stammen das Wachstumshormon von EVANS, zwei gonadotrope Hormone, ein thyreotropes Hormon und das auf die Milchdrüse einwirkende Prolaktin. Andere hormonartige Wirkstoffe des Vorderlappens sind umstritten. Aus dem Hinterlappen sind zwei Hormone bekannt, das eine wirkt anregend auf die Darmperistaltik und durch Verengerung der kleinen Arterien blutdrucksteigernd, das andere fördert die Uteruskontraktion.

Vorderlappenextrakte werden in der Kinderheilkunde bei Zwergwuchs, bei der SIMMONDSSchen Krankheit, verschiedenen Zuständen von Infan-

tilismus, namentlich bei Kryptorchismus und hypophysärer Fettsucht empfohlen. Da die Gewinnung des Wachstumshormons noch nicht in Handelsform möglich war, werden Extrakte des gesamten Vorderlappens zu den genannten therapeutischen Zwecken verwandt, z. B. *Praephyson* und *Preloban*. *Prolan* ist ein aus dem Schwangerenharn hergestelltes Hormonpräparat, das in der Frauenheilkunde Anwendung findet. Sie werden gewöhnlich nach Ratteneinheiten ausgewertet.

Die Hinterlappenextrakte werden in der Hauptsache in der Geburtshilfe bei Wehenschwäche angewandt. In der Kinderpraxis dienen sie als peripher angreifende Kreislaufmittel bei Vasomotorenkollaps, können zur Unterstützung der Adrenalinwirkung bei Bronchialasthma herangezogen werden und sind die einzigen symptomatisch wirkenden Mittel bei Diabetes insipidus. Die im Handel befindlichen Präparate werden nach einem internationalen Standard-Drüsenpulver ausgewertet. *Hypophysin*, *Pituitrin*, *Pituglandol*, *Pituigan*, *Hypophen* und *Physormon* enthalten beide Hinterlappenhormone. *Tonephin* und *Pitressin* enthalten vornehmlich den die Peristaltik des Darmes steigernden und antidiuretisch wirksamen Extraktanteil, während *Oxytocin*, *Pitocin* und *Orasthin* fast nur uteruswirksam sind und als Wehenmittel dienen.

Das **Prolaktin**, das von RIDDLE (1932) als Laktationshormon aus dem Hypophysenvorderlappen gewonnen wurde, ließ sich auch in unreifen Placenten, in der Milch, im Serum und Harn von Wöchnerinnen und Schwangeren nachweisen (EHRHARDT, PREISSECKER, TESSAURO u. a.). Es hat vorläufig noch mehr theoretische als praktische Bedeutung. Fest steht, daß die Hypophyse für das Ingangkommen und die Unterhaltung der Milchsekretion unentbehrlich ist. Zur Zeit besteht über den Laktationsvorgang etwa folgende Vorstellung: In der Schwangerschaft wird die Brustdrüse durch die zuerst vom Ovarium, dann von der Placenta ausgesandten Hormone, namentlich das Follikel- und Corpus luteum-Hormon zum Wachstum angeregt. Die eigentliche Sekretion wird dann durch das aus dem Hypophysenvorderlappen stammende Prolaktin ausgelöst. Solange die Placentahormone noch überwiegen, kommt das Prolactin nicht zur Wirkung; das ist erst der Fall, wenn mit Ausstoßung der Placenta die Überschwemmung des mütterlichen Organismus mit den Placentahormonen aufhört. Eine Hormonbehandlung der Hypogalaktie kann nach dem Vorausgeschickten nur da Erfolg haben, wo das Drüsengewebe während der Schwangerschaft sekretionsreif aufgebaut wurde, aber die Auslösung der Sekretion durch vermutlich zu kleine körpereigene Prolaktinmengen nicht oder doch nur ungenügend erfolgt. Von der Firma Promonta-Hamburg steht bisher ein Versuchspräparat zur Verfügung, das nach Angaben amerikanischer Autoren an der Kropfdrüse der Taube ausgewertet wird (PREISSECKER). Von der Firma Boehringer-Mann erhältlich ist das Laktationshormon als sog. *Suppletansalbe*. Beide Präparate stehen noch im Prüfungsstadium (EHRHARDT, SCHOLL, JOHANNESSEN).

Prolaktin.

Das **Testikelhormon** ist, wie sämtliche bekannten Geschlechtshormone, ein Sterinkörper. Das *Androsteron* wurde von BUTENANDT (1931), das etwa 6mal wirksamere *Testosteron* von LAQUER (1935) gewonnen und synthetisch dargestellt. Ähnliche Präparate sind *Erugon*, *Hombreol*, *Testoviron* und *Progesteron*. Alle diese Substanzen werden auf ihre spezifische Wirksamkeit im sog. Hahnenkammtest geprüft. Dieser besteht darin,

Hodenhormonpräparate.

daß ein wirksames Testikelhormon, bei jungen kastrierten Hähnen eingespritzt, das Wachstum des Kammes etwa entsprechend seinem Hormongehalt befördert. In der Kinderheilkunde haben die Testikelhormone bisher noch wenig praktische Bedeutung erlangt.

Ovarialhormon-
präparate.

Von den *Ovarialhormonen* besitzen wir zunächst das Follikelhormon, auch *Follikulin* oder *Östron* genannt, das als Antagonist des Testikelhormons gelten kann und für die Ausprägung der weiblichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich ist. Es wurde von BUTENANDT (1929) kristallinisch dargestellt. Es bewirkt bei der geschlechtsreifen Frau den Aufbau der Uterusschleimhaut der sog. Proliferationsphase. Es wird im ALLEN-DOISY-Test am Oestrus kastrierter Mäuse ausgewertet. Die wichtigsten Präparate sind das *Follikulin-Menformon*, das *Perlatan*, das *Progynon*, *Uden* und das am stärksten wirksame Oestradiolbenzoat oder *Progynon oleosum*.

Corpus luteum-
Präparate.

Das nach Bersten des Follikels im Corpus luteum entstehende Corpus luteum-Hormon, *Progestin* oder *Lutin* genannt, bewirkt Proliferation der Uterusschleimhaut für die Einnistung des befruchteten Eies, verhindert Eireifung und neue Brunst und gewährleistet so den Schwangerschaftsfortgang (Literaturübersicht bei STEINBACH).

In der Kinderheilkunde hat lediglich das Follikulin eine gewisse Bedeutung erlangt, und zwar zunächst bei Infantilismus und Hypofunktionszuständen der beginnenden Reifezeit. Bei Vulvovaginitis gonorrhoeica infantum kann man durch das Follikulin eine vorübergehende „Reifung“ der Vaginalschleimhaut erzeugen, die zur Vertreibung der Gonokokken, namentlich in Verbindung mit Sulfonamiden (s. diese, S. 13) wertvoll ist. Schließlich haben synthetische Stilbenkörper, so z. B. das Dioxyäthylstilben oder *Oestromon* Merck und *Cyren* „Bayer“ bei Akne vulgaris und, was für den Kinderarzt wissenswert ist, bei Brustwarzenrhagaden der stillenden Mutter in Salbenform sich bewährt (KÜHNAU).

Leber- und Ventrikelpräparate.

Seit der Entdeckung von MINOT und MURPHY (1926), daß sich bei der perniziösen Anämie Organpräparate aus Leber und aus Magenschleimhaut wirksam erweisen, sind eine Reihe von Mitteilungen auch aus der Kinderheilkunde erschienen, aus denen hervorgeht, daß Kinderanämien von bestimmtem Charakter ebenfalls durch solche Extrakte günstig zu beeinflussen sind (ROMINGER, GLANZMANN, FANCONI u. a.). In erster Linie sind das die Ziegenmilchanämie und die Anämie bei Sprue.

Es handelt sich bei dieser Behandlung um Substitution eines wahrscheinlich vom Magen produzierten und in der Leber gespeicherten Stoffes von Eiweißnatur. Man unterscheidet zur Zeit nach CASTLE einen mit der Nahrung von außen zugeführten Teilfaktor, den „extrinsic factor“ und einen von Körper gebildeten „intrinsic factor“, die beide zusammen das sog. Antiperniciosaprinzip bilden (SINGER). An Stelle von Lebergerichten werden heute per os und parenteral Leberextrakte verwendet. Da sich neuerdings auch bei sekundären Anämien Leber- und Magenschleimhautextrakte als wirksam erweisen, besitzen wir schon eine große Anzahl von Extrakten, zum Teil in Verbindung mit Eisen- und Kupfersalzen.

Leberpräparate.

Die wichtigsten Präparate für die Kinderpraxis sind: das Campolon (GÄNSSLEN), das auch schon von jungen Kindern gut bei der Depot-

behandlung intramuskulär vertragen wird. Es findet neuerdings auch Anwendung zur Entgiftung bei der intestinalen Toxikose der Säuglinge intravenös in Verbindung mit Traubenzuckerlösungen. Andere auch in der Kinderpraxis geprüfte Präparate sind *Hepracton*, *Hepatopson*, *Hepatrat*, *Pernaemyl* und die Magenpräparate *Ventraemon*, *Mucotrat*, *Stomopson* und *Ventriculin*. Leider fehlt noch eine anerkannte Auswertung für solche Präparate, so daß sie lediglich an Hand ihrer klinischen Wirksamkeit bewertet werden können. Kombinationspräparate von Leber, Eisen und Spuren von Kupfer, die auch bei Kindern Verwendung finden, sind *Ferrovovin*, *Ferripan*, *Campoferon* u. a. (Urteil über die Präparate s. auch VON DEN VELDEN.)

Literatur (Hormone).

- ABEL, J. J. u. Mitarb.: J. of Pharmacol. **1927**.
 BUTENANDT: (a) Dtsch. med. Wschr. **1929 II**. (b) Ber. dtsh. chem. Ges. **64** (1934).
 CASTLE u. Mitarb.: Amer. J. med. Sci. **182** (1931).
 EHRHARDT, K.: Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1163. — EKBLÖM: Act. chir. scand. (Stockh.) **72**, 124 (1935). — ELMER u. SCHEPS: Klin. Wschr. **1929 II**.
 GLANZMANN: Schweiz. med. Wschr. **1929 I**, 975, 1001, 1003. — GLAUBACH u. PICK: Arch. f. exper. Path. **179**, H. 6 (1935). — GOLDZIEHER, M.: (a) The Adrenals. New York 1929. (b) Klin. Wschr. **1928 I**, 1124.
 HAGEDORN: J. amer. med. Assoc. **1936 I**. — HARTMANN, F. A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 69 (1927). — HOESCH: (a) Münch. med. Wschr. **1937 I**, 467. (b) Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1582. — HOLMES: Quart. J. Med. **18** (1924). — HOLTZ-WINTERSTEIN-RIEDER: (a) Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1830. (b) Münch. med. Wschr. **1939 I**, 485.
 ISSEKUTZ, v.: Wien. klin. Wschr. **1935 II**.
 JOHANNESSEN: Z. ärztl. Fortbildg **35**, 4 (1938).
 KÜHNAU: Arch. f. Dermat. **179** (1939).
 LAQUER: Z. physiol. Chem. **233** (1935).
 MACBRYDE, CYRIL M.: J. amer. med. Assoc. **111**, 304 (1938).
 PREISSECKER, E.: Erg. inn. Med. **54**, 702 (1938).
 RIDDLE: (a) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1211 (1932). (b) Amer. J. Physiol. **105**, 191 (1933). — ROMINGER: Mschr. Kinderheilk. **68** (1937). — ROMINGER-BOMSKOV: (a) Z. exper. Med. **89**, 818 (1923). (b) Klin. Wschr. **1935 I**. — ROMINGER-MEYER-BOMSKOV: Z. exper. Med. **89**, 786 (1933). — ROWNTREE, GREENE, SWINGLE and PFIFFNER: J. amer. med. Assoc. **96**, 231 (1931).
 SCHOLL: Z. Reichsfhsh. dtsh. Hebammen **1937**, H. 22. — SCHULTEN: Klin. Wschr. **1925 II**. — SINGER, R.: Erg. inn. Med. **47** (1934). — SNAPPER: Lancet **1934 I**, 728. — SORKIN, S., MIRSKY, ZIMMERMANN and HELLER: Amer. J. Physiol. **114** (1936). — STEINACH, E.: Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 5, 6. — SZENT-GYÖRGY, v.: Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 852.
 TESAURO, G.: Pediatr. Rev. **44**, 665 (1936).
 VELDEN, VON DEN: Dtsch. med. Wschr. **1931 I**.
 WINTERSTEIN: Dtsch. Z. Chir. **244**, 237 (1935).

Vitamine.

Die Abtrennung der Vitamine von den Hormonen ist zwar nicht mehr ganz zeitgemäß, sie erfolgt hier aber aus praktischen Gründen. Von der ursprünglichen Begriffsbestimmung hat nur noch diejenige Berechtigung, welche die Vitamine als unentbehrliche Wirkstoffe bezeichnet, die selbst in der Nahrung in minimalen Mengen oder doch in ihren Vorstufen enthalten sein müssen. Die frühere Ansicht, daß die Vitamine nur in Pflanzen entstehen könnten, kann heute als widerlegt gelten. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Vitamine mit den Hormonen und Fermenten

nicht nur chemisch nahe verwandt sind, sondern daß diese Wirkstoffe bei Tieren und Pflanzen sich vielfach gegenseitig ergänzen und vertreten können, so daß z. B. Hormone des menschlichen Körpers bei Pflanzen wie Vitamine wirken u. a. m. In pharmakotherapeutischer Hinsicht sind die Vitamine in erster Linie als Substitutionskörper bei den „Mangelkrankheiten“, den Avitaminosen, zu betrachten, während ihre organotropen Wirkungen bei den vielfach konstruiert wirkenden, sog. „Hypovitaminosen“ erst in zweiter Linie in Betracht kommen; sie werden von manchen Autoren bezweifelt.

Im folgenden werden nur die als Heilmittel von Mangelkrankheiten anerkannten wichtigsten Vitamine bzw. Vitaminkonzentrate aufgeführt, während die vitaminhaltigen Nahrungsmittel, die zur Diätetik gehören, außer Betracht bleiben.

Vitamin A. Das **Vitamin A** ist ein Abkömmling des weitverbreiteten gelben Pflanzenfarbstoffs Carotin. Es wirkt wachstumsfördernd und verhütet die Keratomalacie. Vermutlich hat ein relativer A-Vitamin-Mangel eine Verminderung der Infekteresistenz und bei Säuglingen eine Dystrophie (Mehlnährschaden!) zur Folge. Lokal wird es in Salbenform bei mangelhafter Epithelialisierung mit Erfolg angewandt.

Das *Vogan* ist das konzentrierte Vitamin A des Lebertrans, das im Rattenversuch ausgewertet ist und etwa 100mal wirksamer ist als Rohlebertran. Es wird, verdünnt mit Sesamöl, auf einen Gehalt von 1200000 int. A-Einheiten in 1 g in den Handel gebracht (MOLL, GRAB und MOLL). Die Voganwirkung bei der Keratomalacie des Säuglings und auch der beginnenden Keratitis superficialis punctata ist sehr zuverlässig (ERBEN, WIELAND, BRUGSCH, SIEGL, STOCKER u. a.). Der Gehalt an D-Vitamin ist gering.

Das *Detavit* ist eine tranfreie, geschmackfreie Emulsion, die doppelt soviel A-Vitamin wie Rohlebertran und außerdem Vitamin D₂ enthält. In 1 g 2400 int. A-Einheiten und 200 I.E. Vitamin D₂ enthalten. Das Präparat wird von Säuglingen und Kleinkindern gut genommen und gut vertragen und hat sich als gleichmäßig wirksam erwiesen (PÜSCHEL, OPITZ).

Der *Rohlebertran*, das Oleum jecoris Aselli (DAB) enthält in 1 ccm wenigstens 750 int. Einheiten Vitamin A und 80 I.E. Vitamin D₃.

Das *Unguentolan* ist eine Lebertran-Vaselinwundsalbe, die in 1 g mindestens 1000 int. A-Vitamin-Einh. und 100 I.E. Vitamin D₃ enthält.

Vitamin B. Das **Vitamin B** besteht bekanntlich aus einem Komplex von 7 verschiedenen wasserlöslichen, zum Teil chemisch noch unbekanntem Faktoren. Für die menschliche Pathologie haben heute erst die Vitamine B₁, B₂ und das Nicotinsäureamid und vielleicht B₆ Bedeutung (WILLSTAEDT). Der gesamte B-Komplex ist in Hefe und den zahlreichen Hefepreparaten des Handels enthalten.

Vitamin B₁. Das **Vitamin B₁**, heute *Aneurin* genannt, ist das anti-Beri-Beri oder antineuritische Vitamin, das krystallinisch von JANSEN und DONATH gewonnen wurde und heute synthetisch dargestellt wird. Es ist das Coferment der Carboxylase und wirkt bei dem Abbau der Kohlehydrate, in Sonderheit bei der Zerlegung der giftigen Brenztraubensäure in Acetaldehyd und Kohlensäure mit. B₁-Mangelzustände sind beim künstlich ernährten Säugling nicht selten (BESSAU). Neuerdings spielt das B₁ auch eine gewisse Rolle bei der Behandlung postdiphtherischer Lähmungen (TECILAZIC, REICH, ROMINGER), poliomyelitischer Lähmungen (WIRTZ,

NEMEČEK) und bei diphtherischen Herzstörungen (ECKART). Bei Chorea minor soll ein B₁-Mangel eine ätiologische Rolle spielen (LOTZE, FÜNF-GELD) und die FEERSche vegetative Neurose soll durch Vitamin B₁ günstig beeinflußt werden (DURAND, SPICKARD und BURGESS). Die bekanntesten B₁-Präparate sind *Betabion*, *Betaxin* und *Benerva*.

Das **Vitamin B₂**, der Farbstoff Lactoflavin, ist ein Bestandteil des von **Vitamin B₂**
WARBURG und CHRISTIAN entdeckten gelben Atmungsfermentes. Es ist ein Wachstumsvitamin und hat vielleicht bei Nährschäden und im anaphylaktischen Shock auch bei Kindern Bedeutung, während es bei menschlicher Pellagra unwirksam ist. Rein dargestellt wurde es von KUHN und KARRER. Es ist als Lactoflavin im Handel.

Von den übrigen B-Faktoren ist erst das Vitamin B₆, das *Adermin*, rein dargestellt und bei neuritischen und muskulären Erkrankungen des Menschen wirksam gefunden worden (SPIES, BEAN und ASHE). Das Adermin ist nur bei der Rattenpellagra, die Pantothen säure beim Huhn wirksam, während die *Nicotinsäure* als Heilfaktor der menschlichen Pellagra gilt. Sie hat sich bei Frühgeburtenanämie und postinfektiösen Anämien junger Kinder als wirksam erwiesen (GÖBELL).

Das **C-Vitamin** ist nach den Feststellungen von SZENT-GYÖRGY (1932) **Vitamin C**
identisch mit der l-Ascorbinsäure, die sich in reiner krystallisierter Form als *Cebion*, *Cantan*, *Redoxon* und *Fructamin* im Handel befindet. Die l-Ascorbinsäure heilt und verhütet Skorbut und skorbutähnliche Erkrankungen und soll die Infektesistenz erhöhen. Wenn sie reichlich zugeführt wird, dann erfolgt nach Sättigung des Organismus ihre Ausscheidung im Harn. Man hat mit solchen Ascorbinsäurebelastungsproben das jeweilige C-Vitamindefizit zu ermitteln versucht, ohne allerdings bisher zu eindeutigen, mit den klinischen Beobachtungen übereinstimmenden Ergebnissen zu kommen. Fest steht, daß der junge, wachsende Organismus einen hohen Vitamin C-Bedarf hat und daß erhöhte Blutungsneigung beim Kind, wie übrigens auch beim Erwachsenen auch da, wo andere skorbutische Zeichen fehlen, durch reichliche (medikamentöse) C-Zufuhr meist günstig beeinflußt wird. Bei den Infektionskrankheiten des Kindesalters spielt eine Vitamin C-reiche Kost heute eine große Rolle; die zusätzliche parenterale Vitamin C-Zufuhr wird im besonderen bei der Diphtherie empfohlen (BERNHARDT, REYE u. a.). Man geht hierbei davon aus, daß die Nebennierenrinde, das Vitamin-C-reichste Organ des menschlichen Körpers, nur dann in der Infektabwehr leistungsfähig ist, wenn ihr genügend Vitamin C zugeführt wird (THADDEA u. a.). Da manche krankhaften Hautpigmentierungen mit C-Vitaminmangel zusammenhängen (Skorbut, Morbus Addisonii), werden mancherlei Pigmentierungen neuerdings mit Ascorbinsäurezufuhr behandelt (HOFF).

Eine Überdosierungsgefahr besteht nicht. Eine C-Vitaminspeicherung wurde bisher ohne jegliche Nebenerscheinungen nachgewiesen in den Nebennieren, der Hypophyse, der Leber, im Gehirn, in der Dünndarmschleimhaut und in der Linse.

Als **D-Vitamine** werden eine Reihe von nahe verwandten Cholesterin- **Vitamin D**
abkömmlingen bezeichnet, die ähnlich wie das Vitamin C im Tier- und Pflanzenreich, allerdings in sehr viel geringerer Menge als jenes ziemlich weit verbreitet vorkommen und welche die Haupteigenschaft haben, die rachitische Stoffwechselstörung zu heilen und zu verhüten. Auf dem

Umweg über die Gewinnung von u.v.-strahlenaktiviertem *Ergosterin* gelangte WINDAUS (1927) zum ersten wirksamen Produkt, dem Vitamin D₁, das zwar stark antirachitische Wirkungen aufwies, aber infolge Verunreinigung mit toxischen Überstrahlungsprodukten nicht unbedenkliche Nebenwirkungen verursachte. Das zweite, gereinigte Produkt, das Vitamin D₂ ist weitgehend frei von toxischen Nebenwirkungen. Im Vitamin D₃, dem 7-Dehydrocholesterin, gelang es, das natürlich im Lebertran vorkommende Vitamin zu gewinnen. Für die Behandlung und zur Verhütung der menschlichen Rachitis werden zur Zeit folgende D-Vitamin-haltigen Arzneimittel verwandt: 1. die Lebertrane, 2. die Präparate, die synthetisches D₂ enthalten, 3. die Lebertrankonzentrate, die natürliches Vitamin D₃ enthalten, 4. die Konzentrate zur sog. Stoßbehandlung, 5. die Präparate, die bestrahlte Hefe enthalten.

Die *Lebertrane* sind zu unterscheiden in die gewöhnlichen Rohlebertrane, die Lebertranemulsionen und die biologisch ausgewerteten Trane. In den Rohlebertranen schwankt der D-Vitamingehalt in ziemlich weiten Grenzen, beträgt aber durchschnittlich etwa 100—200 γ - % D₃; die Lebertranemulsionen enthalten etwa nur 40 % Lebertran und 60 % Geschmacks-korrigentien, ihr D-Vitamingehalt liegt etwa bei 80 γ - %. In den biologisch ausgewerteten Tranen wird ein wesentlich höherer D-Vitamingehalt gewährleistet, so z. B. bei *Tetravit* mindestens 200 γ - %, bei *Sanostol* 300 γ - %, bei *Livskraft-Lebertran* 375 γ - % usf.

Das synthetische D₂-Vitamin kommt als 1 %ige Lösung in Sesamöl oder als Dragées unter dem Namen *Vigantol* (Bayer und Merck) in den Handel; es enthält 30 000 γ - % D₂ in der öligen Lösung (in einem Dragée 60 γ D₂). Ein ähnliches, im Ausland gebrauchtes Präparat mit 37 500 γ - % D₂ ist das *Viosterin* (WANDER). Der *Vigantol-Lebertran* ist auf 1500 γ - %, das *Detavit* auf 500 γ - % D₂ eingestellt.

Von Konzentraten aus natürlichen Tranen, die also in der Hauptsache D₃ enthalten, sind zu nennen: das *Scottin* mit 7500 γ - %, das *Vicotrat* (HEYL) mit 18 700 γ - % und das *Provitina*-Öl (Promonta) mit 30 000 γ - % D₃.

Zur sog. D-Stoßbehandlung und D-Stoßprophylaxe (HARNAPP, SCHIRMER, OPITZ, BRAULKE, BISCHOFF, WINDORFER u. a.) eignet sich am besten das *Vigantolkonzentrat* mit 7,5 mg Vitamin D₂ in 1 ccm Öl (unter dem Namen *Vigantol forte* im Handel). Zu einem D-Stoß werden eine oder zwei solche Dosen oral gegeben. Von Präparaten aus bestrahlter Hefe hat in der Rachitisprophylaxe eigentlich nur eines praktische Bedeutung erlangt, nämlich das Präparat *Monavit*, bisher *Calcipot D* (Tropon).

Vitamin K.

Das **Vitamin K**, von DAM und unabhängig von ihm von ALMQUIST (1934) beschrieben, ist unerlässlich zur Bildung des Prothrombins und damit zur Ermöglichung einer regelrechten Blutgerinnung; es wird Koagulations-Vitamin genannt. Da amerikanische Autoren zeigen konnten, daß der Prothrombingehalt des Blutplasmas Neugeborener und Frühgeborener besonders niedrig ist und daß er durch Darreichung von Vitamin K sogar über Normalwerte gesteigert werden kann, wurde angenommen, daß die Neigung zu Blutungen auf K-Mangel beruht (HELLMAN, LANDRUM, DELFS). In der Tat konnten durch K-Vitaminzufuhr Blutungen des Neugeborenen, und zwar subcutane Blutungen, Melaena, Nabelblutungen und Hirnblutungen gut beeinflußt werden (NYGAARD, KOLLER und FIECHTER). Die abnorm verlängerte Gerinnungszeit wurde normal. Der Wirkung der

K-Vitamingaben entsprach etwa der einer Bluttransfusion. Nachdem die Struktur der natürlichen K-Vitamine — man hat ein Vitamin K₁ aus Luzerne und ein Vitamin K₂ aus faulendem Fischmehl isoliert (KARRER, DOISY) — geklärt werden konnte, war es auch möglich, mit synthetischen Körpern, nämlich Naphthochinon-Derivaten eine Reihe hochwirksamer Substanzen zu gewinnen, von denen einige die natürlichen Vitamine in der antihämorrhagischen Wirkung übertreffen. Empfehlenswert ist außer den genannten Indikationen ein Versuch mit ihnen bei der Pachymeningeose, der HEUBNER-HERTERSchen Verdauungsinsuffizienz und beim familiären Icterus gravis.

Als Präparate kommen zur Zeit in Betracht das *Karan*-Merck und das K-Vitamin „Bayer“ *Hemodal*.

Als **Vitamin P**, Permeabilitätsvitamin, wurde von SZENT-GYÖRGY ein aus Paprika und der Citrone gewonnener Nahrungsfaktor beschrieben, der zusammen mit dem Vitamin C eine erhöhte Permeabilität der Capillaren verhindern soll. Die Existenz dieses Faktors wurde allerdings auch bestritten (MOLL und KÜSSNER). Ein Versuch damit erscheint bei den hämorrhagischen Diathesen des Kindesalters gerechtfertigt, wo, wie z. B. bei der vasculären Purpura eine erhöhte Gefäßdurchlässigkeit und eine verminderte Capillarresistenz angenommen werden darf und namentlich da, wo Ascorbinsäure allein keine befriedigende Wirkung entfaltet. Als Handelspräparat kommt zur Zeit das *Citrin* „Bayer“ in Betracht.

Vitamin P

Literatur.

- ALMQUIST, H.: *Nature* (Lond.) **136**, 31 (1935).
 BERNHARDT: *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**. — BESSAU: *Münch. med. Wschr.* **1938 II**. — BISCHOFF: *Jb. Kinderheilk.* **150**, 2 (1937). — BRAULKE: *Z. Kinderheilk.* **59**, 18 (1937). — BRUGSCH: *Münch. med. Wschr.* **1934 II**.
 DAM, H.: *Biochemic. J.* **28**, 1355 (1934). — DOISY u. Mitarb.: *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 1612 (1939). — DURAND, SPICKARD and BURGESS: *J. Pediatr.* **14** (1939).
 ECKART: *Zbl. inn. Med.* **28** (1938). — ERBEN, F.: *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**.
 FIECHTER: *Schweiz. med. Wschr.* **1940 I**. — FÜNFELD: *Zbl. inn. Med.* **23** (1938).
 GÖBELL: *Klin. Wschr.* **1939 II**. — GRAB u. MOLL: *Klin. Wschr.* **1939 I**.
 HARNAPP: *Klin. Wschr.* **1936 I**. — HELLMANN, LANDRUM u. DELFS: *Zbl. Kinderheilk.* **37**, 9/16 (1940). — HOFF: *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**.
 KARRER, P.: *Helvet. chim. Acta* **22**, 945 (1939). — KOLLER u. FIECHTER: *Schweiz. med. Wschr.* **1940 I**.
 LOTZE: *Med. Welt* **23** (1938).
 MOLL u. Mitarb.: *Arch. f. exper. Path.* **170**, 176 (1933). — MOLL u. KÜSSNER: *Mercks Jber.* **51**, 58 (1938).
 NEMECEK: (a) *Med. Klin.* **1938 I**. (b) *Münch. med. Wschr.* **1938 II**. — NYGAARD, K.: *Zbl. Kinderheilk.* **37**, H. 11 (1940).
 OPITZ, H.: (a) *Kinderärztl. Prax.* **1935**, H. 5. (b) *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**. (c) *Kinderärztl. Prax.* **1**, 75 (1937).
 PÜSCHEL, E.: *Kinderärztl. Prax.* **1937**, Nr 1/2.
 REICH: *Fortschr. Ther.* **1938**, H. 10. — REYE: *Münch. med. Wschr.* **1936 I**. — ROMINGER: *Kinderärztl. Prax.* **11** (1938).
 SCHIRMER: *Mshr. Kinderheilk.* **68**, 269 (1937). — SIEGL: *Med. Klin.* **1935 I**. — SPIES, BEAN and ASHE: *J. amer. med. Assoc.* **23** (1939). — STOCKER, F.: *Schweiz. med. Wschr.* **1936 I**. — SZENT-GYÖRGI: *Dtsch. med. Wschr.* **1932 I**, 852. Siehe Arbeit MOLL und KÜSSNER.
 TECILAZIC: *Soc. Lomb. di Med.* **6** (1938). — THADDEA: (a) *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**. (b) *Klin. Wschr.* **1937 I**.
 WIELAND: *Münch. med. Wschr.* **1934 I**. — WILLSTAEDT: *Schweiz. med. Wschr.* **1940 I**. — WINDORFER: *Klin. Wschr.* **1938 I**, 228. — WIRTZ: *Med. Klin.* **1938 I**.

Tabelle der wichtigsten Arzneimittel für das Kindesalter in Einzeldosen.

Sämtliche hier angegebenen Einzelgaben sind als Minimaldosis zu verstehen, d. h. sie stellen die geringste, noch eben wirksame Einzeldosis dar, die in den meisten Fällen unbedenklich erhöht, vielfach verdoppelt werden muß. Bei den stark wirksamen Medikamenten ist, um Überdosierungen zu verhüten, die Erwachsenen-Höchst-Dosis (EHD.) angeführt.

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Abasin</i> (Adalinderivat)	1/2 Tabl.	1 Tabl.	1—2 Tabl.	Tabl. zu 0,25.
<i>Abrodil</i> s. Perabrodil				
<i>Acedicon</i>	0,0005—0,001	0,001—0,00125	0,002—0,0025	Stärkstes Hustenmittel. Vorsicht! Übliche ED. 0,0025—0,005. Unterliegt der Btm.V.V. des Opiumgesetzes. In Tabl. zu 0,005 im Handel. Man läßt 1 Tabl. in 10 Teelöffeln Zuckerwasser lösen, davon 1—2 (!) Teelöffel vor der Nacht.
<i>Acetylcholin</i> s. Doryl				
<i>Acidum acetylosalicylicum</i> (Aspirin)	0,05—0,1	0,2—0,3	0,3—0,5	Schwer löslich, sauer. Nur kleine Einzelgaben anfänglich; nicht vor der physiologischen Nachtsenkung (Collapsgefahr!).
<i>Acidum arsenicosum</i>	0,0001—0,0002	0,0005	0,001	EHD. 0,005! Siehe Liquor Kalii arsenicosi.
<i>Acidum diaethylbarbituricum</i> (Veronal)	0,025—0,05	0,1—0,2	0,3	Schwer löslich. Vorsicht! Vor Kindern sicher aufbewahren! EHD. 0,75! Gut wasserlöslich ist das Natriumsalz- <i>Medinal</i> , in gleicher Dosierung. Auch subcutan oder intramuskulär anwendbar!
<i>Acidum hydrochloricum dilutum</i> (12,5% HCL)	8—10 Tr.	15—20 Tr.	20 Tr.	Auch in Tabl.-Form im Handel.
<i>Acidum lacticum</i>	Zur Herstellung von Säuremilchen!			10%ige Lösung verschreiben; davon auf 100 Milchmischung tropfenweise 5 ccm in der Kälte zusetzen.
<i>Acidum phenylaethylbarbituricum</i> (Luminal)	0,05	0,1	0,1—0,2	EHD. 0,4! Schwer löslich; Natr. Salz dagegen leicht wasserlöslich und intramuskulär injizierbar; diese wässrigen Lösungen sind nicht lange haltbar. Im Handel ist eine 20% haltbare Lösung in Ampullen und Flaschen erhältlich.
<i>Acidum salicylicum</i> s. auch Natr. salicylicum	Als Keratolyticum in 2—5%iger Vaseline oder Öl, sorgfältig gelöst			Nur fettlöslich! Vorsicht bei großen Haut- und Wundflächen! Vergiftungsgefahr!
<i>Aconitinum cryst.</i> Merck	Nicht anwenden!		0,0001!	Stark giftig! EHD. 0,0005! Als Aconit-Dispert Tabl. schwach = 0,0005 pro Tabl.
<i>Adalin</i>	0,15—0,25	0,25—0,5	0,5	In Tabl. zu 0,5.
<i>Adonigen</i>	—	10—12 Tr.	12—15 Tr.	
<i>Adrenalin</i> s. Suprarenin		1 Zäpfchen	1 Zäpfchen	
<i>Aethylmorphin</i> s. Dionin				

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Albucid</i> (Sulfonamid-Derivat)	oral: $\frac{1}{2}$ —1 Tabl. parenteral: 2—3 ccm	1—3 Tabl. 5 ccm	2—3 Tabl. 5 ccm	7 Tage 3mal täglich $\frac{1}{2}$ —3 Tabl.; Tabl. zu 0,5, während der ersten 3—4 Tage zusätzlich 1—5 ccm der 30%igen Albucidlösung; diese Lösung bei schlechter oraler Verträglichkeit anwenden.
<i>Allional</i> , Barbitursäureverbindung mit Pyramidon	0,08 = $\frac{1}{2}$ Tabl. ($\frac{1}{2}$ Zäpfchen)	$\frac{1}{2}$ —1 Tabl. ($\frac{1}{2}$ —1 Zäpfchen)	1— $1\frac{1}{2}$ Tabl. ($\frac{1}{2}$ —1 Zäpfchen)	Schwer löslich; bitter. Auch als Zäpfchen; 1 Zäpfchen = 2 Tabl.
<i>Ammonii anisatus</i> Liquor	2—3 Tr.	4—8 Tr.	10—12 Tr.	
<i>Ammonium bromatum</i>	0,1—0,25	0,3—0,5	0,5—1,0	Salzig; leicht löslich.
<i>Ammonium chloratum</i> (Salmiak)	In 1—5% Lösung mit 2% Succ. Liquirit. als Mixt. solvens, 2stündlich		5—10 ccm	Bei Spasmophilie 0,6 g pro kg pro die. In 10% Lösung mit reichlich Saccharin verschrieben und in Milch geben.
<i>Amylium nitrosum</i>	1—3 Tr.	1—3 Tr.	1—4 Tr.	Auf Fließpapier tropfen; inhalieren. EHD. 0,2! Meist gut vertragen, trotzdem anfänglich Vorsicht! Auch in Ampullen im Handel.
<i>Anastil</i> (Guajakolderivat)	$\frac{1}{2}$ ccm	$\frac{1}{2}$ —1 ccm	$\frac{1}{2}$ —1 ccm	Intramuskulär 2—3mal wöchentlich einzuspritzen.
<i>Antipyrin</i>	0,05—0,1	0,25—0,5	0,3—0,5	Überempfindlichkeit kommt schon bei Kindern vor; anfänglich vorsichtig dosieren!
<i>Aplona</i>	Zur Durchführung der Apfeldiät			
<i>Apomorphinum hydrochl.</i>	Nicht anwenden	0,0025	0,004	EHD. 0,02! Als zentral wirkendes Brechmittel (reflektorisch vom Magen wirkt Kupfersulfat!).
<i>Argochrom</i> (Methylenblausilber in 1%iger Lösung von MERCK)	—	5 ccm intravenös	5—10 ccm intravenös	Bei septischen Infektionen etwa 2mal täglich 1 Woche lang; Harn färbt sich bläulich; Haut vor starker Belichtung schützen.
<i>Argoflavin</i> (Trypaflavinsilber in 0,5% Lösung)	—	2,5 ccm intravenös	2,5—5 ccm intravenös	
<i>Arsen</i> s. Acid. arsenic. und Liquor Kalii arsenic.				
<i>Ascorbinsäure</i> (Vitamin C)	0,05	0,05	0,05—0,15	Als Schutzdosis 0,025 pro Tag; Tabletten zu 0,05 als Cantan, Cebion, Redoxon; zur intramuskulären und intravenösen Anwendung auch in Ampullen zu 0,1 und 0,5. Überdosierung nicht möglich, da im Überschuß eingegebene Mengen im Harn ausgeschieden werden.
<i>Aspirin</i> s. Acid. acetylosalicylicum				
<i>Asthmolylin</i> s. Suprarenin				

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Atropinum sulfuricum</i>	0,0001—0,0002	0,0002—0,0003	0,0003—0,0005 und höhere Dosen!	Im allgemeinen von Kindern gut vertragen. EHD. 0,001. In Lö- sung am besten dosierbar. Da wässrige Lösung nicht unbe- grenzt haltbar, besser in alko- holischer Lösung anwenden: Lösungen vor dem Verdunsten schützen!
<i>A-Vitamin</i> als Vogan	5—10 Tr.		—	Tagesbedarf: Vit. A = 0,1 bis 0,3 mg, Carotin = 2—5 mg (Vorstufe A).
<i>Bedermin</i> (Askaridol- Derivat)	—	0,07 pro kg Körpergewicht 3—8 ccm Lösung	12—14 ccm Lösung	Kinderlösung 0,14 Bedermin in 1 ccm Ricinusöl. Errechnete Dosis auf einmal morgens nüch- tern, 1 Stunde später Ricinusöl oder ein salin. Abführmittel.
<i>Belladonnae extractum</i>	0,002	0,003—0,005	0,01	EHD. 0,05!
<i>Bellafolin</i>	3 Tr. oder $\frac{1}{4}$ Tabl.	5—10 Tr. oder $\frac{1}{2}$ Tabl.	10—15 Tr. oder 1 Tabl.	Lösung 1:2000. Tabletten zu 0,00024 = $\frac{1}{2}$ mg Atropin. Teuer! <i>Belladenal</i> : Bellafolin + Luminal. <i>Bellergal</i> : Bellafolin + Gynergen + Luminal.
<i>Bismutum subnitricum</i> und <i>subsalicyclicum</i>	0,1—0,15	0,15—0,2	0,3—0,4	Schwer löslich.
<i>Bromoformium</i>	3mal täglich a + 2 (bis 4) Tr.; a = Lebensjahr			Schwer löslich in Wasser! Vor- sicht auch bei der Aufbewah- rung! Höchstens 15 Tr. pro die. EHD. 0,5!
<i>Bromural</i> (Bromiso- valerianylharnstoff)	$\frac{1}{2}$ Tabl.	1 Tabl.	1—2 Tabl.	Schwer löslich; Tabl. zu 0,3 g.
<i>B-Vitamin</i> <i>B₁</i> (Aneurin) Betabion oder Betaxin oder Benerva	2—4 Tabl. oder 5—25 mg intramuskulär, gegebenenfalls intravenös			Tagesbedarf 0,5—1 mg. Tabl. = 2 mg = 500 I.E. Ampulle = 5 mg; forte = 25 mg.
<i>B₂</i> (Lactoflavin 1 bis 3 mg)				Tagesbedarf 2—3 mg. Ampulle = 1 mg.
<i>Cadechol</i>	$\frac{1}{2}$ Tabl.	1 Tabl.	1 Tabl.	Tabl. zu 0,1, schlecht schmeckend.
<i>Calcium bromatum</i>	0,3	0,5—1,0	1,0—1,5	Bitter.
<i>Calcium chloratum cry- stallisatum</i>	0,5—1	1,0—2,0	1,0—2,0	Bitter! Der schlechte Geschmack von CaCl ₂ wird am besten durch Succus liquirit. verdeckt. Bei Spasmophilie in 10% Lösung verschreiben, davon 4—5 g täg- lich und mehr!
<i>Calcium gluconicum</i>	Pulv. 3,0 10% Lösung $\frac{1}{2}$ ccm	3,0—5,0 $\frac{1}{2}$ —1 ccm	5,0—10,0 1—3 ccm	Leicht wasserlösliches Pulver und in 10%- und 20%iger Lösung im Handel. Ampullen zu 5 und 10 ccm.
<i>Calcium lacticum</i>	0,5—1,0	1,0—2,0	1,0—2,0	Bei Spasmophilie werden 6—8 g täglich und mehr empfohlen.
<i>Calomel</i> (hydrarg. chlo- rat.)	0,02—0,05	0,05—0,1	0,15—0,2	Unlöslich.

Tabelle der wichtigsten Arzneimittel für das Kindesalter in Einzeldosen. 33

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Camphora</i> als <i>Ol. camphoratum forte</i> (20% ig)	$\frac{1}{2}$ —1 ccm intramuskulär	1—2 ccm	2—3 ccm	Auch in Ampullen. Für das junge Kind sind zur Vermeidung von Abscessen die campherähnlichen Präparate empfehlenswerter (s. Cardiazol, Hexeton).
<i>Campoferron</i> s. Ferrumpräparate				
<i>Campolon</i>	1 ccm intramuskulär	1—2 ccm	1—2 ccm	1 ccm = 250 g Frischleber; Ampullen zu 2 ccm.
<i>Cantan</i> s. Ascorbinsäure und Vitamin C				
<i>Cardiazol</i>	0,025—0,05 10% Lösung: 4—8 Tr.	0,05—0,1 8—12 Tr.	0,1—0,2 15—20 Tr.	Wasserlöslich. In Tabl. zu 0,1 und in 10%iger Lösung zum Einnehmen und in 10%iger Lösung in Ampullen.
<i>Cardiazol-Dicodid</i>	3—5 Tr.	5—8 Tr.	10—15 Tr.	
<i>Cebion</i> (s. Ascorbinsäure)				
<i>Chenopodii anthelmintici oleum</i>	Soviel Tropfen als das Kind		Jahre zählt	Höchstens 2 Dosen im Abstand von 1 Stunde und an einem einzigen Tag. 1 Stunde später einvolle Dosis Ricinusöl, s. d. Vorsicht! Vor 14 Tagen nicht wiederholen.
<i>Chininum hydrochloric.</i>	0,03—0,1	0,15—0,3	0,3—0,4	Höchstens 1 g pro die; am besten intramuskulär oder rectal.
<i>Chininum tannicum</i>	0,2	0,4	0,6	
<i>Chloralum hydratum</i>	0,2—0,3	0,5—1,0	1,0—2,0	Am besten in 20—30 ccm Schleim gelöst, körperwarm per clysm. Vorsicht! (Atemlähmungsgefahr bei jungen Kindern). EHD. 3,0!
<i>Codeinum phosphoricum</i>	0,001—0,003	0,003—0,01	0,01—0,015	Wasserlöslich. EHD. 0,1!
<i>Coffeinum-Natrium benzoic.</i>	0,03	0,1	0,15	Kinder sind coffeinempfindlich. Subcutan schmerzhaft. $\frac{1}{2}$ Tasse Bohnenkaffee enthält etwa 0,05 Coffein.
<i>Coramin</i>	5—10 Tr. 0,3—0,5 ccm	15 Tr. 0,5—1,0 ccm	15—20 Tr. 1,0—2,0 ccm	Wasserlöslich; auch intramuskulär und subcutan. 1,7 ccm = 1 Ampulle = 0,425 Coramin. Säugling davon höchstens $\frac{1}{2}$ ccm. Teuer!
<i>Cormed</i>	Dasselbe als deutsches Präparat, Dosierung die gleiche			
<i>Cortiron</i> s. Nebennierenrindenextrakte				
<i>C-Vitamin</i> als Cantan, Cebion, Redoxon	0,05	0,05	0,05—0,15	Siehe Ascorbinsäure.
<i>Detavit</i> , Vitamin A und D-Präp.	$\frac{1}{2}$ —1 Teel.	1—2 Teel.	1—2 Teel.	Gut schmeckend zur Rachitisprophylaxe.
<i>Dicodid</i> (Dihydrocodeinon)	Nur als Cardiazol-Dicodid anwenden	0,0005—0,001	0,002—0,003	Überempfindlichkeit besteht bei Säuglingen. Unterliegt der Btm.V.V. Tabl. zu 0,005.

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Digalen</i>	3—4 Tr.	5—8 Tr.	8—15 Tr.	1 ccm = 40 Tr. = 2 Tabl. = 1 Suppos, entspr. etwa 0,1 Folia Digital. titr. Teuer!
<i>Digipuratum</i>	1/4 Tabl.	1/2 Tabl.	1/2—1 Tabl.	Tabl. = 0,1 Folia Digit. titr. Andere Digitalispräparate derselben Wirksamkeit und Einstellung: Digifolin, Digitalis Dispert, Gitapurin, Verodigen. Aus Digitalis lanata Digilanid, Pandigal.
<i>Digitalis-Exclud</i> , Stäbchen	Dosierung wie Digipurat			Stäbchenform in der Kinderpraxis zur rectalen Anwendung und zuverlässigen Dosierung besonders beliebt.
<i>Digitalis folia titr.</i>	0,01—0,02	0,03—0,05	0,05—0,1	Die übrigen eingestellten Handelspräparate entsprechend.
<i>Dionin</i>	0,002—0,004	0,004—0,0075	0,0075—0,015	
<i>Diplosal</i> (Salicylosalicylsäure)	Wie Natr. salicyl.			Von Kindern gut vertragenes Salicylsäurepräparat.
<i>Ditonal</i> (Trichlorbutylsalicylsäureester und Pyramidon)	1/2 Zäpfchen p. infant.	1 Zäpfchen p. infant.	1 Zäpfchen p. infant.	Ditonal-Suppos. pro infantibus!
<i>Diuretin</i> (Theobrominum-Natrium salicylicum)	0,05—0,1	0,2—0,3	0,3—0,5	
<i>Dolantin</i> (Spasmolyticum)	2—3 Tr. 1/4 Tabl.	3—5 Tr. 1/2 Tabl.	5—7 Tr. 1/2—1 Tabl.	Am besten 5%ige Lösung; an der unteren wirksamen Grenzdosis bleiben.
<i>Doryl</i>	—	0,00025	0,00025	
<i>D-Vitamin</i> (s. Vigantol und Lebertran)				
<i>Eldoform</i> (Gerbsäurehefepräparat)	1/2 Tabl.	1/2—1 Tabl.	1—2 Tabl.	Tabl. zu 0,5.
<i>Ephetonin</i>	1/4 Tabl.	1/2 Tabl.	1/2—1 Tabl.	Tabl. zu 0,05. In der Kinderpraxis Perlen zu 0,01.
<i>Ephetonin liquid. compos.</i>	3—5 Tr.	5—7 Tr.	7—10 Tr.	In 15 Tr. = 0,02 Ephetonin.
<i>Eubasinum</i> (= Sulfa-pyridin)	oral: 1/2—1 Tabl. parenteral: 1—3 ccm	oral: 1—2 Tabl. parenteral: 3 ccm	oral: 1—2 Tabl. parenteral: 3 ccm	Am besten als Stoßbehandlung in Dosen von 0,1—0,15 pro kg Körpergewicht pro die, gegebenenfalls zusätzlich Eubasinum solubile.
<i>Eumydrin</i> (Atropin-methylnitrat)	0,0002—0,0004	0,0004—0,0006	0,0006—0,001	Von Kinder gut vertragen; wirkt schwächer als Atropin und ohne zentrale Erregung.
<i>Eupaco-Merk</i> (Zäpfchen pr. infant.)	1/2 Zäpfchen p. infant	1 Zäpfchen p. infant	1 Zäpfchen p. infant	Spasmolyticum mit Eupaverin und Luminal in Suppositorien pro infantibus!
<i>Evipan</i>	—	1/2—1 Tabl.	1 Tabl.	Schwer wasserlöslich in Tabl. zu 0,25 g.

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Evipan-Natrium</i>	Zur intravenösen Kurznarkose (s. oben)			10%ige, frisch hergestellte Lösung! Vorsicht! Sorgfältige Dosierung bei langsamer Injektion!
<i>Ferrostabil</i> (Ferrochloridpräparat)	—	—	1—2 Dragées	Stabilisiertes Ferrochlorid nur in Dragéeform, also nur für ältere Kinder brauchbar.
<i>Ferrumpräparate</i> ohne Leber:				Für Kinder auch als Feomettae.
<i>Ferrum reductum</i>	0,05—0,1	0,1—0,2	0,3—0,5	
<i>Feomettae</i>	1/2—1 Tabl.	1—2 Tabl. +	1—2 Tabl.	
<i>Ferro 66</i>	5 Tr.	10 Tr.	15 Tr.	
<i>Ce-Ferro</i>	1/2 Teel. 1/2 ccm	1 Teel. 1 ccm	1 Teel. 2—3 ccm	Auch in Ampullen zu 3 ccm zur intravenösen Injektion. Vorsicht! Langsam einspritzen.
mit Leber:				
<i>Ferronovin</i>	1/2 Teel.	1/2—1 Teel.	1 Teel.	Auch als Ferronovin liquid. von Kindern gut genommen
<i>Ferrohepatrat</i>	1 Teel.	1—2 Teel.	1—2 Teel.	Für Kinder „süß“.
<i>Campoferron</i>	1/2 Teel.	1/2—1 Teel.	1 Teel.	
<i>Filicis maris Extractum</i>	—	Etwa 0,5 pro Lebensjahr nicht mehr als 5,0 g 2,5 4,0		Eine einzige Gabe. Vorsicht! Wegen des schlechten Geschmacks am besten per Duodenalsonde; Sonde mit Ricinus durchspülen. Vor 3 Wochen nicht wiederholen.
<i>Filmaronöl</i>	—	2,0—4,0	5,0—8,0	Desgleichen.
<i>Germanin</i>	0,1—0,2	steigend bis 0,3	—	In Ampullen zu 0,1.
<i>Guajacolum carbonicum</i>	0,1	0,3	0,5	
<i>Guajacolderivat</i> (s. Anästil, Thiocol)				
<i>Hepatopson liquid.</i>	1—2 Teel.	3—5 Teel.	3—5 Teel.	Diese Leberpräparate sind auch zur intramuskulären Behandlung in Ampullen im Handel. Andere Leberpräparate sind: Campolon, Hepamult, Pernaemyl.
<i>Hepatrat liquid.</i>	1—2 Teel.	3—5 Teel.	3—5 Teel.	
<i>Hepracton</i>	1—2 Teel.	3—5 Teel.	3—5 Teel.	
<i>Hexamethylentetramin</i> (Urotropin)	0,1	0,2—0,3	0,4	Wasserlöslich; nur bei saurem Harn wirksam.
<i>Hexeton</i> (10%ige Lösung)	0,2—0,4	0,4—0,6	0,75—1,0	Wasserlösliches, campherähnliches Präparat; intramuskulär.
<i>Homburg 680</i> (Belladonna-wurzelextrakt)	3—5 Tr.	5—10 Tr.	10—15 Tr.	
<i>Hydrargyrum chloratum</i> (s. Calomel)				
<i>Hypophysin degl.</i> , Pituglandol, Pituisan	0,2—0,4 ccm	0,4—0,6 ccm	0,7 ccm	In Ampullen zu 1 ccm.
<i>Icoral</i> (für Säuglinge!)	1 ccm intramuskulär	1,5—2 ccm	1,5—2 ccm	Die Sonderpackung für Säuglinge ist eine 0,5%ige Lösung. (Für Erwachsene ist die Lösung 5%ig!)

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Ipecacuanhae Radix</i>	0,005—0,0075	0,01—0,02	0,03	
<i>Ipecopan</i> (gereinigtes Pulv. Doveri)	1 Tropfen pro Lebensjahr			6 mg entsprechen 0,25 Pulv. Do- veri. Teuer!
<i>Isticin</i>		1—2 Tabl.	2 Tabl.	Tabl. = 0,15; der Harn wird rot gefärbt.
<i>Jodkalium</i> s. Kal. jod.				
<i>Kalii arsenicosi Liquor</i> (FOWLERSche Lösg.)	1—2 Tr.	2—3 Tr.	2—5 Tr.	Vorsichtiger mit Aqu. Ment. pip. ää verschreiben. EHD. 0,5!
<i>Kalium bromatum</i>	0,1—0,25	0,3—0,5	1,0	Wasserlöslich.
<i>Kalium jodatum</i>	0,03—0,05	0,15	0,25	
<i>Kalium sulfoguajacoli- cum</i> (Thiocol)	0,05	0,1—0,2	0,3—0,5	Wasserlöslich; ähnliche Wirkung haben Kresival und Sirolin.
<i>Kampher</i> s. Camphora, Hexeton, Cardiazol,				
<i>Kombetin</i> (K-Strophan- tin Boehringer s. d.)				
<i>Lactophenin</i>	0,05—0,1	0,15—0,3	0,3	Schwer löslich.
<i>Liquirit. comp. pulv.</i>	1 Messerspitze	½ Teel.	1 Teel.	
<i>Lobelin</i>	0,003	0,005—0,01	0,01	Subcutan oder intramuskulär. Wiederholung der Dosis schon nach 10—15 Min., wenn nötig. Ampullen zu 0,003 und 0,01. EHD. 0,02!
<i>Lopion</i> (a. a. Neosol- ganal)	—	0,01—0,1	3mal wöchent- lich 50%	Goldderivat. Intramuskulär. Mit kleinsten Dosen beginnen. Vor- sicht! S. a. Neosolganal.
<i>Lubrokal</i>	¼—½ Tabl.	½—1 Tabl.	½—1 Tabl.	Brom-Barbitursäurepräparat. 1 Tabl. zu 1,0 = 0,6 Brom und 0,04 Barbitursäure. Bitter. In Zuckerwasser!
<i>Luminal</i> s. auch Acid. phenylaethylbarbi- turicum	0,02	0,05—0,1	0,1—0,2	Schwer löslich, besser Luminal- Natrium. Tabl. zu 0,1 und 0,3; als refrakt. Dosis für Kinder auch als Luminaletten zu 0,015 im Handel. Zur Injektions- behandlung 20%ige Lösung in Ampullen 1 ccm im Handel.
<i>Magnesia pulv. c. Rheo</i>	1 Messerspitze	½ Teel.	1 Teel.	In Wasser angerührt.
<i>Magnesium sulfuricum</i> (Bittersalz)	—	1 Teel.	1 Kinder- löffel	
Dasselbe als krampf- lösendes Mittel	0,2 pro kg			In 20%iger Lösung subcutan oder intramuskulär.
<i>Medinal</i> (s. auch Acid. diaethylbarbituric.)	0,05	0,1—0,2	0,3—0,4	Wasserlöslich; bitter. Auch sub- cutan und als Clysmat.
<i>Melubrin</i> , pyramidon- ähnliches Präparat	—	0,25—0,3	0,5—1,0	Bei Kindern besser verträglich als Pyramidon. Subcutan und in- travenös in 50%iger Lösung, davon Ampullen zu 2 ccm im Handel.

Tabelle der wichtigsten Arzneimittel für das Kindesalter in Einzeldosen. 37

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Morphium hydrochloricum</i>	—	0,001—0,003	0,004—0,008	Vorsicht bei jungen Kindern! Opiumderivate sind zu bevorzugen. Unterliegt der Btm. V.V., EHD. 0,03!
<i>Narcophin</i>	3%ige Lösung 1%ige Lösung	Soviel Tropfen, als das Kind Jahre zählt Soviel Teilstriche, als das Kind Jahre zählt		30% Morphin. Vorsicht! Unterliegt der Btm. V.V. 0,03 etwa = 0,01 Morphin.
<i>Natrium bromatum</i>	0,1—0,25	0,3—0,5	1,0	Wasserlöslich; teure, aber besser einzunehmende Präparate sind Brosedan, Sedobrol und die kombin. Präparate Bromural, Lubrokal.
<i>Natrium diaethylbarbituricum</i> s. Acid. d. und Medinal				
<i>Natrium jodatum</i>	0,025—0,05	0,1—0,2	0,2—0,3	Wasserlöslich.
<i>Natrium salicylicum</i>	0,05—0,1	0,2—0,3	0,3—0,5	Bei Polyarthr. rheum. hohe Dosen (Kleinkind 3,0—4,0; Schulkind 4,0—6,0 pro die), am besten rectal. Von Kindern gut vertragen werden Diplosal, Melubrin. Mit Pyramidon Vorsicht!
<i>Natrium sulfuricum</i> (Glaubersalz)	—	1 Teel.	1 Kinderl.	
<i>Nautisan</i>	0,065 Babyzäpfchen	2 Babyzäpfchen	0,3 Suppos.	Kombin. von Chloreton und Cof. fein. Als Babyzäpfchen mit 0,065 N., als gew. Zäpfchen mit 0,4 N.
<i>Nebennierenrindenextrakte</i>	0,0002	0,0002—0,0005	0,0005—0,001	In öliger Lösung in Ampullen in verschiedenen Präparaten, z. B. als Cortin, Cortidyn, Cortenyl und Pancortex.
<i>Neosalvarsan</i>	0,015—0,03	0,05—0,15	0,2—0,3	Einmal innerhalb 3 Tagen intravenös. Zur intramuskulären Verabfolgung Myosalvarsan.
<i>Neosolganal</i> (Calciumgoldkeratinat)	—	—	0,05—0,5	Nur im Schulkindalter. Vorsicht! Mit kleinsten Dosen beginnen; anfänglich 2mal in der Woche, dann nur alle 10 Tage eine Injektion; nur frisch bereitete Lösungen! Kontrolle des Harns und des Blutbildes.
<i>Noctal</i> (Barbitursäurepräparat)	1/2 Tabl.	1/2—1 Tabl.	1 Tabl.	Tabl. zu 0,15.
<i>Novalgin</i>	—	1—1 1/2 Tabl.	1—1 1/2 Tabl.	Tabl. zu 0,5 oder Lösung auch zur subcutanen Injektion. Ampullen mit 50%iger Lösung und Zäpfchen.
<i>Novasurol</i> (Hg-Harnstoffverbindung)	0,1—0,2 ccm	0,3—0,5 ccm	0,5—1,0 ccm	Intramuskulär.

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Novocain</i>	0,003—0,005	0,005	0,005	Innerlich. Zur Lokalanästhesie bei Kindern $\frac{1}{2}$ %ige Lösung. Als Novocain-Suprarenin Tabl. A im Handel; davon bei Kleinkindern etwa 2 ccm, bei Schulkindern bis 5 ccm einspritzen.
<i>Opii Extractum</i>	—	0,002—0,006	0,015	20% Morphin! EHD. 0,25! Unterliegt der Btm.V.V.
<i>Opii Tinct. simplex und crocata</i>	—	1—3 Tr.	2—6 Tr.	1% Morphin! 20 Tr. = 0,005. Unterliegt der Btm.V.V. Morphin hydr. EHD. 1,5.
<i>Opii Tinct. benzoica</i>	2—3 Tr.	5—10 Tr.	15—20 Tr.	0,5% Morphin! 2%ige. Unterliegt der Btm.V.V.
<i>Pantopon</i>	innerlich: so viele Tropfen der 2%igen Lösung, als das Kind Jahre zählt. subcutan: soviel Teilstriche der 2%igen Lösung, als das Kind Jahre zählt			Halb so stark wirksam wie Morphin. Trotzdem anfänglich Vorsicht! Unterliegt der Btm.V.V.
<i>Pantoponsirup</i>	—	1 Teel.	1—2 Teel.	0,05%. In einem Teelöffel etwa 0,003 Pantopon.
<i>Papaverin</i>	0,01—0,02	0,02—0,03	0,04	Tabl. zu 0,04. Ampullen ebenfalls mit 0,04.
<i>Paracodin</i>	$\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Tabl.	$\frac{1}{2}$ Tabl.	$\frac{1}{2}$ —1 Tabl.	Tabl. zu 0,01.
<i>Paracodin-Syrup</i>	—	$\frac{1}{2}$ Teel.	1 Teel.	0,2%ig; 1 Teelöffel = etwa 0,01.
<i>Perabrodil</i>	2—3 ccm	bis zu 8 ccm	10 ccm	EHD. 20 ccm intravenös. Es empfiehlt sich, eine Überempfindlichkeit durch Vorinjektion von $\frac{1}{2}$ —1 ccm zu prüfen! Entsprechende Warnung liegt jeder neuen Packung bei.
<i>Petein</i> (Keuchhustenvaccine)	für alle Altersstufen: $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ ccm am 1. Tag; $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ ccm am 3. Tag; $\frac{3}{4}$ —1 ccm am 6. Tag			Flasche zu 2,5 ccm, enthaltend 50 Milliarden Keime. Andere bewährte Vaccine sind Phytosan, Tussitropin, Tussivaccin.
<i>Phenacetin</i>	—	0,01—0,2	0,3	Wasserunlöslich. EHD. 1,0!
<i>Pituglandol, Pituitrin</i> s. Hypophysin				
<i>Progynon</i> (Follikelhormon)	—	1000—3000 I.E.	1000—3000 I.E.	Bei Vulvovaginitis gonorrhoeica eine einzige Injektion von Progynon (B. oleos.) zu 10000 I.E., anschließend 8 Tage täglich per oral 3mal 1000 I.E. 5 Tage nach der Injektion 3mal täglich 1—2 Tabl. Albucid zu 0,5 während 5 Tagen.
<i>Prominal</i>	$\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Tabl.	$\frac{1}{2}$ —1 Tabl.	$\frac{1}{2}$ —1 Tabl.	Tabl. zu 0,2.
<i>Prominaletten</i>	1 Tabl.	2 Tabl.	2 Tabl.	Tabl. zu 0,03.

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Prontosil</i> (Sulfonamid-derivat)	oral: $\frac{1}{4}$ Tabl. parenteral: 2—3 ccm	oral: $\frac{1}{2}$ Tabl. parenteral: 5 ccm	oral: 1 Tabl. parenteral: 5 ccm	Etwa 1 Woche 3mal täglich $\frac{1}{4}$ bis 1 Tabl.; Tabl. zu 0,3. Bei Infektion der Harnwege im allgemeinen nur oral behandeln. Bei Erysipel und Sepsis zusätzlich rectal oder intramuskulär die 2,5%igen Lösungen anwenden! Das farblose Präparat (weniger wirksam) heißt Prontalbin.
<i>Provitina</i> s. Vigantol				
<i>Pulv. Doveris</i> . Ipecopan				
<i>Pyramidon</i>	0,02—0,05	0,1	0,15—0,2	Bei Polyarthrits rheum. etwa 3mal so große Gaben. Vorsicht! Kinder sind manchmal überempfindlich!
<i>Rectidon</i> (Barbitursäurepräparat)	Zäpfchen: $\frac{1}{2}$ Z. z. Basisnarkose rectal 1—1,5 ccm	$\frac{1}{2}$ —1 Z. 2—3 ccm	1 Z. 3—5 ccm	1 Zäpfchen = 0,4 der 10%igen Lösung in etwa 20 ccm Schleim körperwarm, rectal.
<i>Redoxon</i> s. Ascorbinsäure und C-Vitamin				
<i>Ricinusöl</i>	5,0—10,0	15,0	15,0—20,0	Von Kindern gut vertragen. In warmer Milch lösen und diese kräftig schlagen.
<i>Salipyrin</i>	0,02—0,05	0,1	0,2	Wenig löslich. EHD. 2,0!
<i>Salol</i> (Phenylum salicylicum)	0,045—0,1	0,2—0,3	0,4	Wasserunlöslich; wird erst im Dünndarm aufgespalten. Grünliche Färbung des Harns.
<i>Santonin</i>	0,003—0,005	0,01—0,02	0,03—0,05	Wasserunlöslich. EHD. 0,1! Nicht ohne Abführmittel. Aussetzen bei Gelbsehen oder Erregungszuständen.
<i>Salvarsan</i> s. Neosalvarsan				
<i>Salyrigan</i> (Hg-Salicylsäureverbindung)	—	0,25—0,5 ccm	0,5—1,0 ccm	Vorsicht! Eine intramuskuläre Dosis nur alle 2—3 Tage!
<i>Scillaren</i>	—	$\frac{1}{2}$ Tabl. oder 10 Tr.	$\frac{1}{2}$ —1 Tabl. 10—20 Tr.	Tabl. zu 0,0008; Lösung 1 ccm = 0,0008; als Zäpfchen zu 0,001 g.
<i>Scopolaminum, hydrobromicum</i>	Nicht anwenden		0,0001 bis 0,00025	Subcutan. EHD. 0,0005! Bei Chorea sind manchmal Erwachsenendosen nötig.
<i>Sedormid</i>	$\frac{1}{2}$ Tabl.	1 Tabl.	1 Tabl.	In Tabl. zu 0,25.
<i>Solganal</i> s. Neosolganal				
<i>Soltochin</i>	0,5 ccm	1,0 ccm	1,0 ccm	25%ige wässrige Chinin-Lösung zur intramuskulären Injektion.
<i>Spirobismol sol.</i>	0,2—0,5 ccm	0,3—0,5 ccm	0,5—1,0 ccm	Intramuskulär. In 1 ccm = 0,03 Bi, auch als Zäpfchen mit 0,02 Bi.
<i>Spirocid</i> (Stovasuroil)	0,02—0,25 allmählich ansteigend	0,25	0,5	In Tabl. zu 0,01 und 0,25. Nur peroral anzuwenden.

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Suprareninum hydrochloricum</i> (Adrenalin) Lösung 1:1000	0,2—0,3 ccm	0,3—0,5 ccm	0,5—0,75 ccm	Subcutan oder intramuskulär; peroral unwirksam! EHD. 0,001!
<i>Suprifin</i>	2—6 Tr. oder 0,1—0,4 ccm	5—8 Tr. oder 0,5—1,0 ccm	5—10 Tr. oder 1,0—1,5 ccm	Peroral zu verwenden die 10%ige Lösung; parenteral (intramusku- lär) die 1%ige Lösung.
<i>Sympatol</i>	5—10 Tr. $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Tabl. $\frac{1}{3}$ Amp.	10—20 Tr. $\frac{1}{2}$ —1 Tabl. $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Amp.	10—20 Tr. 1 Tabl. 1 Amp.	Per os wirksam; 10%ige Lösung auch subcutan und intramusku- lär. Tabl. zu 0,1; Amp. mit 0,06.
<i>Staphar</i> (Staphylo- kokken-Vaccine)	0,1—0,2 ccm	0,2—1,0 ccm	0,2—1,0 ccm	Intramuskulär. Dosis allmählich alle 2—3 Tage etwa verdop- peln. Andere bewährte Vac- cine: Opsonogen, Staphylosan, Polystaphylin.
<i>Strophanthin</i> Behringer (Kombetin)	0,0001	0,0001 bis 0,00025	0,00025 bis 0,0005	Nur intravenös. Vorsicht! Ein- mal in 24 Stunden. Mit klein- sten Dosen beginnen und nur, wenn 2 Tage zuvor kein Digi- talispräparat gegeben wurde.
<i>Strychninum nitricum</i>	0,0002—0,0003	0,0005—0,001	0,001—0,002	Wasserunlöslich. EHD. 0,005!
<i>Strychni Tinctura</i>	1—3 Tr.	4—6 Tr.	6—10 Tr.	Bitter! EHD. 1,0!
<i>Stryphnon</i> (Adrenalin- derivat)	—	0,05 mg subcutan pro kg Körpergewicht		Zur Blutstillung bei Darmblu- tungen, namentlich Blutungen bei thrombopenischer Purpura, etwa 3 Injektionen subcutan oder intramuskulär in 24 Stun- den 0,5%ige Lösung. Auch lo- kal, peroral und rectal. Intra- venös 10fach kleinere Dosis! Vorsicht!
<i>Theobrominum Na- triumsaliicylicum</i> (s. Diuretin)				
<i>Theophyllum Natrium- Aceticum</i> (Theocin)	—	0,05—0,1	0,1—0,15	Tabl. zu 0,15, besser rectal. EHD. 0,5!
<i>Thymipin</i>	1—3 Tr.	2—4 Tr.	5—10 Tr.	
<i>Thiokol</i> s. Kal. Sulfo- guacolicum				
<i>Thyreoidin sicc.</i> Merck	0,05	0,1	0,1—0,15	Als Pulver oder in Tabl. zu 0,1.
<i>Thyroxin</i>	$\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Tabl.	$\frac{1}{2}$ —1 Tabl.	1 Tabl.	Tabl. zu 1 mg.
<i>Transpulmin</i> (Chinin- Campherpräparat)	0,5—1,0 ccm	1,0—1,5 ccm	2,0 ccm	Intramuskulär; in 1 ccm = 0,03 Chinin. bas. und 0,025 Campher.
<i>Trypaflavin</i> (Acridin- farbstoff)	intravenös: 2,5—3 ccm äußerlich: in 1%iger Lösung aufpinseln (Pyodermie!), zu Überschlügen Lösung 1:4000!	intravenös: 4,0—10,0 ccm	intravenös: 10,0—20,0 ccm	$\frac{1}{2}$ %ige Lösung intravenös. Mit vorsichtigen Dosen beginnen. Gelbfärbung der Haut.

	Säuglinge von 4 Mon. bis 1 Jahr	Kleinkinder von 2—5 Jahren	Schulkinder von 6—14 Jahren	Bemerkungen
<i>Uliron</i> (Sulfonamid-Derivat)	1/4 Tabl.	1/2 Tabl.	1/2—1 Tabl.	3—4 Tage 3mal täglich 1/4—1 Tablette; Tabl. zu 0,5. Nicht länger als 4 Tage; Pause von 7 Tagen! Nicht anwenden bei schwächlichen, entkräfteten Kindern! Nicht gleichzeitig Salvarsan! Stoßbehandlung nur 2mal mit einer Pause von 5 Tagen zwischen den beiden Stößen.
<i>Neo-Uliron</i>	—	3tägige Stöße	mit 2 g täglich	
<i>Urea</i> (Harnstoff)	—	15—20,0	30,0—60,0	Wasserlöslich, sehr schlechter Geschmack. Besser Ituran.
<i>Urethan</i>	0,5—1,0	1—2,0	2,0—3,0	Wasserlöslich. Peroral oder rectal in Schleim. Auch von jungen Kindern gut vertragen.
<i>Urotropin</i> s. Hexamethylen-tetramin	0,1	0,2—0,4	0,4	Wasserlöslich.
<i>Valeriana</i> als Tinktur	5 Tr.	10 Tr.	15—20 Tr.	Auch als Tee. Andere in der Kinderpraxis eingeführte Valerianpräparate sind z. B. Baldrian-Dispert, Requalysatum.
<i>Vasano</i> (Mandragora-präparat)	1/3 Zäpfchen	—	—	
<i>Veramon</i> (Veronal-Pyramidonpräparat)	—	0,1—0,3	0,2—0,4	Tabl. zu 0,4.
<i>Veronal</i> s. Acid. diaethylbarbituricum				
<i>Vigantol</i>	Prophylaxe: 5 Tr. Behandlung: 10 Tr.	Prophylaxe: 5 Tr. Behandlung: 10 Tr.	Prophylaxe: — Behandlung: —	1 ccm = 30 Tr. = 0,5 mg kryst. D-Vit. Ebenso Provitinaöl.
<i>Vigantol-Lebertran</i>	Prophylaxe: 1 Teel. Behandlung: 2—3 Teel.	Prophylaxe: 1 Teel. Behandlung: 2—3 Teel.	Prophylaxe: — Behandlung: 2—3 Teel.	1 ccm = 0,012 mg kryst. D-Vit.
<i>Vogan</i> s. a. A-Vitamin				
<i>Yatren</i>	peroral: 0,05	peroral: 0,1—0,2	peroral: 0,3—0,5	In Pillen zu 0,25; auch in 1%iger Lösung zur rectalen Verabreichung.

Ernährung des älteren Kindes.

Von

ERICH MÜLLER-Berlin.

Für die Ernährung des Kindes haben sich über die bekannten Nährstoffe — Eiweiß, Fett, Kohlehydrate, Mineralstoffe — hinaus Faktoren als lebenswichtig erwiesen, die in ihrer funktionellen Wirkung zum Teil schon lange bekannt, durch die Auffindung der sog. Vitamine in wertvoller Weise ergänzt worden sind. Eine zusammenfassende Darstellung dieser Stoffgruppe und ihrer Einwirkung auf den Stoffwechsel hat sich im Rahmen dieses Handbuches als notwendig erwiesen.

Es bedeutet eine Großtat der „Physiologischen Chemie“ die engen Beziehungen zwischen Fermenten, Hormonen, Vitaminen und Hilfsstoffen (H. v. EULER) aufgedeckt und schon weitgehend erforscht zu haben. Die Beziehungen zwischen Fermenten, Hormonen und Vitaminen. Zum Ausdruck dieser Verbundenheit werden die Stoffe unter dem gemeinsamen Begriff der „Wirkstoffe“ zusammengefaßt. Die Bildung dieses Einheitsbegriffes hat sich gut bewährt und allgemeine Zustimmung gefunden. Es war für den Kliniker gewissermaßen eine Erlösung, daß er die Vitamine nicht mehr als neuartige, fremde Nährstoffe bewerten mußte, sondern sie in enger Verbindung mit den lange bekannten Fermenten und Hormonen seinem Verständnis näher bringen konnte. Je weiter die Erforschung der Wirkstoffe und ihrer engen Zusammengehörigkeit in ihrem Aufbau und ihrer Funktion voranschreitet, desto eindeutiger zeigt es sich, daß diese unitarische Auffassung den tatsächlichen Verhältnissen des Stoffwechsels in ausgezeichneter Weise Rechnung trägt.

Das Zusammenspiel der einzelnen Wirkstoffgruppen in fein abgestimmter Symphonie zur Regulierung der Lebensfunktionen vermittelt uns ein Bild von dem funktionellen Aufbau des Organismus im Sinne einer ausgesprochenen Totalität (A. BUTENANDT). Die funktionelle Abhängigkeit und Verbundenheit der Wirkstoffe sind so eng, daß wir in Zukunft vielleicht überhaupt keine scharfe Trennung mehr zwischen ihnen werden vornehmen können. Besonders schwinden die Unterschiede zwischen Hormonen und Vitaminen immer mehr, je weiter die Forschung fortschreitet. Die Wirkstoffe erweisen sich immer mehr als zusammenhängende Glieder im funktionellen Stoffwechselgeschehen unseres Körpers. Vielleicht wird sich ein neues Einteilungsprinzip als notwendig erweisen, das mehr die Funktion als den Aufbau der Wirkstoffe, den chemischen, als den physikalischen, berücksichtigt.

Wir wissen heute schon, daß die Vitamine in Fermente und Hormone übergehen und an ihrem Aufbau wesentlich beteiligt sein können. Dabei handelt es sich nicht eigentlich um tiefgehende Synthesen aus einfachen Nahrungsbruchstücken, etwa wie die Eiweißstoffe der Nahrung im Stoffwechsel zu Aminosäuren zerschlagen werden, aus denen dann die körpereigenen Eiweißstoffe wieder aufgebaut werden, sondern die Vitamine bzw.

ihre Vorstufen, die Provitamine, sind bereits in ihrer chemischen bzw. physikalischen Struktur weitgehend für ihren Einbau vorgebildet — kompliziert zusammengesetzte Substanzen. Sie bedürfen nur geringer chemischer Abwandlungen, um in Fermente und Hormone mit ihren tiefgreifenden Wirkungen im Stoffwechsel einzutreten.

Es handelt sich um einfache Vorgänge, wie Oxydationen, Reduktionen, Hydrierungen bzw. Spaltungen der Moleküle. Es werden sozusagen aus den bereits weitgehend vorgebildeten Rohstoffen der Vitamine und Provitamine durch geringfügige Zustandsänderungen die im Zellstaate erst wirksamen Fertigwaren — Fermente und Hormone — im Organismus gebildet. Unser Einblick in diesen Wechsel funktioneller Geschehnisse (Aktivierungen) ist noch verhältnismäßig bescheiden. Wir stehen erst im Beginn dieser Forschungsrichtung. Immerhin war es wichtig, schon jetzt zunächst einmal zusammenzufassen und den Einheitsbegriff der „Wirkstoffe“ zu bilden. Er hat sich für die weitere Forschung als richtunggebend erwiesen. Wir wissen heute, daß dem Aufbau-Erhaltungs- und Betriebsstoffwechsel des Organismus ein Stoffwechsel höherer Ordnung überlagert ist, der sich an Substraten abspielt, die nur in geringster Konzentration vorhanden, höchste, physiologische Aktivität entfalten. Die Wirkstoffe dienen offenbar nicht selbst als Zellbaustoffe, wie Eiweiß, Fett, Kohlehydrate und Mineralien, auch nicht als Betriebsmaterial im Stoffwechsel. Dafür sind sie schon rein mengenmäßig zu geringfügig. Es handelt sich nur um Hundertstel oder Tausendstel von Milligrammen, die in Wirkung treten. Sie liefern auch dem Körper keine Energie durch Verbrennung ihrer Moleküle. Die Wirkstoffe sind keine Nährstoffe, sondern vielmehr Regulatoren des Stoffwechsels, zusätzliche, unentbehrliche Ernährungsfaktoren. Sie treten nicht in Konkurrenz mit unseren alten Nährstoffen, sondern ergänzen sie im Stoffwechselgeschehen als lebenswichtige Wirkstoffhilfsgruppe.

Wirkstoffe.

Die Funktion der einzelnen Wirkstoffe steht in einem feinabgestuften Zusammenspiel untereinander, in einem gut abgewogenen Gleichgewicht der Kräfte, dessen oberste Leitung in Händen der Zentralstätten des vegetativen Nervensystems liegt, und dessen stoffliche Vermittlung sich der Verbreitung durch den Lymph- und Blutkreislauf bedient. Die Tätigkeit der Wirkstoffe ist wohl am treffendsten mit der von Katalysatoren — Biokatalysatoren — zu vergleichen. Sie feuern den Stoffwechsel an oder hemmen ihn, greifen beschleunigend oder bremsend ein, also im großen und ganzen regulierend als Stoffwechselkontrolleure. Sie lenken den Stoffwechsel in den Zellen, je nach ihrem augenblicklichen Bedürfnis in bestimmter Richtung, ein rhythmischer, dem jeweiligen Zellbedürfnis angepaßter Vorgang höherer Ordnung. So besitzen die Wirkstoffe eine wichtige Stellung in vielen Problemen der Physiologie und Pathologie durch ihre Fähigkeit, jeweils gerade solche Reaktionsfolgen auszulösen, die dem Organismus als Ganzem sinnentsprechend und dienlich sind. Es können aber auch Änderungen in diesem Stoffwechsel höherer Ordnung entstehen, die zur Bildung von Wirkstoffen führen, deren katalytische Fähigkeiten Reaktionen anregen, die krankhafte Veränderungen veranlassen (A. BUTENANDT).

Der Wirkstoffbedarf wird naturgemäß ganz allgemein von der Höhe des Stoffumsatzes bestimmt, und entsprechend steigt oder fällt auch der Verbrauch der Vitamine, die weitgehend Teilbestandteile der Fermente

und Hormone sind. Eine enge, fortlaufende Kette von Stoffumsetzungen und Abwandlungen, voneinander abhängig und ineinander übergreifend. Dieses Moment ist bei dem Wirkstoffproblem in seinen engen Zusammenhängen immer zu berücksichtigen.

Die verschiedenen Wirkstoffe. Biokatalysatoren-Komplexe.

1. Die Fermente bzw. Enzyme.

Die Fermente sind die am längsten und zum Teil gut bekannte Gruppe der Wirkstoffe — typische, organische Katalysatoren für die Fülle von chemischer Reaktionen, die sich fortwährend im Organismus in allen Phasen des Lebenshaushaltes vollziehen. Sie besitzen die Fähigkeit, die Nährstoffe zu spalten, aber auch wieder enzymatisch aus den Spaltstücken neue Substanzen zu synthetisieren, also aufzubauen, — auf Grund des Wesens der Gleichgewichtsreaktionen. Aufbau und Abbau bis zur Ausscheidung der nicht mehr nützlichen Endprodukte des Stoffwechsels in Harn und Kot. Sie sind im Tier- und Pflanzenreiche weit verbreitet und üben grundsätzlich ihre Wirkungen losgelöst vom Orte ihrer Entstehung aus, wenn auch ihre Abtrennung vom Zelleibe bisher nur zum Teil gelungen ist.

Co-Ferment und
Apo-Ferment
bilden das
Holo-Ferment.

Die für den Menschen notwendigen Fermente werden im Körper selbst gebildet, zum Teil unter Mithilfe von Vitaminen, teils ganz allgemein in den Gewebszellen, teils in besonderen Organen, so dem Magen, Darm und Pankreas, aber über die Fermentbildung in den Zellen ist so gut wie nichts bekannt. Die teilweise Mitwirkung von Bakterien an ihrer Bildung sei hervorgehoben.

Sicherlich verlaufen nicht alle Stoffumsetzungen im Organismus als enzymatisch fermentative Reaktionen. Die sog. Hilfstoffe (H. v. EULER) haben gleichfalls ihren wichtigen Wirkungsbereich, so vor allem die Schwermetalle mit ihren starken katalysatorischen Fähigkeiten, zum Teil in enger Verbindung mit enzymatischen Prozessen.

Unter den Fermenten nehmen 2 eine überragende Stellung ein und sind wegen ihrer engen Beziehungen zu den Vitaminen besonders wichtig. Die „Hydrolasen“, eine Enzymgruppe, die das Substrat unter Aufnahme von Wasser zerlegen, also hydrolytische Prozesse anregen. Zu ihnen gehören so allgemein wichtige Fermente, wie die Esterasen, Carbohydrasen, Proteasen u. a. Dann die „Desmolasen“. Sie umfassen alle Fermente, die nicht zu den Hydrolasen gehören, und vervollständigen sozusagen im allgemeinen die durch die Hydrolasen eingeleitete Zersetzung der Nährstoffe bis zum Endabbau. Es handelt sich dabei um Vorgänge der Oxydation, bzw. Reduktion, um Glykolyse und Gärung. Zu den Desmolasen gehören Enzyme wie die Dehydrasen, Oxydasen, Katalasen u. a. Im Stoffwechselgeschehen sind alle Fermente, mehr oder weniger stark neben- oder hintereinander geschaltet, beteiligt. Über die engen Beziehungen zwischen Fermenten und Vitaminen wird noch später berichtet werden. Als Beispiel einer starken Fermentwirkung sei auf die Katalase hingewiesen, die in jeder Zelle enthalten ist. Ein Molekül kann 54 000 Moleküle H_2O_2 in Wasser und Sauerstoff zerlegen, ohne dabei in den Endprodukten zu erscheinen.

Für unser Verständnis von der Wirkung der Fermente und ihren Beziehungen zu den Vitaminen war die Entdeckung von fundamentaler

Bedeutung, daß sie aus 2 Stoffgruppen bestehen, die erst durch ihre Vereinigung im Stoffwechsel das allein wirksame Ferment bilden. Die 1. Gruppe wird jetzt ganz allgemein als Co-Ferment (Agen) und die 2. als Apo-Ferment (Pheron) und das aus beiden zusammengesetzte Ferment als Holo-Ferment (Symplex) bezeichnet. Das Co-Ferment bildet in diesem Komplex ein kleinmolekulares Substrat und zwar die katalytisch aktive Gruppe, während das Apo-Ferment einen hochmolekularen, spezifischen Eiweißkörper mit Träger- bzw. Vermittler-Charakter (Trägergruppe) darstellt. Jedenfalls ist nach unseren heutigen Kenntnissen ein Ferment kein einfacher, chemischer Stoff, sondern ein Stoffsystem, ein Symplex. Es ist für das Verständnis der Wirkstoffe (besonders der Vitamine) und ihrer Funktion auch sehr wichtig, daß ihre 1. Gruppe, die Co-Fermente, wenigstens zum Teil, als Vitamine identifiziert sind, bzw. ihnen nahe stehen. Für eine Reihe von Holo-Fermenten sind Vitamine als Co-Fermente bereits erkannt, wodurch ihre lebenswichtige Bedeutung für den Ablauf des physiologischen Stoffwechsels des Menschen klar hervortritt.

Vitamine
treten als
Co-Fermente
in Holo-Fer-
mente ein.

So besteht die schon erwähnte Katalase aus einer Hämin-Eisengruppe mit Porphyringerüst und einem spezifischen hochmolekulären Körper, vermutlich einem Eiweiß, als Apo-Ferment (Trägergruppe). Aus beiden wird das hochwirksame Holo-Ferment, die Katalase gebildet. Sehr instruktiv auch das Beispiel der Hefegärung: Das allein wirksame Ferment der Hefe bildet die Holo-Zymase, die aus Zucker „Alkohol und Kohlensäure“ bildet. Sie entsteht aus der Co-Zymase und der Apo-Zymase, einem Eiweißkörper. Bei der Dialyse der Hefe wirkt weder das Dialysat noch der Dialyse-rückstand für sich vergärend, sondern nur die vereinigten beiden Stoffe. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Hämoglobin, allerdings keinem Ferment. Es dissoziiert gleichfalls in ein großes Eiweißmolekül, dem Globin, entsprechend einem Apo-Ferment, und in ein kleines, die Eisenporphyrinkomponente, entsprechend dem Co-Ferment. Nur die Verbindung beider, das Hämoglobin, ist als Sauerstoffträger wirksam. Im allgemeinen scheinen die Co-Fermente die katalytisch wirksame Gruppe zu bilden. Ihr Aufbau ist zum Teil schon gut aufgeklärt, und es ist für uns Ärzte von grundsätzlicher Bedeutung, daß eine Reihe von Vitaminen als solche Co-Fermente erkannt sind. Darauf wird noch zurückzukommen sein. Die Erforschung der Struktur der Apo-Fermente ist dagegen schwierig. Nur soviel scheint sicher zu sein, daß es sich vorwiegend um hochmolekulare, spezifische Eiweißkörper handelt.

2. Die Hormone.

Sie sind im Pflanzen- und Tierreiche weitverbreitet. Bei den höheren Tieren werden die eigentlichen klassischen Hormone in den sog. endokrinen Drüsen gebildet und strömen direkt oder indirekt auf dem Lymphwege dem Blutstrom zu, also die Hormone der Hypophyse, Schilddrüse und Nebenschilddrüse, der Nebennieren, des Pankreas und der Geschlechtsdrüsen. Sie lösen, wie die Fermente, an anderen Stellen des Körpers ihre spezifischen Wirkungen, die für den Ablauf der Lebensfunktionen lebensnotwendig sind, aus — eine Fernwirkung. Neuerdings hat die Hormonlehre eine Erweiterung in dem Sinne erfahren, daß zu den klassischen Hormonen die Gewebshormone hinzugekommen sind. Sie werden überall in den Gewebszellen gebildet, wirken aber lokal in nächster Umgebung ihrer Bildungsstätten und dienen örtlichen Stoffwechselregulationen

— eine Nahwirkung. Dabei handelt es sich im wesentlichen um Wirkungen auf das Gefäßsystem im Sinne von Gefäßerweiterungen bzw. Verengerungen, um Blutdrucksenkung (hauptsächlich) bzw. Erhöhung. Für diese Gewebshormone kommen natürlich Ausfallserscheinungen, z. B. nach Exstirpation, nicht in Frage. Zu den wichtigsten, bisher bekannten Gewebshormonen gehören Histamin mit seiner starken, blutdrucksenkenden Wirkung (Histaminshock), das Acetylcholin u. a.

Als übergeordnetes, hormonales Drüsenzentrum, das gewissermaßen das harmonische Zusammenspiel aller Körperhormone reguliert, scheint sich immermehr die Hypophyse mit ihrem Vorderlappen zu erweisen, die allerdings ihrerseits wieder unter Leitung des benachbarten Mittelhirns steht, das seinerseits die nervöse Steuerung der Inkretdrüsen in Händen hat. Letzten Endes geschieht aber die Regulierung des Stoffwechsels durch chemische Substrate, die besondere Zellwünsche über die vegetativen Nervenbahnen und Zentren weitergibt und auf diesem Wege befriedigt.

Geringe Unterschiede im Aufbau und verschiedene Funktionen der Hormone.

Es ist bemerkenswert, daß Hormone trotz ganz verschiedener Funktionen im Körper in ihrer Struktur nur sehr geringfügige chemisch-physikalische Unterschiede aufweisen können. Das zeigt sich besonders in der Stoffklasse der Sterine bzw. Steroide. Ihr Prototyp ist das Cholesterin mit seinem charakteristischem Viererring, ein wichtiger, allgemein verbreiteter Zellbestandteil. Den gleichen chemischen Bautyp besitzen unter geringen Abweichungen die Gallensäuren, dann gewisse Hormone, die in ihrer Struktur naheverwandt, völlig verschiedene physiologische Wirkungen im Stoffwechsel ausüben, so das Nebennierenrindenhormon (Kortikosteron) und die Keimdrüsenhormone — Progesteron im Corpus luteum, das Oestron, bzw. Follikelhormon der weiblichen Keimdrüsen und das Testosteron der männlichen Keimdrüse. Die Mannigfaltigkeit in der Abwandlung des Cholesteringrundskelets zu Wirkstoffen aller Art (Sterinderivaten), Hormonen und Vitaminen ist erstaunlich und zeigt sich auch in der Bildung eines Vitamins, des 7-Dehydrocholesterins, des Begleiters des Cholesterins, das erst unter Einwirkung der Ultraviolettstrahlen in das wirksame D-Vitamin übergeht. Auch die Herzgifte der Digitalisgruppe gehören zur Stoffklasse der Sterine. Diese Abwandlung des Cholesterins zu Substanzen mit den verschiedensten Wirkungen im Stoffwechsel unter geringen Variationen ihres Aufbaues bildet ein wunderbares ökonomisches Prinzip der Natur.

Verdauungsfermente gelangen nur ausnahmsweise zu einem Angriff auf Hormone, da diese im Organismus selbst entstehen und direkt, ohne den Verdauungskanal zu passieren, in das Blut gelangen. Einige Hormone, wie Adrenalin, die der Epithelkörperchen, der Hypophyse und Insulin werden von den Proteasen des Darmsaftes weitgehend zerstört, nicht aber das Thyreoglobulin. Es ist die Frage aufgeworfen worden, ob dieses nicht mit einem Holo-Ferment verglichen werden kann, in dem das Thyreotoxin, das aktive Co-Ferment, mit einem spezifischen Globulin zum Thyreoglobulin zusammentritt. Bemerkenswert ist der Einfluß von Hormonen auf enzymatische Prozesse, so der fördernde bzw. hemmende von Thyrotoxin, je nach der verwandten Menge, auf die Wirkung von Pepsin und Trypsin — ein Hinweis auf den engen Zusammenhang zwischen Fermenten und Hormonen. Bekannt ist auch das Gewebshormon „Acetylcholin“, durch das das Ferment „Cholinesterase“ zerstört wird. Das dabei entstehende Cholin ist im Stoffwechsel so gut wie unwirksam.

In gleicher Weise wie im Tierreich finden sich Hormone auch im Pflanzenreich — Auxine, Phytohormone. Sie werden gleichfalls an bestimmten Stellen des pflanzlichen Organismus gebildet, nach deren Extirpation Ausfallserscheinungen auftreten. Sie spielen die gleiche Rolle wie im Tierreiche, wirken fern von ihrer Entstehungsstelle und dienen dem physiologischen Ablauf des Pflanzenstoffwechsels in enger Zusammenarbeit mit Enzymen und Vitaminen. Es ist aber naiv zu glauben, daß die Natur die pflanzlichen Wirkstoffe in den für den Menschen geeigneten Mengen und Mischungen bereitstellt.

Für das Verständnis der Hormonfrage erscheint der Hinweis aussichtsreich, daß Beziehungen zwischen ihnen zu ganz bestimmten Erbfaktoren bestehen, den Genen, die in den Kernschleifen der Zellkerne, den Chromosomen lokalisiert sind, — also genbedingte Wirkstoffe. Damit kann ein Beitrag zur Frage nach der Wirkung der Erbfaktoren geliefert werden, ein erster Schritt zur Verknüpfung der physiologischen Chemie mit der Vererbungsforschung, und damit dem Wesen der Erbfaktoren (A. BUTENANDT).

3. Die Vitamine.

Als „*Vitamin*“ wird heute noch ein Wirkstoff bezeichnet, der im Tierkörper nicht gebildet werden kann, sondern mit der Nahrung von außen zugeführt werden muß — ein exogener Nährstoff im Sinne von FRANZ HOFMEISTER. Neuere Forschungsergebnisse haben aber festgestellt, daß der Vitaminbegriff in dieser Fassung nicht für das ganze Tierreich feststeht. Derselbe Stoff bedeutet für eine Reihe von Tieren ein Vitamin, für andere ein Ferment oder Hormon bzw. Gewebshormon, also eine Substanz, die diese Tiere in ihrem Körper selbst aufbauen können. So ist die Ascorbinsäure, das C-Vitamin, für das Meerschweinchen und den Menschen ein richtiges Vitamin, das für beide in der Nahrung enthalten sein muß. Neuerdings wird allerdings erwogen, ob nicht der Mensch zu erneuter Reduktion des irgendwie im Stoffwechsel oxydierten und so inaktivierten Ascorbinsäure befähigt ist — ein reversibler Vorgang. Die meisten anderen Tierarten, z. B. die Ratte vermögen Ascorbinsäure selbst im Körper aufzubauen. Für diese bedeutet also die Ascorbinsäure kein Vitamin, sondern ein richtiges Hormon, bzw. Gewebshormon. Schon diese Erkenntnis leuchtet in die engen Beziehungen zwischen Vitaminen und Hormonen hinein. Dann hat es sich ergeben, daß einige sog. Vitamine unserer Nahrung nur in Form von Vitaminvorstufen (Provitaminen) enthalten sind, oder enthalten zu sein brauchen. Sie werden dann im menschlichen oder tierischen Körper erst in die wirksamen Vitamine abgewandelt — sozusagen nur eine Zustandsänderung. So wird das A-Vitamin erst im Organismus, vorwiegend in der Leber, aus seiner Vorstufe dem Provitamin „Karotin“ unserer Nahrung umgebaut. Der Mensch und unter den Tieren z. B. die Ratte sind zu diesem Umbau befähigt, nicht aber die Katze, die also das fertige, aktive A-Vitamin mit der Nahrung aufnehmen muß. Hier treten gleich Bedenken auf. Eigentlich bedeutet das Provitamin „Karotin“ für den Menschen das Vitamin, den exogenen Stoff und das in der Leber umgewandelte A-Vitamin einen im Organismus gebildeten Wirkstoff — ein Hormon oder Ferment. Dann wird das antirachitische D-Vitamin in der Form des Ergosterins und Dehydrocholesterins mit der Nahrung aufgenommen, aber erst durch die Ultraviolettstrahlen der Sonne in der Haut in das allein wirksame, bestrahlte D-Vitamin umgewandelt,

Vitamine sind komplizierte Stoffe. Nur geringfügiger Umbau für ihren Einbau in Fermente.

oder es wird vorher künstlich bestrahlt. Auch dieses erst im Organismus aktivierte D-Vitamin trägt eigentlich den Charakter eines Hormons. Es ist möglich, daß die Frage, ob ein Wirkstoff für die eine Tierart ein Vitamin oder ein Hormon bedeutet mit einer gewissen Anpassung an den Gehalt der Nahrung an den in Frage kommenden Wirkstoff zusammenhängt. Wird ein wie ein Hormon wirkender Stoff mit der physiologischen Nahrung eines Tieres zugeführt, dann ist die Bildung in seinem Körper überflüssig — eine natürliche Anpassungs- und Zweckmäßigkeitmaßnahme. Die Begriffe Hormon und Vitamin scheinen sich immer mehr zu überschneiden und verwischen, so daß Stimmen laut werden, beide Wirkstoffe als eine Einheit zusammenzufassen.

Es ist bemerkenswert, daß sich Anhäufungen von Vitaminen gerade in Drüsen, besonders endokrinen, vorfinden, also den Hormonbildungsstätten so z. B. das C-Vitamin in Hypophyse, Ovarien, Hoden und besonders in den Nebennieren. Es handelt sich kaum um Speicherstätten, vielmehr scheint z. B. das C-Vitamin auf Grund seines hohen Reduktionsvermögens irgendwie in den Chemismus der Hormonbildung an Ort und Stelle einzugreifen. In ähnlicher Weise ist die Leber reich an A-Vitamin und auch die Zellen des sog. braunen Fettgewebes in der Gegend innerer Drüsen. Es ist daran zu denken, daß die Vorliebe vieler Menschen für den Genuß innerer Tierorgane etwas mit diesen Wirkstoffanhäufungen zu tun hat.

Vitamine keine
Nährstoffe
sondern Stoff-
wechselregu-
latoren.

Wenn auch unsere Nährstoffe für Erhaltung und Wachstum unseres Körpers im Vordergrund stehen, — Wasser, Eiweiß, Fett, Kohlehydrate und Mineralstoffe, so sind doch die Wirkstoffe und unter ihnen die Vitamine bzw. Provitamine für die Abwicklung des gesamten Stoffwechsels unentbehrlich und lebenswichtig. Nur ihre Gemeinschaft sichert die Lebensfunktionen. Es ist deshalb verständlich, daß Vitaminverbrauch und Größe des Stoffumsatzes konform gehen. Vitamine sind am Aufbau von Fermenten und Hormonen wesentlich beteiligt und diese wieder am Stoffwechsel des Organismus. So steigt der Vitaminbedarf mit besonderen stofflichen Leistungsansprüchen des Körpers an. Solche Steigerungen ergeben sich z. B. durch das Wachstum des Kindes, auch des Jugendlichen, beim Hyperthyreotiker, während Schwangerschaft und Stillzeit, bei starken Sportleistungen und während akuter, fieberhafter Erkrankungen. Auch die Zusammensetzung der Nahrung ist von Bedeutung für den Bedarf der einzelnen Vitamine, so verlangt reichlicher Genuß von Kohlehydraten eine entsprechend große Zufuhr von B₁-Vitamin, das für den Kohlehydratumbau im Organismus notwendig ist. Auch Klima und Jahreszeit spielen eine Rolle. So ist es im allgemeinen nur möglich, Annäherungswerte für den Bedarf an Vitaminen aufzustellen. Ihre Menge schwankt nach dem wechselnden Bedarf.

Für die mit der Kost aufgenommenen Vitamine bzw. Provitamine ist noch ein weiterer Gesichtspunkt von praktischer Bedeutung. Trotz reichlicher Zufuhr mit der Nahrung kann ein Mangel an Vitaminen zur Bereitung von Fermenten und Hormonen im Stoffwechsel eintreten, wenn ihre Resorption leidet, oder sie im Magendarmkanal zerstört werden. So ist das C-Vitamin sehr empfindlich gegen oxydierende Kräfte, die vom Darm ausgehen können (Darmflora). Unter diesen Verhältnissen kann sich eine parenterale Verabreichung von Vitaminen als notwendig erweisen.

Der wichtigste Fortschritt der physiologischen Chemie war die Entdeckung, daß Vitamine am Aufbau von Fermenten und Hormonen

beteiligt sein können und sich damit diesen Stoffwechselregulatoren automatisch einfügen können. Sie treten dann, wie schon erwähnt, als Co-Fermente in Holo-Fermente ein. Es scheint so zu liegen, daß eine Reihe von Vitaminen im Stoffwechsel nicht allein für sich wirksam wird, sondern, zum mindesten vorwiegend, erst in Verbindung mit Apo-Fermenten zu Holo-Fermenten zusammentritt, um erst in dieser Form die Vermittlung und Regulierung der Lebensprozesse zu übernehmen. Nicht in dieser Weise verwendete Vitamine scheinen den Körper nutzlos zu verlassen, soweit sie nicht für Speicherezwecke Verwendung finden, wie z. B. das Vitamin D. Die Feststellung von Vitaminen als Teilbestandteile von Fermenten und Hormonen ist bisher nur in geringem Umfange geglückt, aber es ist sehr wahrscheinlich, daß der Forschung der Nachweis weiterer solcher Einbaue von Vitaminen in Holo-Fermente und Hormone gelingen wird. Es ist dabei bemerkenswert, daß der chemische bzw. physikalische Umbau von Vitaminen in Co-Fermente sehr geringfügig ist oder wenigstens so erscheint. Kleinste Zustandsänderungen genügen, um ein inaktives Vitamin oder eine unwirksame Vorstufe in eine hochaktive Gruppe (Co-Ferment) im Bestande eines Fermentes umzuwandeln. Einfache Dehydrierung oder Hydrierung oder Dekarbolysierung oder Reduktion genügen für diesen Wechsel der Wirkung im Sinne einer Aktivierung.

Aminosäuren können unter Einwirkung des Fermentes Carboxylase im Tierkörper in Gewebshormone durch Dekarbolysierung (Verlust an CO_2) umgewandelt werden, so die Aminosäure Tyrosin zu Tyramin, Tryptophan zu Tryptamin, also zu sehr wirksamen Gewebshormonen. Auf diese Weise scheinen z. B. das Adrenalin und das Jodthyreoglobulin aufgebaut zu werden — eine sehr praktische, ökonomische Arbeitsmethode der Natur, ein Hinweis auf die enge Verbundenheit zwischen Enzymen und Hormonen. Sehr bemerkenswert war weiterhin die Entdeckung, daß das B_2 -Vitamin, das Laktoflavin, in Form der Laktoflavinphosphorsäure als Co-Ferment zusammen mit einem spezifischen Eiweißkörper als Apo-Ferment ein Holoferment, das gelbe Atmungs-Ferment Warburg, bildet. Ein weiteres Beispiel für den Eintritt von Vitaminen in Fermente bildet Vitamin B_1 , das Aneurin (Thiamin). Es tritt als Co-Ferment (Cocarboxyl) in Form seines Pyrophosphates in Verbindung mit einem spezifischen Eiweißkörper (Apo-Ferment) in das Holo-Ferment Carboxylase ein. Dieses Ferment regelt den Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels — Spaltung der beim Zuckerabbau sich intermediär bildenden Substanzen wie Milch- und Brenztraubensäure zu CO_2 und Wasser. Dieses Ferment ist durch seinen Gehalt an Schwefel (Thiazolring) sehr bemerkenswert. So ist Laktoflavin nur eine Vorstufe der aktiven Form, die erst durch ihre Phosphorylierung physiologisch wirksam wird und weiter seinen Weg in das Ferment Carboxylase nimmt, ein Vorgang, der wieder nur unter Mitwirkung des Nebennierenrindenhormons im Darm vor sich geht — ein intimes, funktionelles Ineinandergreifen zwischen Provitamin-Vitamin und Ferment unter dem Einfluß eines Hormons.

Heute bekannter Einbau von Vitaminen in Fermente.

Der Perniciosaschutzstoff „Hämon“, der sich vorwiegend in der Leber vorfindet, ist als Hormon der Blutreifung aufzufassen. Er besteht aus dem Extrinsicfaktor, dem Hämogen, das mit der Nahrung zugeführt werden muß, also einer Substanz von Vitamincharakter, und dem Intrinsicfaktor, dem CASTLE-Ferment, der im normalen Magensaft als Produkt der

Magenwand enthalten ist, der „Hämogenase“. Hier tritt ein Vitamin mit einem Ferment zu einem Hormon zusammen — dem Hämon. Beim Hämoglobin liegen die Verhältnisse ähnlich (allerdings kein Ferment). Es dissoziiert gleichfalls in eine hochmolekulare Trägergruppe, ein spezifisches Globin, als Aposubstanz und eine feinmolekulare Wirkungsgruppe, die Eisenporphyringruppe (Co-Substanz).

Nur die Verbindung beider, das Hämoglobin, dient als Sauerstoffträger im Stoffwechsel, nicht aber die einzelnen Komponenten. Die Vereinigung des Hämatinkernes (mit seinem Porphyrinskelet) mit anderen spezifischen Eiweißkörpern führt noch zu weiteren Holo-Fermenten, so zur Bildung der Katalase, des wichtigen Fermentes. Es besteht auch die Möglichkeit, daß das C-Vitamin, also Ascorbinsäure, als Co-Ferment am Aufbau des Holo-Fermentes „Esterase“ beteiligt ist. Die starke Reduktionswirkung ist dem C-Vitamin und der Esterase gemeinsam. Es ist sehr wahrscheinlich, daß in Zukunft noch weitere Vitamine als Co-Fermente von Holo-Fermenten erkannt werden, und so erheben sich immer mehr Stimmen dafür, nicht mehr von Vitamin- sondern von Ferment- bzw. Hormonmangelkrankheiten zu sprechen, z. B. beim Skorbut, aber dafür reichen unsere Kenntnisse noch nicht recht aus.

Wirklich ausgesprochene A-Vitaminosen, also gänzlicher Mangel an Vitaminen, sind in Deutschland relativ selten, dagegen scheinen die sog. Hypo-Vitaminosen mit ihrem relativen Mangel häufiger vorzukommen, z. B. wird die Anfälligkeit gegen Infekte besonders im Frühjahr dem allgemeinen Vitaminmangel bzw. Verlust durch Lagerung unserer pflanzlichen Nahrungsmittel während des Winters zugeschrieben (Vitamin C). Es ist allerdings bei dieser Erklärung vieldeutiger Allgemeinerscheinungen (Müdigkeit u. a.) Vorsicht geboten.

Für die Ernährung des Kindes ist noch die Verwendung geeigneter Nahrungsmittel und ihre zweckmäßige Zubereitung in der Küche von entscheidender Bedeutung. Sehr wesentlich ist in dieser Beziehung die schon seit Jahrzehnten erhobene Forderung, unsere verschiedenen Gebäcke aus stark ausgemahlene Mehlen zu bereiten. Es ist möglich, die Ausmahlung bis zu 90—95 % durchzuführen und damit nahezu Vollkornmehl bzw. Vollkornbrot und Semmel zu erhalten. In diesem Mehl sind die Keimlinge der Getreidekörner und wichtige Teile ihrer Aleuronschicht mit ihren wertvollen Eiweißstoffen, Lipoiden und Vitaminen (B₁-Gruppe) enthalten. Dagegen enthält unser sog. weißes Mehl bzw. unser Weißbrot, zubereitet aus nur zu 45 % und noch weniger ausgemahlenem Mehl, fast nur die Stärke der Körner, und ist deshalb vom Ernährungsstandpunkte aus betrachtet stark unterwertig. Es ist bemerkenswert, daß in den Getreidesamen mit dem hohen Stärkegehalt gleichzeitig auch die Wirkstoffe gestapelt sind, die für die Verwertung der Stärke sowohl für die Pflanze selbst bei der Entwicklung eines neuen Keimes, als auch für den Menschen notwendig sind. Es ist nur zu wünschen, daß diese alte Mahnung der Ernährungskunde für die allgemeine Volksernährung in der Zukunft zu ihrem Rechte kommt.

Vollkornbrot
reich an Eiweiß,
Lipoiden und
Vitaminen.

Kochwasser
von Gemüse
und Kartoffeln
enthält Mineral-
stoffe und
Vitamine.

Dann gibt die Zubereitung der Speisen in der Küche vielfach Anlaß zur Entwertung von Nahrungsmitteln, besonders den pflanzlichen. Wenn die Mutter das Brüh- oder Kochwasser von Gemüse, Kartoffeln, sogar Obstfrüchten fortgießt und nicht für die Ernährung verwendet, so gehen

mit diesem Kochwasser wertvolle Mineralien, die für die Neutralisation saurer Stoffwechselprodukte und katalysatorische Funktionen im Stoffwechsel lebenswichtig sind, verloren. Diese Erkenntnis ist sehr alt. Sie wird neuerdings noch wesentlich verstärkt durch die Erfahrung, daß in den Brühwässern wasserlösliche Vitamine in Verlust geraten, so z. B. Vitamin C im Kochwasser der Kartoffeln, der Gemüse (Mohrrübe, Spinat und Kohle). Schließlich ist noch daran zu denken, daß die Speisen nach der Zubereitung in der Küche möglichst schnell genossen werden. Ihr stundenlanges Warmhalten setzt den Ansatzwert herab, so auch erneutes Anwärmen. Die Mutter soll darauf achten, daß die auf den Tisch gebrachten Speisen auch wirklich bei jeder Mahlzeit verzehrt werden. Dafür ist eine gute Berechnung des jedesmaligen Verbrauches Voraussetzung.

Die Hilfsstoffe (HANS V. EULER). (Aktivatoren — Regulatoren.)

Zu den Wirkstoffen, den Vermittlern des Stoffumsatzes, bzw. Biokatalysatoren gehören, wie lange bekannt, auch Stoffe, die nicht enzymatisch wirken, aber doch vielfach in Enzymreaktionen entscheidend eingreifen. Es ist H. v. EULER nur recht zu geben, wenn er diese Substanzen ganz allgemein den Wirkstoffen zurechnet und sie mitberücksichtigt. Er nennt diese Gruppe „Hilfsstoffe“ und teilt sie in anorganische und organische ein.

Anorganische Hilfsstoffe.

Unter diesen sind zuerst Säuren- und Basenelektrolyte zu nennen. Die Acidität einer Lösung spielt in nichtenzymatischen Medien eine entscheidende Rolle, darüber hinaus auch in biologischen Zell- bzw. Gewebsreaktionen. Eine krankhaft starke Acidität tritt z. B. klinisch deutlich in den Erscheinungen der „Acidose“ zutage. Aminosäuren und Peptide reagieren bei enzymatischer Spaltung oder Desaminierung ganz verschieden, je nachdem die Ionen der Lösung positiv oder negativ oder ungeladen vorhanden sind. Der Einfluß der Reaktion macht sich direkt auf biologische Reaktionen geltend. Das hydrolytische Gleichgewicht in einem Holoenzym zwischen seinen Komponenten, dem Co- und Apo-Enzym, wird durch die Acidität des Mediums wesentlich bestimmt.

Sehr bedeutungsvoll ist, wie lange bekannt, der Einfluß von Metallen auf den Ablauf enzymatischer Prozesse. Sie greifen aktivierend ein und erweisen sich so als wesentliche Hilfe bei solchen Reaktionen. So aktivieren Calciumsalze „Lipasen und Esterasen“ und Magnesiumsalze die Wirkung von Phosphatasen. In ähnlicher Weise wirken entscheidend Mangan-Eisen- und Kupfersalze. Phosphate sind beim Kohlehydratabbau für den Eintritt der Gärung notwendige Voraussetzung. Kupfer vermag in Verbindung mit Ascorbinsäure den oxydativen Stoffwechsel stark hemmend zu beeinflussen. Eine große Reihe von Metallen erweist sich so als notwendig bei der Einleitung und Förderung enzymatischer Stoffumsätze im Organismus — katalysatorische Hilfsstoffe.

Organische Hilfsstoffe.

Gallensaure Salze wirken bei der Fettspaltung durch Pankreaslipase mit. Dann sei die Rolle der Sterine bei biologischen Katalysen hervorgehoben, die wohl auf ihren mannigfachen Verbindungen mit Lipoiden und hochmolekularen Substanzen beruht. Eine wichtige Aktivatorengruppe

scheinen die Thiolverbindungen zu bilden, so besonders das Glutathion, wenn auch seine engen Beziehungen zu Enzymen darauf hinweisen, daß seine Wirkung eher als Co-Enzym aufzufassen ist.

Hilfsstoffe sind
auch Stoff-
wechselregu-
latoren.

Neuerdings wird auf Grund wachsender Einblicke in die Stoffwechselfunktionen der Wirkstoffe die Auffassung erwogen, daß ihre Wirkung sich hauptsächlich in ihrem Einflusse auf die Reaktion der Körperflüssigkeit äußern könnte, also z. B. die der Ascorbinsäure mit ihrem stark ausgesprochenen Reduktionsvermögen, durch das sie leicht oxydable Stoffe vor oxydativen Zerstörungen zu schützen vermag. Dieser Einfluß würde dann vorwiegend für das Reduktionsoxydationspotential (Redoxpotential) im Organismus Bedeutung besitzen, das gleichbedeutend mit dem Energiegefälle im Körper ist, das wieder das Verhältnis von oxydierenden und reduzierenden Kräften ausdrückt. Die Bedeutung des Redoxpotentials für den Stoffwechsel ist sicher sehr groß und wichtig. Weitere Forschung wird das Problem zu lösen haben.

Die Vitamine.

Im Rahmen dieses Artikels muß ich mich darauf beschränken, nur einen kurzen Hinweis auf die physiologischen Wirkungen der Vitamine und ihre klinischen Mangelerscheinungen zu geben. Ausführliche Zusammenfassungen finden sich in den Büchern von W. STEPP und J. KÜHNAU, sowie von R. AMMON und W. DIRSCHERL, an die ich mich in meinen Ausführungen gehalten habe.

1. Vitamin A. Xerophthol,

Physiologische
Wirkungen der
einzelnen
Vitamine.

ein primärer Alkohol. Dieses fettlösliche Vitamin steht in engen Beziehungen zu den Karotinfarbstoffen, im Pflanzenreich weit verbreiteten Farbstoffen. Seine Vorstufe (Provitamin) ist das Karotin. Durch Spaltung eines Moleküls Karotin in seiner Mitte entstehen unter Aufnahme von 2 Molekülen Wasser 2 Moleküle Vitamin A. Ein denkbar einfacher, chemischer Vorgang. Der Mensch und die meisten Tiere vermögen diese Umwandlung durchzuführen, hauptsächlich in der Leber, dem Hauptspeicher des Vitamin A. Fischöle, Milch bzw. Butter sind die Hauptquelle dieses Vitamins. Dabei hat die Ernährung wesentlichen Einfluß auf den Gehalt. *Physiologische Wirkungen:* Unsere Kenntnisse sind noch mangelhaft. Das Vitamin scheint einen günstigen Einfluß auf den Purinstoffwechsel auszuüben — Regeneration der Zellbildung, besonders des Zellkerns. Seine Wirkung ist offenbar an das Vorhandensein von Eisen geknüpft — Hämineisen. Das Vorkommen reichlicher Mengen in den Sexualdrüsen weist auf seine Wichtigkeit für die Bildung von Hormonen hin. Es ist wohl von Bedeutung, daß stets ein gewisser Gleichgewichtszustand zwischen Karotin und Vitamin-A-Gehalt in Blut und Leber anzutreffen ist. *Mangelerscheinungen.* Im allgemeinen kommt es zu einer Erkrankung des Ektoderms und der von ihm abstammenden Gebilde — eine ausgesprochene Systemerkrankung. Symptome an den Augen: Nachtblindheit (Hemeralopie), Keratomalacie bzw. Xerophthalmie. An der Haut: Hyper- und Parakeratose, abnorme Trockenheit, Haarveränderungen. Dann Veränderungen an den Atemwegen, den Verdauungsorganen, dem Urogenitalapparat und den inkretorischen Drüsen (Sexualorganen), die aber nicht typisch sind.

2. Gruppe der B-Vitamine.

Zu diesen gehören Vitamin B_1 und B_2 , der Vitamin- B_2 -Komplex, der große, bisher noch wenig erforschte Vitaminkomplex: a) Der Wachstumsfaktor (Vitamin B_2 im engeren Sinne), b) das pellagraverhütende Vitamin (Nicotinsäureamid), c) das Vitamin B_6 (Adermin), d) der Anämiefaktor und e) noch andere weniger bekannte Faktoren.

1. Vitamin B_1 , antineuritische, bzw. Antiberiberi-Vitamin. Aneurin-Thiamin. Stickstoff- und bemerkenswerterweise allein schwefelhaltiges Vitamin. Bekannt sein Eintritt als Co-Ferment in das Holo-Ferment Carboxylase. *Physiologische Wirkungen:* Vitamin- B_1 -Bedürfnis, offenbar fundamentale Zelleigenschaftswirkung, scheint mit der reversiblen Reduzierbarkeit verknüpft — Redoxkatalysator. Aneurin vorwiegend an normaler Abwicklung des Kohlehydratstoffwechsels beteiligt, dann beeinflusst es den Wasserhaushalt in engem Konnex mit dem Kohlehydratstoffwechsel. Bemerkenswert, die weitgehende Synthese von Vitamin B_1 durch Bakterien — Bacterium coli-Gruppe, Bacillus bifidus. Es ist allerdings zweifelhaft, ob Aneurin vom Dickdarm aus resorbiert wird, z. B. beim Brustsüugling aus seiner Bifidusflora. Vitamin- B_1 -Bedarf wegen Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren — Höhe des Kohlehydratverzehr, Reversibilität, Synthese durch Bakterien — schwer anzugeben. Bei starker, körperlicher Arbeit steigt Kohlehydratverzehr und Umsatz und damit Vitamin- B_1 -Verbrauch. *Mangelscheinungen:* An 1. Stelle steht die Störung im Kohlehydratumsatz. Das klassische Symptombild ist die Beri-Beri-Krankheit mit ihren degenerativen Veränderungen an den peripheren Nerven, dem Auftreten von Krämpfen, als deren Ursache Ansammlung krankhaft hoher Mengen von Brenztraubensäure im Gehirn angenommen wird. Die Störung im Wasserhaushalt äußert sich vornehmlich in extrarenalen Ödemen, Hypoproteinämie und Wasserimbibation des Herzmuskels mit ihren klinischen Folgen. Mangelzustände bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen, vielleicht in Zusammenhang mit dem hohen Verbrauch des Kindes. Nach G. BESSAU deutet Symptomtrias: Appetitlosigkeit, Obstipation und verstärkter 2. Pulmonalton (Herzschädigung) beim Säugling und Kleinkind auf Vitamin- B_1 -Mangel hin. Übergänge von Beri-Beri und Spasmophilie beim jungen Kinde werden angenommen (PAUL REYHER).

B-Vitamin-
komplex.

2. Vitamin- B_2 -Komplex. Wachstumsfaktor (Laktoflavinphosphorsäure). — Pellagraschutzstoff (Nicotinsäureamid). — Vitamin B_6 (Adermin). — Anämiefaktor (Hämon bzw. Hämogen). a) *Der Wachstumsfaktor Vitamin B_2 im engeren Sinne.* Alle wachstumsfördernden Vitamin- B_2 -Präparate besitzen gelbe Farbe und gelbgrüne Fluoreszenz. In der Natur weitverbreitet, gehören sie zur Gruppe der Flavine und sind N-haltig. Wichtigster Faktor ist das Laktoflavin, gewonnen aus Molke, Hefe, Eiweiß und inneren Organen, besonders aus der Leber. Leberhandelspräparate sind reich an Laktoflavin. Es bedeutet für den Menschen eigentlich ein unwirksames Provitamin, erst das im Darm unter Beihilfe des Nebennierenrindenhormons phosphorylierte wird in Form der Laktoflavinphosphorsäure als Co-Ferment des gelben Atemfermentes „Flavinenzym“ Warburg wirksam. Eine eindrucksvolle Zusammenarbeit zwischen Vitaminen, Fermenten und Hormonen, bis ein Stoff mit katalytischer Wirkung entsteht. *Physiologische Wirkungen:* Im Verbands des Atemfermentes ist

das Vitamin B₂ wesentlich an den energieliefernden Oxydationsvorgängen in den Zellen beteiligt — ein unentbehrlicher Oxydationsfaktor im allgemeinen Stoffwechsel. Im Gleichgewicht der Vitamine scheint es den Bedarf an Vitamin B₁ herabzusetzen. *Manglerscheinungen*: Sie sind noch wenig erforscht. Im allgemeinen scheint es sich um generalisierte, unspezifische Dermatitiden zu handeln. Vielleicht hängt eine allergische, hyperergische Reaktionslage irgendwie mit Laktoflavinmangel zusammen — Verhinderung von anphylaktischem Shock, Kupierung von Asthmaanfällen. Laktoflavin besitzt Einfluß auf den Kohlehydratabbau — es senkt den Blutzuckerspiegel des Gesunden und Diabetikers, auch des renalen Diabetikers. Schließlich wird über Heilerfolge berichtet: Bei Coeliacie und Morbus Gaucher.

b) *Der pellagraverhütende Faktor der Vitamin-B₂-Gruppe. P.P.-Faktor-Nicotinsäure bzw. Nicotinsäureamid.* Ein Pyridinderivat. Wesentlicher Bestandteil: Die Nicotinsäure bzw. ihr Amid (Speicherform im Organismus). Wahrscheinlich tritt es in Verbindung mit Phosphorsäure als Co-Ferment als Co-Dehydrose bzw. Co-Zymase in das Holo-Ferment, die Dehydrose ein, die den Wasserstoff eines Substrates aktiviert bzw. auf andere Stoffe überträgt. Vorkommen: Reichlich in Hefe, Reiskleie, inneren Organen (Leber, Herzmuskel), dann in Fischfleisch. *Physiologische Wirkungen*: Nicotinsäure ist wichtiger Faktor von allgemein biologischer Bedeutung. Schon niedrigste Lebewesen (Bakterien) bedürfen ihrer zum Wachstum. Sie soll auch aktivierend auf den Kohlehydratstoffwechsel einwirken, offenbar zusammen mit Laktoflavin. Darüber hinaus hat es Beziehungen zum Pigment- (Porphyrin) und Eiweißumsatz. Eisenverluste und Porphyrinurie sind typische Stoffwechseldefekte bei Pellagra. Hauptfunktion scheint aber doch die Einwirkung auf normale Eiweißverwertung zu sein — entgiftender Einfluß auf gewisse pflanzliche Eiweißkörper. Vielleicht wirkt Nicotinsäure noch in bisher unbekannter Weise auf den Schwefelstoffwechsel ein. *Manglerscheinungen*: Klinisches Bild „die Pellagra“, wahrscheinlich aber eine Polyavitaminose in dem Sinne, daß neben dem Mangel an Nicotinsäure noch andere Faktoren des Vitamin-B₂-Komplexes beteiligt sind und zwar Laktoflavin und Anämiefaktoren. Wenigstens gelingt völlige Heilung erst bei Zugabe von Laktoflavin, bzw. Leberextrakt, der alle Faktoren enthält.

c) *Das Vitamin B₆. Adermin-Eluatfaktor.* Ein Pyridinderivat, eine N-haltige Substanz. Bedeutung dieses Vitamins für den Menschen noch wenig erforscht, so daß sich praktisch wichtige Angaben über physiologische Wirkungen und Manglerscheinungen noch nicht machen lassen.

d) *Der Anämiefaktor. Extrinsicfaktor-Hämogen.* Der Perniciosaschutzstoff Hämon bzw. Anahämin wird als Hormon der Blutreifung aufgefaßt und vorwiegend in der Leber gebildet. Er setzt sich zusammen aus dem Extrinsicfaktor, dem Hämogen, das mit der Nahrung zugeführt werden muß — also eine Substanz von Vitamincharakter — als Co-Ferment des Hormons und dem Intrinsicfaktor, die sog. Hämogenase (CASTLE-Ferment), einem Produkt der Magenwand, als Apo-Ferment. Sie bilden zusammen das Blutreifungshormon, das Hämon, den Antiperniciosaschutzstoff. Vorkommen hauptsächlich in der Leber (Leberhandelspräparate), der Hefe und Muskulatur. Bemerkenswert, daß in der Leber nicht das Hämon, sondern das Hämogen, der Extrinsicfaktor, gespeichert wird. Parallele zwischen Glykogen — Glykose einerseits und Hämon —

Hämon andererseits. Je nach Bedarf wird dann für die Verwertung im Stoffwechsel in der Leber das Hämon gebildet, wie der Traubenzucker. Bemerkenswert gemeinsames Vorkommen des Anämiefaktors Hämogen und der übrigen Vitamin-B₂-Komponenten, was für eine enge Wirkungsgemeinschaft spricht. Das Antiperniciosaprinzip wandelt den embryonalen Blutbildungstyp in den definitiven um.

3. Vitamin C. Ascorbinsäure.

Eigentlich Hexuronsäure (SZENT GYÖRGYI), wurde jedoch Ascorbinsäure genannt. Ein N-freier Stoff. Ihre Haupteigenschaft ist das auffallend starke Reduktionsvermögen. Bei vorsichtiger Oxydation wird Ascorbinsäure reversibel zu „Dehydroascorbinsäure“ oxydiert, die noch wirksam ist. Im Stoffwechsel wird ihre Oxydation offenbar durch Antioxydantien gehemmt, so durch Glutathion. C-Vitamin ist im Pflanzenreich weit verbreitet. Reich sind: Hagebutten, Citronen, Apfelsinen, Zwiebeln Tomaten und grüne Paprikaschoten, relativ arm unsere Äpfel, reich auch einige Organe mit innerer Sekretion: Nebennieren, Hypophyse, Hoden, Corpus luteum. Es handelt sich kaum um Speicher, sondern um gesetzmäßigen Zusammenhang mit den Organzellen zur Hormonsynthese. Ansichten über den Bedarf heute stark im Fluß, was vielleicht mit der Reversibilität, die je nach dem Bedarf des Organismus einsetzt, zusammenhängt. Die Angaben schwanken zwischen 15—20—30 und 60 mg am Tage. Die Werte für den Gehalt an Vitamin C in Frauenmilch werden offenbar mit 5—6 mg-% zu hoch beziffert. Nach neueren Angaben liegen sie um 2,2—4,0 mg-%, stark abhängig von der Ernährung der Mutter, ebenso auch in der Kuhmilch — Weidegang oder Stallfütterung (H. RIETSCHEL). *Physiologische Wirkungen:* Die hohe, reversible Reduktionskraft der Ascorbinsäure läßt an grundsätzliche Bedeutung für die Lebensvorgänge denken. Sie spielt offenbar durch ihr Redoxpotential als Zwischenakzeptor im Ablauf der Oxydations- bzw. Dehydrierungs- und Reduktionsprozesse eine wichtige Rolle, aber die Aufgabe des C-Vitamins im Zelleben ist heute noch nicht geklärt (Photosynthese der grünen Pflanzen). Vielleicht gehört Ascorbinsäure zu den Aktivatoren eiweißspaltender Fermente (Dermolasen) und von Hormonen (Adrenalin, Nebennierenrindenhormon). Sie ist so empfindlich gegen Oxydation, daß schon der Sauerstoff der Luft zerstörend wirkt, ebenso gewisse Bakterien im Darmkanale — Kolistämme, Paratyphusbacillen. Abnorme Besiedlung des praktisch sterilen, oberen Dünndarmes kann in Krankheitsfällen die Wirkung des Vitamin C der Nahrung mehr oder weniger hemmen. Ein Schutzmittel für die Ascorbinsäure bildet im Darm die Galle mit ihren reduzierenden Kräften. Leberkranke mit verminderter Gallenabsonderung sind in dieser Beziehung in schlechter Lage. *Mangelscheinungen:* Sie treten besonders im klinischen Krankensbilde des Skorbut zutage, der als Extrem eines C-Vitaminmangels zu werten ist; aber in unseren Gegenden bei unserer neuzeitlichen Lebensweise selten auftritt. Wichtiger sind vielleicht Erscheinungen eines relativen C-Vitaminmangels in Form der präskorbutischen Phase der C-Hypovitaminose, die besonders unter einseitiger Kost im Verlaufe von Infektionen auftreten kann, so bei Gastroenteritis, Pneumonie. Bei Magendarmkatarrh kann es sich auch um Resorptionsstörungen handeln, also trotz reichlicher Zufuhr, vorwiegend bei achylischen Zuständen infolge der schnellen Oxydation im alkalischen

C-Vitamin.

Medium zu einer unwirksamen Form. Solche Zustände können eine parenterale Verabreichung von Vitamin C erfordern. Wie weit die Resistenz eines Organismus mit der C-Vitaminzufuhr zusammenhängt, ist noch zweifelhaft.

4. Vitamin D. Ergosterin.

D-Vitamin.

Das Ergosterin ist gewissermaßen ein Provitamin, das erst durch die Ultraviolettstrahlen der Sonne in der Haut, wohl durch photochemische Synthese in das wirksame Vitamin D₂ umgewandelt wird — ein Isomerierungsprodukt des Ergosterins. Ein Sterin, ein N-freier Körper. Außerdem liefert das Cholesterin bei Bestrahlung noch ein zweites Vitamin D, das mit dem Vitamin D₂ nicht identisch, dem Lebertran Vitamin D aus Dorsch und Tunfisch gleich ist. Es handelt sich um 7-Dehydrocholesterin und wird als Vitamin D₃ bezeichnet. Produkte aus dem Tierreich scheinen Vitamin D₃, solche aus dem Pflanzenreiche Vitamin D₂ zu liefern. *Vorkommen:* In Milch, bzw. Butter, Eigelb, Hefe, Pilzen und besonders Fischlebertran (Dorsch und Tunfisch), was kaum durch die Fischnahrung erklärbar; vielleicht handelt es sich um eine bisher unbekannte Synthese in der Fischleber. Vitamin D kann vom Menschen nicht selbst gebildet werden, ist auch nicht reversibel, so daß der Bedarf einigermaßen geschätzt werden kann. Säugling und Kleinkind brauchen minimal 0,002 mg krystallinisches Vitamin D₂ und optimal 0,01 mg (gleichzeitig das Minimum für die Rachitistherapie). Bemerkenswert die große Speichermöglichkeit des Vitamin D in verschiedenen Organen — Nebennieren, Thymus, Leber, Haut, Gehirn. Diese Fähigkeit wird zur Stoßtherapie der Rachitis ausgenutzt (HARNAPP u. a.). Einmalige Darreichung von 6—12—15 mg peroral, entsprechend etwa der Gesamtmenge während einer 6wöchentlichen Kur mit Vigantolöl (6—8 mg). Möglich, daß die Neigung der Frühgeburten zu Rachitis damit zusammenhängt, daß sie infolge des verkürzten Aufenthaltes im Mutterleibe keine ausreichenden Vorräte mit auf die Welt bringen. *Physiologische Wirkungen:* Sie beruht vorwiegend auf der Regelung des Kalk- und Phosphorstoffwechsels. Bemerkenswert die Beziehungen zum Nebendrüsenschilddrüseninkret (Parathormon), das an sich schon an der Regulierung des Kalkstoffwechsels beteiligt ist, und zwar offenbar auf Kosten des Knochenkalkbestandes. Dagegen erhöhen unsere therapeutischen Vigantoldosen die Resorption von Kalk und Phosphor aus der Nahrung und regeln weiter die Deposition in den Knochen, also eine bessere Ausnutzung des Nahrungskalkes. Vitamin-D-Dosen scheinen die Nebenschilddrüsenfunktion zu erhöhen. Offenbar ist das Vitamin D der Nahrung für Erzeugung einer Hypercalcämie durch das Hormon notwendig. *Mangelercheinungen:* Es sind vorwiegend die der Rachitis. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die rachitische Stoffwechselstörung bereits einige Zeit vorher besteht, ehe die ersten klinischen Erscheinungen als ihre Folgen auftreten. Ob eine Rachitisprophylaxe durch Vigantol möglich ist, ist zum mindesten zweifelhaft, dagegen kann der therapeutische Erfolg bereits in der sog. latenten Periode der Rachitis einsetzen und so das Auftreten klinischer Erscheinungen verhüten. Es ist möglich, daß das Vigantol auf dem Wege über die Nebenschilddrüsen zur Wirkung kommt. Über die Beziehungen der Rachitis und des Vigantols zur Schilddrüse besteht noch keine Klarheit. Hyper-D-Vitaminosen sind bei den kleinen Dosen, die heute gegen Rachitis

verwendet werden, bisher nicht beobachtet worden, sie wären erst bei 200—1000fachen Überdosierungen zu erwarten.

5. Vitamin K. Antihämorrhagisches Vitamin.

Ein Hydrochinonabkömmling. Ein fettlöslicher, N-freier Stoff. Zwei Formen: Das vorwiegend in pflanzlichen Rohstoffen vorkommende Vitamin K₁ und das aus tierischen Organen erhältliche Vitamin K₂ mit geringen konstitutionellen Unterschieden. Bemerkenswerterweise kommt es bei einer Reihe von Bakterien vor — Tuberkelbacillen- und Darmbakterien (Colibacillen), von denen es offenbar synthetisiert werden kann. Der Mensch scheint seinen Bedarf im allgemeinen durch Resorption dieses Bakterien-Vitamin K zu decken. *Physiologische Wirkungen:* Das Vitamin hat beim Menschen eine antihämorrhagische Wirkung und ist für die normale Bildung des Prothrombin (Vorstufe des Gerinnungsfermentes) in der Leber unentbehrlich. Für die Prothrombinbildung des Menschen ist Intaktheit der Leberfunktion Voraussetzung (einziger Bildungsort). Ob das Vitamin K in das Gerinnungsferment, vielleicht als Co-Ferment, eintritt, ist noch nicht erwiesen. Bei Lebererkrankungen tritt Prothrombinmangel ein, ohne daß K-Vitamin Gaben Erfolg haben. *Mangelerscheinungen:* Blutungen, Anämie, verlängerte Gerinnungszeit, herabgesetzter Prothrombingehalt des Blutes, das diagnostische Unterscheidungsmerkmal gegenüber Blutungen bei Vitamin-C- oder Vitamin-P-Mangel. Methode des Prothrombinnachweises bekannt (QUICK). Eine Hemmung der Vitamin-K-Resorption aus dem Darm kann zu Mangelercheinungen führen. Für Resorption aus dem Darm ist die Galle unerlässlich — ein komplizierter, noch nicht klarer Vorgang. Klinische Verwendung von Vitamin K bei cholämischen Blutungen unter Beihilfe von Gallenpräparaten, dann bei Magendarmerkrankungen unter Annahme von Resorptionsstörungen (Coeliacie, Enteritis). Bemerkenswert die von Kinderärzten beobachtete, gute Wirkung bei sog. „Hämorrhagischer Krankheit der Neugeborenen“ — Meläna u. a., soweit sie mit einem herabgesetzten Blut — Prothrombingehalt einhergehen. Es liegen Beobachtungen vor, nach denen durch Vitamin-K-Gaben an Mütter, die Blutungsgefahr bei Neugeborenen günstig beeinflußt wurde. Es dürfte sich lohnen, bei Blutungen den Blutprothrombingehalt zu untersuchen und bei Mangel, Vitamin-K-Gaben zu reichen. Bemerkenswert, daß in Pflanzen Vitamin K zusammen mit Chlorophyll vorkommt und daß die Synthese wie beim Chlorophyll nur bei Licht erfolgt.

Vitamin K.

6. Vitamin P. Permeabilitäts-Vitamin-Citrin.

Chemische Struktur noch nicht genügend erforscht. Die bisher erhaltene Substanz scheint kein einheitlicher Stoff, sondern nur ein N-freies Gemisch von 2 Flavanon-Glykosiden zu sein. *Physiologische Wirkungen:* Das Vitamin scheint ein für die normale Aufrechterhaltung der Gefäßundurchlässigkeit (Dichte) unentbehrlicher Diätfaktor und funktionell an die Vitamin-C-Wirkung gekoppelt zu sein. Der Vitamincharakter ist noch nicht sicher festgestellt. Es scheint allerdings im Organismus in komplexer Bindung mit Eiweißkörpern vorzukommen und als Co-Ferment in ein Holo-Ferment einzutreten, also wie auch andere Vitamine. Über den Bedarf liegen ausreichende Beobachtungen noch nicht vor. Die citrinreichste Frucht ist die Citrone (besonders die Schale), dann die

Vitamin P.

Paprikafrucht, ärmer die Apfelsine. *Manglerscheinungen*: Sie dürften sich in herabgesetzter Capillarresistenz bzw. gesteigerter Durchlässigkeit der Capillaren äußern. So soll es die Nierenausscheidungsschwelle für Vitamin C heraufsetzen und damit die Versorgung des Organismus mit Vitamin C verbessern — durch Zurückhaltung im Körper. Besonders empfiehlt sich die therapeutische Anwendung vorläufig bei gewissen Blutungen: Vasculäre Purpura (nicht thrombopenische) in der Annahme einer Normalisierung der Capillarresistenz und Permeabilität. Es wird auch bei Pleuritis, Peritonitis, Myxödem, Skorbut, Lungenblutungen empfohlen. Neuerdings ist es auch bei Pachymeningosis haemorrhagica mit Erfolg angewendet worden (CATEL).

Den **wesentlichsten** Fortschritt in der Ernährungskunde während der letzten Jahrzehnte bildet die Erkenntnis, daß die Vitamine in die Fermente und Hormone als aktive Co-Fermente eintreten können, und so funktionell mit der Tätigkeit der inkretorischen Drüsen aufs engste verbunden sind. Eine feste Arbeitsgemeinschaft, die dem Organismus als Ganzem dienstbar ist. Die Vitamine sind keine Nährstoffe, sondern Stoffwechselregulatoren bzw. Biokatalysatoren, die im Körper in enger Verbundenheit mit Hormonen, Fermenten und anorganischen Hilfsstoffen den Stoffwechselablauf regulieren, ihn anfeuernd bzw. hemmend normalisieren. Der gesamte vielgestaltige „Wirkstoffkomplex“ besteht funktionell aus Synergisten und Antagonisten, die das physiologische Gleichgewicht der Stoffwechselkräfte im Organismus aufrechterhalten. Nur die Harmonie der Kräfte bedeutet Gesundheit. Entscheidend wichtig war auch die Erkenntnis, daß die Bildung der Wirkstoffe nur zum Teil im Organismus selbst erfolgt, so daß ihm gewisse Stoffe mit der Nahrung, gewissermaßen als Rohstoffe zugeführt werden müssen, die Vitamine, aus denen dann erst im Körper die Fermente bzw. Hormone gebildet werden können. Fehlen diese Rohstoffe, so können krankhafte Mangelzustände entstehen, die der Arzt durch einen Wechsel der Nahrung beheben und ausgleichen kann. Dabei ist immer zu bedenken, daß jedes zuviel an einem Wirkstoff antagonistische Kräfte im Stoffwechsel auslösen kann und wird, die das notwendige, harmonische Gleichgewicht wieder herstellen — ein automatischer, rhythmischer Vorgang, reguliert durch den jeweiligen Bedarf. Wenn die physiologische Chemie und die Klinik auch schon viele erfolgreiche Arbeit geleistet haben, so bleibt doch noch viel zu erforschen übrig. Augenblicklich wird viel Kleinarbeit geleistet, um die Wirkung einzelner Wirkstoffe, besonders der Vitamine zu erforschen. Darüber hinaus müssen wir aber immer unseren Blick auf den Organismus als „Ganzes“, auf die Gesamtheit seiner Stoffwechselvorgänge und Lebensfunktionen richten, die allein Gesundheit, Gedeihen und Wachstum garantiert.

Ernährung und
Hormonmangel-
erscheinungen.

Die enge Verbundenheit und Zusammenarbeit der Hormone mit den Vitaminen der Nahrung weist eindringlich auf Beziehungen zwischen Ernährung, also alimentären Faktoren und den Funktionen der Inkretdrüsen hin. Klinische Beobachtungen und therapeutische Erfolge unterstützen bereits diese Gedankenrichtung. Es ist gut verständlich, daß Mangel an gewissen Vitaminen Störungen in der Hormonproduktion hervorrufen können, die zu klinischen Krankheitsbildern — hormonalen Ausfallserscheinungen führen können. Noch ein weites Gebiet für zukünftige, klinische Forschungen. MÖLLGARD hat durch Vitamin-A-Mangel bei Haustieren Läsionen im Zentralnervensystem erzeugen können. Der

Vitamin-B-Bedarf steigt bei fieberhaften Erkrankungen an. Bei Mangel ist ganz allgemein die Entstehungsmöglichkeit von Polyneuritis gegeben. Gute therapeutische Erfolge sind angeblich bereits mit Vitamin-B₁-Gaben bei Myelopathien, funikulären Myelosen, Parkinsonismus und Sklerosis disseminata beobachtet worden. Das antineuritische Vitamin B₁ ist wesentlich am Kohlehydratstoffwechsel des gesamten Organismus beteiligt, im besonderen auch an dem des Gehirns. Es ist wahrscheinlich und verständlich, daß sich noch weitere Zusammenhänge zwischen Ernährung, Vitaminen, Hormonen und Störungen in der Hormon- und Fermentproduktion mit ihren klinischen Erscheinungen ergeben werden, die durch Ernährungsmaßnahmen zu beeinflussen sind.

Literatur.

AMMON, R. u. W. DIRSCHERL: Fermente, Hormone, Vitamine. Leipzig: Georg Thieme 1938.

BUTENANDT, ADOLF: (a) Ergebnisse und Probleme in der biochemischen Struktur der Keimdrüsenhormone. Naturwiss. **24** (1936). (b) Neue Probleme der biologischen Chemie. 10. internat. Kongr. Chem. Rom 1938.

EULER, HANS V.: (a) Vitamine, Hormone und ihre Vorstufen in unserer Nahrung und in unseren Organen. 10. internat. Kongr. Chem. Rom 1938. (b) Bedeutung der Wirkstoffe (Ergone) Enzyme und Hilfsstoffe im Zellenleben. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. **1** (1938).

LEHNARZ, EMIL: Einführung in die chemische Physiologie, 4. Aufl. Berlin: Julius Springer 1940.

STEPP, W., J. KÜHNAU u. HERMANN SCHRÖDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1939.

Pathologie der Neugeburtsperiode.

Von

AUGUST v. REUSS-Wien.

Mit 6 Abbildungen.

Geburtsverletzungen.

Geburtstraumatische Epiphysenlösung am Oberarm und Oberschenkel.

Epiphysen-
lösungen am
oberen
Humerusende.

Daß am oberen *Humerus*ende Epiphysenlösungen vorkommen, welche einen intrakapsulären Bluterguß und dadurch eine Subluxation veranlassen können, ist bekannt, ebenso, daß solche Verletzungen von der ERBSCHEN Lähmung klinisch schwer zu differenzieren sind. Dem Verletzungsmechanismus entsprechend ist ja wohl auch der Plexus brachialis bei ihnen meist in Mitleidenschaft gezogen. Die Prognose der Entbindungslähmung ist, wenn sie nicht — was außerordentlich selten der Fall ist — die Folge einer Zerreißen, sondern nur die einer Zerrung oder Quetschung von Nervensträngen ist, als günstig zu bezeichnen. Dasselbe gilt von leichten Distorsionen des Schultergelenks. Bei schwerer Distorsion oder in schlechter Stellung verheilter Fraktur der Humerusepiphyse kann sich jedoch infolge Kapselschrumpfung eine dauernde *Adduktionskontraktur* entwickeln. Frühzeitige vorbeugende Maßnahmen, bestehend in Fixation des Oberarms in Abduktion und Außenrotation, sind deshalb bei allen als „Entbindungslähmung“ imponierenden Verletzungen geboten.

Epiphysen-
lösung am
oberen
Femurende.

Auch am proximalen *Femur*ende kann es durch starken Zug am Bein zur Epiphysenlösung kommen, falls jener mit einer Rotation des Femur um seine Längsachse oder übermäßiger Adduktion kombiniert ist. Die Erkennung dieser Verletzung ist praktisch wichtig, da dieselbe zur Entstehung einer *Coxa vara* Veranlassung geben kann, was durch entsprechende *Extensionsbehandlung* zu verhüten ist. Die Epiphysenlösung äußert sich im Auftreten einer schmerzhaften Schwellung des Oberschenkels. Die Diagnose ist im Röntgenbild aus dem sich nach einigen Tagen entwickelnden Callusschatten leicht zu stellen (A. MEIER).

Bei Frakturen
im allgemeinen
keine komplizierten
Verbände!

Wenn bei den genannten, verhältnismäßig seltenen Geburtsverletzungen auf die Wichtigkeit vorbeugender chirurgischer Maßnahmen hingewiesen wurde, so soll damit nicht etwa einer chirurgischen Polypragmasie auf diesem Gebiet das Wort geredet werden. Wie schon in der 4. Aufl. dieses Handbuches an einem eindrucksvollen Beispiel gezeigt wurde, pflegen im allgemeinen auch recht schlecht stehende Frakturen in durchaus befriedigender Stellung auszuheilen. Es kommt meist — z. B. bei der Clavicularfraktur — zur Bildung eines mächtigen Callus, welcher aber auffallend rasch resorbiert wird. Im allgemeinen sind also komplizierte Verbände, besonders wenn sie sich beim Anlegen des Kindes an die Mutterbrust störend bemerkbar machen, zu vermeiden; es genügen in der Regel einfache Schienen- oder Fixationsverbände (TAUSCH).

Die Phrenicuslähmung und andere angeborene Affektionen am Zwerchfell.

Bei der Mehrzahl der im Schrifttum mitgeteilten Fälle von angeborener Zwerchfelllähmung bestand gleichzeitig eine obere Plexuslähmung, wobei die rechtsseitigen Lähmungen bei weitem überwiegen (DE BRUIN, RUPILIUS u. a.). Da der aus der 4. (eventuell 3.—5.) Cervicalwurzel stammende Phrenicus zu den aus der 5.—6. Wurzel hervorgehenden, bei der oberen Plexuslähmung betroffenen Nerven in naher Beziehung steht und hart am Plexus brachialis verläuft, wird ein den Phrenicus treffender Insult den Plexus kaum verschonen, es sei denn daß eine Verlaufsanomalie des

Phrenicus-
lähmung nur
ausnahmsweise
ohne Plexus-
lähmung.

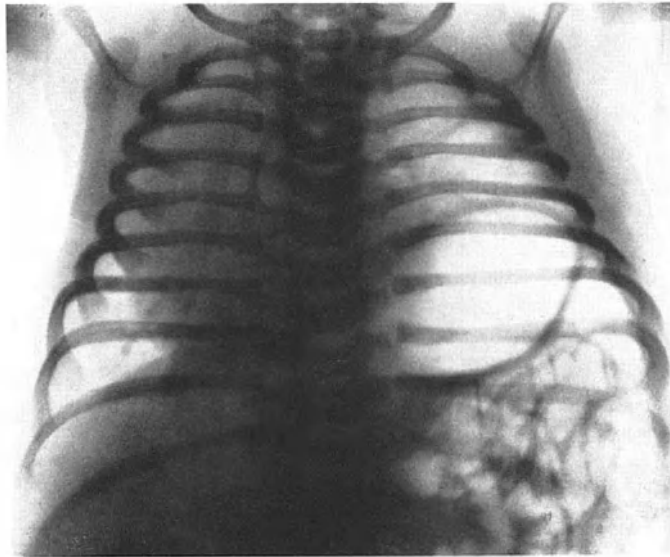


Abb. 1. Linksseitige Zwerchfelllähmung. Die gelähmte Zwerchfellhälfte durch den luftgefüllten Magen hinaufgedrängt, das Herz nach rechts verschoben. Die gleichzeitig bestehende Plexuslähmung bildete sich nach einigen Wochen, die Lähmung des Zwerchfells nach 3 Monaten vollkommen zurück.

Phrenicus vorliegt. Isolierte Phrenicuslähmungen sind deshalb seltene Vorkommnisse (KÖTTGEN, MASÁROVA).

Die Phrenicuslähmung kommt gleich der mit ihr vergesellschafteten ERBSCHEN Lähmung häufiger bei in Steißlage geborenen, am Beckenende extrahierten Kindern durch Druck oder Zug zustande, wurde aber auch bei Schädellage als Folge von Zangenoperationen beobachtet.

Es besteht allerdings auch die Möglichkeit, daß eine angeborene Zwerchfelllähmung durch intrauterine Druckwirkung zustande kommt, also gar nicht geburtstraumatischen Ursprungs ist. Dieser Entstehungsmechanismus kommt besonders dort in Frage, wo die Phrenicus- und Plexuslähmung mit angeborenem Schiefhals und seitlicher Halsgrube, Abplattung der Ohrmuschel, eventuell Umklappung des Ohrläppchens, Schulterblatthochstand, Verkrümmung des Schlüsselbeins und vor allem Skoliose der Hals- und Brustwirbelsäule kombiniert ist (ERLACHER, RUPILIUS).

Phrenicus-
lähmung als
Folge intra-
uteriner Druck-
wirkung.

Die Zwerchfelllähmung kann sich in angestrenzter, beschleunigter, zuweilen unregelmäßiger Atmung und mehr oder minder ausgesprochener

Charakteristischer Röntgenbefund.

Cyanose äußern. Der Atemtypus ist nicht wie sonst beim Neugeborenen abdominal, sondern thorakal; die betroffene Thoraxhälfte bleibt bei der Atmung zurück. Die Symptome können aber auch so wenig prägnant sein, daß sie übersehen werden und erst dann in Erscheinung treten, wenn eine Erkrankung der Lungen sich hinzugesellt. Bei der Röntgenuntersuchung, welche neben Hochstand der betroffenen Zwerchfellhälfte die charakteristische paradoxe Zwerchfellbewegung erkennen läßt, kann der Zustand kaum verkannt werden (Abb. 1).

Solange keine Lungenkomplikationen hinzutreten, kann die Prognose in der Regel als günstig bezeichnet werden. Die Lähmung pflegt sich im Verlauf einiger Wochen zurückzubilden.

Abgrenzung gegenüber der Relaxatio diaphragmatica.

Wenn die Anamnese nicht mit Sicherheit auf ein Geburtstrauma hinweist, können sich auch im Röntgenbefund differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber der sog. *Relaxatio diaphragmatica* ergeben. Unter diesen Begriff soll man die angeborene Phrenicuslähmung nicht einreihen, sondern ihn auf jene Form von Zwerchfellerschlaffung beschränken, welche auf einer primären Entwicklungsstörung beruht und darin besteht, daß die Muskulatur der betroffenen Zwerchfellseite degeneriert und letztere in eine aus Binde- und Fettgewebe bestehende, mitunter papierdünne Membran umgewandelt ist (TUSCHERER, COSACK und WIENBECK). Die Anomalie veranlaßt Poly- und Dyspnoe, kann aber auch bestehen, ohne fürs erste ernstere Störungen zu veranlassen.

Zwerchfellhernie.

Die angeborene *Zwerchfellhernie*, welche unter Umständen auch röntgenologisch von einer *Relaxatio diaphragmatica* schwer zu unterscheiden ist, ist zum Unterschied von der angeborenen Zwerchfelllähmung weit häufiger links lokalisiert. Die klinischen Erscheinungen bestehen auch hier aus Atemnot und Cyanose. Die bei größeren linksseitigen Zwerchfellbrüchen stets vorhandene Dextrokardie kann der Diagnose den Weg weisen. Sie erfährt ihre Klärung durch den Röntgenbefund, der die Verlagerung von Hohlorganen (Magen, Darmschlingen) oder kompakten Bauchorganen (Leber, Milz) in den Brustraum ergibt. Die Prognose der angeborenen Zwerchfellhernie ist als schlecht zu bezeichnen, da eine Operation wohl nur in ganz seltenen Ausnahmefällen einen Erfolg erzielen dürfte (SCHÖNBAUER und WARKANY, CORYLLOS, POL und TOW).

Spontanpneumothorax.

Pneumothorax im Anschluß an asphyktische Zustände und Emphysem.

Das Röntgenverfahren ermöglicht es uns heute auch, eine ebenfalls (direkt oder indirekt) mit dem Geburtsvorgang in Beziehung stehende Erscheinung zu erkennen, welche früher sehr häufig übersehen wurde, den *Spontanpneumothorax* des Neugeborenen (HOTZ, RIEDWEG, SCHULER, BERTIN, STRONGIN, LEOPOLD und CASTROVINCI). Er tritt meist im Anschluß an asphyktische Zustände auf, welche erschwerte Atmung und interstitielles oder Lungenemphysem zur Folge haben. Hierbei kann es leicht zum Platzen von Emphysemlasen und Austritt von Luft in den Pleuraraum kommen. Die Atemstörung kann zentralnervösen und dann meist geburtstraumatischen Ursprungs sein, aber auch durch eine Nabelschnurumschlingung, durch eine mit Stridor einhergehende Verlegung oder Verengerung des Kehlkopf-, Tracheal- oder Bronchuslumens oder eine Kompression der Trachea seitens einer hypertrophischen Thymus- oder Schilddrüse veranlaßt sein. Auch forciertes Eindringen von Luft in die

Lungen bei Wiederbelebungsmanövern kann ebenso wie forcierte Spontanatmung bei zur Dyspnoe Veranlassung gebenden Erkrankungen, wie Pneumonie, Herzanomalien usw. zur Alveolarruptur führen. Endlich kann auch bei äußerer Verletzung der Lungen durch eine gebrochene Clavicula, durch eine Punktionsnadel Luft in die Pleurahöhle gelangen.

Die klinischen Erscheinungen des Pneumothorax sind recht wenig charakteristisch. Er kann schwere Dyspnoe und Cyanose herbeiführen, aber auch nur ganz leichte Störungen veranlassen, deren Ursache unerkannt bleibt, wenn sie nicht durch die *Röntgenuntersuchung* klargestellt wird. Die Prognose des partiellen Pneumothorax ist im allgemeinen günstig, da es in der Regel rasch zur Resorption der im Pleuraraum angesammelten Luft zu kommen pflegt. Ein Spannungspneumothorax kann schwere, sich stetig steigernde Atemnot zur Folge haben, welche durch Punktion und Ansaugen der Luft rasch gebessert oder behoben werden kann. Man verabsäume darum bei stärkerer Dyspnoe eines neugeborenen Kindes niemals, eine Röntgendurchleuchtung vornehmen zu lassen, durch welche das Bestehen eines Pneumothorax mit Leichtigkeit festgestellt werden kann.

Kein charakteristisches klinisches Bild.

Punktion bei Spannungspneumothorax.

Chylothorax.

Plötzlich einsetzende Atemnot und Cyanose sind auch die Symptome einer sehr seltenen, in den letzten Jahren aber auch beim Neugeborenen einige Male beobachteten Erkrankung, nämlich des *Chylothorax*. Man findet klinisch und im Röntgenbild die Erscheinungen eines Pleuraergusses, dessen Punktion eine milchig getrübbte Flüssigkeit von hohem Fettgehalt ergibt. Die bisher beschriebenen, die Neugeburtperiode betreffenden Fälle endeten tödlich. Der Tod kann innerhalb 24 Stunden, aber auch erst 1—2 Wochen nach dem Einsetzen der Erscheinungen eintreten. Die Möglichkeit einer Ausheilung ist jedoch gegeben. BOSSARD sah sie bei einem 1½-jährigen Kind nach mehreren Punktionen. Er regt an, einen Pneumothorax mit Sauerstoff anzulegen, da sich die Sauerstoffeinblasung beim Ascites chylosus als heilsam erwies. Die Ätiologie ist unklar. Es wird eine Ruptur des Ductus thoracicus angenommen, doch weiß man nicht, wie dieselbe zustande kommt. Ob das Geburtstrauma eine Rolle spielt, ist fraglich (STEWART und LINNEN, HILGENBERG, ROHLEDER).

Ruptur des Ductus thoracicus?

Als eine beim neugeborenen Kind sehr seltene Veranlassung zu Atemstörungen ist das *Asthma bronchiale* zu nennen, das E. VOGT bei einem aus erblich belasteter Familie stammenden Kind in Form typischer Anfälle beobachtete.

Asthma bronchiale bei Neugeborenen.

Die Verletzungen des Zentralnervensystems.

Neben den *intrakraniellen* verdienen die *intraspinalen* Verletzungen größere Beachtung als man ihnen bisher geschenkt hat. Bei starker Beugung der Halswirbelsäule während der Geburt kann das Halsmark durch den vortretenden Zahn des Epistropheus, sowie durch den in das große Hinterhauptsloch hineingedrückten hinteren Atlasbogen verletzt werden. Es kann dabei zur Subluxation zwischen 2. und 3. Halswirbel kommen. Dieser von KERMAUNER vermutete Verletzungsmechanismus konnte durch experimentelle Untersuchungen und Röntgenaufnahmen (FÖDERL), sowie durch anatomische Befunde (HAUSBRANDT und ARNULF MEIER) bestätigt werden. Epidurale Blutungen in den Wirbelkanal und

Halsmarkverletzung bei Spontangeburt.

Verletzung im Rückenmarksbereich auch bei Fehlen intrakranieller Verletzungen.

mehr oder minder erhebliche Verletzungen des Rückenmarks und zwar besonders des oberen Halsmarks und verlängerten Marks gehören nicht zu den Seltenheiten, wobei im Bereich des Schädelinneren jegliche anatomisch erkennbare Verletzungen fehlen können. Auch das untere Rückenmark kann Verletzungen aufweisen. Diese auch bei Spontangeburt eintretenden Verletzungen sind häufiger als die schon lange bekannten Blutergüsse im Bereich des unteren Teils des Wirbelkanals, wie sie nach Extraktionen des Kindes bei Beckenendlage vorkommen und welche, wenn das Kind am Leben bleibt, eine schlaaffe Paraplegie der Beine, sowie Blasen- und Mastdarmlähmung zur Folge haben. Die Halsmarkverletzungen führen entweder unmittelbar nach der Geburt oder innerhalb der ersten zwei Lebenstage zum Tod, können aber auch, wenn es sich um geringgradige Blutungen oder Erweichungen handelt, eine längere Lebensdauer gestatten (MEIER). Die klinischen Erscheinungen (Spasmen, Krämpfe, Cyanose, Somnolenz) sind von denen der intrakraniellen Läsion kaum zu unterscheiden. Kommen solche Fälle nach einigen Tagen zur Obduktion, so kann, wenn der Wirbelkanal nicht eröffnet wird, die traumatische Ätiologie des Krankheitsbildes verkannt werden.

Eröffnung des Wirbelkanals bei jeder Obduktion!

Die Blutungen im Bereich des Rückenmarks gelten uns hier bloß als ein Indicator für ein Trauma, welches das Zentralnervensystem unter der Geburt erfahren hat. In ähnlicher Weise dürfen wir wohl auch geringfügige Verletzungen des Tentoriums mit spärlichem Blutaustritt oder andere kleinere Verletzungen kaum als das anatomische Substrat schwerer Cerebralerscheinungen betrachten. Man findet letztere gar nicht selten auch dann, wenn die Sektion im Bereich des Zentralnervensystems zumindest makroskopisch keinerlei Zeichen einer Verletzung erkennen läßt.

Commotio cerebri als Geburtsverletzung.

Dies führt zwangsläufig zur Annahme, daß die klinischen Symptome der intrakraniellen Verletzung nicht immer eine direkte Folge der bei der Leichenschau sich ergebenden sichtbaren Läsion, sondern eine solche der intra partum eintretenden *Commotio cerebri* sind. Wie bei der Gehirnerschütterung im späteren Leben die vom Trauma (Motio) ausgehenden Stoßwellen eine Reizung der Strombahnerven hervorrufen, welche zu Zirkulationsstörungen Veranlassung gibt (RICKER, KALBFLEISCH), so können die unter der Geburt eintretenden jähen Dehnungen und Zerrungen der Dura LiquorstöÙe veranlassen, welche *shockartige Wirkungen* in Form von *Angiospasmen* auslösen (BENEKE). Diese Zirkulationsstörungen können in dem gegen Sauerstoffmangel sehr empfindlichen Nervengewebe leicht zu encephalomalacischen Veränderungen (Stigmata) ohne oder mit sekundärer Blutung führen, können aber wohl auch so flüchtiger Art sein, daß sie keine oder doch reparable Schädigungen der Nervensubstanz zur Folge haben. Die traumatische Einwirkung auf das Gefäßnervensystem kann auch die Strombahnweite und damit die Stromgeschwindigkeit beeinflussen: die Beschleunigung des Blutstroms führt zur Fluxion, die Verlangsamung zur Ischämie und damit gelegentlich zu Diapedesisblutungen oder Ernährungsstörungen, Nekrosen (WOHLWILL, ECKSTEIN).

Bedeutung des Geburtshocks-Angiospasmen.

Neben der direkten Gewalteinwirkung und mechanischen Läsion durch drückende oder gewebsertrümmernde Blutergüsse dürfte der *Commotio cerebri* und den durch sie veranlaßten Zirkulationsstörungen sowohl für das Zustandekommen der der Verletzung unmittelbar folgenden Krankheitserscheinungen als auch für etwaige Spätfolgen eine sehr erhebliche, ja vielleicht sogar die größere Bedeutung zukommen.

Es ist allgemein bekannt, daß Verletzungen des Zentralnervensystems bei besonders rasch verlaufenden Geburten ebenso zustande kommen können wie bei protrahiertem Geburtsverlauf, ja daß selbst die für das Kind als besonders schonend anzusehende Entbindungsmethode, der Kaiserschnitt, das Zustandekommen einer Verletzung keineswegs ausschließt (BRANDER u. a.).

Verletzungen
des ZNS bei
Kaiserschnitt.

Als ein besonders wichtiger ätiologischer Faktor ist bei den Geburtsverletzungen des ZNS die *intrauterine Asphyxie* und die mit ihr im Zusammenhang stehende Stauungshyperämie der Venen und Sinus zu betrachten. Die deletären Folgen der direkten Gewalteinwirkung auf den kindlichen Schädel müssen um so eher und intensiver eintreten, je stärker die Stauung ist: strotzend gefüllte Gefäße sind leichter zum Bersten zu bringen.

Bedeutung der
intrauterinen
Asphyxie.

KEHRER hebt in seinen „geburtshilflichen Leitsätzen zur möglichsten Verhütung der intrakraniellen Blutungen“ die tunlichst frühzeitige Feststellung und Würdigung der intrauterinen Asphyxie hervor. Er empfiehlt möglichste Abkürzung protrahierter Geburt, gegebenenfalls durch richtige, zeitliche Verabfolgung entsprechend dosierter Wehenmittel, warnt aber gleichzeitig vor jeder Überdosierung und zu häufiger Injektion solcher Mittel, welche unter Umständen tetanische Wehen hervorrufen und dadurch das Kind erst recht in Gefahr bringen können. So wird sich bei Zeichen intrauteriner Asphyxie die operative Beendigung der Geburt als das für das Kind vorteilhafteste Verfahren erweisen, sobald die Operation, wie HEIDLER sagt, *non vi, sed arte* durchgeführt wird. NEVINNY rät, zwecks Hintanhaltung der so gefährlichen intrauterinen Asphyxie schon bei beginnender Verschlechterung der kindlichen Herztöne und vorzeitigem Mekoniumabgang der Gebärenden Cardiazol zu injizieren. Um eine zu heftige Wehentätigkeit hintanzuhalten wird Narkoseatmung (Chloroform, Äther, Chloräthyl) empfohlen, eventuell Darreichung von Pernokton, wobei freilich wieder darauf zu achten ist, daß diese Mittel, so auch Pantopon, Scopolamin, die kindlichen Atemzentren in Mitleidenschaft ziehen und Apnoe zur Folge haben können (SCHNEIDER).

Geburtshilfliche
Prophylaxe.

Nutzen und
Gefahr der
Narcotica.

Neben der durch die *intra partum* eintretende Kreislaufstörung gegebenen konditionellen Bereitschaft zu Verletzungen im Bereich des ZNS besteht wohl auch eine *konstitutionelle*, oder wenigstens *angeborene Disposition*. Es ist wiederholt darauf hingewiesen worden, daß in der Anamnese geburtstraumatischer Cerebralschädigungen verhältnismäßig häufig pathologische Zustände in der Schwangerschaft, vor allem Schwangerschaftstoxikosen festzustellen sind (TOVERUD). Man darf mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß durch die im mütterlichen Blut kreisenden Toxine auch in den Blutgefäßen und im Blut der Frucht krankhafte Veränderungen hervorgerufen werden können, welche eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem Geburtstrauma zur Folge haben. SCHLACK ist der Ansicht, daß auch die *erbliche Belastung* beim Zustandekommen der Verletzungen eine Rolle spielt, insofern als ein durchaus erbgesundes Gehirn wenigstens auf das übliche Geburtstrauma nur in seltensten Fällen mit Krämpfen antwortet. Es muß in der Tat Wunder nehmen, welche schwere Schädelinsulte mitunter ohne irgendwelche Folgen ertragen werden, wie relativ selten die doch bei jeder Geburt in mehr oder minder starkem Ausmaß auf das Gehirn einwirkende „*Motio*“ Erscheinungen der „*Commotio cerebri*“ zur Folge hat. Die Tatsache, daß bei unreifen Früchten die

Angeborene
Disposition
zu Verletzungen
des ZNS.

Bedeutung der
Schwangerschaftstoxikosen.

Erbfaktoren.

Zerreilichkeit der Blutgefwndungen besonders häufig zu leptomeningealen, intracerebralen und intraventrikulären (insbesondere Vena terminalis-)Blutungen führt und die Hirnmasse des Frühgeborenen letztlich ist als die des reifen Kindes, bleibt unbestritten, doch hat sich herausgestellt, daß auch das ZNS des frühgeborenen Kindes durch die Geburt keineswegs so oft zu Schaden kommt als man dies früher anzunehmen geneigt war. Auch hier dürfte die ererbte Disposition zu solchen Verletzungen (neuro-psychasthenische Diathese, HOFMEIER) eine nicht unerhebliche Rolle spielen.

Gerinnungs-
verzögerung
fördert das
Nachbluten.

K-Vitamin-
mangel und
Hypoprothrom-
binmie.

Beim Zustandekommen größerer Blutungen kommt bekanntlich noch einem Faktor eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zu, nämlich der in der ersten Lebenswoche eintretenden, allem Anschein nach bis zu einem gewissen Grad zu den physiologischen Besonderheiten des Neugeborenen zu zählenden *Gerinnungsverzögerung* des Blutes, welche, wie sich aus den Untersuchungen von PLUM und DAM ergibt, meist auf einer *Hypoprothrombinämie* beruht, welche ihrerseits wieder auf Mangel an Vitamin K zurückzuführen ist. Diese Gerinnungsverzögerung kann je nach ihrem Grad, ihrer Dauer und der Zeit ihres Einsetzens die Folgen von Gefäßverletzungen ganz wesentlich beeinflussen. Sie erklärt uns auch die mitunter im Lauf der ersten Tage eintretende Zunahme der klinischen Erscheinungen, sowie das zuweilen erst nach einer Latenzzeit erfolgende Auftreten der Symptome.

Diagnostische
Bedeutung von
Krampf-
erscheinungen.

ber das *klinische Bild* der Geburtsverletzungen des ZNS ist kaum Neues zu sagen. Daß Konvulsionen nicht immer der Ausdruck von Verletzungen sein müssen, sondern auch andere Ursachen haben können (Hypocalcämie, Hypoglykämie, Eklampsietoxikose) muß zugegeben werden, doch dürfte es sehr schwer fallen, wenn nicht unmöglich sein, die cerebraltraumatische Ätiologie solcher Krampferscheinungen auszuschließen, zumal ja nicht nur das klinische Bild der Neugeborenentetanie, sondern auch die charakteristischen blutchemischen Veränderungen auch bei nachgewiesener Gehirnverletzung gefunden wurden.

Bezüglich der *Diagnose* ist darauf hinzuweisen, daß uns das klinische Bild — Somnolenz, Wimmern, Hyperreflexie, Krämpfe usw. — für die Annahme einer geburtstraumatischen Schädigung wichtiger zu sein scheint als selbst der anatomische Befund. Selbstverständlich soll man trachten, durch subtile Sektionstechnik (BENEKE) alles anatomisch Erkennbare festzustellen, wobei besonders darauf hinzuweisen ist, daß niemals die Sektion des Wirbelkanals unterlassen werden darf (HAUSBRANDT-MEIER), doch müssen wir uns darüber im klaren sein, daß auch der negative Befund eine geburtstraumatische Schädigung, wie sie die *Commotio cerebri* darstellt, nicht ausschließt. Wie schon erwähnt, müssen wir auch in manchem bei der Obduktion zu erhebenden Befund, z. B. einem kleinen Tentoriumri, nicht die *Causa morbi et mortis* sehen, sondern nur ein Anzeichen des stattgehabten Traumas. Hyperämie und Ödem des Gehirns und seiner Häute, wie sie als Folge intrauteriner Asphyxie zu finden sind, dürfen wir wohl mit Recht als Ausdruck einer geburtstraumatischen Cerebralschädigung anerkennen. Eine scharfe Trennung der durch die Asphyxie hervorgerufenen Symptome und der durch das Geburtstrauma verursachten Erscheinungen ist nicht durchführbar. Steht doch die Asphyxie mit dem Geburtstrauma des ZNS in innigster Wechselbeziehung, indem sie sowohl Ursache wie Ausdruck oder Folge eines solchen sein kann.

Die *encephalomalacischen Herde* (Stigmata), wie sie insbesondere PH. SCHWARTZ beschrieben hat, können Folge der durch den Geburtsschock veranlaßten Zirkulationsstörungen, insbesondere der Arteriospasmen, sein, doch besteht auch die Möglichkeit, daß diese Herde, die VIRCHOW als Encephalitis congenita auffaßte, gar nicht geburtstraumatischen Ursprungs sind, sondern mit der *Unterkühlung* in Zusammenhang stehen. HAUSBRANDT und MEIER fanden sie nur bei frühgeborenen Kindern, deren Temperatur intra vitam unter 34° gesunken war. Diese Annahme steht mit der von BENEKE vertretenen Ansicht, daß Arteriospasmen im Gehirn reflektorisch auch von der Peripherie her, insbesondere von den Hautgefäßnerven ausgelöst werden können, in Einklang.

Encephalomalacische Herde und Geburtstrauma.

Was die *Behandlung* der Verletzungen des ZNS betrifft, so kommt, wenn wir von der wohl nur ganz selten in Frage kommenden operativen Entfernung eines großen Blutkoagulums aus der vorderen Schädelgrube (LOVE) absehen, nur die Lumbalpunktion in Frage, welche bei Blutergüssen um das verlängerte Mark oder Halsmark eine Entlastung herbeiführen und dadurch lebensrettend wirken könnte; doch ist immer zu bedenken, daß die dabei eintretende Druckverminderung bei einer frischen Verletzung das Nachbluten fördern und damit das Kind in noch größere Gefahr bringen kann. So scheint uns die möglichste Ruhigstellung als das richtigere Verfahren.

Lumbalpunktion nicht ungefährlich.

Zwecks Hintanhaltung einer etwaigen Nachblutung hat man bisher als wirksamste blutstillende Maßnahme die Blutinjektion, eventuell -transfusion empfohlen. Da nach den neuesten Forschungsergebnissen die Gerinnungsstörung im Blut des Neugeborenen auf einer Hypoprothrombinämie beruht und diese auf einen Mangel an Vitamin K zurückgeführt wird, empfiehlt man sowohl zur Behandlung intrakranieller Blutungen als auch als prophylaktische Maßnahme die Darreichung von Vitamin K in Form eines der stark wirksamen synthetischen Naphthochinonderivate; durch Eingabe von 1—10 mg soll die Hypoprothrombinämie binnen kurzem behoben werden können (PLUM und DAM). Es kommt vor, daß die klinischen Symptome der intrakraniellen Blutung erst nach einer Latenzzeit von mehreren Tagen auftreten. Die Annahme, daß es sich hier um Folgen einer erst durch die Gerinnungsstörung veranlaßten Blutung handelt (SALOMONSEN), ist nicht von der Hand zu weisen. Mit Rücksicht darauf wäre es ratsam, nicht nur dem neugeborenen Kind, sondern schon der Mutter vor der Entbindung Vitamin K zu geben.

Vitamin K gegen Nachblutung.

Was die *Folgezustände* der Geburtsverletzungen des ZNS betrifft, so ist man heute bezüglich ihrer Bewertung als Ursache späterer geistiger Defekte und Nervenkrankheiten des späteren Lebens zurückhaltend geworden. Es kann vorkommen, daß *ohne* anatomisch nachweisbare Verletzung der Tod eintritt (Halsmarkquetschung, Comotio cerebri). Auf der anderen Seite können selbst sehr erhebliche Verletzungen oder durch Zirkulationsstörungen hervorgerufene Schädigung der Nervensubstanz, wenn sie nicht sofort den Tod herbeiführen, restlos ausheilen: die Regenerationsfähigkeit des Neugeborenenorganismus ist eben eine ganz enorme. Daß auch geburtstraumatisch schwer geschädigte Kinder vollkommen gesund werden können, ist durch Nachuntersuchungen solcher Kinder erwiesen worden (CATEL, NAUJOKS, eigene Erfahrungen).

Folgezustände.

Heilungsmöglichkeit.

Die Zahl der Kinder, welche Verletzungen des ZNS unmittelbar nach der Geburt oder nach wenigen Tagen erliegen, ist keine geringe. Von den Kindern, welche schwere Cerebralerscheinungen der ersten Lebensstage

Prognose bei manifesten Cerebralerscheinungen.

überleben, bietet ein Teil solche Erscheinungen auch in der Folgezeit, bei einem anderen kommt es zwar zu einem Rückgang derselben, doch treten sie nach einer Latenzzeit von Wochen oder Monaten neuerlich auf. Immerhin scheint dieser ungünstige Verlauf nur bei der Minderzahl der Fälle vorzukommen, so daß man sagen kann: Wenn einmal die gefährliche Initialperiode überwunden ist und ganz besonders wenn während des ersten Jahres keine weiteren Störungen aufgetreten sind, ist die Prognose der geburtstraumatischen Cerebralschäden eher als günstig zu bezeichnen. Freilich darf auch wieder nicht außer Acht gelassen werden, daß sehr erhebliche Cerebralschäden vorliegen können, ohne daß der Neugeborene besonders in die Augen springende Symptome zeigt. Beschränken sich letztere im wesentlichen auf Störungen des Sensoriums, so kann — insbesondere beim Frühgeborenen — die Situation leicht verkannt werden. Es muß auch immer wieder betont werden, daß — wenn nicht der Befund eines sachverständigen Beobachters vorliegt — aus der Anamnese *allein* keine sicheren Schlüsse auf eine Geburtsverletzung des ZNS gezogen werden dürfen.

Latenz der Verletzung.

Unzuverlässigkeit der Anamnese.

Anatomische Folgen.

Als anatomisch nachweisbare Spätfolgen des Geburtstraumas kommen in Betracht: Porencephalie infolge direkter Zerstörung von Nervengewebe oder Erweichung; Mikrogyrie und Mikrocephalie, sklerosierende Prozesse der grauen Substanz (diffuse Sklerose) infolge vasculärer Störungen (mangelhafter Blutversorgung); Hydrocephalus infolge Reizung des Ependyms und der Plexus durch Blutungen, im Anschluß an Hämoccephalus oder infolge Verlegung des Aqueductus Sylvii durch Blutaustritte; subdurale Hämatome, die traumatische Form der sog. Pachymeningitis haemorrhagica interna, als Reaktion der Dura auf eine traumatische Blutung.

All dies *kann* Folge geburtstraumatischer Schädigung sein, doch ist die Mehrzahl der genannten schweren Erkrankungen *nicht* geburtstraumatischen Ursprungs. Dies gilt auch für die früher meist als Folge von Leptomeningealblutungen über den Hemisphären aufgefaßte *LITTLEsche Krankheit*, welche wohl in einer erheblichen Zahl der Fälle als eine auf erblicher Belastung beruhende Erscheinung intrauterinen Ursprungs aufgefaßt werden muß (CZERNY, NAUJOKS). Eine Brücke zwischen den beiden ätiologischen Faktoren bildet die Annahme einer besonderen Disposition erblich belasteter Gehirne zu Verletzungen.

Little nicht immer Folge einer Geburtsverletzung.

Blutungsübel der Neugeburtsperiode.

Physiologische Hypoprothrombinämie.

Die während der ersten Lebenstage bestehende Blutungsbereitschaft steht, wie schon seit langem bekannt, mit Störungen des Gerinnungsvorgangs in Beziehung. Neuere Untersuchungen haben das Wesen dieser Gerinnungsstörung endgültig dahin aufgeklärt, daß sie auf ein *Defizit an Prothrombin* zurückzuführen ist, welches auch bei gesunden Neugeborenen während der ersten Lebenswoche gegenüber den bei älteren Kindern und Erwachsenen gefundenen Werten auf mehr als die Hälfte, ja bis auf ein Viertel verringert ist. Diese *physiologische Hypoprothrombinämie* erreicht zwischen 3. und 5. Lebenstag ihr Maximum, um dann allmählich zurückzugehen, so daß sich der Prothrombinspiegel des Blutes zu Beginn der 2. Lebenswoche auf die Norm einstellt. Bei Neugeborenen mit Blutungsübeln konnte eine Steigerung dieser physiologischen Gerinnungsverzögerung ins krankhafte Ausmaß nachgewiesen werden. Daß bei der Melaena

Pathologische Hypoprothrombinämie.

neonatorum das Prothrombin im Blut fast auf den Nullwert sinken kann, ist übrigens schon seit fast 3 Jahrzehnten bekannt (WHIPPEL, 1912).

Die Forschungen von DAM und seinen Mitarbeitern haben ergeben, daß die Hypoprothrombinämie des Neugeborenen auf einem Mangel an fettlöslichem Koagulationsvitamin — Vitamin K — beruht. Da die fördernde Wirkung dieses Vitamins auf die Prothrombinbildung sich nur im lebenden Organismus, und zwar vermutlich in der Leber, vollzieht, dürfte die Hypoprothrombinämie in erster Linie mit der funktionellen Rückständigkeit der Neugeborenenleber in Zusammenhang stehen, doch kann sie auch andere Ursachen haben. Als solche werden angeführt: schwieriger Durchtritt des Vitamins durch die Placenta; ungenügende Zufuhr von Vitamin K, welches vor allem in grünen Pflanzen (Spinat, Kohl, Blumenkohl) enthalten ist, mit der mütterlichen Nahrung; Vitaminmangel im Darm des Neugeborenen infolge Fehlens oder unzureichender Menge Vitamin-K-bildender Darmbakterien zur Zeit der beginnenden Bakterienbesiedlung des kindlichen Darmes; schwierige Resorption vom Darm aus wegen ungenügender Gallensäuresekretion. Es konnte gezeigt werden, daß sowohl die physiologische als auch die pathologische Hypoprothrombinämie durch Verabreichung von Vitamin K prompt beeinflusst wird und manifeste Blutungen zum Stillstand kommen (KOLLER und FIECHTER, PLUM und DAM). K-Avitaminose.

Die angeführten Forschungsergebnisse bringen eine völlig befriedigende Erklärung für die physiologische und krankhafte Gerinnungsverzögerung in der Neugeburtsperiode und weisen der Prophylaxe und Therapie neue und aussichtsreiche Wege, doch ist es kaum angängig, die verschiedenen „Blutungsübel“ (PFAUNDLER) dieser Lebensperiode kurz als „Hypoprothrombinaemia haemorrhagica neonatorum“ zusammenzufassen (NYGAARD). Es dürfte richtiger sein, in der Neigung zum Bluten, die man auch durch die Bezeichnung „Haemophilia neonatorum transitoria“ zum Ausdruck bringen will, nur einen besonders wichtigen Faktor aufzufassen, welcher dann zur Geltung kommt und sich auswirkt, wenn *Blutungsquellen* vorhanden sind, also z. B. bei intrakraniellen Verletzungen oder auch bei den hämorrhagischen Erosionen und Geschwüren im Magen und Duodenum, wie sie bei der Melaena neonatorum so häufig gefunden werden. Hypoprothrombinämie nur Teilsache der Blutungsübel.

Sind bei den Verletzungen im Schädelinnern die Blutungsquellen einwandfrei als solche geburtstraumatischer Genese aufzufassen und die Blutungen deshalb örtlich auf das Gebiet der Verletzung beschränkt, so liegen die Verhältnisse bei der Melaena nicht so einfach, da es nicht ohne weiteres klar ist, wie die Blutungsquellen entstehen.

Ebensowenig wie es bei der Verletzung größerer Blutgefäße im Schädelinnern einer krankhaft gesteigerten Gerinnungsverzögerung bedarf, damit es zu einem beträchtlichen Bluterguß kommt, bedarf es einer besonderen Gerinnungsstörung, daß es aus einem Magen- oder Darmgeschwür ganz erheblich blutet. Keineswegs alle Melaenaerkrankungen gehen, wenigstens soweit es die klinischen Erscheinungen betrifft, mit einer auffallenden Schwerverinnbarkeit des Blutes einher. Dies gilt nur für die besonders seltenen Fälle, die ich seinerzeit als „hämophile“ Formen bezeichnete, um damit das abundante Bluten zum Ausdruck zu bringen, und — selbstverständlich ohne damit einen besonderen, scharf abgrenzbaren Krankheitstypus zu formulieren — der „benignen“ Form gegenüberstellte, bei Melaena ohne Gerinnungsstörung.

welcher zwar sehr massige, aber doch gut koagulierte Blutstühle ausgeschieden werden.

Gefäßverletzungen und krankhaft gesteigerte Hypoprothrombinämie kommen unabhängig voneinander vor. Sie werden sich natürlich besonders deletär auswirken, wenn sie sich vereinigen. Die physiologische Hypoprothrombinämie führt, wie die Erfahrung lehrt, als solche noch nicht zu bedrohlichen Blutungen, wenn keine größere Blutungsquelle vorhanden ist. Es müßte sonst die Melaena bei der Häufigkeit kleinster „okkulten“ Schleimhauthämorrhagien im Verdauungskanal weit häufiger vorkommen.

Seltenheit der Melaena.

Tatsächlich ist die Melaena eine sehr seltene Erkrankung. Ihre Häufigkeit wechselt in verschiedenen Jahren am gleichen Ort ganz erheblich. Die letzte große Statistik von KAPILÄ und LEPPÖ (Finnland), die sich auf 177 innerhalb von 16 Jahren beobachtete Fälle erstreckt, ergab Frequenzschwankungen von 0,7—9,2%; der Mittelwert von 1,8% stimmt mit früher von anderen Autoren ermittelten Werten im wesentlichen überein. Ich habe den Eindruck, daß die Melaena in Wien heute weitaus seltener vorkommt als vor 2—3 Jahrzehnten; die „hämophile“ Form habe ich seit vielen Jahren nicht mehr gesehen.

Akzidentelle ätiologische Faktoren.

Jahreszeitliche Schwankungen der Melaenafrequenz hat man mehrfach beobachtet. Das häufigere Vorkommen in den Wintermonaten könnte darauf beruhen, daß der Prothrombinspiegel im Blut, wie man festgestellt hat, im Winter ein besonders niedriger ist. WINKLER denkt an Gefäßschädigung infolge Mangel an C-Vitamin, KAPILÄ und LEPPÖ nehmen eine solche durch infektiöse Noxen grippaler Natur an; gehäuftes Vorkommen im Spätsommer wurde mit den um diese Jahreszeit häufigen Darminfekten in Beziehung gebracht.

Magen-Darmblutungen meist isoliert.

Die Melaena nimmt unter den Blutungsübeln des Neugeborenen eine gewisse Sonderstellung ein, insofern als die Blutungen in der Regel auf den Verdauungskanal beschränkt bleiben und auch die Veränderungen im Blut nicht immer so ausgesprochen sind wie bei anderen Blutungen, solchen aus dem Nabel, der Nase, im Bereich der Haut und den noch selteneren Blutungen in der Nebenniere und Niere (SALOMONSEN). Bei diesen mitunter generell auftretenden Blutungen muß man wohl eine besondere Zerreißlichkeit oder Widerstandsschwäche der Gefäßwände annehmen.

„Stigmageschwüre“ im Magen und Dünndarm.

Nach BENEKE kommen die hämorrhagischen Erosionen im Magen — von ihm als Stigmata ventriculi bezeichnet — in der Weise zustande, daß infolge eines durch den Geburtsschock ausgelösten einmaligen Krampfes der Magenarteriolen in deren Ausbreitungsbezirk keilförmige Herdnekrosen entstehen. Diese Herdchen unterliegen der peptischen Verdauung (Selbstverdauung) und können dann zu bluten beginnen. Die Stigmageschwüre, welche BENEKE bei 10% aller Säuglinge nachweisen konnte, heilen im allgemeinen rasch aus, können sich aber auch zu einem richtigen Ulcus entwickeln, namentlich im Duodenum, dessen chemische und mechanische Verhältnisse die Weiterentwicklung zu einem umfangreichen Geschwür offenbar besonders begünstigen. Die Schleimhautstigmata sollen nach schwerem Geburtsverlauf geradezu regelmäßig zu finden sein, was das häufigere Vorkommen der Melaena nach solchen Geburten erklären könnte. Auch die schon mehrfach beschriebenen okkulten Blutbeimengungen zum Stuhl, die bei vielen Neugeborenen anzutreffen sind, sollen nach lang dauernder Geburt besonders häufig vorkommen (EBERGÉNYI). Ob es auf

Grund solcher kleinsten Hämorrhagien zur manifesten Melaena kommt, hängt außer von der Gefäßwandschädigung gewiß von dem jeweiligen Grad der Gerinnungsstörung ab.

Das Vorkommen von *Gasbrandbacillen* in Melaenastühlen, über das wiederholt berichtet wurde, ist an sich nicht verwunderlich, da dieser Bacillus (B. FRÄNKEL-WELCH, *B. perfringens*) zu den obligaten Keimen des Mekoniums gehört. Wenn man ihm bei der Melaena eine ätiologische Bedeutung zuerkennen will, so muß man wohl annehmen, daß es sich hier um *pathogene Typen* handelt, welche ebenso wie die Erreger des echten Gasbrands den doch zweifellos als Saprophyten anzusprechenden Keimen des normalen Mekoniums und Säuglingsstuhles nicht gleichzusetzen sind.

Gasbrand-
bacillen bei
Melaena.

HASSMANN konnte für die Richtigkeit dieser Annahme den Beweis erbringen. Es gelang ihm, aus Stuhl und Blut eines an Melaena verstorbenen Neugeborenen hochvirulente Gasbrandbacillen zu züchten, deren Kulturfiltrat bei subcutaner Injektion im Selbstversuch sich als toxisch erwies und das Auftreten von kleinsten Hautblutungen zur Folge hatte. Ein aus dem Blutstuhl eines benignen Melaenafalles gezüchteter Perfringensstamm erwies sich nur vorübergehend und in geringerem Grad als virulent, Stämme aus Normalmekonium zeigten nur geringe Virulenz oder ließen — und zwar in der Mehrzahl der Fälle — jede pathogene Wirkung vermissen.

Es liegt die Vermutung nahe, daß der atoxische Perfringens des Mekoniums unter gewissen Umständen, so besonders in bluthaltigem Darminhalt, pathogene Eigenschaften annimmt, und daß diese toxischen Varianten zur Allgemeinvergiftung und -infektion, zur Gasbrandbacillensepsis, führen können. Der Befund von Gasbrandbacillen im Blut und in der Milz von Kindern, welche unter den Erscheinungen einer Melaena verstorben sind (NEDELMANN, PRIMNIG), spricht in diesem Sinn. Da der aus Melaenastühlen stammende virulente Typus des Perfringens die Capillarwände schädigen und Blutaustritte veranlassen kann (HASSMANN), muß man ihm wohl auch eine ätiologische Bedeutung für das Zustandekommen der Melaenasymptome zuerkennen. Zur Klärung dieser Frage sind unbedingt weitere Untersuchungen notwendig.

Die *Behandlung* der Melaena und aller anderen Blutungsübel der Neugeburtsperiode zielt in erster Linie auf die Blutstillung. Die Methodik der *Bluttransfusion* ist heute auch für den Säugling so gut ausgearbeitet und vereinfacht, daß man sie in jedem ernsteren Fall anwenden soll, nicht nur zwecks Stillung der Blutung, sondern auch zur Behebung oder Hintanhaltung der nach stärkerem Blutverlust rasch eintretenden Anämie und nicht zuletzt auch gegen die Sepsis. Als neues, einfaches und allem Anschein nach sehr wirkungsvolles Verfahren kommt nunmehr die Verabreichung des die Gerinnungsverzögerung behebenden *Vitamin K* hinzu (WILLI). Es stehen uns die synthetischen Präparate Karan (Merck) und Synkavit (Roche) zur Verfügung. Karan ist eine ölige Lösung, welche in Einzelmengen von 1—2 ccm (Orig. Ampullen) intramuskulär injiziert wird. Das wasserlösliche Synkavit kann intern (1—2 Tablettchen) oder per injectionem (1 Ampulle) mehrmals täglich verabreicht werden.

Bluttransfusion.

Vitamin-K-
Therapie.

Es wurde angeregt, das K-Vitamin allen Neugeborenen prophylaktisch zu verabreichen, da diesbezügliche Versuche ergeben haben, daß der Prothrombinspiegel bei den behandelten Kindern während der ersten Tage keine Senkung zeigte und damit die Gerinnungsverzögerung ausblieb (WADDILL und GUERRY). Man kann das Vitamin auch bereits der schwangeren Mutter eingeben und auf diese Weise eine Präventivbehandlung der Frucht in die Wege leiten.

Vitamin-K-
Prophylaxe.

Der Nachweis der nach Einverleibung des Vitamins rasch eintretenden Wirkung auf den Gerinnungsvorgang beweist seine Wirksamkeit und fordert geradezu seine Anwendung. Immerhin darf man bei der Bewertung der Behandlungserfolge nicht vergessen, daß die Mehrzahl der Melaenaerkrankungen sehr rasch spontan auszuheilen pflegt, und daß manche andere Blutungen, wie z. B. die Vaginalblutung oder die Nachblutung in einem Kephalhämatom so gut wie immer von selbst aufhören.

Die physiologischen Besonderheiten und die Allergie des Neugeborenen.

Krankheiten
des Neugebo-
renen und
physiologische
Besonderheiten.

Ein großer Teil der beim Neugeborenen, und zwar nur bei diesem, vorkommenden Erkrankungen beruht auf den physiologischen Besonderheiten dieser Lebensperiode, welche in irgendeiner Weise mit dem Übergang vom intra- ins extrauterine Leben in Zusammenhang stehen, ja darf in gewissem Sinne als eine Steigerung dieser Besonderheiten ins Pathologische aufgefaßt werden. So fußen der Icterus gravis und die Erythroblastosen letzten Endes auf denselben Vorgängen wie der gewöhnliche Icterus neonatorum, der sich wieder selbst auf eine vorübergehende Bilirubinämie ohne sichtbaren Hautikterus beschränken oder als intensive, lang andauernde Gelbsucht mit bereits als krankhaft imponierender Schlagsucht, Trink- und Saugschwäche in Erscheinung treten kann, die Blutungsübel auf den intra partum eintretenden Hämorrhagien und der heute als Hypoprothrombinämie aufgefaßten (physiologischen) Verzögerung der Gerinnungszeit, die Genitalblutungen auf der durch das Follikelhormon hervorgerufenen kongestiven Hyperämie der Uterusschleimhaut, die Exsikkationstoxikose und das transitorische Fieber auf dem in der physiologischen Gewichtsabnahme zum Ausdruck kommenden Wasserverlust und Gewebszerfall, die sog. Neugeborenentetanie auf der physiologischen Hypocalcämie, welche vielleicht die Folge eines (ebenfalls physiologischen) Hypoparathyreoidismus ist, die Hypoglykämie und Acetonämie auf dem Zustand der Unterernährung, in dem sich jedes Kind in den ersten Tagen befindet.

Allergie des
Neugeborenen
MAYERHOFER.

In den Rahmen dieser oft an der Grenze zwischen physiologisch und pathologisch stehenden Zustände gehören auch jene Erscheinungen, welche MAYERHOFER als Ausdruck einer *Allergie des Neugeborenen* zu erklären versucht. Nach seiner Theorie wird das Kind im Mutterleib durch mütterliche Wirkstoffe — Placentatoxine und Hormone — umgestimmt, allergisiert. Die intrauterine „Ersterkrankung“ bleibt latent, weil diese Wirkstoffe in der Placenta entgiftet werden. Wenn dann unter der Geburt infolge Gefäßzerreißen im Mutterkuchen Verbindungen mit dem mütterlichen Blut hergestellt sind und auch aus den mütterlichen Bluträumen der Placenta noch nicht völlig entgiftete, individual- und funktionsfremde eiweißartige Stoffe in den Körper des Kindes übertreten, besteht die Möglichkeit, daß diese Stoffe manifeste Allergiereaktionen auslösen.

Allergisches
Syndrom.

Als wichtigste Erscheinungen dieses als eine Art „zweiten Krankseins“ aufzufassenden *allergischen Syndroms* nennt MAYERHOFER folgende: das Erythema toxicum neonatorum; eine in einer erheblichen Eosinophilie zum Ausdruck kommende Blut- und Gewebsreaktion; krampfartige Darmzustände, insbesondere ein Spasmus pylori; anfallsweise auftretende stärkere oder schwächere Darmblutungen („biologische Gruppe“ der Melaena neonatorum im Gegensatz zur pathologischen); Ausschwitzungen in präformierte Räume (allergische Hydrocelen); verschiedene Genital-

reaktionen, wie Vaginalblutungen, Genitalschwellungen, Prostatablutungen und -herde mit eosinophilen Myelocyten (VOGT); Brustdrüenschwellung; Pseudodyspepsie durch allgemeine allergische Darmreaktionen. VOGT weist in diesem Zusammenhang auch auf das Vorkommen eines (leukopenischen) Milztumors hin. Daß die Milz in der ersten Lebenswoche recht häufig tastbar ist, ohne daß dies als Krankheitszeichen gewertet werden darf, entspricht auch der Auffassung von ÁKERRÉN.

Die Annahme, daß die so häufigen urtikariell-lichenoiden, manchmal maculopapulösen, meist sehr flüchtigen Exantheme, die man mitunter schon am ersten Lebenstag, jedenfalls recht häufig schon vor dem Ingaugkommen der Ernährung auftreten sieht, auf die Wirkung von Enterotoxinen zurückzuführen seien, ist recht unwahrscheinlich. Es muß zugegeben werden, daß MAYERHOFERs Theorie viel Bestechendes an sich hat. Man könnte dementsprechend die nicht sehr befriedigende Bezeichnung Erythema toxicum neonatorum (LEINER) durch *Exanthema allergicum* (MAYERHOFER) ersetzen, wie dies URBACH vorgeschlagen hat.

„Erythema toxicum“ ein „Exanthema allergicum“?

Wenn man die Häufigkeit dieser Exantheme mit etwa 50 % veranschlagt, so muß betont werden, daß unter ihnen die zarten, flüchtigen, manchmal nur wenige Stunden sichtbaren Formen überwiegen. Sie werden wohl sehr oft übersehen, da sie von der diffusen Hautrötung, die viele Kinder in den ersten drei Tagen darbieten — Erythema oder Erythrosis neonatorum (LEHNDORFF) — überdeckt werden. Die wesentlich selteneren ausgebreiteten, länger andauernden, mitunter bis zum Alter von 6 Wochen in Schüben auftretenden oder rezidivierenden Exantheme, welche den Charakter einer schweren Urticaria annehmen können (WOLFF), dürfen wohl schon als krankhaft, wenn auch ungefährlich, angesehen werden. Man wird kaum fehlgehen, wenn man in solchen Fällen eine besonders leichte Sensibilisierbarkeit annimmt, die der Ausdruck einer *exsudativen Diathese* sein kann. Die Werte der eosinophilen Zellen, die beim Neugeborenen überhaupt verhältnismäßig hohe sind (biologische Eosinophilie auf allergischer Grundlage), erreichen bei solchen Kindern eine besondere Höhe. Sie zeigen häufig eine Disposition zur Dermatitis seborrhoides, Intertrigo, Dyspepsie, Neuropathie.

Neugeborenen-exantheme und exsudative Diathese.

Inwieweit es sich bei den heute meist als „Schwangerschaftsreaktionen“ bezeichneten Erscheinungen am Neugeborenen — insbesondere der Brustdrüenschwellung und -sekretion und den Veränderungen am Genitale — um allergische, d. h. auf einer Antigenantikörperreaktion beruhende Vorgänge handelt, inwieweit um direkte Wirkungen mütterlicher Hormone, ist schwer zu entscheiden. Für die letztgenannte Auffassung sprechen Versuche von DOBSZAY, welcher bei älteren Säuglingen durch Einverleibung von Follikelhormon eine proliferative Schwellung der Brustdrüsen erzeugen und in der so vorbehandelten Drüse durch Hypophysenvorderlappenhormon Sekretion hervorrufen konnte.

Schwangerschaftsreaktionen direkte Hormonwirkung.

Mit keiner der beiden Theorien in befriedigenden Einklang zu bringen ist die von uns gemachte Beobachtung, daß bei frühgeborenen, unreifen Kindern, welche in der Neugeburtperiode bekanntlich keine Brustdrüenschwellung und -sekretion aufweisen, in einzelnen Fällen im 2. Monat eine solche eintritt. Schwer zu erklären ist es auch, daß die Hexenmilchsekretion, auch ohne daß das Sekret exprimiert wird, monatelang anhält. Nach FORSSEL dauert die Milchabsonderung bei Dreiviertel der Kinder über ein Vierteljahr, bei einem Viertel 8—9 Monate, zuweilen ein volles Jahr. Man kommt hier kaum um die Annahme einer aktiven Rolle der kindlichen Hypophyse.

Brustdrüsensekretion, lange Dauer, verspätetes Einsetzen.

DOBŠCAY faßt auch die mikroskopisch sehr häufig nachweisbaren und deshalb als physiologisch anzusehenden Blutungen im Uterus neugeborener Mädchen, die sich zuweilen zur sichtbaren Vaginalblutung steigern, als Wirkung des Follikelhormons auf. Als solche wird von ihm auch die als „Vulvovaginitis physiologica neonatorum“ bezeichnete Schwellung und Desquamation der Scheidenschleimhaut gedeutet. Der gesteigerte Zellzerfall soll zu einem Freiwerden des intracellulären glykolytischen Ferments und dieses auf dem Weg einer Glykogenspaltung zur Ansäuerung des Scheidensekrets führen, welche es ermöglicht, daß die DÖDERLEINSche Flora Fuß faßt, die selbst wieder eine Steigerung der saueren Reaktion veranlaßt. Bekanntlich wird die geringe Empfänglichkeit reifer neugeborener Mädchen für die Gonokokkeninfektion — bei Frühgeborenen hat noch kein genügender Übergang von Follikelhormon auf die Frucht stattgefunden — mit der DÖDERLEINSchen Flora in kausalen Zusammenhang gebracht.

Vulvovaginitis
physiologica.

Genitalödeme. Auch das so häufige Ödem des Mons veneris und der großen Labien wird als durch das mütterliche Follikelhormon bedingt aufgefaßt und von VOLZ als „physiologisches Ödem“ den pathologischen Ödemformen gegenübergestellt. Auch dieses Ödem weist starke graduelle Unterschiede auf. Ödematöse Schwellungen des männlichen äußeren Genitale sind wesentlich seltener als die des weiblichen, doch kommen auch am Penis, insbesondere am Präputium zuweilen so starke Schwellungen vor, daß man sie kaum mehr „physiologisch“ nennen kann, wenn sie auch als harmlos zu bewerten sind. Ob die Ödeme der ganzen unteren Körperhälfte, die sich auch auf die Extremitäten erstrecken, mit den Genitalödemem in Beziehung stehen, ist zweifelhaft. Eine befriedigende Erklärung für ihre Entstehung, sowie für die des Sklerödems, das durch kleine Thyroxingaben beeinflussbar sein soll (SCHULZE), ist noch nicht gegeben. Das neugeborene (und besonders das frühgeborene) Kind zeigt eine ausgesprochene Ödemereitschaft, die neben seiner Infektions- und Durchfallbereitschaft als Teilerscheinung eines „dysergischen Komplexes“ zu den physiologischen Besonderheiten der Neugeburtperiode gehört (BESSAU). Die Neigung zur Wasserretention zeigt sich auch nach Verabreichung von physiologischer Kochsalz- oder RINGERScher Lösung, die wir unter Hinzufügung von Zucker — gewöhnlichem Zucker, Dextrose oder Dextralmaltosepräparaten wie Nährzucker — bei mangelhafter Nahrungsaufnahme zwecks Vermeidung eines starken Gewichtsverlustes oder bei Austrocknungserscheinungen zu verfüttern pflegen. Hierbei kann es unter Umständen zur Ödembildung kommen.

Dysergischer
Komplex des
Neugeborenen
nach BESSAU.

Die sog. Neugeborenentetanie (-spasmophilie).

Klinisches Bild
nicht das der
Säuglings-
tetanie.

Das vollentwickelte klinische Bild der Säuglingstetanie mit den charakteristischen Zeichen der mechanischen Übererregbarkeit der Muskeln und Nerven, den tonischen Krämpfen und Carpopedalspasmen, dem Laryngospasmus kommt beim Neugeborenen nicht vor. An Tetanie erinnernde Zustandsbilder sieht man bei intrakraniell verletzten Kindern allerdings nicht so selten. Wenn man die recht umfangreiche Kasuistik über Tetanie bei Neugeborenen durchsieht, so findet man kaum jemals ein Krankheitsbild geschildert, welches die Annahme einer besonderen Krankheit rechtfertigt und nicht ebensogut von einer Geburtsverletzung des Zentralnervensystems herrühren könnte.

Die Diagnose Tetanie oder Spasmophilie kann beim Neugeborenen niemals bloß auf Grund der klinischen Symptome gestellt werden; es bedarf hierzu der Prüfung der galvanischen Erregbarkeit und der Bestimmung des Blutcalciums und -phosphors. Da sich aus den Ergebnissen der *elektrischen Untersuchung* im Hinblick auf die physiologische Untererregbarkeit junger Säuglinge keine klaren Schlüsse ziehen lassen — es kann theoretisch eine Tetanie bestehen, ohne daß die Kathodenöffnungszuckung den Wert von 5 M.A. unterschreitet (BAAR, FREUDENBERG) —, stützt sich die Diagnose einzig und allein auf das Ergebnis der *blutchemischen Untersuchung*. Alle Fälle, bei denen eine solche nicht ausgeführt wurde, sind a priori als nicht beweisend zu betrachten.

Diagnose durch blutchemische Untersuchung.

Der Calciumgehalt des Blutes ist zur Zeit der Geburt ein ziemlich hoher. Nach derselben tritt eine Senkung des Calciumspiegels ein, welche aber unter normalen Verhältnissen keine klinischen Erscheinungen auslöst und bald wieder ihren Ausgleich findet (WILLI). Man kann also von einer „physiologischen Hypocalcämie des Neugeborenen“ sprechen, welche wie so manche physiologische Besonderheit dieser Lebensperiode ins Pathologische gesteigert sein kann, womit dann die Bedingungen für das Auftreten von Tetanieerscheinungen gegeben sein könnten.

Physiologische und pathologische Hypocalcämie.

Eine andere Frage ist es, ob diese Senkung des Blutkalks auf einem „physiologischen Hypoparathyreoidismus“ beruht, wie dies BAKWIN annimmt, oder ob nicht auch andere Ursachen in Betracht kommen, welche zur Kalkverarmung führen, bzw. das Verhältnis von Blutcalcium zu Blutphosphor im Sinne der Tetanie zu verändern imstande sein könnten.

Physiologischer Hypoparathyreoidismus?

BAAR unterscheidet bei der frühinfantilen Tetanie 5 Gruppen:

1. Hypoparathyreoidismus infolge anatomischer Schädigung der Epithelkörperchen oder Hormonverarmung der Mutter. (SCHWARTZER nimmt auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen an, daß eine infolge Hyperparathyreoidismus eintretende Erhöhung des Kalkspiegels im mütterlichen Blut eine vorübergehende Unterfunktion der Epithelkörperchen des Kindes im Gefolge haben könnte.)

2. Störung des Säurebasengleichgewichts infolge heftigen Erbrechens (Magentetanie).

3. Störung der Ca-Ionisation durch irgendwelche unbekannte, vielleicht toxische Faktoren. (In diese Gruppe gehört auch die Hyperventilationstetanie).

4. Hyperphosphatämie bei verringertem oder normalem Calciumgehalt des Blutes, z. B. infolge einer zentralen Störung des Ca—P-Gleichgewichts bei Geburtstrauma. Eine solche, oft sehr hochgradige Hyperphosphatämie wurde bei der Mehrzahl der daraufhin untersuchten Fälle festgestellt.

5. Thyreogene Tetanie bei hämatogener Alkalose infolge Hyperfunktion der Schilddrüse (Struma congenita).

Bemerkenswert ist, daß aus der umfangreichen Kasuistik (hauptsächlich amerikanischer Autoren) BAAR im Jahre 1937 nur 6, FREUDENBERG 1938 nur 10 Fälle der ersten 10 Lebenstage herausfinden konnte, welche den Anforderungen entsprachen, die man für die Tetaniediagnose stellen muß. Demgegenüber konnte WILLI im Lauf eines Jahres nicht weniger als 13 Spasmophiliefälle der Neugeburtperiode beobachten. Bei einigen seiner Fälle handelt es sich um „latente“ Formen, bei denen nur eine rasch vorübergehende mechanische Übererregbarkeit und ein an der unteren Grenze der Norm liegender Blutcalciumwert festgestellt wurde.

Häufigkeit verschieden angegeben.

Wenn man die Vielheit der ätiologischen Möglichkeiten für das Zustandekommen der für Tetanie charakteristischen Störung des Mineralstoffwechsels und das recht vieldeutige klinische Bild in Betracht zieht, muß man wohl zugestehen, daß das Gebäude der Neugeborenentetanie

Unklarheit des Begriffs.

nicht auf sehr festem Fundament aufgebaut ist. Hierzu kommt noch die Frage nach dem Zusammenhang mit dem cerebralen Geburtstrauma, der von der Mehrzahl der Autoren als erwiesen zugegeben wird. Man muß es von dem Ergebnis der blutchemischen Untersuchung abhängig machen, ob man bei einem cerebral geschädigten Kind eine Tetanie annimmt oder nicht, ähnlich wie FREUDENBERG bei einem Fall von grippalem Infekt mit Krämpfen, bei dem man ohne Kalkanalyse nie auf den Gedanken an eine Tetanie gekommen wäre, diese Diagnose erst auf Grund der Hypocalcämie stellte.

Neugeborenen-
tetanie und
intrakranielle
Verletzung.

Was das klinische Bild der Neugeborenentetanie betrifft, so nennt WILLI als Hauptsymptome: Auffallende Schreckhaftigkeit und Unruhe, viel Schreien, zitterige Bewegungen. Tremor, Hypertonie, Nystagmus, Zuckungen, tonische Krämpfe, inspiratorischer Stridor, wie er in einzelnen Fällen beobachtet wurde; das sind Symptome, die man auch nach cerebralem Geburtstrauma sieht, ebenso wie man die Zuckungen im Bereich der Gesichtsmuskulatur, welche durch Beklopfen der Wange ausgelöst werden können, nicht ohne weiteres als ein durch Tetanie verursachtes Facialisphänomen deuten darf. Es ist kaum möglich, in allen solchen Fällen durch den Nachweis einer Hypocalcämie den Einwand zu entkräften, es habe sich eben um eine Tetanie cerebraltraumatischen Ursprungs gehandelt; und selbst wenn eine Hypocalcämie besteht, dürfte es schwer zu entscheiden sein, ob diese die direkte Ursache der Krämpfe und sonstigen klinischen Erscheinungen ist oder die zentrale Verletzung als solche. Die Möglichkeit, daß es in der Neugeburtsperiode hypocalcämische Krämpfe ohne cerebrales Geburtstrauma gibt, muß zugegeben werden. In Anbetracht des Umstandes, daß das cerebrale Geburtstrauma nicht immer anatomisch erkennbare Veränderungen zur Folge haben muß, ist aber der Beweis hierfür kaum zu erbringen.

Calcium-
therapie.

Die praktische Bedeutung all dieser Fragen darf nicht überschätzt werden. Schon die Tatsache der physiologischen Hypocalcämie rechtfertigt es, bei tetanieartigen Symptomen, wie Hypertonie, Hyperreflexie, Krämpfen, Calcium, sei es enteral oder parenteral, in größerer Menge zuzuführen. Die beruhigende Wirkung des Kalks kann sich auch dort geltend machen, wo keine das physiologische Maß übersteigende Kalkverarmung besteht.

Andere Krampfsursachen.

Hypoglykämie
und Aceton-
ämie.

Außer der (absoluten oder relativen, auf Hyperphosphatämie beruhenden) Hypocalcämie kommen als Ursache für Krampferscheinungen funktioneller Art auch die *Hypoglykämie* und *Acetonämie* in Frage. Der Blutzucker sinkt während der ersten 2—3 Lebenstage auf sehr niedrige Werte — mitunter bis gegen 50 mg-% —; um dann rasch wieder zur Norm anzusteigen (FERRI und GIUDILLI). Bei unter 50 mg-% liegenden Blutzuckerwerten hat man Konvulsionen auftreten sehen (HIGGONS), doch können selbst bei so hochgradiger Hypoglykämie klinische Symptome fehlen (KETTERINGHAM und AUSTIN). *Acetonämie*, am Geruch der Atemluft deutlich zu erkennen, kommt in den ersten Lebenstagen, wenn das Kind bei geringer Nahrungsaufnahme nicht genügende Mengen Zuckerwasser oder -tee erhält, sehr leicht zustande. Den Gedankengängen FANCONIS bezüglich der sog. acetonämischen Krämpfe des späteren Kindesalters folgend, könnte man sich vorstellen, daß die beim Neugeborenen noch

mangelhafte Regulation des Inselapparates infolge Ausbleibens einer Einschränkung der Insulinproduktion die Hypoglykämie so hochgradig werden läßt, daß sie als Krampfsursache in Wirksamkeit treten kann. RASCLOFF, BEILLY und JACOBI fanden bei einem Kind mit hochgradiger Hypoglykämie (27 mg-%) Hyperplasie und Hypertrophie des Inselapparats im Pankreas.

Als seltene Ursache von Krämpfen bei Neugeborenen wären noch der bei Icterus gravis vorkommende *Kernikterus*, sowie insbesondere *septische* Erkrankungen zu nennen, in deren Verlauf es zum Auftreten einer herdförmigen *Encephalitis interstitialis* kommen kann, über deren entzündliche Natur nach den histologischen Befunden von CEELEN und BAAR kein Zweifel bestehen kann. Auch das Eklampsiegift der Mutter kann in den ersten Lebensstunden als Krampfsursache in Betracht kommen. Alle genannten Krampfsursachen sind jedoch hypothetischer Art, da die traumatische Ätiologie niemals ausgeschlossen werden kann.

Kernikterus.

Septische Encephalitis.

Eklampsie.

Die sog. Erythroblastosen des Neugeborenen und verwandte Zustände.

Wenn man heute die drei in ihrem klinischen Bild recht verschiedenen Krankheitstypen des Icterus neonatorum gravis, der Anaemia congenita und des Hydrops fetus universalis zu einem Komplex zusammenzufassen geneigt ist, so geschieht dies aus zwei Gründen:

Wesen der Erythroblastosen.

Alle drei Zustände treten *familiär* auf, und zwar nicht nur in der Weise, daß — wie der alte Name „Icterus gravis familiaris“ besagt — mehrere Kinder einer Familie nacheinander mit den Erscheinungen schwerster Gelbsucht geboren werden und meist nach kurzer Zeit zugrunde gehen, sondern auch in der Art, daß ein Kind mit starkem Ikterus, ein nächstes mit schwerer Anämie oder mit allgemeiner Wassersucht zur Welt kommt u. dgl. Dabei kann der Icterus gravis mit Anämie kombiniert sein, ebenso — und dies ist wohl fast immer der Fall — der Hydrops congenitus mit hochgradiger Anämie, seltener der Ikterus mit angeborener allgemeiner Wassersucht, häufiger mit bloß stärkerer Ödembildung als der noch physiologischen entspricht.

Familiäres Auftreten.

Das zweite einigende Moment ist der Blutbefund, der dadurch charakterisiert ist, daß sich im Ausstrich eine große, zuweilen geradezu enorme Menge von kernhaltigen roten Blutkörperchen findet. Hat man Gelegenheit, die Leichenorgane histologisch zu untersuchen, findet man in den inneren Organen zahlreiche *extramedulläre Blutbildungsherde*, das Bild der beim Hydrops universalis schon lange bekannten Erythroblastose. Neben den Erythroblasten findet man häufig auch zahlreiche jugendliche Leukocyten, so daß man berechtigt ist, von einer Erythro-Leukoblastose zu sprechen (HARMS). Das familiäre Auftreten sowie der Blutbefund gaben die Veranlassung, die drei Krankheitstypen unter der Bezeichnung „angeborene familiäre Erythroblastosen“ zusammenzufassen.

Erythroblasten in den Organen.

Leukoblastose.

Was die Frage der *Vererbung* betrifft, so wurde wiederholt beobachtet, daß eine Frau aus erster Ehe gesunde und aus der zweiten kranke Kinder hatte oder auch daß die Kinder eines Vaters aus einer Ehe gesund, aus einer zweiten krank waren. Es wird über Stammbäume mit Neugeborenenerythroblastose in mehreren Linien einer Sippe berichtet (PACHE). MACKLIN nimmt für die Vererbung der drei Syndrome einen dominanten Erbgang

Erbeinflüsse.

an, SALOMONSSSEN einen „inkompletten dominanten Erbfaktor“. Auffallend ist, daß in den betreffenden Familien, wie mehrfach beobachtet wurde, meist erst 1—2 gesunde Kinder geboren wurden, ehe die mit dem Erbübel behafteten Kinder erschienen. Direkte Erbeeinflüsse dürften nach PACHE nicht die Hauptursache der Erythroblastosen sein, direkt wirksam sind wahrscheinlich erworbene von der Mutter ausgehende Schäden, seien es nun infektiöse Noxen, seien es — und dies scheint das häufigere ätiologische Moment zu sein — Schwangerschaftstoxine, welche auf Grund einer ererbten Bereitschaft die Erkrankung des Fetus auslösen. Man kann annehmen, daß das intrauterin wirksame Gift beim Hydrops universalis, sowie bei leichteren Ödemformen eine besondere Affinität zum Gefäßsystem, bei Icterus gravis eine solche zur Leber hat (DE LANGE, KLEIN-SCHMIDT, BERNHEIM-KARRER).

Infektiöse und toxische Einflüsse seitens der Mutter.

Pränataler Erythrocytenzerfall — reaktive Erythroblastose.

Durch ein myelo- oder hepatotropes Schwangerschaftstoxin — so stellt sich BERNHEIM-KARRER vor — kommt es schon vor der Geburt zu einem vermehrten Blutkörperchenzerfall. Die Leber verharrt gleich anderen Organen in ihrer fetalen Funktion als erythroblastisches Organ, es kommt zur Anämie mit Ausschüttung zahlreicher kernhaltiger roter Blutzellen ins strömende Blut. Kann die Leber den sich beim Blutzerfall in großer Menge bildenden Gallenfarbstoff nicht bewältigen, so kommt es zum Ikterus, der bereits am ersten Tag sichtbar ist und in den folgenden an Intensität zunimmt. Hierbei kann sich die graue Gehirnschicht mit Gallenfarbstoff imprägnieren. Dieser „Kernikterus“ ist übrigens für den hierher gehörigen Ikterus nicht pathognomonisch, sondern wird auch bei verschiedenen anderen Formen von Ikterus gefunden, die sonst in keiner Weise dem Icterus gravis im engeren Sinn einzureihen sind, so bei septischen Erkrankungen, Gallengangsatresie usw.

Kernikterus.

Schwangerschaftstoxikosen nicht obligat.

Die Theorie einer krankheitsauslösenden Wirkung von Schwangerschaftsgiften bei ererbter Disposition hat viel für sich und wird ja dadurch gestützt, daß der Geburt schwer ikterischer Kinder und besonders der hydropischer Feten in vielen Fällen tatsächlich eine ausgesprochene Schwangerschaftstoxikose vorausgegangen ist. Immer ist dies jedoch nicht der Fall, nicht einmal beim Hydrops universalis.

Hyperinsulinismus.

So fehlte in der Anamnese zweier von LIEBEGOTT mitgeteilter Fälle jeglicher Anhaltspunkt für eine solche Erkrankung der Mutter. Die anatomische Untersuchung ergab eine Hyperplasie des Inselapparates im Pankreas, Verbreiterung und Verfettung der Nebennierenrinde und hochgradige Glykogenablagerungen im Herzmuskel als Folge des Hyperinsulinismus, der wieder mit Störungen im Kohlehydratstoffwechsel der Mutter in Zusammenhang gebracht wird. Die Ödembildung wird als Folge der Hyperinsulinämie, die hämatologischen Veränderungen als Reaktion auf das Abströmen der Blutflüssigkeit ins Unterhautzellgewebe aufgefaßt. Eine Häufung von allergischen Erkrankungen in der Familie eines Kindes mit Icterus gravis und sich anschließender Erythroblastenanämie veranlassen DEBLER, eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Stoffen des mütterlichen oder fetalen Serums anzunehmen.

Placenta-
veränderungen.

Die Tatsache, daß bei günstigem Verlauf der hierher gehörigen Erkrankungen die Heilung meist rasch eintritt und eine vollständige ist, macht die Annahme wahrscheinlich, daß die Hauptgefahr für das Kind mit dem Moment der Geburt vorüber ist, und legt die Auffassung nahe, daß der Schaden bei dem den Konnex zwischen Mutter und Fetus herstellenden Organ, der *Placenta*, liegt. MELLINGHOFF weist darauf hin, daß die *Placenta*, wie amerikanische Autoren (HELLMANN und HERTIG) schon früher nachgewiesen haben, der Schwere der Erkrankung entsprechend mehr oder

minder schwere Veränderungen erkennen lasse, welche den Gasaustausch erschweren, so daß die Frucht gewissermaßen in einer chronischen Atemnot heranwache. Man findet in solchen Placenten ein Persistieren der sog. LANGHANSschen Zellschicht, welche unter normalen Verhältnissen vom 6. Monat an nicht mehr vorhanden ist. Die Erythroleukoblastosen wären nach dieser Auffassung nicht als primitive Bluterkrankung anzusehen, sondern als *Hemmungsbildung* infolge der veränderten Verhältnisse in der Placenta. Die verminderte Atmung des Fetus stellt eine chronisch wirkende Schädlichkeit dar, die eine Reifungshemmung des hämatopoetischen Systems verursacht. Frägt man sich nach der Ursache der gefundenen Placentaveränderungen, muß man allerdings doch wieder irgendwelche im mütterlichen Organismus vorhandene Wirkstoffe annehmen.

Die Gruppe der Erythroblastosen ist ein Beispiel dafür, wie fließend der Übergang der physiologischen Besonderheiten des Neugeborenen zum Pathologischen ist. Klinisch als krankhaft zu bewerten ist das Vorkommen eines sichtbaren Hautikterus am ersten Lebenstag ohne Zweifel, doch wissen wir, daß der Blutikterus sich im Nabelschnurblut eines jeden Kindes nachweisen läßt. Erythroblasten kommen zuweilen auch im Blut sich sonst ganz normal verhaltender Neugeborener vor (SALOMONSEN), während es schwer ikterische und hydropische Kinder gibt, welche in den ersten Tagen zugrunde gehen, ohne daß in ihrem Blut eine Erythroblastose bestand. LEHNDORFF ist der Ansicht, daß die Erythroblastose nichts anderes sei als der Ausdruck der besonderen Form, in der die blutbildenden Organe des Fetus und neugeborenen Kindes auf Schädigungen der verschiedensten Art antworten können, ohne daß diese Erscheinung mit dem Wesen der Krankheit — Ikterus, Anämie, Hydrops — etwas zu tun habe.

Beziehungen zum Ikterus neonatorum benignus.

Icterus gravis und Hydrops ohne Erythroblastose.

Gleichwie der Icterus gravis in dem benignen — mitunter ebenfalls familiär auftretenden! — Ikterus neonatorum sein physiologisches Analogon hat, die Anaemia congenita erythroblastica in dem gelegentlichen Erythroblastenbefund im Blut normaler Neugeborener und in leichten Anämieformen, die sich an stärkeren Ikterus anschließen, hat auch der kongenitale Hydrops in der so häufigen Ödembildung am Genitale und den unteren Extremitäten eine kaum mehr als pathologisch zu bezeichnende Minimalform; allerdings fehlen hier die besonders beim Ikterus zu beobachtenden „fließenden“ Übergänge: Der letal endigende, meist schon zum Fruchttod führende fetale Hydrops universalis kommt in leichter Form kaum vor.

Hydrops universalis und benigne Ödeme.

Was die *Prognose* betrifft, so ist sie beim allgemeinen Hydrops absolut infaust, beim Icterus gravis ernst, aber keineswegs, wie man früher annahm, ganz schlecht. Es scheint auch hier so zu sein, daß nicht die Erkrankung als solche tödlich ist, sondern letztere besonders solche Feten befällt, welche an sich lebensschwach oder lebensunfähig sind. Zu einem günstigen Verlauf dürfte auch die *Therapie* beitragen können. Relativ am günstigsten scheint die Prognose der Erythroblastenanämie zu sein.

Man hat versucht, bei erblich belasteten Familien in der Schwangerschaft *vorbeugende* Maßnahmen anzuwenden, und glaubt von der Darreichung von Frischleber oder Leberpräparaten an die Schwangere Erfolge gesehen zu haben (BERNHEIM-KARRER, HOTZ). Ob die Verabreichung von C-Vitamin den kongenitalen Hydrops verhindern könne, wie vermutet wurde, ist wohl mehr als fraglich. Sinnfällig sind die *therapeutischen*

Antenatale Prophylaxe.

Erfolge, die man beim Icterus gravis und bei der Erythroblastenanämie mit wiederholten Bluttransfusionen zu erzielen imstande ist (KLEIN-SCHMIDT, ALTZITZOGLU). Die Krankheitsgruppe des Icterus gravis wird auch in das Indikationsgebiet des Vitamin K (Karan, Synkavit) einbezogen, welches sowohl prophylaktisch der graviden Mutter als auch therapeutisch gegeben werden soll. Tritt unter dem Einfluß der Behandlung Heilung ein, so geschieht dies in der Regel ziemlich rasch, ebenso rasch wie bei ungünstigem Ausgang der Tod einzutreten pflegt. Die Heilung ist meist eine dauernde, doch wurde bei der Erythroblastenanämie auch Rückfall und Übergang in progrediente hämolytische Anämie beobachtet (HATTLER).

Die sog. *primäre* Erythroblastenanämie kann selbständig oder in Begleitung des Icterus gravis auftreten, sich aber auch erst im Anschluß an einen abklingenden, nicht immer als „gravis“ imponierenden Ikterus einstellen, was die Berechtigung der Bezeichnung „primär“ in Frage stellt. Icterus gravis und Anämie haben denselben Ursprung, nämlich den Blutkörperchenzerfall, der — wenn er erst zu Beginn des extrauterinen Lebens einsetzt — auch die Quelle des gewöhnlichen Icterus neonatorum ist: Er schießt hier gleichsam übers Ziel, so daß die Hyperglobulie des Fetus nicht nur zum Normalwert der Erythrocyten, sondern unter denselben herabsinkt.

Von der kongenitalen Anaemia erythroblastica verschieden, in Betracht des Vorkommens von „Übergangsfällen“ aber doch nicht ganz scharf abgrenzbar ist eine Anämieform, welche erst am Ende der ersten Woche, und zwar ziemlich plötzlich einsetzt und als *Anaemia neonatorum transitoria* (LEHNDORFF) oder *idiopathica* (PÉHU und NOËL) bezeichnet wurde. Sie kann sehr hochgradig sein, die Zahl der Erythrocyten kann auf 1—2 Millionen, der Hämoglobinwert auf 20—40 % herabsinken; der Farbeindex ist in der Regel hoch. Das Blutbild ist in den typischen Fällen das einer aregeneratorischen Anämie, kann aber auch dem der Anaemia pseudoleukaemica infantum oder der Erythroblastenanämie ähnlich sein (STALLING-SCHWAB). Die Prognose ist im allgemeinen günstig, wenn auch einige Male tödlicher Ausgang beobachtet wurde. Man hat diese Anämieformen als Folge einer Mangelkrankheit der Mutter aufgefaßt, oder als Schwangerschaftsreaktion shockartiger Natur im Sinne der MAYERHOFERSchen Allergietheorie.

Für die Annahme einer bei Kindern mit derartigen Anämien bestehenden Überempfindlichkeit gegen elterliches Blut sprechen Beobachtungen, welche man nach Transfusionen von gruppengleichem Elternblut gemacht hat: Es traten im Anschluß an die Transfusion von Blut der Mutter (eigene Beobachtung), aber auch von solchem des Vaters (MAINKA) schwere Störungen und Ikterus auf, auch wenn ein solcher vorher nicht bestanden hatte.

Die diagnostische Bedeutung von Herzgeräuschen.

Es kann vorkommen, daß bei Kindern mit geburtstraumatischer Schädigung des Zentralnervensystems in den ersten Lebenstagen ein mitunter sehr lautes systolisches Herzgeräusch zu hören ist, welches die Annahme eines angeborenen Herzfehlers nahelegt. Das Geräusch verschwindet jedoch ebenso wie die zugleich bestehende Herzdilatation im Laufe weniger Tage, sobald die durch die Geburtsverletzung veranlaßten Kreislauf- und Atemstörungen, sowie etwa aufgetretene Krampfstände

wieder abgeklingen sind. Das Geräusch dürfte in der Weise zustande kommen, daß der Verschluß der fetalen Kommunikationen (Foramen ovale und Ductus Botalli) durch die genannten Störungen verzögert wird.

Andererseits kommt es vor, daß ein durch eine kongenitale Herz-anomalie veranlaßtes Herzgeräusch anfänglich nicht zu hören ist, sondern erst nach Ablauf der Neugeburtperiode in Erscheinung tritt, sobald sich das Herz den extrauterinen Verhältnissen angepaßt, z. B. die Muskulatur des linken Ventrikels das Übergewicht über die des rechten erlangt hat. Die Diagnose „gesundes Herz“ kann also auf Grund des beim neugeborenen Kind erhobenen Befundes zwar mit großer Wahrscheinlichkeit, aber nicht mit absoluter Sicherheit gestellt werden.

Es gibt auch Herzgeräusche, welche erst jenseits der ersten Lebenswoche, manchmal aber noch im ersten Monat auftreten, um bald schon nach einigen Tagen, bald erst nach mehreren Wochen wieder zu verschwinden. Der Röntgenbefund ist normal, klinische Zeichen einer Herzstörung fehlen. Solche vorübergehende Herzgeräusche findet man hauptsächlich bei Frühgeborenen (REUSS, MEIER).

Passagere
Geräusche.

Angeborene Deformitäten des Skelets.

Über das Wesen der am Körper des neugeborenen Kindes vorkommenden Haltungsfehler gehen die Ansichten insofern auseinander, als es sich nach der Ansicht der einen um primäre, erbbedingte Anlagefehler, also um Mißbildungen handelt, während sie von anderen als mechanische Folge einer Raumbeugung im Uterus, einer intrauterinen Zwangshaltung angesehen werden.

Fehlanlage
oder intra-
uterine Be-
lastungs-
deformität.

Für die *endogene* Natur der Haltungsfehler spricht die Tatsache, daß letztere tatsächlich recht häufig familiär auftreten, daß sie nicht selten mit inneren Mißbildungen vergesellschaftet sind, bei deren Entstehung mechanische Faktoren nicht in Frage kommen, ferner das bei manchen Fehlbildungen zu beobachtende vorzugsweise Befallenwerden eines Geschlechts, wie z. B. der Mädchen bei der angeborenen Hüftverrenkung, das bei letzterer festgestellte Freibleiben mancher Gegenden bei gehäufter Auftreten in anderen usw. Für eine *mechanische* Ätiologie spricht oft das klinische Verhalten, wie z. B. die bei den meisten Säuglingen bestehende leichte Einwärtskrümmung der Schienbeine und die dabei häufig anzutreffende leichte Varusstellung der Füße, beides Erscheinungen, die sich im Laufe des Wachstums spontan zurückzubilden pflegen, oder die beim Schiefhals fast stets vorhandene seitliche Halsgrube, in welche die Schulter genau hineinpaßt, wobei auch die betreffende Ohrmuschel der Druckwirkung entsprechend deformiert und der Unterkiefer verschoben sein kann. Auch das weit häufigere Vorkommen des letztgenannten Deformitätenkomplexes, sowie der angeborenen Hüftverrenkung bei Steißblage weist auf die ätiologische Bedeutung mechanischer Momente hin.

Es ist hier nicht der Ort, um auf die heute noch zur Diskussion stehende Frage: Erbschaden oder Folge intrauteriner Druckwirkung? einzugehen. Vielleicht kann man einen vermittelnden Standpunkt vertreten und annehmen, daß wenigstens bei einem Teil der Fälle die Bedingungen vererbt werden, unter denen es besonders leicht zu intrauteriner Zwangshaltung kommt, wie dies z. B. für die Steißblage zutrifft (STORCK). Manchmal wird man freilich um die Annahme einer ererbten Dysplasie der

Vererbung der
Steißblage.

betroffenen Skeletteile, wie sie HILGENREINER, FABER u. a. vertreten, kaum herumkommen.

Klinik der
intrauterinen
Zwangshaltung.

Als Zeichen der *intrauterinen Zwangshaltung* werden angeführt: Asymmetrie des Schädels (sog. Schädelkoliose), asymmetrische Einstellung der Wirbelsäule bei einseitiger Kontraktur der Streckmuskeln, stärkere Adduktion und scheinbare Verkürzung eines Oberschenkels, Beuge- oder Streckkontraktur der Kniegelenke, Klump-, Haken- oder Spitzfußstellung, an den Weichteilen hauptsächlich ungleichmäßige Entwicklung der Hautfalten an der Vorder- und Hinterseite der Oberschenkel. BAUER weist darauf hin, daß einige der genannten Zeichen oft 2—3 Wochen nach der Geburt deutlicher zu erkennen sind als unmittelbar nach derselben. Ihre

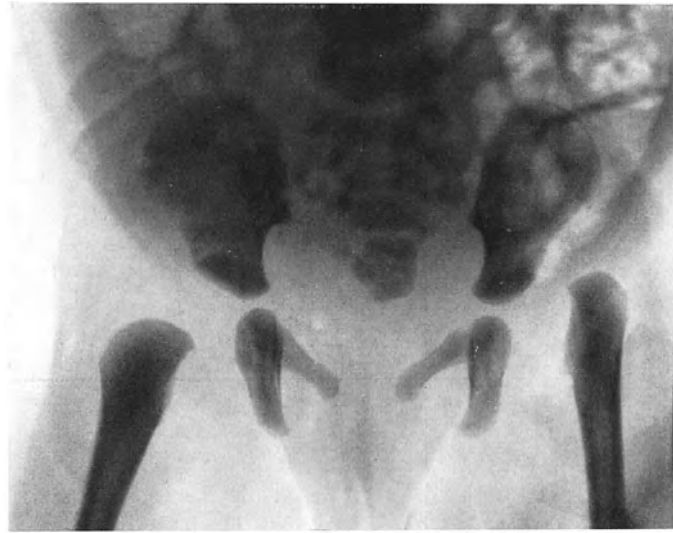


Abb. 2. Vollentwickelte Luxatio coxae bei einem in Steißlage geborenen neugeborenen Kind. Es bestand bei demselben ein doppelseitiges Kolobom der Iris und Chorioidea.

praktische Bedeutung liegt vor allem darin, daß sie uns zur *Frühdiagnose* einer der wichtigsten angeborenen Haltungsfehler verhelfen können, nämlich der *angeborenen Hüftverrenkung*.

Luxatio coxae
connatalis
selten.

Eines ist sicher: Eine ausgesprochene Luxation, bei welcher der Kopf des Oberschenkels außerhalb des Gelenks — dann meist hinten auf der Darmbeinschaukel — liegt, ohne sich durch Einrenkungsversuche in die richtige Lage bringen zu lassen, ist beim Neugeborenen ein seltenes Vorkommen (Abb. 2). Bei der Untersuchung fällt Verkürzung, Adduktion und Außenrotation des Beines sofort auf. Von diesen seltenen Fällen einer echten Luxatio coxae congenita abgesehen, bei denen die Annahme einer Dysplasie im Bereich des Beckengürtels ohne Zweifel zutreffend ist, befindet sich das Hüftgelenk zur Zeit der Geburt fast immer erst im Vorstadium der Luxation, im Stadium der Subluxation oder „leichten Luxierbarkeit.“ Um dieses Stadium nicht zu übersehen, soll der das neugeborene Kind begutachtende Arzt darauf achten, ob irgendwelche der oben angeführten Symptome der „Zwangshaltung“ vorhanden sind, insbesondere ob beim Versuch, die Beine zu spreizen, ein stärkerer Widerstand zu bemerken ist. Da die Luxation häufiger ein- als doppelseitig ist, ist die Abduktionshemmung meist auf eine Seite beschränkt. Als absolut beweisendes

Meist Vor-
stadium einer
Luxation.

Zeichen einer Luxation oder Luxationsbereitschaft findet man schon beim Neugeborenen gar nicht selten bei abduzierender Bewegung des in Spreizstellung gehaltenen Beines ein deutlich fühlbares Einspringen des Gelenkkopfes über den Pfannenrand, das sog. *Einrenkungsphänomen*. Es findet sich mitunter auch dort, wo der Röntgenbefund keine sicheren Anhaltspunkte für eine Luxation gibt (MEIER). Als röntgenologisch nachweisbare Zeichen der Luxation, bzw. Subluxation gelten vor allem Hochstand des oberen Femurendes im Verhältnis zum Beckengürtel, bei bereits sichtbarem Knochenkern des Femurkopfes Verlagerung des Kernschattens nach oben und außen, Abflachung des Pfannendaches.

Einrenkungs-
phänomen.

Die genannten Befunde besagen nicht mit voller Gewißheit, daß sich eine dauernde Hüftverrenkung entwickeln wird. Ebenso wie es vorkommt, daß bei einem anfangs normal erscheinenden Röntgenbild nach einigen Wochen oder Monaten Zeichen der Luxation nachweisbar werden, kann der in den ersten Tagen auf eine Stellungsanomalie hinweisende Röntgenbefund im weiteren Verlauf zur Norm zurückkehren. Ob auch bei typischem Einrenkungsphänomen ohne vorbeugende Behandlung eine spontane Rückbildung vorkommt, wissen wir noch nicht. Jedenfalls verpflichten alle angeführten, auf das Bestehen einer Luxation oder Luxationsbereitschaft hinweisenden Symptome, das Kind unter genauester Beobachtung zu halten und Vorkehrungen zu treffen, um das Zustandekommen einer dauernden Hüftverrenkung zu verhüten oder die Spontankorrektur zu fördern.

Spontan-
korrektur.

Prophylakti-
sche Maß-
nahmen.

Die Prophylaxe besteht darin, daß man fürs erste Abduktionsübungen ausführt, bzw. die Mutter anweist, bei jedesmaligem Umwickeln des Kindes solche spreizende Bewegungen auszuführen. Man kann versuchen, das Kind mit Hilfe von Kissen in abgespreizter Beinstellung zu lagern (LANGE) oder auch nach dem Vorschlag von BAUER ein Spreizband anzulegen. Brüskes Vorgehen ist bei den redressierenden Maßnahmen unter allen Umständen zu vermeiden. Regelmäßige Nachuntersuchungen und Röntgenkontrollen bestimmen, ob und wann eine Fixation vorzunehmen ist. Die Anlegung eines Gipsverbandes in den ersten Lebenswochen kommt wohl nur bei der eingangs erwähnten ausgesprochenen Luxation und auch hier erst dann in Betracht, wenn durch vorbereitende Extensionsbehandlung der Oberschenkelkopf in Pfannenhöhe gebracht wurde. Da in solchen Fällen mit großer Wahrscheinlichkeit eine Entwicklungsstörung des Knochens anzunehmen ist, darf man bezüglich des zu erwartenden Erfolges nicht zu optimistisch sein. Bei allen anderen, im Vorstadium der Dauerluxation befindlichen Fällen darf man die Erfolgsaussichten als günstig bezeichnen. Um so wichtiger ist es, daß die Diagnose so früh als möglich gestellt wird.

Gipsverband
nur bei voll-
entwickelter
Luxation.

Haltungsfehler an den Füßen findet man sehr häufig. Eine dem *Klumpfuß* leichten Grades ähnelnde Adduktions- und Supinationsstellung der Füße ist konform der Einwärtskrümmung der Tibien bei neugeborenen Kindern oft anzutreffen. Sie ist vom echten Klumpfuß, bei dem das Fersenbein in Varusstellung fixiert und die Dorsalflexion des in Equinusstellung befindlichen Fußes unmöglich ist, ebenso wie von dem sog. *Pes adductus* — Adduktionsstellung des Vorderfußes bei Valgusstellung des Rückfußes — selbstverständlich zu trennen; doch muß zugegeben werden, daß die Grenze zwischen dem erstgenannten, meist leicht ausgleichbaren Haltungsfehler, bei dessen Zustandekommen die Raumbeugung in utero sicherlich

Klumpfuß und
Verwandtes.

die Hauptrolle spielt, und dem echten, auf einer Vererbungsanlage beruhenden, bei Knaben doppelt so häufig als bei Mädchen vorkommenden Klumpfuß keine ganz scharfe und deshalb nicht immer ganz leicht zu ziehen ist. Man sieht mitunter sehr erhebliche Haltungsfehler, welche erstaunlich leicht auszugleichen sind und sich nach einiger Zeit zurückbilden.

Frühbehand-
lung. Daß die einzig richtige Behandlung des Klumpfußes und des weit selteneren Pes adductus die Frühbehandlung ist, darüber sind sich alle Orthopäden einig. Der Kinderarzt hat diesem Grundsatz Rechnung zu tragen und dafür zu sorgen, daß der richtige Zeitpunkt für die Vornahme der Korrektur nicht versäumt wird; er soll vom Facharzt bestimmt werden. Mindestens 3, eventuell auch 4—6 Wochen kann man ohne Bedenken zuwarten, soll aber von den ersten Lebenstagen an eine vorbereitende manuelle Übungsbehandlung vornehmen. Man weist die Mutter oder Pflegerin an, beim Umwickeln des Kindes eine Korrektur der Stellung vorzunehmen, um den Klumpfuß etwas zu „lockern“; sie kann auch eine Trikotbinde anwickeln, welche einige Stunden am Tag liegen bleibt (LANGE).

Übungs-
behandlung.

Hakenfuß. Sehr häufig befinden sich die Füße in starker Dorsalflexion, in der als *Hakenfuß* bezeichneten Stellung. In der Mehrzahl der Fälle kann man durch täglich wiederholt vorzunehmende redressierende Bewegungen eine volle Korrektur erzielen, die oft wohl auch von selbst eintritt. Bleibt die Hakenfußstellung, die dann meist mit einer Plattfußstellung kombiniert ist, nach einigen Wochen bestehen, soll von orthopädisch geschulter Hand ein kleiner Gipsverband angelegt werden.

LANGE stellt der Hakenfußfehlhaltung eine angeborene Hakenfußfehlform gegenüber, welche zuweilen einseitig mit Klumpfußbildung der anderen Seite kombiniert vorkommt. Wenn auch beim Zustandekommen dieser Deformität als auslösende Ursache eine intrauterine Zwangshaltung angenommen werden muß, so liegt ihr doch meist eine zentrale Störung (Myelodysplasie) zugrunde. Frühzeitige operative Korrektur dieser glücklicherweise seltenen Deformität ist unbedingt notwendig.

Fallhand. Nicht selten findet man bei neugeborenen Kindern die Handgelenke in starker Volarflexion (Fallhand), wobei sich die Finger mitunter in Krallenstellung befinden. Inwieweit es sich hier um Folgen einer Radialislähmung oder um solche intrauteriner Zwangshaltung handelt, ist nicht leicht zu entscheiden; letztere ist wahrscheinlich die häufigere Ursache, besonders dort, wo die Haltungsanomalie doppelseitig ist. Spontane Rückbildung ist die Regel.

Schiefhals. Daß der *angeborene Schiefhals* nicht die Folge einer Geburtsverletzung des Sternkleidomastoideus sondern pränatalen Ursprungs ist, wird heute allgemein angenommen. Die Frage: Ererbt oder intrauterin erworben? ist allerdings noch immer strittig. LANGE nimmt einen vermittelnden Standpunkt ein: Die Erbanlage sei eine entscheidende Voraussetzung für die Schiefhalsbildung, doch werde ihre volle Auswirkung durch äußere Momente wie Raummangel und Zwangshaltung im Uterus begünstigt. Die Schiefhaltung des Kopfes sei jedoch nicht die Folge, sondern die Ursache der häufigeren Steißgeburt, indem sie die normale Kopfeinstellung in das Becken am Ende der Schwangerschaft verhindere. Allerdings können die den Schiefhals begleitenden Symptome — Schädelasymmetrie, Verschiebung des Unterkiefers, seitliche Halsgrube, umgeklapptes Ohrläppchen — auch selbständig vorkommen.

Frühoperation
oder Abwarten? Ist besonders in progredienten Fällen die Frühoperation angezeigt, so sieht man doch mitunter anfänglich bestehende Schiefhaltung und Asym-

metrien im Laufe des Wachstums sich weitgehend zurückbilden. Dies rechtfertigt ein abwartendes Verhalten und das Hinausschieben der operativen Korrektur bis zum Ende des ersten Jahres. Bis dahin sind manuelle Übungen vorzunehmen. Mit der Lagerungsbehandlung, eventuell in einer Nachtliegeschale, erreicht man, wenn die Natur nicht selbst mithilft, in der Regel nicht viel, doch scheint die Tendenz zur Rückbildung häufiger vorzukommen als man gewöhnlich annimmt.

Eine insbesondere bei Steißblagekindern, viel seltener bei Schädellagen vorkommende Belastungsdeformität ist die als *Scoliosis capitis et faciei* bezeichnete Krümmung der Halswirbelsäule und Gesichtssymmetrie. Bei solchen Kindern kann sich erst nachträglich eine Schiefhalsstellung ausbilden; auch der Muskeltumor im Sternocleidomastoideus tritt in solchen Fällen mitunter erst nach 1—3 Wochen in Erscheinung (ABELS). Man kann die bindegewebige Entartung des Muskels aber schon vorher nachweisen, wenn man das Kind waagrecht hält: Sieht die kranke Seite nach oben, so sinkt der Kopf nicht herab, sondern verharrt in mehr oder minder waagrecht Stellung (GAUSS, KASTENDIECK). Scoliosis capitis et faciei.

Ernährungsstörungen und Erkrankungen des Verdauungskanals.

Von den Ernährungsstörungen des Neugeborenen interessiert uns als häufigste vor allem die *Unterernährung* und der mit ihr Hand in Hand gehende *Durstzustand*, der eine Steigerung des in der physiologischen Gewichtsabnahme in Erscheinung tretenden Wasserverlustes der ersten Lebenstage mit sich bringt. Die Hydrolabilität des Neugeborenen, die einerseits in der bei manchen Kindern besonders leicht zustande kommenden Wasserretention und Ödemneigung nach Aufnahme von Salzlösungen, andererseits in der ebenfalls individuell sehr verschieden leicht eintretenden Austrocknung zum Ausdruck kommt, ist die Ursache, daß es bei mangelhafter Milch- und damit Flüssigkeitsaufnahme sehr leicht zu starker Gewichtsabnahme kommen kann. Unter-
ernährung und
Exsikkation.

Da die *Exsikkation* nicht nur das Zustandekommen des an sich harmlosen transitorischen Fiebers fördert, sondern auch zu den Erscheinungen der Exsikkationstoxikose Veranlassung geben kann, soll sie möglichst hintangehalten werden. Es geschieht dies bei schlecht trinkenden saugschwachen oder saugfaulen Kindern, z. B. auch bei solchen, welche wegen einer Cerebralschädigung kein Nahrungsverlangen zeigen, durch Verfütterung der abgepumpten Muttermilch aus der Flasche oder mittels Schlundsonde, bei (initialer) Hypogalaktie oder anderen Stillschwierigkeiten, welche eine Verringerung der erforderlichen Muttermilchmenge veranlassen, vorerst durch Darreichung von *indifferenter Flüssigkeit* (Wasser oder Tee), welcher, um dem Auftreten der beim Neugeborenen besonders leicht zustande kommenden Acetonanämie und Hypoglykämie vorzubeugen, 5—10 % Zucker zugesetzt wird. Eine Mischung des Wassers mit gleichen Teilen physiologischer Kochsalz- oder RINGERScher Lösung fördert die Wasserretention, ohne sie ins Übermaß zu steigern.

Wenn man auf diese Weise den Wasserbedarf des Kindes deckt, so kann man ohne Bedenken einige Tage zuwarten, bis die Milchsekretion der Mutter in Gang gekommen ist. Wenn sich dabei das Nahrungsverlangen des Kindes steigert, so ist dies aus stilltechnischen Gründen meist nur Flüssigkeits-
zulage ge-
stattet Zu-
warten mit
der Milch-
zufuhr.

erwünscht; Schaden erwächst dem Kind aus einer solchen Unterernährung, welche in den ersten Lebenstagen auch nur die Steigerung eines physiologischen Zustandes bedeutet, keiner.

Bekämpfung
der initialen
Hypogalaktie.

Es sei an dieser Stelle kurz darauf hingewiesen, daß das weitaus beste und wirksamste Mittel zur *Anregung der Milchabsonderung* die *Milchpumpe* ist. Grundsätzlich wichtig ist es jedoch, daß die Pumpe gut zieht — also keine Ballonpumpen, sondern Wasserstrahl- oder elektrische Pumpe, Pumpe nach JASCHKE oder JASCHKE-MEIER! —, sowie daß das Abpumpen nicht seltener als 5—6mal täglich, d. h. ebenso oft, als unter normalen Verhältnissen der Saugreiz des Kindes einwirkt, vorgenommen wird. Höhensonne, Diathermie, leichte Massage u. dgl. können als unterstützende Maßnahmen herangezogen werden. Die *Hormonbehandlung* ist noch nicht genügend ausgebaut. Aussicht auf Erfolg hat nur die Einverleibung des die Milchsekretion auslösenden *Hypophysenvorderlappenhormons*, welche vorläufig nur percutan mittels der Suppletansalbe erfolgen kann. Vielleicht wird die rectale Verabreichung dieses Hormons noch wirksamer sein, wie Tierversuche von PREISSECKER erwarten lassen. Alle anderen Laktagoga haben wohl vorwiegend suggestive Wirkung, deren Bedeutung ebenso wie die guten Zuspruchs allerdings nicht unterschätzt werden darf. Der meist recht labile Seelenzustand der Wöchnerin verlangt nach psychischer Behandlung.

Zufütterung
von roher und
sterilisierter
Frauenmilch.

Liegt die zur Verfügung stehende Muttermilchmenge auch gegen Ende der ersten Lebenswoche noch wesentlich unter dem Bedarf, so hat man selbstverständlich dafür Sorge zu tragen, daß nicht nur der Flüssigkeits-, sondern nunmehr auch der Nahrungsbedarf des Kindes gedeckt wird. Es geschieht dies an einer Entbindungsanstalt, wo es fast immer genügend hypergalaktische Mütter gibt (FELDWEG), mit *frischer Frauenmilch*. Wo solche nicht oder nicht in ausreichender Menge vorhanden ist, verwendet man wenn möglich die *sterilisierte Frauenmilch* einer *Sammelstelle*, die sich gerade bei initialer Hypogalaktie als Ergänzung der Muttermilch bestens bewährt. Man wird dadurch in die Lage versetzt, ruhig zuwarten zu können, bis die Menge der von der mütterlichen Brustdrüse produzierten Milch so weit angestiegen ist, daß sie den Bedarf des Kindes teilweise oder ganz deckt — es ist dies gar nicht selten erst geraume Zeit nach Ablauf der mütterlichen Wochenbettperiode der Fall, — oder kann die Zufütterung von künstlicher Nahrung, wenn sie nicht zu umgehen ist, wenigstens auf einen späteren Termin hinausschieben, was für das Kind sicherlich von Vorteil ist.

Womöglich
keine künst-
liche Nahrung!

Die Verfütterung *künstlicher Nahrung* in der Neugeburtperiode sollte als *Ultimum refugium* betrachtet werden. Wenn es auch Kinder gibt, welche bei ausschließlich künstlicher Ernährung tadellos gedeihen, soll man doch an dem Grundsatz festhalten, daß wenigstens der Beginn der intestinalen Ernährung mit der physiologischen Nahrung — und als solche kann nur die artspezifische Milch gelten — durchgeführt wird. Hat man sich einmal dazu entschlossen, einem Kind schon in der ersten Lebenswoche Kuhmilch zu geben, so ist es von sekundärer Bedeutung, welches Nährgemisch man wählt. Wenn man nicht mit Absicht — etwa aus stilltechnischen Gründen (Wacherhaltung des Hungergefühls) — auf eine Deckung des Nahrungsbedarfs verzichtet und aus diesem Grund Eindrittmilch verfüttert, so soll man auch beim Neugeborenen an dem Prinzip der „*Gleichnahrung*“ festhalten. Ob man (entsprechend gezuckerte)

Gleichnahrung.

Halb- oder Zweidrittelmilch gibt, ob mit Wasser oder (dünnem) Schleim (Reiswasser u. dgl.) zubereitet, ist wohl gleichgültig. Einem gesunden Kind das Fett vorzuenthalten und Buttermilch zu geben, scheint uns ungerechtfertigt. Manche halten die *Buttermilch* bei der Ernährung Frühgeborener für unentbehrlich. Man wird wohl am besten fahren, wenn man einem frühgeborenen Kind während der Neugeburtperiode grundsätzlich nichts anderes gibt als Frauenmilch. Auch die Verabreichung *konzentrierter Nährgemische*, wie gezuckerter Vollmilch, sei es auch in gesäuerter Form, ist kaum begründet. Die Sauermilchen — Milchsäure- oder Citronensäuremilch — sind auch für die Ernährung junger Säuglinge geeignet, doch werden auch sie besser in der Konzentration einer Gleichnahrung ($\frac{2}{3}$ Milch) hergestellt.

Buttermilch.

Konzentrierte
Nährgemische.
Sauermilch.

Das neugeborene Kind befindet sich in einem Zustand der „physiologischen Dysergie“, in deren Rahmen auch die *Durchfallbereitschaft* gehört (BESSAU). Diese Dysergie, welche das Kind unter natürlicher Ernährung schnell überwindet, kann bei künstlicher Ernährung andauern oder auch, wenn sie, selbst ohne manifest zu werden, bereits überwunden war, wiederkehren. Daran denke man immer, ehe man sich zur frühzeitigen Darreichung künstlicher Nahrung entschließt. Mag diese fürs erste auch von anscheinend guter Wirkung sein, so besteht doch immer die Möglichkeit eines Rückfalls in den dysergischen Zustand, der freilich gar nicht selten erst eintritt, wenn die Neugeburtperiode bereits vorüber ist.

Durchfall-
bereitschaft
des Neu-
geborenen.

Die Ernährung mit Frauenmilch und besonders die an der Mutterbrust ist schon deshalb das wirksamste Prophylacticum gegen Ernährungsstörungen und Erkrankungen des Verdauungskanals, weil sie das beste Mittel ist, um die für das Gedeihen zweifellos wichtige Bifidusflora im Dickdarm herzustellen und das Überhandnehmen einer für das Kind unter Umständen gefährlichen Coliflora hintanzuhalten. BESSAU mißt in diesem Belang gerade der Colostralmilch besondere Bedeutung zu, weil sie besonders reich an Antikörpern ist, die gegen pathogene Colistämme gerichtet sind.

Bedeutung der
Bifidusflora.Coliantikörper
in der Colostral-
milch.

Über schwerere *Darmerkrankungen* bei Neugeborenen, wie sie besonders in der voraseptischen Zeit als Ausdruck einer enterogenen Sepsis nichts seltenes waren, ist während der letzten Jahrzehnte in Europa nichts veröffentlicht worden. Hingegen wurde in jüngster Zeit von *amerikanischen* Autoren über hauptsächlich in Anstalten *epidemisch* auftretende schwerste Neugeborenenenerkrankungen berichtet, welche unter dem Bild einer toxischen Enteritis mit teils wässerigen, teils ruhrartigen Stühlen verliefen und manchenorts eine Mortalität von nahezu 50 % erreichten. Obwohl die bakteriologischen Untersuchungen keinen befriedigenden Aufschluß brachten, ist an der bakteriellen Ätiologie nicht zu zweifeln. Nur durch strengste Isolierungsmaßnahmen und Asepsis bei der Pflege der Neugeborenen konnte man der Epidemie Herr werden (RICE, BEST, FRANT und ABRAMOV, GREENBERG und WRONKER).

Epidemisch
auftretende
Enteritis gravis.

Die große Anfälligkeit des Säuglings zur Zeit der Bakterienbesiedlung des Darmes und die enorme Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit, eine pathologische Darmflora, welche sich um diese Zeit etabliert hat, durch die normale zu verdrängen, erfordern dringend wirksame prophylaktische Maßnahmen. Es ist die Pflicht der Kinderärzte, dafür zu sorgen, daß die Ernährung und Pflege der neugeborenen Kinder in den Entbindungsanstalten

Neugeborenenstationen in allen Entbindungsanstalten.
Hebammen-schulung.

durch die Einrichtung von *Neugeborenenstationen*, welche unter sachverständiger ärztlicher Leitung stehen und mit einer ausreichenden Zahl geschulter Kinderschwestern ausgestattet sind, allen Anforderungen entspricht, und daß durch entsprechende *Schulung der Hebammen* auch bei den im Privathaus geborenen Kindern alles geschieht, um die natürliche Ernährung in bestmöglichem Ausmaß in Gang zu bringen und die Gefahr einer Infektion, und zwar auch einer enteralen, auf das erreichbare Mindestmaß herabzusetzen.

Erbrechen.

Ein Symptom, welches dem das neugeborene Kind betreuenden Arzt mitunter viel zu schaffen macht, ist das *Erbrechen*, das bei manchen Kindern in den ersten Tagen in beunruhigender Intensität auftritt. Es kann gußweise, spastisch erfolgen. MAYERHOFER beschreibt ein allerdings erst in der zweiten Lebenswoche auftretendes Erbrechen, das er auf einen „allergischen Pylorospasmus“ bezieht, der spontan wieder zu verschwinden pflegt, aber auch der Vorläufer eines echten Pylorospasmus sein kann. Das initiale Erbrechen ist keineswegs immer spastisch, sondern oft nur ein heftiges Schütten. Außer der Füllung des Magens mit einer größeren Menge Karlsbader Wassers oder Vorfütterung des letzteren in kleinen Mengen (10—20 g) vor jeder Mahlzeit, Verabreichung häufiger, kleiner, dosierter Mahlzeiten abgezogener Muttermilch kann man auch versuchen, eines der das Brechzentrum beeinflussenden Mittel (Vasano oder Nautisan 3mal $\frac{1}{3}$ Suppositorium) anzuwenden. In der Mehrzahl der Fälle hört das Erbrechen nach wenigen Tagen auf oder geht in harmloses habituelles Speien über.

Enterospasmen. *Enterospastische Zustände* (allergischer Natur?) können Symptome eines Darmverschlusses verursachen und sind durch Antispasmodica wie Eupaco, Papavydrin, Spasmocibalgin u. dgl. — am besten in Suppositorienform — zu bekämpfen. Ileusartige Erscheinungen können auch von einer *Colitis membranacea* herrühren (GAHLMANN). Auch der sog. *Meconiumileus* gehört hierher, bei welchem der Darm durch zähe, puddingartige Massen ausgefüllt und verlegt ist. Nach DODD, der eine größere Zahl hergehöriger Fälle aus dem Schrifttum zusammengestellt hat, entstehen diese Stuhlmassen infolge des Fehlens der Leber- und Pankreasfermente (Gangstenosen u. dgl.).

Darmverschluss.

Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bei Zeichen einer Unwegsamkeit des Darmes sind erhebliche, zumal jedes Zuwarten das Kind in große Gefahr bringen kann. Die Aussichten einer Operation bei Volvulus sind immerhin nicht ganz ungünstig, ja selbst die fast immer letal ausgehenden anatomischen Darmverschlüsse und -verengerungen sind ausnahmsweise durch einen operativen Eingriff zu beheben: HALBERTSMA berichtet über zwei geheilte Fälle von angeborener Darmstenose. Die besten Aufschlüsse bringt die Röntgenuntersuchung nach Bariumfüllung; man zögere nicht mit ihrer Vornahme!

Die desquamativen und pemphigoiden Dermatosen.

Die Neigung zu Desquamation der obersten Epidermisschichten gehört zu den physiologischen Besonderheiten des neugeborenen Kindes. Auf ihr beruht die oft sehr starke, mitunter ausgesprochen lamellöse Schuppung im Anschluß an das bei manchen Kindern sehr ausgeprägte, bei anderen fast fehlende Erythema neonatorum und die lamellöse Abblätterung der

obersten Hornschicht, die sog. *Desquamatio lamellosa*, die nach einigen Tagen bei jenen Kindern einzutreten pflegt, welche nach der Geburt nicht die glatte, geschmeidige Hautoberfläche gezeigt haben, wie man sie bei den meisten Neugeborenen sieht, sondern eine auffallend trockene, lederartige Beschaffenheit der Haut, welche — besonders im Bereich des Bauches — bald lange Quersprünge aufweist, von denen die Abstoßung der Epidermis lamellen ihren Ausgang nimmt. Man hat diesen Hauttypus als *Ichthyosis congenita larvata* bezeichnet (Abb. 3). Die Auffassung, daß es sich bei der typischen *Ichthyosis congenita*, jener tödlichen Erkrankung, bei welcher die Epidermis der gesamten Hautoberfläche in einen von zahlreichen Sprüngen durchzogenen Hornpanzer umgewandelt ist, um eine ins Pathologische gesteigerte Form der genannten, kaum als krankhaft zu bezeichnenden leichten Hyperkeratose handelt, hat manches für sich. Die bei mit dieser angeborenen Hyperkeratose behafteten Kindern nach Abstoßung der lamellosen Schuppen zum Vorschein kommende Haut ist meist vollkommen normal und nicht weniger glatt und samtig als die anderer neugeborener Kinder. Niemals zeigt sich unter den desquamierten Lamellen irgendwelche Rötung, die auf einen entzündlichen Prozeß hinwiese.

Die „*Desquamatio lamellosa neonatorum*“ ist von der von R. O. STEIN als „*Exfoliatio lamellosa neonatorum*“ bezeichneten Dermatose streng zu scheidern. Sie wird unter die „Anomalien und Erkrankungen der Schweißdrüsen“ eingereiht und als Folge einer durch unzweckmäßige Kleidung verursachten Wärmestauung aufgefaßt. Es kommt nach STEINs Beschreibung zu einer mattgrauen Verfärbung der Haut, die von einer Loslösung der obersten Epidermisschichten gefolgt ist. Bei längerem Bestand erscheinen flache, blasige Effloreszenzen; nach Eröffnung der undurchsichtigen, gefalteten Blasendecke erweist sich der Blasengrund als nur mäßig durchfeuchtet, nicht selten ist er ganz trocken, glänzend und epidermisiert. Kommt es in der Folgezeit zu Epidermolysis, so führt diese nie zum Bloßliegen nässenden Coriums und tritt auch nicht universell auf, sondern eben nur dort, wo Maceration besteht.

Nicht alle hierher gehörigen Krankheitsbilder entsprechen dieser von STEIN gegebenen Darstellung. ULLRICH weist bei der Beschreibung der *Dermatitis exfoliativa* ausdrücklich darauf hin, daß bei dieser Erkrankung die Lockerung der Epidermisschichten in verschiedenster Höhe erfolgen kann und manchmal nur die Hornhaut betrifft, so daß sich „alle Übergänge bis zu der noch als physiologisch anzusehenden *Exfoliatio lamellosa*“ finden. Er meint, daß sich solche verhältnismäßig leicht verlaufenden Fälle auch in dem alten RITTERschen Material finden.

Desquamatio
lamellosa.

Ichthyosis
congenita
larvata.



Abb. 3. *Ichthyosis congenita larvata* bei einem frühgeborenen Kind.

Exfoliatio
lamellosa
neonatorum.

Exfoliatio
lamellosa und
Dermatitis
exfoliativa.

Wenn wir mit ULLRICH die typische *Dermatitis exfoliativa neonatorum* zu den „Staphylodermien“ rechnen, so liegt hier ein gewisser Widerspruch vor, denn die *Macerationsdermatose* ist zweifellos keine pyogene Erkrankung. Tatsächlich gibt es aber bei Säuglingen der ersten Lebenswochen Dermatosen, welche der RITTERSchen Krankheit insofern gleichen,

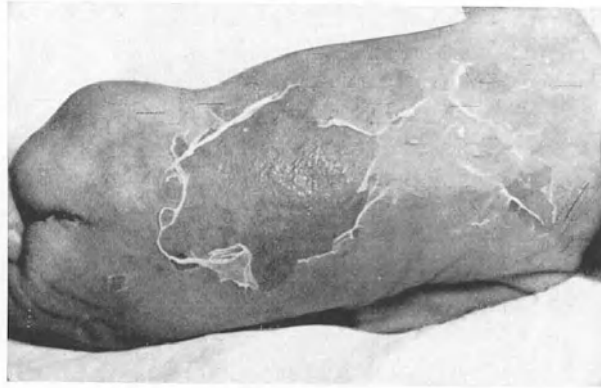


Abb. 4. *Dermatitis desquamativa*. In der 3. Lebenswoche auftretende Epidermisablösungen mit ausgesprochener Epidermolyse im Bereich der gesund erscheinenden Hautpartien. Rotes, nässendes Corium. Heilung binnen wenigen Tagen. Später starke *Dermatitis seborrhoides*.

als unter der sich ohne circumscrippte Blasenbildung in weitem Umfang ablösenden Epidermis lebhaft rotes, *nässendes* Corium zutage tritt, wobei sich zuweilen auch im Bereich der intakt erscheinenden Hautpartien die für die *Dermatitis exfoliativa* als charakteristisch geltende Epidermolyse

Nicht parasitäre
Hauterkrankungen mit
Epidermolyse.



Abb. 5. *Dermatitis desquamativa*. 18 Tage altes Brustkind, vor 1 Woche erkrankt. An *Dermatitis exfoliativa* erinnerndes Bild. Heilung binnen wenigen Tagen.

Dermatitis desquamativa.

nachweisen läßt. Die Abb. 4 und 5 bringen Beispiele für diese Hautaffektion, die man, wenn man sich nicht scheut, die schon bestehende Fülle der Namen um einen weiteren zu bereichern, als „*Dermatitis desquamativa*“ bezeichnen könnte. Wenn wir mit dieser Benennung den entzündlichen Charakter der Dermatose zum Ausdruck bringen, so soll damit nicht gesagt sein, daß es sich um eine parasitäre Erkrankung handle. Nicht nur der negative bakteriologische Befund, sondern die auffallend rasch eintretende Heilung spricht gegen eine solche Ätiologie. Was wir heute mit dem Namen „*Dermatitis exfoliativa Ritter*“ bezeichnen, deckt sich keineswegs mit dem, was RITTER seinerzeit beschrieb, der ja auch ausdrücklich die Infektiosität der Erkrankung in Abrede stellte.

Die nach der *heute* geltenden Auffassung „typische“ Dermatitis exfoliativa neonatorum wird wohl mit Recht zu den staphylogenen pemphigoiden Erkrankungen gezählt, wofür ja auch schon das Auftreten solcher Fälle im Rahmen größerer Pemphigusepidemien spricht. Man wird kaum fehl gehen, wenn man annimmt, daß dort, wo der Staphylokokkeninfekt der Haut zur Dermatitis exfoliativa führt, eben eine besondere individuelle *Disposition* der Haut, eine Neigung zur Desquamatio, Exfoliatio oder Dermatitis lamellosa vorhanden ist, die an sich mit einer Infektion nichts zu tun haben. Wenn FINKELSTEIN das Wesen der Dermatitis exfoliativa im RITTERSchen Sinn, welche die genannten Hauterscheinungen in sich schließt, als noch nicht geklärt bezeichnet, so muß man ihm zustimmen.

Dermatitis exfoliativa im heutigen Sinn.

D. e. im RITTERSchen Sinn weiterer Begriff.

Für einen nichtinfektiösen ätiologischen Faktor, der einer Staphylokokkeninfektion erst den Boden bereitet, sprechen auch die von mehreren Seiten mitgeteilten Erfolge der *Germaninbehandlung* bei der Dermatitis exfoliativa. Man hat auf die Injektion von täglich je 0,1—0,2 ccm des Präparates „Bayer 205“ (Germanin) bis zur Gesamtmenge von 0,5 ccm (intravenös oder intramuskulär) — auch höhere Dosen werden empfohlen — rasches Verschwinden der Epidermolysen und Heilung beobachtet (OPITZ u. a.). TILING schließt aus der Wirkung des Germanins, dessen Einfluß auf Serumeiweiß bekannt sei, daß ein endogen wirksames Virus vielleicht auf dem Wege des kolloidalen Eiweißaufbaues zu einer Störung im Bereich der obersten Hautschichten führt. Nach TAUSCH begünstigt das Fehlen der kernlosen Hornhautschicht und die mangelhafte Verbindung der Epidermis mit den noch flachen Papillarkörperchen die Erkrankungen der Neugeborenenhaut.



Germaninbehandlung.

Abb. 6. Angeborene Pemphigusblasen mit sterilem Inhalt, trophische Störungen an den Fingern und Nägeln (Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica?).

Es gibt beim Neugeborenen auch mit ausgesprochener Blasenbildung einhergehende Erkrankungen, welche nicht bakteriellen Ursprungs sind. Hierher gehören die seltenen Fälle von gutartigem (nicht syphilitischen) *Pemphigus congenitus*. Während einige unter diesem Namen beschriebene Erkrankungen auf eine Infektion in utero bei vorzeitigem Blasensprung zurückzuführen waren, erwies sich in anderen Fällen der Inhalt der kleinen, anfangs mit serösem, später sich trübenden Inhalt gefüllten Bläschen als steril (HERZMANN). Ob zwischen dieser harmlosen Affektion und dem *malignen Pemphigus congenitus hereditarius*, wie ihn MAUTNER beschrieben hat, Beziehungen bestehen, bleibe dahingestellt. Die Annahme, daß es sich hier um *trophische Störungen* handeln könne, läßt der Fall vermuten, von dem die Abb. 6 stammt.

Pemphigoide nicht bakterielle Erkrankungen.

Pemphigus congenitus.

Trophische Störungen.

Das erstgeborene, reife Kind einer gesunden Mutter zeigte bereits bei der Geburt je eine markstückgroße Blase in der linken Achselhöhle und rechten Leistenbeuge. Bei der Aufnahme des Kindes 12 Stunden nach der Geburt bestanden bereits zahlreiche zum größten Teil geplatzte Blasen mit hochrotem, nässenden Grund. Wo noch intakte Blasen bestehen, ist ihr Inhalt serös. Im Bereich der noch intakt erscheinenden Haut ausgesprochene Epidermolysen. In den folgenden Tagen schießen zahlreiche neue Blasen auf. Auch an der Schleimhaut der Wangen und Kieferleisten stößt sich die obere Schicht ab. An einzelnen Fingern blaurote Verfärbung unter den Nägeln und Blutungen am Nagelbett. Tod am 5. Lebenstag an Pneumonie. Der Blaseninhalt erwies sich als steril. Wenn sich bei der histologischen Untersuchung

der Leichenhaut im Bereich des freiliegenden Corium Bakterienrasen (ohne entzündliche Reaktion) fanden und aus Milz und Oberschenkelknochen Staphylo- und Streptokokken, sowie *Proteus vulgaris* gezüchtet werden konnten, so spricht dies wohl kaum für eine bakterielle Ätiologie, sondern für eine von der der schützenden Epidermis beraubten Hautoberfläche ausgehende Sekundärinfektion. Die Ähnlichkeit unserer Bilder mit solchen, wie sie GLANZMANN bei der SELTER-SWIFT-FEERSCHEN Krankheit beobachtete und veröffentlichte, ist auffallend.

Epidermolysis
bullosa hereditaria.

Der Fall könnte auch als *dystrophische* Form einer *Epidermolysis bullosa hereditaria* gedeutet werden, deren Symptome schon im frühesten Kindesalter zutage treten können. Freilich fehlte eines der charakteristischsten Zeichen dieser Krankheit, die mechanische Auslösbarkeit der Blasenbildung. Da aber von fachärztlicher Seite die Ansicht vertreten wird, daß das mechanische Moment nicht in allen Phasen der Erkrankung im Vordergrund stehen müsse (J. K. MAYR), wäre es immerhin berechtigt, den Fall hier einzureihen.

Infektiöse und septische Erkrankungen.

Auf dem Gebiet der septischen Erkrankungen, insbesondere der Eiterinfektionen, ist die Therapie auch beim Neugeborenen nicht mehr so machtlos als es früher der Fall war. Einen großen Fortschritt bedeutet die vereinfachte Technik der *Bluttransfusion*, welche es ermöglicht, von diesem Behandlungsverfahren ausgiebigen Gebrauch zu machen. Wenn möglich, mache man relativ kleine (50 ccm), aber wiederholte Transfusionen. Einen weiteren, bedeutsamen Fortschritt haben die *Sulfonamidpräparate* gebracht.

Bluttransfusionen.

Sulfonamidpräparate.

Prontosil bei Erysipel.

An allererster Stelle ist hier das *Prontosil* bei der Behandlung des *Erysipels* zu nennen. Die Wirkung dieses Mittels — man gibt es am zweckmäßigsten per os, 3mal täglich $\frac{1}{3}$ Tablette *Prontosil. rubr.*, eventuell auch intramuskulär 2mal täglich 0,2—0,3 ccm *Prontosil. solubile* — grenzt oft geradezu ans Wunderbare. Man kann fast behaupten, das so gefürchtete Neugeborenenerysipel habe seit Einführung des *Prontosils* seine Gefährlichkeit verloren.

Bei anderen Infektionen.

Weniger zuverlässig, aber immerhin noch verhältnismäßig recht aussichtsreich ist die *Prontosiltherapie* bei anderen Streptokokkeninfektionen. So besteht bei einer beim Neugeborenen bisher wohl immer letal ausgehenden Krankheit wie dem Streptokokkenempyem immerhin die Möglichkeit der Heilung. Man kann und soll hier das *Prontosil* in höheren Dosen, und zwar gleichzeitig peroral und intramuskulär anwenden.

Auch bei Staphylokokken- und Coliinfektionen kann *Prontosil* versucht werden. Bei ersteren sind vielleicht die Sulfonamidderivate *Uliron* (Neo-Uliron) und *Albucid* in Tagesmengen von etwa 3mal $\frac{1}{2}$ Tablette besser am Platz. Bei vorsichtiger Dosierung und Überwachung sind gefährliche Nebenwirkungen kaum zu befürchten.

Lokalbehandlung der Gonoblenorrhöe mit Uliron und Albucid.

Die eigentliche Domäne der beiden letztgenannten Präparate sind die Gonokokkeninfektionen, beim Neugeborenen also vor allem die *Gonoblenorrhöe*. Man kann eine 5%ige *Uliron*salbe in den Bindehautsack einstreichen und zugleich intern *Uliron* geben. PILLAT und BRUENS rühmen besonders die Lokalbehandlung mit 10%iger *Albucid*lösung, welche nach gründlicher Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung in halbstündigen Intervallen auf die Bindehaut der umgestülpten Lider aufgeträufelt wird; dazwischen wird alle Viertelstunden eine weitere Kochsalzspülung vorgenommen. Die Behandlung, welche durch 2 Tage fortgesetzt wird, bringt die Gonokokken raschest zum Verschwinden.

Die *Vulvovaginitis gonorrhoeica* spielt bekanntlich beim Neugeborenen nicht annähernd die Rolle wie die Conjunctivitis, obwohl die Gelegenheit zur Infectio intra partum ebenso gegeben ist. Wenn sie als Folge einer solchen auftritt, so ist die Inkubation meist eine auffallend lange; sie beträgt nicht 3—4 Tage, sondern zuweilen ebenso viele Wochen. Dies dürfte davon herrühren, daß die sog. DÖDERLEINsche Vaginalflora und die antagonistische Wirkung des sauren Scheidenchemismus die Krankheit nicht manifest werden läßt, so daß sie erst nach Veränderung des bakteriellen Milieus zum Aufflackern kommt (DOBSZAY).

Die chemische Industrie bringt ständig neue Sulfonamidpräparate in den Handel, von denen nicht nur eine Verbesserung der therapeutischen Wirkung, sondern auch eine Verringerung etwaiger unerwünschter Nebenwirkungen zu erwarten ist. Die Bedeutung der letzteren ist übrigens kaum eine erhebliche. Die nach Prontosildarreichung manchmal auftretenden dyspeptischen Erscheinungen sind leichter Art. Die nach Albuclidarreichung zuweilen beobachtete bläuliche Verfärbung der Haut scheint ebenfalls nicht ernster Natur zu sein. Keinesfalls besteht irgendein Anlaß, die Milch von Frauen, welche mit Sulfonamidpräparaten behandelt werden, für das Kind nicht zu verwenden. Auch eine Schädigung der Frucht bei Behandlung der Schwangeren dürfte kaum zu befürchten sein. Wenn ein Übergang dieser Medikamente auf die Frucht, bzw. durch die Milch auf das Kind stattfindet, so ist uns dies eher erwünscht, da wir davon einen Schutz des Kindes gegen die Krankheit der Mutter erwarten dürfen.

Keine schädigenden Nebenwirkungen der Sulfonamidpräparate.

Literatur.

Geburtsverletzungen, Spontanpneumothorax, Chylothorax.

- BENEKE: Z. Geburtsh. **120**, 105 (1940). — BERTIN: Radiology **27**, 584 (1936). — BOSSARD: Jb. Kinderheilk. **148**, 258 (1937). — BRANDER: (a) Mschr. Kinderheilk. **69**, 68 (1937). (b) Zbl. Gynäk. **1937**, 1645. — DE BRUIN: Z. Kinderheilk. **51**, 45 (1931). — CATEL: (a) Mschr. Kinderheilk. **52** (1932). (b) Mschr. Kinderheilk. **58** (1933). — CORYLLOS, POL u. TOW: Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 686 (1933). — COSACK u. WIENBECK: Mschr. Kinderheilk. **70**, 161 (1937). — CZERNY: Paediatrie meiner Zeit. Berlin 1939. — ECKSTEIN: (a) Z. Neur. **154** (1935). (b) Wien. med. Wschr. **1937 I**, 370. — ERLACHER: Arch. orthop. Chir. **21**, 28 (1922). — HAUSBRANDT u. ARNULF MEIER: Frankf. Z. Path. **49**, 21 (1935). — HILGENBERG: Mschr. Geburtsh. **83**, 225 (1929). — HOFMEIER: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 1093. — HOTZ: (a) Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 209. (b) Kinderärztl. Prax. **7**, 152 (1936). — KALBFLEISCH: Münch. med. Wschr. **1940 I**, 769. — KEHRER: Die intrakraniellen Blutungen der Neugeborenen. Stuttgart 1936. — KÖTTGEN: Arch. Kinderheilk. **113**, 165 (1938). — LEOPOLD and CASTROVINCI: J. of Pediatr. **6**, 620 (1936). — LOVE: Amer. J. Dis. Childr. **53**, 1528 (1937). — MASÁROVA: Wien. med. Wschr. **1940 I**, 648. — MEIER, ARNULF: (a) Z. Kinderheilk. **58**, 193 (1936). (b) Arch. Kinderheilk. **116**, 267 (1939). — NAUJOKS: (a) Münch. med. Wschr. **1936 I**, 835. (b) Arch. Gynäk. **166**, 445 (1938). — NEVINNY: Geburtstraumatische Schädigungen des Zentralnervensystems. Stuttgart 1936. — PLUM u. DAM: Klin. Wschr. **1940 I**, 853. — RICKER: Virchows Arch. **826** (1919). — RIEDWEG: Mschr. Kinderheilk. **61**, 1 (1935). — ROHLEDER: Mschr. Kinderheilk. **70**, 208 (1937). — RUPILIUS: (a) Arch. orthop. Chir. **34**, 628 (1934). (b) Kinderärztl. Prax. **6**, 114 (1935). — SALOMONSEN: Acta paediatr. (Stockh.) **24**, 442 (1939). — SCHLACK: Mschr. Kinderheilk. **77**, 424 (1939). — SCHNEIDER: J. amer. med. Assoc. **111**, 1263 (1938). — SCHÖNBAUER u. WARKANY: Mschr. Kinderheilk. **70**, 161 (1937). — SCHULER: Arch. Kinderheilk. **113**, 160 (1938). — STEWART and LINNER: Amer. J. Dis. Childr. **31**, 654 (1926). — STRONGIN: Amer. J. Childr. **56**, 110 (1938).

- TAUSCH: Arch. Gynäk. **166**, 479 (1938). — TOVERUD: Acta paediatr. (Stockh.) **18**, 249 (1936). — TUSCHERER: Jb. Kinderheilk. **124**, 307 (1929).
 WOHLWILL: Z. Neur. **73** (1921).

Blutungsübel.

- BENEKE: Z. Geburtsh. **120**, 105 (1940).
 DAM u. BLUM: Klin. Wschr. **1940 I**, 853. — DAM, TAGE u. PLUM: Lancet **237**, 1157 (1939).
 EBERGÉNYI: Mschr. Kinderheilk. **81**, 133 (1939).
 HASSMANN: Arch. Kinderheilk. **121** (1940).
 KEPILÄ u. LEPPÖ: Acta paediatr. (Stockh.) **21**, 209 (1937). — KOLLER u. FIECHTER: Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 136.
 NEDELMANN: Zit. nach HASSMANN. — NYGAARD: Acta obstetr. scand. (Stockh.) **19**, 361 (1939).
 PRIMNING: Z. Kinderheilk. **61**, 626 (1940).
 REUSS: Arch. Gynäk. **166**, 476 (1938).
 SALOMONSSON: Acta paediatr. **27**, Suppl. I (1939). (Stockh.)
 WADDILL and GUERRY: J. of Pediatr. **15**, 802 (1939). — WILLI: Mschr. Kinderheilk. **83**, 347 (1940). — WINKLER: Münch. med. Wschr. **1938 I**, 476.

Physiologische Besonderheiten.

- AKERRÉN: Acta paediatr. (Stockh.) **24**, 23 (1939).
 BESSAU: Arch. Gynäk. **166**, 419 (1938).
 DOBSCAY, v.: Beitrag zur Physiologie und Pathologie der weiblichen Genitalorgane im Kindesalter. Budapest u. Leipzig 1939.
 FORSSÉN: Acta paediatr. (Stockh.) **23**, Suppl. I (1938).
 MAYERHOFER: (a) Arch. Kinderheilk. **111**, 51 (1937). (b) Wien. med. Wschr. **1938 I**, 659.
 REUSS: Arch. Gynäk. **166**, 476 (1938).
 SCHULZE: Mschr. Geburtsh. **102**, 303 (1936).
 URBACH: Arch. Kinderheilk. **109**, 99 (1936).
 VOGT: Arch. Gynäk. **166**, 456 (1938). — VOLZ: Z. Geburtsh. **131**, 117 (1938).
 WOLFF: Arch. Kinderheilk. **109**, 89 (1936).

Neugeborenentetanie und andere Krampffursachen.

- BAAR: Mschr. Kinderheilk. **71**, 321 (1937). — BAKWIN: J. of Pediatr. **14**, 1 (1939).
 CEELÉN: Zit. nach BAAR.
 FERRI y GIUDILLI: Peditria **43**, 298 (1935). — FREUDENBERG: Mschr. Kinderheilk. **72**, 287 (1938).
 HIGGONS: Amer. J. Dis. Childr. **50**, 162 (1935).
 KETTERINGHAM and AUSTIN: Amer. J. med. Sci. **195**, 318 (1938).
 RASCLOFF, BEILLY and JACOBI: Amer. J. Dis. Childr. **55**, 330 (1938). — REUSS: Wien. med. Wschr. **1940 I**, 61.
 SCHWARTZER: Münch. med. Wschr. **1939 II**, 1794.
 WILLI: Mschr. Kinderheilk. **80**, 309 (1939).

Erythroblastosen.

- BERNHEIM-KARRER: Z. Kinderheilk. **58**, 105 (1936).
 DEBLER: Z. Kinderheilk. **59**, 198 (1937).
 HARMS: Diss. Kiel 1936. — HATTLER: Z. Kinderheilk. **62**, 16 (1940). — HELLMANN and HERTIG: Amer. J. Obstetr. **36**, 137 (1938).
 DE LANGE: (a) Jb. Kinderheilk. **142**, 255 (1934). (b) Jb. Kinderheilk. **145**, 273 (1935). — LEHNDORFF: (a) Erg. inn. Med. **52**, 611 (1937). (b) Acta paediatr. (Stockh.) **22**, 404 (1938). — LIEBEGOTT: Beitr. path. Anat. **101**, 319 (1938).
 MACKLIN: Amer. J. Dis. Childr. **53**, 1245 (1937). — MAINKA: Arch. Kinderheilk. **120**, 40 (1940). — MELLINGHOFF: Mschr. Kinderheilk. **85**, 70 (1940).
 PACHE: Z. Kinderheilk. **59**, 73 (1937). — PEHU u. NOËL: Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 600 (1937).
 SALOMONSSON: Ref. Zbl. Kinderheilk. **34**, 140 (1938). — SAXL: Jb. Kinderheilk. **148** (1937). — STALLING-SCHWAB: Ref. Zbl. Kinderheilk. **34**, 140 (1938).

Herzgeräusche.

- MEIER, ARNULF: Arch. Kinderheilk. **120**, 89 (1940).
 REUSS: Z. Kinderheilk. **44**, 225 (1927).

Angeborene Deformitäten.

- ABELS: Wien. med. Wschr. **1934 I**, 1094.
 BAUER: (a) Wien. klin. Wschr. **1935 II**. (b) Kinderärztl. Prax. **8**, 425 (1936).
 FABER: Zbl. Chir. **1938**, Nr 34.
 GAUSS: Arch. Gynäk. **166**, 465 (1938).
 HILGENREINER: Z. Orthop. **69** (1939).
 KASTENDIECK: Arch. Gynäk. **166**, 464 (1938).
 LANGE: 21. Beih. Arch. Kinderheilk. **1940**.
 REUSS: Kinderärztl. Prax. **2**, 145 (1931).
 STORCK: Beih. Z. Orthop. **70** (1940).

Ernährungsstörungen.

- BESSAU: Arch. Gynäk. **166**, 419 (1938).
 DODD: J. of Pediatr. **9**, 486 (1936).
 FELDWEIG: Arch. Gynäk. **166**, 477 (1938).
 GAHLEMANN: Zit. nach GOETENS: Mschr. Kinderheilk. **82**, 271 (1940). —
 GREENBERG and WRONKER: J. amer. med. Assoc. **110**, 563 (1938).
 HALBERTSMA: Kinderärztl. Prax. **10**, 523 (1937).
 MAYERHOFER: Wien. med. Wschr. **1938 I**, 659.
 PREISSECKER: Zbl. Gynäk. **1941**, 83.
 REUSS: Wien. med. Wschr. **1940 II**, 643. — RICE, BEST, FRANT and ABRAMOV:
 J. amer. med. Assoc. **109**, 475 (1937).

Desquamative und pemphigoide Dermatosen.

- FINKELSTEIN: Säuglingskrankheiten, 3. Aufl. Berlin 1924.
 GLANZMANN: Festschr. f. LOUIS DAPPLES, Vevey 1937, p. 173.
 HERZMANN: Z. Kinderheilk. **56**, 463 (1934).
 MAYR: Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 10, S. 612.
 MAUTNER: Mschr. Kinderheilk. **22**, 15 (1920).
 STEIN: Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., S. 260, Bd. 10.
 TAUSCH: Arch. Gynäk. **164**, 376 (1937). — TILING: Dtsch. med. Wschr. **1936 II**,
 1708.
 ULLRICH: Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., S. 389. Bd. 10.

Infektiöse und septische Erkrankungen.

- BRUENS: Münch. med. Wschr. **1939 II**, 1213.
 DOBSCAY: Beitrag zur Physiologie und Pathologie der weiblichen Genitalorgane
 im Kindesalter. Budapest u. Leipzig 1939.
 PILLAT: Wien. klin. Wschr. **1940 I**, 806.

Pathologie der frühgeborenen einschließlich der „debilen“ und „lebensschwachen“ Kinder.

Von

ARVO YLPPÖ-Helsinki.

Mit 2 Abbildungen.

„Frühgeburt“,
klinischer
Begriff.

Als frühgeborene Kinder oder kurz gesagt „Frühgeburten“ betrachten wir hier, wie in unseren früheren Aufsätzen, alle Kinder, welche mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g zur Welt gekommen sind. Dies ist kein obstetrischer, sondern ein klinischer Begriff. Unabhängig von ihrem tatsächlichen Konzeptionsalter bedürfen diese Kinder mit nur wenigen Ausnahmen in den ersten Lebenstagen im Vergleich zu den größeren neugeborenen Kindern einer besonderen Pflege. PFAUNDLER spricht hierbei von „Untermassigkeit“ und PEIPER hat neuerdings vorgeschlagen, daß man in Analogie mit dem alten Worte „Prämaturus“ hier von „unreifen Kindern“ sprechen würde. Die Bezeichnung „Frühgeburt“ ist aber nunmehr im deutschen Sprachgebrauch schon so eingebürgert, daß wir dabei bleiben wollen.

Erfreulicherweise hat man auch in den obstetrischen Kreisen angefangen, diese obere Grenze 2500 g für die Frühgeburten zu akzeptieren und da dazu noch die maßgebenden anglo-amerikanischen Ärzteorganisationen diese Grenze vorgeschlagen haben, so werden wir bald imstande sein, die verschiedensten Frühgeburtenstatistiken miteinander zu vergleichen¹. Dies war bis jetzt vielfach nicht der Fall. Und so sind wohl auch zum Teil die sehr stark schwankenden Angaben der verschiedenen Autoren über die Häufigkeit der Frühgeburten (4—12%) zu erklären. Selbstverständlich spielen hier auch verschiedene soziale und andere örtliche Fragen eine große Rolle.

So war z. B. in Finnland in der Universitäts-Frauenklinik in den letzten Jahren unter 28251 lebendgeborenen Kindern der Anteil der Frühgeburten 11,3%. Unter 6628 Geburten in der Kieler Universitäts-Frauenklinik betrug derselbe Prozentsatz 7,7% (TEEBKEN). In Chicago, in welcher Stadt der Mutter- und Kinderfürsorge eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet ist, stieg der Anteil der Frühgeburten unter den 97000 lebendgeborenen Kindern in den Jahren 1936/37 nur etwas über 4% (DUNHAM).

In wie hohem Maße einerseits der Beruf der Frauen und andererseits die Schwangerenfürsorge die Häufigkeit der Frühgeburt beeinflussen können, geht besonders deutlich aus den Zahlen von SCHÖDEL hervor. Diese stammen aus dem westsächsischen Industriebezirk und aus der Chemnitzer Frauenklinik in der Zeit 1928—1931.

10837 Gesamtgeburten, 10,1% vorzeitige Geburten, darunter 8,3% lebende Frühgeburten.

2471 Geburten, Hausfrauen. Frühgeburten 8,4%.

929 Geburten, Fabrikarbeiterinnen. Frühgeburten 13,7%.

655 Geburten, Hausschwangere. Frühgeburten 4,1%.

¹ Meine von der Ansicht des hochverdienten Verf. hier etwas abweichende Auffassung habe ich letztmalig in Bd. 62 der Zeitschrift für Kinderheilkunde, S. 420 bis 433 zu begründen versucht.

Der Herausgeber.

Daß die Häufigkeit der Frühgeburt sich in verhältnismäßig kurzer Zeit viel ändern kann, zeigen deutlich weitere Zahlen von SCHÖDEL aus demselben Industriebezirk. So wurden geboren:

im Jahr 1920/21: 14,15 % Frühgeburten,
im Jahr 1930: 8,77 % Frühgeburten.

Neben den verbesserten Fürsorgemaßnahmen dürfte hierbei die Hebung des allgemeinen Wohlstandes und die damit zusammenhängende bessere Ernährung und verminderte Beschäftigung der Mütter außerhalb des Hauses eine merkbare Rolle spielen.

Die Ursachen der Frühgeburt

sind bekanntlich sehr verschieden. In allen diesbezüglichen auch größeren Statistiken bleibt in etwa 50 % der Fälle die Ätiologie der Frühgeburt unbekannt. Es ist aber zu hoffen, daß je allgemeiner die Schwangerenfürsorge wird, um so genauer lernt man auch diese Ursachen kennen. Bei der erfolgreichen Bekämpfung der Frühgeburt ist dies von besonderer Wichtigkeit. Denn bereits unter den bekannten Ursachen zur Frühgeburt finden wir einen merkbaren Prozentsatz solcher Krankheiten oder krankhafte Zustände, welche durch prophylaktische Maßnahmen vielfach verhindert werden können oder deren schädliche Wirkungen durch ärztliche Behandlung vermindert werden können. Ich erwähne hier nur die Eklampsie und Nierenkrankheiten der Mütter (etwa 8 % aller Fälle nach BRANDER) und Placenta praevia, deren Häufigkeit bis 14 % steigen kann (TEEBKEN). Diese letzteren Ursachen ebenso wie die direkten physischen Traumata, deren Anteil in dem Material von BRANDER bis 15 % steigt, spielen schon eine so große Rolle, daß sie zu einer möglichst intensiven Schwangerenfürsorge überall mahnen.

Die Verminderung der Häufigkeit der Frühgeburten bildet den ersten und nunmehr einen der wichtigsten Grundsteine bei der neuzeitlichen Bekämpfung der gesamten Säuglingssterblichkeit.

Den zweiten Grundstein bildet in den meisten sog. Kulturländern die Bekämpfung der Frühsterblichkeit. Hiermit versteht man ja die Sterbefälle der Kinder kurz vor, während und gleich nach der Geburt und in der ersten Lebenswoche. PFAUNDLER hat für die Sterbefälle, die eng mit den Geburtsgeschehen verknüpft sind, den bezeichnenden Namen: *Perinatales Sterben* vorgeschlagen. Während die Nachsterblichkeit der Säuglinge in vielen Ländern allmählich einen Tiefstand erreicht hat, der nur noch relativ wenig mit den Mitteln der Umweltsanierung weiter herabgedrückt werden kann, so ist die Frühsterblichkeit im großen und ganzen Jahrzehnte lang ziemlich unverändert geblieben. Daß es sich aber hier keineswegs um ein Gebiet handelt, auf welchem es unmöglich wäre, Veränderungen und Besserungen zustande zu bringen, zeigen die in Chicago gemachten Erfahrungen. Unter 10000 Neugeborenen betrug im Jahre 1915 in dieser Stadt der Anteil der totgeborenen Kinder 4,29 % (HOLT und BABBITT), im Jahre 1935 nur 2,25 % (SVANSON, TURNER und ADAIR). Unter den Lebendgeborenen war im Jahre 1915 die Frühsterblichkeit 3,10 %; im Jahre 1935 nur 2,06 %. Hier ist also innerhalb 20 Jahren ein sehr merkbarer Rückgang der Frühsterblichkeit nachzuweisen.

Was aber uns hier besonders interessiert, ist die Feststellung von SVANSON und Mitarbeiter, daß unter den 9,975 lebendgeborenen Kindern

Frühgeburten
und Säuglings-
sterblichkeit.

Frühgeburten
und Früh-
sterblichkeit.

664 Frühgeburten waren, von welchen 127 = 19,1 % starben. Der Anteil der Frühgeburten in der Gesamtmortalität (=201 Kinder) der lebendgeborenen Kinder in Chicago war noch im Jahre 1935 also 63,2%. Die Zahlen aus anderen Gegenden sind ungefähr gleich oder noch größer. Im Bezirke Freiburg i. B., in welchem die Gesamtzahl der Frühgeborenen nach ALEXANDER nur 6,8% aller Neugeborenen betrug, stieg der Anteil der Frühgeburten in der Frühsterblichkeit doch zu 61%.

Man kann nach alledem feststellen, daß die *abnorm große Sterblichkeit der Frühgeburten in erster Linie die überall noch so hohe Frühsterblichkeit der Kinder bedingt*. Und daraus folgt, daß die gesamte Frühgeburtenpathologie und -pflege nunmehr zu einer der Kardinalfragen für jeden sozialgesinnten Pädiater geworden ist.

Über die Todesursachen der Frühgeburten.

Die Lebensfähigkeit einer Frühgeburt steht in nahem Zusammenhang mit dem Reifegrad des Kindes bei der Geburt, und für diesen gibt es leider kein besseres allgemeingültiges Charakteristikum als das Geburtsgewicht. Unter den günstigen äußeren Pflegebedingungen hat man ausnahmsweise Kinder, die nur 500—600 g bei der Geburt wogen, am Leben halten können. Wohl das kleinste Kind — soweit ich in dem Schrifttum gefunden habe — wog bei der Geburt nur 510 g (MANSELL), und ein anderes wog auch nur 600 g (FISCHER-BAN). Das erste war mit 12 Jahren kräftig und gesund, das andere mit 2 Jahren körperlich schwach aber geistig gut entwickelt.

Prognose von
Reifegrad und
Pflege ab-
hängig.

Bei der Prognose einer Frühgeburt spielen aber neben dem Reifegrad viele andere Faktoren mit. So setzen z. B. die intrauterinen Schädigungen infolge von infektiösen und anderen Erkrankungen der Mütter, die traumatischen Schädigungen des Kindes während der Geburt und mangelhafte Wärme- und andere Pflege in den ersten Lebensstunden und -tagen in sehr hohem Grade die Lebensfähigkeit und Widerstandskraft der Frühgeburt nieder.

Die in den letzten Jahren aus den verschiedenen Kinderkliniken mitgeteilten Sterblichkeitsziffern variieren sehr beträchtlich. In Dresden betrug sie nach FREUND nur 12,9%, in Köln nach GRIES 55,4%. In der Universitäts-Kinderklinik zu Helsinki, betrug sie vor etwa 20 Jahren noch 50—60%, in den letzten Jahren 20—30%. Wenn auch die verbesserten Pflegemöglichkeiten und -technik unzweifelhaft in den einzelnen Kliniken bessere Resultate gegeben haben, so beruhen diese Unterschiede doch zu einem großen Teil auf der Verschiedenheit des Materials und vor allem auf dem Aufnahmealter der Kinder in der Klinik.

Alle größeren Statistiken über Frühgeburten und besonders diejenigen, die das Schicksal einer größeren Anzahl der Kinder von der Geburt an mehrere Jahre lang haben folgen können, geben ziemlich übereinstimmend für das erste Lebensjahr für die Frühgeburten Sterblichkeitszahlen, die in den engeren Grenzen zwischen 50—60% schwanken.

Ein gutes Bild über die diesbezüglichen Verhältnisse gibt z. B. eine neue größere Statistik von BRANDER (noch nicht veröffentlicht). Dies sorgfältig untersuchte Material umfaßt 1967 Frühgeburten, die in der Frauenklinik in Helsinki in den Jahren 1919—1927 geboren wurden. Es zeigt folgendes:

Die Sterblichkeit unter 1967 Frühgeburten (ausschließlich der Zwillinge).

Tot vor der Geburt	388 = 19,7%.
Tot während der Geburt	104 = 5,2%.
Lebendgeborene	1475 = 74,9%.

Unter diesen 1475 Lebendgeborenen starben in den ersten 15 Lebensjahren 813 = 55,1%.

Diese 813 Todesfälle verteilen sich in folgender Weise:

		% von den Gesamttoten	
Tot 0— 1 Stunden nach der Geburt	169	Am 1. Tage = 53,8%	In 5 Tagen = 62,3%
„ 1—24 „ „ „ „	269		
„ 1— 5 Tagen „ „ „ „	149	Im 1. Monat = 83,1%	
„ 5—30 „ „ „ „	87		
„ 1— 6 Monate „ „ „ „	70		
„ 6—12 „ „ „ „	33		
„ 1— 2 Jahre „ „ „ „	13		
„ 2— 7 „ „ „ „	16		
„ 7—15 „ „ „ „	4		
Unbekannt wann gestorben	3		

Nach diesem Material fielen also von allen Todesfällen unter den lebendgeborenen Frühgeburten bereits 53,8% auf den ersten Lebenstag und auf den ersten Lebensmonat insgesamt 83%.

Diese Zahlen zeigen besonders deutlich, welche eminente Rolle das perinatale Sterben bei der Sterblichkeit der Frühgeburten spielt.

Perinatales
Sterben sehr
groß.

Nun wissen wir, daß die Sterblichkeit um so größer ist, je unreifer und kleiner das Kind bei der Geburt ist, aber andererseits wissen wir durch unzählige Statistiken, daß nach einer komplizierten Geburt die Lebensaussichten des Kindes sich in hohem Maße verschlechtern. Dies ist ja der Fall auch bei dem ausgetragenen Kinde; aber viel mehr bei den Frühgeburten, deren Capillaren bereits infolge der beim normalen Geburts-gang vorkommenden Druckschwankungen leicht zerreißen (YLPPÖ, neuerdings auch LINDQVIST).

Selbstverständlich kann der Tod bei den kleinsten Frühgeburten auch infolge der „reinen“ Unreife oder Unfähigkeit der verschiedensten Organe die Anforderungen des extrauterinen Lebens zu erfüllen erfolgen. Betont muß jedoch werden, daß bei den meisten Todesfällen bei sorgfältiger Sektion deutliche pathologische Organveränderungen festgestellt werden können.

Atemstörungen bei den Frühgeburten.

Jede Funktion muß ja gelernt werden, so auch die Atmung. So ist es auch verständlich, daß bei allen Neugeborenen zunächst Unregelmäßigkeiten in der Atmung festgestellt werden. Bei den kleinsten Frühgeburten kommen selbstverständlich besonders leicht verschiedene pathologische Atemtypen vor. PEIPER, der sich speziell mit diesen Fragen befaßt hat, bringt das Auftreten der pathologischen Atemtypen wie der periodischen Atmung und der Schnappatmung in Zusammenhang mit dem Zerfall des unreifen Atemzentrums. Dieses ist nach PEIPER keine anatomische, sondern eine physiologische Einheit und dessen Bestandteile haben sich entwicklungs- und stammesgeschichtlich in der Weise gebildet, daß die älteren Zentra den jüngeren untergeordnet sind und durch deren Tätigkeit gehemmt werden.

Offen bleibt aber immer noch die Frage, welche Faktoren beim Zustandekommen des Zerfalls des Atemzentrums = der Atemstörungen die Hauptrolle spielen. Je kleiner das Kind, um so schwächer auch das Atemzentrum im allgemeinen, und um so kleinere Schädigungen führen denn auch zu Atemstörungen. MALI und RÄIHÄ haben gezeigt, daß das Capillarnetz im Gehirn um so weitmaschiger ist, je kleiner das Geburtsgewicht des Kindes. Die großen Maschen erschweren die Sauerstoffversorgung und begünstigen auf diese Weise die Entstehung der periodischen Atmung.

Periphere und zentrale Ursachen.

SALMI betont hierbei die Rolle der Ermüdung der Atemmuskeln. Und tatsächlich erinnert die graphische Atmungskurve bei der periodischen Atmung in vieler Hinsicht an der des ermüdeten Muskels. Infektiöse Schädigungen, Lungenstauungen u. v. a. sowohl zentrale wie periphere Faktoren müssen hier in Betracht gezogen werden. Und sicher ist, daß

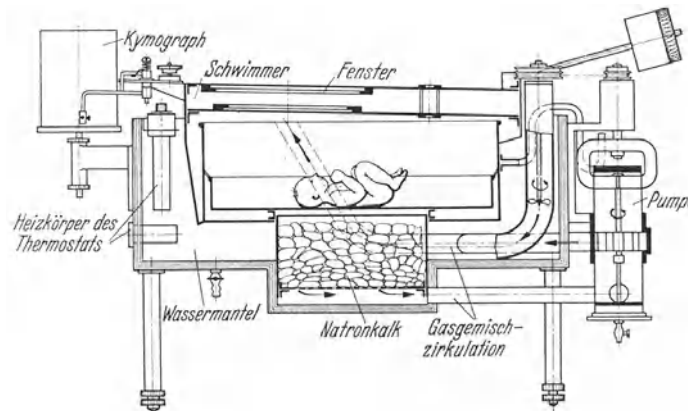


Abb. 1. Sauerstoff-Thermostat-Couveuse nach RÄIHÄ¹.

die bei den Frühgeburten so häufigen gehirutraumatischen Schädigungen eine wichtige Rolle hierbei spielen. Wenn auch CREUTZFELD und PEIPER bei 7 Frühgeburten, die ausgesprochene periodische Atmung aufgewiesen hatten, histologisch in der Gegend des Hirnstammes keine Blutungen finden können, so geht man doch zu weit in Anbetracht der häufigen von zahllosen anderen Autoren festgestellten Gehirnblutungen, wenn man diesen eine ursächliche Rolle bei manchen Atemstörungen der Frühgeburten verneinen will.

O₂-Luftgemisch in geschlossenem Metallkasten.

Für die Behandlung dieser Atemstörungen hat man in den letzten Jahren vielfach Sauerstoff-Kohlensäure-Gasgemische angewandt. In Amerika bedient man sich unter anderem eines Laryngoskops, mit dem man intratracheal ein Gasgemisch von 90% O₂ und 10% CO₂ bei asphyktischen Anfällen einführt. Wir selbst haben O₂ aus einer Sauerstoffbombe mit Hilfe eines kleinen Nelatonkatheters direkt in den Magen eingeführt. In dem letzten Jahre haben wir hierbei einen von RÄIHÄ konstruierten, geschlossenen Metallkasten angewandt, in welchem das asphyktische Kind hineingelegt wird und in welchem das Kind von einem bis 50% Sauerstoff enthaltenden und zirkulierenden O₂-Luftgemisch umgeben ist.

Dieser Apparat erinnert in seinem Bau an den gewöhnlichen KROGHschen Stoffwechselapparat, der von einem Wassermantel umgeben ist.

¹ Von der Firma Santasalo-Sohlberg, Helsinki, hergestellt.

Die Temperatur des Apparates kann reguliert und bis auf 37° C gesteigert werden. Der Schwimmer ist auch wärmeisoliert und mit einem Fenster versehen, durch das man den Zustand der nackt im Innern des Apparates ruhenden Frühgeburt verfolgen kann. Eine spezielle Pumpvorrichtung treibt das Gasgemisch des geschlossenen Systems durch Kohlensäure und Wasser bindende Substanzen. Der Apparat kann aus einer Sauerstoffbombe mit verschiedenen konzentrierten Sauerstoff-Luftgemischen gefüllt werden (Abb. 1).

In vielen Fällen hören die asphyktischen Anfälle, sobald das Kind in den Kasten gelegt worden ist, auf, um bald bei der Herausnahme wieder aufzutreten. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß der Sauerstoffmangel in diesen Fällen eine wichtige Rolle beim Auftreten der Anfälle spielt.

Geburtstraumatische Blutungen.

Seit unserem letzten Aufsatz in diesem Handbuch sind ungezählte Arbeiten über das Vorkommen der geburtstraumatischen Blutungen bei den Neugeborenen und Frühgeburten veröffentlicht worden. Und wenn auch die Zahlen über die Häufigkeit der positiven Befunde viel variieren, so ist es nunmehr eine feststehende Tatsache, daß nicht nur bei den komplizierten, sondern auch bei ganz gewöhnlichen, spontanen Geburten schwere intrakranielle und andere Blutungen häufig auftreten können (HAUSBRANDT und MEIER, STUDDIFORD und SALTER, FAUPEL u. a.).

Neben den Kinderärzten und Gynäkologen scheinen sich auch Pathologen und Psychiater immer mehr ihre Aufmerksamkeit diesen Fragen zu widmen.

Intrakranielle Blutungen führen aber häufig, auch wenn sie sehr ausgedehnt sind, nicht zum Tode. Man kann bei einzelnen Kindern, die in den ersten Lebenstagen eine stark gespannte Fontanelle und bei wiederholten Lumbalpunktionen einen blutigen Liquor aufgewiesen haben, sogar eine völlige Heilung feststellen (YLPPÖ, CATEL u. a.). Das Kind braucht später keinen Hydrocephalus oder Krämpfe und Intelligenzstörungen aufzuweisen, sondern kann sich sowohl geistig wie körperlich normal entwickeln. Andererseits können aber auch kleinere Blutungen, wenn sie an lebenswichtigen Stellen lokalisiert sind, nachher Anlaß zu verschiedenen psychischen und somatischen Krankheitssymptomen geben.

Große intrakranielle Blutungen können heilen, kleine können cerebrale Störungen hervorrufen.

Die Symptome des Gehirutraumas sind ja häufig nicht so leicht bei einer schwachen Frühgeburt in den ersten Lebenstagen festzustellen. Abnorme Schläffheit, Schläfrigkeit und Nahrungsweigerung deuten darauf hin, können aber auch sonst vorkommen.

Nun hat man bei den Frühgeburten im späteren Leben auffallend häufig verschiedene Störungen von seiten des zentralen Nervensystems beobachtet. So entsteht die wichtige Frage, sind diese Störungen irgendwie durch erbliche oder durch exogene Faktoren bedingt.

Nach einer größeren Sammelstatistik von PEIPER, konnte bei 3017 Frühgeburten 227 = 7,5% Hirnleidende festgestellt werden. Einzelne Autoren geben viel höhere Zahlen bis 10—12% an (BRANDER). Leider verfügen wir über die ausgetragenen Kinder keine Vergleichstatistik. Aber in diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß nach PANSE das

Vorkommen der schweren Schwachsinnfälle in der Durchschnittsbevölkerung 0,55 % beträgt.

Als YLPPÖ und nach ihm SCHWARTZ die ungemein große Häufigkeit der gehirutraumatischen Blutungen bei Frühgeburten festgestellt hatten, mußte die alte Anschauung über die Ätiologie der verschiedenen Gehirnkrankungen revidiert werden. Hier lag aber die Gefahr vor, daß man die traumatische Ätiologie zu leicht allzu viel in den Vordergrund schob, genau wie jetzt bei der Frage über die Rolle der erblichen Belastung (PEIPER, CATEL u. a.).

Ein anschauliches Bild über die diesbezüglichen Verhältnisse geben uns die Untersuchungen von BRANDER, welcher sorgfältige Intelligenzprüfungen nach dem Verfahren von BINET-Simon-Termen bei 376 Frühgeburten im Alter von 6—15 Jahren anstellte. BRANDER konnte Oligophrenie, d. h. Imbezille, Idioten und geistig debile Kinder mit einem Intelligenzquotient unter 70 in 11,2 % finden. In der Gruppe ohne erbliche Belastung und ohne Geburtskomplikationen waren 4,3 % schwachsinnig, während unter den Fällen mit Geburtskomplikationen, aber ohne erbliche Belastung der entsprechende Hundertsatz auf 13,6 stieg. Als BRANDER nur die Fälle mit erblicher Belastung aber ohne Geburtskomplikationen beachtete, fand er Oligophrenie in 24,1 %. In der Gruppe mit sowohl Geburtskomplikationen als erheblicher Belastung waren die Schwachsinnigen mit 35,0 % repräsentiert. Aber *außer der erblichen Belastung und den Geburtskomplikationen spielt auch das unternormale Geburtsgewicht eine bedeutende Rolle für die Intelligenzentwicklung der Frühgeborenen.*

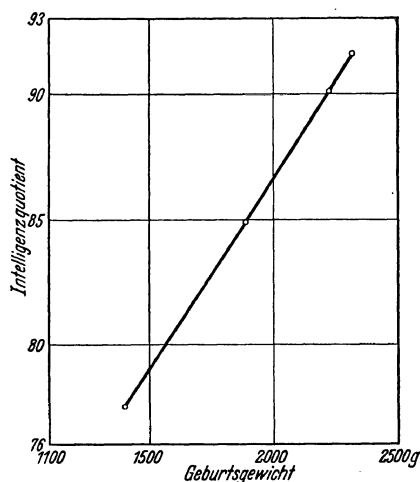


Abb. 2. Je niedriger das Geburtsgewicht, um so kleiner der Intelligenzquotient.

kationen spielt auch das unternormale Geburtsgewicht eine bedeutende Rolle für die Intelligenzentwicklung der Frühgeborenen.

BRANDER hat aus seinem Material 230 homologe Fälle gewählt, d. h. Fälle, in deren Anamnese weder erbliche Belastung noch Geburtskomplikationen sich nachweisen ließen und dabei konstatiert, daß *je niedriger das mittlere Geburtsgewicht desto niedriger ist auch der mittlere Intelligenzquotient* (siehe Abb. 2). Diese Feststellung ist besonders wichtig. Sie beweist deutlich, daß unabhängig von erblichen Faktoren die frühzeitige Geburt an und für sich Intelligenzstörungen und -herabsetzungen mit sich bringt. Und da wir nun wissen, daß gerade bei den kleineren Frühgeburten sehr häufig Gehirnblutungen bei der Geburt auftreten, so müssen wir annehmen, daß sie neben anderen Schädigungen im extrauterinen Leben doch eine sehr wichtige Rolle beim Zustandekommen der Intelligenzstörungen bei Frühgeburten spielen müssen. Pathologisch-anatomisch läßt sich diese Frage im späteren Leben sehr schwer entscheiden. HALLERWORDEN ist auf Grund seiner großen pathologisch-anatomischen Erfahrungen zu dem Schlußsatz gekommen, daß es im späteren Leben sehr schwer ist zu entscheiden, inwieweit gewisse cerebrale Veränderungen auf angeborene vererbliche Gehirnanomalien oder auf geburtstraumatische oder prä- oder postnatale Infektionen zurückzuführen sind.

Je niedriger das Geburtsgewicht, um so kleiner der mittlere Intelligenzquotient.

Das gehäufte Auftreten (YLPPÖ 3%) von dem LITTLEschen Symptomenkomplex, welches häufig mit Intelligenzstörungen verbunden ist, hat man auch in den letzten Zeiten versucht als eine Erbkrankheit darzustellen (MÜLLER). THUMS, der kürzlich eine ausgezeichnete Monographie über die LITTLEsche Krankheit veröffentlicht hat, schreibt, „daß die Erb-anlage bei der Entstehung dieser Erkrankung“ keinen maßgebenden Einfluß haben kann. Weiterhin wurde festgestellt, daß in auffallend vielen Fällen abnorme Verhältnisse im Geburtsverlauf vorliegen, so daß geburts-traumatische Vorgänge für die Entstehung der Krankheit sicher eine nicht unbedeutende Rolle spielen.

Neben der Zangengeburt muß die Geburt in *Beckenendlage als ein exogener, das Gehirn in besonderer Weise schädigender Faktor hier erwähnt werden.*

Beckenendlage und Zwillingsgeburt führen häufig zu Gehirnschädigungen.

Unter einer Gruppe von 10 Zwillingspaaren, von welchen 13 Kinder schwachsinnige waren, waren 12 in Beckenendlage und 1 mittels der hohen Zange zur Welt gekommen (BRANDER). *Bei Zwillingen ist die Geburt häufiger als bei der Einlingsgeburt kompliziert.* Hieraus folgt, daß bei beiden Zwillingen leicht auch exogen bedingte Gehirnschädigungen und Intelligenzdefekte auftreten können. Konkordant auftretende Intelligenzstörungen bei Zwillingen dürfen also nicht ohne weiteres als angeboren, wie dies vielfach geschieht, angesehen werden. Hier kann ebenso gut eine konkordant auftretende Geburtsanomalie mit im Spiele sein.

Wie man nun auch über die Ätiologie im einzelnen Falle denken mag, soviel ist klar, daß *ein großer Teil der cerebralen Störungen, denen wir bei den Frühgeburten begegnen, um so leichter vermieden werden könnte, je später die frühzeitige Geburt stattfindet und je weniger kompliziert sie ist.* Diese Tatsachen verdienen möglichst bald Gemeingut aller Geburtshelfer zu werden.

Über den Stoffwechsel und Grundumsatz

bei den Frühgeburten haben sich unsere Kenntnisse in den letzten Jahren in vieler Hinsicht erweitert. SCHADOW hat die Angaben von TALBOT und MURLIN in zahlreichen Versuchen bestätigt und gezeigt, daß die Wärmebildung bei Frühgeburten im Vergleich zu ausgetragenen und größeren Kindern tatsächlich sehr gering ist, und daß sie um so geringer ist je kleiner die Frühgeburt. Bei Frühgeburten mit einem Körpergewicht von 1600 bis 2500 g, schwankten die Werte für den Grundstoffwechsel von 66 bis 110 Calorien. Und in den ersten Lebenstagen waren die Werte noch bedeutend niedriger. Diese niedrigen Werte wirken zunächst befremdend, wenn man denkt, daß die relative Gewichtszunahme (Lebenspotential, PFAUNDLER) bei Frühgeburten bedeutend größer und schneller als bei ausgetragenen Kindern ist.

Nun haben aber die Atmungsversuche gezeigt, daß die *fetale, tierische Gewebszelle einen auffallend niedrigen Energieumsatz hat* (BUSSE). Ferner haben RÄIHÄ, MALI und KLEMOLA nachgewiesen, daß, je kleiner eine Frühgeburt, um so *mangelhafter entwickelt das Capillarnetz* auch ist. Dies und die primitiven und sehr kleinen Alveolen (KLEMOLA) im Zusammenhang mit der *schwach entwickelten Thoraxmuskulatur erschweren im hohen Maße die Aufnahme und Weiterführung des Sauerstoffes bis in die Gewebszellen.*

Der Frühgeburtensorganismus leidet also schon primär an einem relativen Sauerstoffmangel. Je jünger eine Frühgeburt, um so mehr ähnelt sein Stoffumsatz dem des Fetus. Für diesen ist charakteristisch ein geringer aerober und ein stärkerer anaerober Stoffwechsel. Die sauren Verbrennungsprodukte, die bei der anaeroben Zersetzung entstehen, werden im mütterlichen Organismus zerstört.

Das Capillarnetz mangelhaft entwickelt. Daher O₂-Mangel.

Nach der Geburt steigert sich durch Körperbewegung, Schreien, Nahrungsaufnahme u. dgl. auf einmal der Stoffumsatz und auch der Sauerstoffbedarf. Die schwach entwickelten Capillaren der sehr kleinen Lungenalveolen verhindern eine reichliche Oxydierung des Blutes und das spärliche Capillarnetz in dem großen Kreislauf vermindert in hohem Maße die Aufnahme des Sauerstoffs in die Gewebszellen. BRINKMANN und JONXIS, welche Bestimmungen der Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes bei Kindern aufgeführt haben, konnten auch feststellen, daß tatsächlich bei allen Frühgeburten ein mehr oder weniger großer Sauerstoffmangel existiert.

Als einen weiteren, sicheren Beweis dafür, daß bei der Frühgeburt leicht ein innerer Sauerstoffmangel mit darauf folgenden Stoffwechselstörungen entsteht, liefern die Untersuchungen von RÄIHÄ über den Gehalt der organischen Säuren im Blute.

RÄIHÄ hat in unserer Klinik diesbezügliche Untersuchungen ausgeführt. Er konnte nachweisen, daß allein das Trinken der Nahrung aus der Flasche bei Frühgeburten in kurzer Zeit die organischen Säuren im Blute 3—4fach steigern konnte.

Starke Neigung zur Azidose.

Die für den Neugeborenenorganismus charakteristische, starke Neigung zur *Azidose* (YLPPÖ) tritt also hier bei den Frühgeborenen besonders leicht und in besonders starker Intensität bereits *nach mäßiger körperlicher Anstrengung* auf. Bei *Infektionen* ist der Fall derselbe, und so verstehen wir auch, warum die Frühgeburten bei akuten Infektionen so leicht toxisch werden. Der plötzliche Verfall der Frühgeburten bei akuten Infektionen und die dabei oft auftretenden schweren asphyktischen Anfälle scheinen in nahem Zusammenhang mit der Azidose zu stehen, und können gewissermaßen auf das plötzliche Überwiegen oder Steigerung des anaeroben Stoffumsatzes bei mangelhafter Sauerstoffversorgung der Gewebe zusammengebracht werden.

Besondere Pflegemaßnahmen.

O₂-Zufuhr wichtig.

Aus den obigen Feststellungen folgt, daß *die Verbesserung der Sauerstoffzufuhr* bei der Pflege der kleinsten Frühgeburten *in den ersten schwierigen Übergangstagen von ausschlaggebender Bedeutung sein muß.*

In der Kinderklinik zu Helsinki haben wir hierbei in dem bereits erwähnten von RÄIHÄ konstruierten Sauerstoff-Luftthermostat eine gute Erfolge versprechende Lösung gefunden. Wir haben den Eindruck, daß dieser Apparat uns eine und andere Frühgeburt bereits gerettet hat, und er hat mehreren Frühgeburten die asphyktischen Anfälle leichter als früher zu überwinden geholfen. In diesem Thermostat liegt das Kind ganz nackt in etwa 34° Temperatur in bis 50%iger Sauerstoffatmosphäre und wir stellen uns vor, daß dabei der Sauerstoff nicht nur durch die Schleimhäute, einschließlich der Magenschleimhaut (YLPPÖ), sondern vielleicht auch

durch die dünne Haut in geringen Mengen resorbiert werden kann. LINDBERG (Norrköping, Schweden) hat versucht, einfach aus der Sauerstoffbombe Gas in eine aus Stoff und Eisendrahtgerüste hergestellte, mit elektrischen Lampen heizbare Couveuse (etwa wie die Couveuse von MOLL) einzuleiten. Das Kind liegt auch nackt in seiner Couveuse. Er berichtet über gute Erfolge bei asphyktischen Anfällen.

Ernährung.

Bei der Ernährung der Frühgeburten habe ich bereits in meinem früheren Aufsatz betont, daß man in den ersten 2—3 Wochen im allgemeinen nicht mehr wie 75 Calorien zu verabreichen darf. Der Darm der Frühgeburten wird durch die zu reichliche Nahrung gar zu leicht gereizt und die oben erwähnten Stoffwechseluntersuchungen haben auch gezeigt, daß die Möglichkeiten mehr Nahrung auszunützen auch in dieser Zeit noch verhältnismäßig gering sind. In den folgenden Wochen gewöhnt sich der Darm an die Verdauungsarbeit und der *praktische* Calorienbedarf steigt bis 150 Calorien und in einzelnen Fällen auch darüber. Da schon das Trinken aus der Flasche bei den kleinsten Frühgeburten leicht zu allerlei Gleichgewichtsstörungen (asphyktische Anfälle, Säureanhäufung im Blute) führt, haben wir *versucht, die Nahrung in möglichst kurzer Zeit dem Kinde beizubringen*. Wir machen in den *Sauger ein so großes Loch*, daß die Mahlzeit wo möglichst innerhalb 2—5 Minuten getrunken werden kann. Bei schwer appetitlosen, schläfrigen Frühgeburten haben wir ausgiebig von der Sondenfütterung Gebrauch gemacht und dabei keine Nachteile gesehen.

Großes
Saugerloch.

Nachdem MOLL zuerst die Erfahrung gemacht oder mitgeteilt hatte, daß die Frühgeburten besser gedeihen, wenn man den Eiweißgehalt der Frauenmilch erhöht, haben wir von der 4.—5. Lebenswoche an der Frauenmilch *Kuhmilch + 10% Zucker zugesetzt*. Diese Menge darf aber nicht 10% der gesamten Nahrungsmenge übersteigen. In die Kuhmilch haben wir in den letzten Jahren oft auch *ein rohes Eigelb vermischt*, welches die Kinder auch gut vertragen haben.

Diese *Eiweißzulagen* werden im allgemeinen bei den Frühgeburten ziemlich *gut ausgenützt*, wie dies auch die Untersuchungen von JOHN zeigen. In seinen Stoffwechselversuchen konnte er bei einer Frühgeburt, zu deren täglicher Frauenmilch 3% Eiweiß zugelegt wurde, einen N-Ansatz von 67,2% feststellen.

Bei Zulagen von Fett ist die Absorption bedeutend schlechter und die Ausnützung des Frauenmilchfettes ist auch bei Frühgeburten im allgemeinen bedeutend schlechter als bei ausgetragenen Kindern (MUHL). Die schönen, gelben, salbigen Frauenmilchstühle, denen man öfter als sonst gerade bei den Frühgeburten begegnet, verdanken ihre Konsistenz dem reichlicheren Fettgehalt.

Über das Wachstum.

Daß das Wachstum der Frühgeburten in den ersten Lebensjahren in vieler Hinsicht gestört und verzögert wird, daß aber die Schädigungen in vielen Fällen beim Erreichen des Schulalters ausgeglichen sind, geht aus vielen Untersuchungen hervor (YLPPÖ, COMBERG u. a.). SALMI und

Augapfel und
Megacephalus.

EROLA, welche sich speziell mit dem für die Frühgeburten so eigentümlichen Stellung des Augapfels in den ersten Lebensjahren beschäftigt haben, kommen zu dem Schlußsatz, daß das typische Nachaußen- und Abwärtsgedrängtsein des Augapfels bei Frühgeburten („Glotzaugen“!) sich Hand in Hand mit dem Megacephalus entwickelt. Beim Verschwinden des Megacephalus rückt auch der Augapfel in seine Normalstellung in der Mehrzahl der Fälle im Alter von etwa 2 Jahren. Einzelne somatische Frühgeburtenstigmata bleiben aber bei vielen Frühgeburten über das ganze Leben bestehen, so daß trotz normaler Körpergröße ein geübtes Auge die früheren Frühgeburten oft aus der Menschenmenge herausfinden kann.

BRANDER hat besonders oft in seinem Material noch im Schulalter auch Wachstumsverzögerungen und viele andere Frühgeburtenstigmata festgestellt. Sein Material stammt ziemlich ausschließlich aus den ärmeren Bevölkerungsschichten und zeigt uns, daß die Wachstumsschädigungen infolge der Frühgeburt durch dauernde ungünstige Milieuverhältnisse viel länger als sonst im gewissen Umfange bestehen bleiben können.

So erfreulich die Entwicklungsmöglichkeiten der einzelnen auch sehr kleinen Frühgeburten in guter Pflege sein können, so sind die Erfolge bei der Frühgeburtenaufzucht vielenorts noch sehr mäßig. Und wenn wir denken, daß in vielen Ländern noch über die Hälfte der Totgeburten Frühgeburten sind, und daß die *Frühsterblichkeit in 60—80% durch den Tod der Frühgeburten* bedingt ist und schließlich, daß etwa $\frac{2}{3}$ *der gesamten Säuglingssterblichkeit nunmehr auf die Frühgeburten entfallen*, so ist es ohne weiteres klar, daß hier eine enge Zusammenarbeit zwischen den Geburtshelfern und Kinderärzten und allen anderen Organen (Hebammen, Kinderfürsorgerinnen u. a.), die sich mit der Mutter- und Kinderfürsorge befassen, notwendig ist. In jeder Kinderklinik sollte die Frühgeburtenabteilung allmählich zu einer der wichtigsten Abteilungen gestaltet werden.

Mit der Anschaffung teurer Couveuse-Einrichtungen ist die Frage allerdings nicht gelöst, wenn auch elektrisch geheizte oder mit Warmwasser erwärmte Betten oder Kästchen die Pflege sehr erleichtern. SCARZELLA gibt uns übrigens einen guten Überblick über die in den verschiedenen Kinderkliniken befindlichen Couveusen in seiner vor kurzem erschienenen Monographie. Das wichtigste aber ist, daß man keine großen Couveusezimmer einrichtet. Möglichst weitgeführte Einzelzimmerpflege oder *möglichst individuelle Isolierung und möglichst geringer Wechsel des Pflegepersonals sind in der Anstaltspflege die ersten Forderungen*. In den Anstalten sterben die Frühgeburten häufig — einerlei ob sie die besten Couveusen zur Verfügung haben oder nur mit Wärmeflaschen arbeiten — an inserkurrenten Infektionen, nachdem man sie glücklich über die ersten schwierigen Tagen gebracht hat.

Neben der *Wärmepflege*, der *Ernährung* und der *Atmung* muß in den ersten Tagen auch der *Herztätigkeit* eine besondere Aufmerksamkeit gerichtet werden. Wir geben allen kleineren Frühgeburten in den ersten Tagen in der Frauenmilch Herzmittel und zwar in Form von 10% Coffeinelösungen oder käuflichen Digitalis- und anderen Herzpräparaten, in Mengen von 2 bis 4 Tropfen 4—6mal täglich. Wir haben den Eindruck, daß wir seit dieser konstanten Anwendung von *Herzmitteln* und seit der häufigeren *reichlicheren Zufuhr von Sauerstoff* in der Therapie der Frühgeburten besser die ersten, oft entscheidenden schwierigen Tage überwunden haben.

Herzmittel und
Sauerstoff.

Literatur.

ALEXANDER, K. E.: Untersuchungen über den Anteil der Frühgeburtensterblichkeit an der Frühsterblichkeit der Säuglinge und über Beziehungen zwischen Häufigkeit und Ursache der Frühgeburt und sozialer Lage der Mutter. Diss. Freiburg i. Br. 1937.

BRANDER, T.: (a) Studien über die Entwicklung der Intelligenz bei frühgeborenen Kindern. Diss. Helsinki 1936. Gute Literaturübersicht. (b) Über die Bedeutung des Partus praematurus für die Entstehung gewisser cerebraler Affektionen, mit besonderer Berücksichtigung schwererer und leichterer Grade exogenbedingter Unterbegabung. Acta psychiatr. (Kopenh.) **12**, 3 (1937). (c) Über die Bedeutung des unternormalen Geburtsgewichts für die weitere körperliche und geistige Entwicklung der Zwillinge. Z. menschl. Vererbgslehre **21**, 3 (1937). (d) Über die Zwillingsforschung und ihre Berührungspunkte mit der Kinderheilkunde. Acta paediatr. (Stockh.) **21**, 5 (1937). (e) Über die Bedeutung des unternormalen Geburtsgewichts für die Entstehung intrakranieller Geburtsverletzungen. Zbl. Gynäk. **61**, 28 (1937). (f) Über intrakranielle Geburtsverletzungen im Anschluß an Geburt in Beckenendlage. Mschr. Geburtsh. **105**, 205 (1937). (g) Länge und Gewicht bei frühgeborenen Kindern im Schulalter. Acta paediatr. (Stockh.) **28**, Suppl. I (1940). (h) Über Frühgeburtenstigmata und andere somatische Eigenheiten bei frühgeborenen Kindern im Schulalter. Acta paediatr. (Stockh.) **28**, Suppl. I (1940). — BRINKMANN, R. and JONXIS: The estimation of arterial unsaturation especially in pediatric conditions. Acta med. scand. (Stockh.) **94**, 453 (1938). — BUSSE: Pflügers Arch. **240** (1938).

CATEL, W.: Über das spätere Schicksal von Kindern mit intrakraniellen Geburtsblutungen. Mschr. Kinderheilk. **58**, 89 (1933). — COMBERG, M.: Über Schicksal und Entwicklung von Frühgeborenen. Z. Kinderheilk. **43**, 462 (1927). — CREUTZFELDT, H. G. u. A. PEIPER: Untersuchung über die Todesursache der Frühgeburten. Mschr. Kinderheilk. **52**, 24 (1932).

DUNHAM, ETHEL C.: The care of premature Infants. Amer. J. publ. Health **29**, 8 (1939).

FAUPEL, G.: Über intrakranielle Blutungen beim Neugeborenen. Diss. Münster i. W. 1938. — FISCHER-BAN, H.: Die unterste Grenze der Lebensfähigkeit von Frühgeburten. Klin. Wschr. **1931 II**, 1354.

GRIES, G.: Die Prognose der Frühgeburten. Mschr. Kinderheilk. **49**, 441 (1931).

HALLERWORDEN, J.: Med. Klin. **1937 II**, 1224. — HAUSBRANDT, F. u. A. MEIER: Zur Kenntnis der geburtstraumatisch und extrauterin erworbenen Schäden des Zentralnervensystems bei Neugeborenen. Frankf. Z. Path. **49**, 21 (1935). — HOLT u. BABBITT: Zit. nach SWANSON.

JOHN, F.: Über den Eiweißumsatz bei Frühgeburten. Z. Kinderheilk. **51**, 794 (1931).

KLEMOLA, E.: Über den Lungenbau der Frühgeburt und des ausgetragenen Kindes, vor allem mit Rücksicht auf die Entwicklung der elastischen Fasern und der Capillaren. Acta paediatr. (Stockh.) **21**, 236 (1937).

LINDBERG, G.: Über die Pflege bei Debilitas congenita. Nord. med. Tidskrift **2**, 1273 (1939). — LINDQVIST, N.: Studien über cutane Capillarresistenz im Kindesalter. Acta paediatr. (Stockh.) **20**, 7 (1937).

MALI, A. u. C.-E. RÄIHÄ: Vergleich zwischen dem Capillarnetz des frühgeborenen und dem des reifen Kindes und über die Bedeutung des unentwickelten Capillarnetzes bei der Entstehung gewisser bei Frühgeburten vorkommenden Eigenschaften. Acta paediatr. (Stockh.) **18**, 118 (1935). — MANSELL, H. R.: Überleben einer Frühgeburt von 180 Unzen Gewicht. Brit. med. J. **1**, 773 (1902). — MUHL, G.: Die Fettabsorption und der Ca-Stoffwechsel der Frühgeburten. Acta paediatr. (Stockh.) **5**, 188 (1925). — MÜLLER, M.: Stammbäume von Kindern mit LITTLEscher Krankheit. Erbarzt **4**, 22 (1937).

PEIPER, A.: (a) Atemstörungen der Frühgeburten. Erg. inn. Med. **40**, 1 (1931). (b) Unreife und Lebensschwäche. Leipzig: Georg Thieme 1937. Gute Literaturübersicht. (c) Vorschläge zur Bekämpfung der angeborenen Lebensschwäche. Öff. Gesdh.dienst **20** (1938). — PFAUNDLER, M. v.: (a) Über die Behandlung der angeborenen Lebensschwäche. Münch. med. Wschr. **1907 II**, 1417. (b) Studien über Fröhod. Z. Kinderheilk. **57**, **60**, **62**, 351 (1941).

RÄIHÄ, C. E.: (a) Das Elektrokardiogramm des Frühgeborenen. *Acta paediatr.* (Stockh.) **18**, 440 (1936). (b) Apparat zur Bestimmung des Atmungsgaswechsels beim Frühgeborenen und beim Säugling. *Acta paediatr.* (Stockh.) **18**, 453 (1936). — RÄIHÄ, C.-E. u. T. SALMI: Über die periodische Atmung der Frühgeborenen. *Acta paediatr.* (Stockh.) **15**, 198 (1934).

SALMI, T.: Experimentelle Untersuchungen über den Atmungstypus bei frühgeborenen Kaninchen. *Duodecim* (Helsingfors) Ser. B **18**, H. 1 (1932). — SALMI, T. u. A. EEROLA: Über die Stellung des Augapfels bei Frühgeborenen. *Acta paediatr.* (Stockh.) **18**, 419 (1936). — SCARZELLA, M.: Stato attuale assistenza immaturi. *Torino* 1939. — SCHADOW, H.: Der Betriebsstoffwechsel und Calorienbedarf frühgeborener Säuglinge. *Jb. Kinderheilk.* **136**, 1 (1932). — SCHOEDEL, J.: Zum Frühgeburtensproblem. *M Schr. Kinderheilk.* **53**, 349 (1932). — SCHWARZ, PH.: (a) Die geburtstraumatische Schädigung des Kopfes Neugeborener. *M Schr. Kinderheilk.* **34**, 511 (1926). — (b) Die traumatischen Schädigungen des Nervensystems durch die Geburt. *Erg. inn. Med.* **31**, 165 (1927). — STUDDIFORD, W. E. and H. P. SALTER: The relation of labor to intracranial injury in the premature infant. *Amer. J. Obstetr.* **35**, 215 (1933). — SWANSON, W. W., A. R. TURNER and F. L. ADAIR: Institutional mortality of the newborn. A report of 10000 consecutive births. *J. of Pediatr.* **7**, 516 (1935).

TALBOT, F. B.: Grundstoffwechsel im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* **27**, 470 (1924). — TEEBKEN, G.: Pflege und Aufzucht der Frühgeburten. *Med. Welt* **1935 I**, 932. — THUMS, K.: Zur Klinik, Vererbung, Entstehung und Rassenhygiene der angeborenen cerebralen Kinderlähmung. (*LITTLESCHEN* Krankheit.) Berlin: Julius Springer 1939.

YLPPÖ, A.: (a) Pathologisch-anatomische Studien bei Frühgeborenen. *Z. Kinderheilk.* **20**, 212 (1919). (b) Zur Physiologie, Klinik und zum Schicksal der Frühgeborenen. *Z. Kinderheilk.* **24**, 1 (1919). (c) Das Wachstum der Frühgeborenen. *Z. Kinderheilk.* **24**, 111 (1919). — (d) Entstehungsmechanismus der Blutungen bei Frühgeburten und Neugeborenen. *Z. Kinderheilk.* **38**, 32 (1924). (e) Pathologie der Frühgeborenen einschließlich der „debilen“ und „lebensschwachen“ Kinder. *V. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde*, Bd. 1, 4. Aufl. Berlin 1931. (f) Übersichtsreferate. *M Schr. Kinderheilk.* **1935**, **1936**, **1937**, **1938**, **1939** (Literaturverzeichnis).

Exsudative Diathese.

Von

JOSEF HUSLER-München.

Mit 2 Abbildungen.

Aus dem Forschungsgebiet der *exsudativen Diathese* brachte das letzte Dezennium Beiträge weniger zur Klinik der sichtbaren somatischen Manifestationen als vielmehr zu den Fragen des Stoffwechsels, der Pathophysiologie einzelner Funktionen, dann vor allem der Wechselbeziehungen der einzelnen Teilbereitschaften zueinander, zur Erbpathologie und einiges auch zur Therapie.

Pathophysiologie. Systematische blutchemische Untersuchungsergebnisse liegen von MANABE vor. Er gibt den Nüchternblutzuckerwert mit einem Durchschnitt von 0,105 % als normal an, nur in schweren Fällen fand sich eine Erhöhung der Werte. Solche Erhöhung gibt auch DIJKHUIZEN an, vor allem zur Zeit von Hautmanifestationen.

Reichliche pathophysiologische Ergebnisse, doch kein Pathognosticum!

Die Serumrefraktion und der Serumeiweißgehalt wurden in der Regel ebenfalls nicht verändert gefunden; nur bei stark nässenden Ekzemen ergab sich eine auffallende Erniedrigung der Werte. Der Wassergehalt des Serums war ebenfalls normal bei mäßiger Erhöhung der Chloride, starke Erhöhung nur bei schwerer Ausprägung der Manifestationen (MANABE).

Neuerdings befassen sich wieder mehrere Untersucher mit der Frage des Säurebasengleichgewichts im Blut von Säuglingen mit Manifestationen exsudativer Diathese. TATAFIORE stellte in 12 Fällen eine azidotische Reaktion fest, die sich durch systematische Injektionen mütterlichen Blutes im Gleichlauf mit den Hautmanifestationen änderte, p_H stieg in sämtlichen Fällen an. BENASSI findet die Alkalireserve bei jungen Ekzematikern sowohl wie bei älteren pastösen Lymphatikern dicht an oder unter der Untergrenze der Norm; bei erethischen Lymphatikern sei sie normal. Zum selben Resultat kam GUGELOT bei 8 Kindern mit exsudativer Diathese: Geringe, aber konstante Verminderung der Alkalireserve (48,9 im Mittel gegenüber 54,2 der Norm, wobei das Alter ohne Einfluß war; Bestimmung nach der Methode von MOOK).

Dem stehen die FOERSTERSchen exakten Feststellungen fehlender Azidose bei Ekzem wie Seborrhöe entgegen. Auch der p_H -Wert der subcutanen Gewebsflüssigkeit bei exsudativen Kindern wurde einer Prüfung unterzogen, und zwar mit der Mikromethode für lebende Gewebe von NAGAI. NAGAI und SHINOMIYA ermittelten folgende Werte: Bei exsudativen Kindern unter *gesunden* Hautpartien 7,04—7,14 (Mittel 7,09); dagegen im Gebiet von frischen Hautmanifestationen beträchtliche Erhöhung der Werte, nämlich auf 7,29, bei älteren Gebieten 7,03. Zum Vergleich dazu herangezogene normale Kinder ergaben 7,03—7,10 (Mittel 7,06), Frauen von 20—30 Jahren 7,04—7,10 (Mittel 7,07), Männer von 28—35 Jahren 7,05—7,17 (Mittel 7,11). Der p_H -Wert der Brustmilch von Müttern exsudativer Kinder lag nach MANABE zwischen 6,5 und 7,5 (Mittel 7,01) und entsprach damit der normalen Acidität der Frauenmilch.

Mit der Bestimmungsmethodik nach FOLIN studierte MAGI bei 23 Säuglingen und älteren Kindern (Alter 4 Monate bis zu 11 Jahren) die Ausscheidungsmenge der Kreatinkörper, bezogen auf Körpergewicht, auf Tagesharnmenge und auf Literharn, in Vergleich gesetzt zu entsprechenden Kontrollbefunden bei Normalkindern. Bei den Exsudativen zeigte sich das Kreatinin im Harn meist vermehrt, das Kreatin jedoch regelmäßig erheblich herabgesetzt. Die Minderung der Kreatininausscheidung bezieht MAGI auf die mangelhafte Ausbildung der Muskulatur bei solchen Kindern, auf Verlangsamung des Stoffwechsels und möglicherweise auch auf Störungen im

Hormonsystem. KRASNOKOUTSKAJA stellte bei Erhebungen des N-Gehaltes des Harns exsudativer Kinder eine Differenz fest zwischen solchen mit nässendem Ekzem und solchen mit mehr trockenem. Erstere zeigten sämtlich übernormale N-Mengen, letztere mehr verminderte, geprüft an 15 Kindern mit exsudativer Diathese und 2 mit arthritischer; Alter $3\frac{1}{2}$ Monate bis zu 4 Jahren; Prüfung bei fleischloser wie fleischhaltiger Kost, soweit das Alter letzteres zuließ. Die Verteilung des N ergab: Harnstoff-N in der Regel vermindert, betrug in 75 % der Fälle 48—68 % des ausgeschiedenen N (Norm für das Alter 1—4 Jahre = 84—88 %); nur einmal wird diese Norm erreicht; dagegen Harnsäure-N und Ammoniak-N meistens vermehrt; nach 3tägiger Fleischkost fand man bei allen exsudativen eine Vermehrung sowohl des N überhaupt wie auch der einzelnen N-haltigen Substanzen.

Harnsäurebestimmungen im Blute von G. ROSKE an der MOROSCHEN Klinik ausgeführt, ergaben: Harnsäurevermehrung bei 28 hautgesunden Säuglingen und Kleinkindern 16mal; bei 20 Ekzemträgern 18mal (2mal Werte von über 10 mg-% bei Annahme von 2—4 mg-% als Normalwert); bei 5 Dermatitis seborrhoides 3mal (mäßig); bei Psoriasis in 2 Fällen 2mal.

Der Natrium-Chlorquotient nach SIEDECK und ZUCKERKANDL (in der Norm = 1) sank laut Untersuchung durch GOLDMANN auf äußerst niedrige Werte bei 2 Ekzemsäuglingen, die an alimentärer Toxikose starben. Diese Senkung bedeutet Salzverschiebung in die Gewebe als Ausdruck einer Durchlässigkeitsstörung. Prüfung der peripherischen Cl-Aufnahme ergab bei exsudativen Säuglingen nach TÖRÖK folgendes Ergebnis: Nach 4stündiger Hungerpause oral bzw. rectal verabreichtes NaCl (30 cg NaCl pro Kilogramm Körpergewicht in 0,9—1%iger Lösung) ergab in den 15—120 Minuten später entnommenen Blutproben bei durchschnittlich exsudativen Säuglingen keine, dagegen bei dicken, pastösen ebenso wie bei mageren und dystrophischen eine Erhöhung (Methode der Cl-Bestimmung nach RUSZNYAK) der peripherischen NaCl-Aufnahme.

Die Parathormonempfindlichkeit exsudativer Säuglinge vergleichen LENART und LEDERER mit der gesunder. Sie wählten an Stelle der weniger zweckmäßigen Ca-Bestimmung die Veränderung der Eosinophilenzahlen des Blutes als Kriterium. An und für sich gilt für das Säuglingsalter als Regel der „labile Eosinophilenhaushalt“, der mit zunehmendem Alter allmählich zu einem stabilen wird. Bei bestehender exsudativer Diathese ist die Labilität noch bedeutend gesteigert, was in einer verzögerten Rückkehr der Eosinophilenzahl zum Ausgangswert und dann in einer über den Ausgangswert hinaus sich erhöhenden Zahl kund wird. Auf anderem Wege ermittelte JARDIM JOR eine Eosinophiliekurve der exsudativen Kinder. Er injizierte solchen in 1tägigen Intervallen 3mal je 0,5 Kaninchenserum: Innerhalb der beiden ersten 2 Tage nach Injektion starker Rückgang der Eosinophilen, Rückgang der Leukocyten, gefolgt von nachherigem starken Steigen über das Ausgangsniveau hinaus. Diese Eosinophiliekurve wird als charakteristisch und für die Diagnose „exsudative Diathese“ verwertbar bezeichnet. Weitere Untersuchungen über die Eosinophilie bei Kindern mit exsudativer Diathese finden sich bei MAKOWER SZADOWSKA: Unter 55 exsudativen Kindern war Eosinophilie 16mal (= 29 %) vertreten. 12 Kindern im Alter von 17 Tagen bis zu 5 Jahren wurde Menschenenserum in der Menge von $\frac{1}{2}$ —1 ccm subcutan injiziert. Die Exsudativen reagierten verspätet mit einer Vermehrung der Eosinophilen. In einem Fall von LEINERSCHER Dermatitis war weder vorher noch nachher Eosinophilie nachzuweisen.

Weitere Studien am weißen Blutbild machte MOLTENI, indem er den Einfluß des Pilocarpin auf die Leukocyten prüfte. Bei Verabreichung von 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht, setzte bei normalen Kindern jeden Alters in der Regel eine Leukocytose ein, die nach einiger Zeit von Leukopenie abgelöst wurde. Nur bei einer Minderzahl blieb die sekundäre Leukopenie aus oder es kehrte sich das Verhalten um: Leukopenie und dann Leukocytose. In dem zahlenmäßigen Verhalten war nun kein Unterschied zwischen normalen und exsudativen, jedoch ergab sich ein solcher bei Differenzierung der weißen. Bei Normalen hatten sich nämlich die Lymphocyten, bei Exsudativen dagegen die Monocyten und ebenso die Eosinophilen vermehrt. Die Wirkung geht vorwiegend über das vegetative Nervensystem.

Weitere Untersuchungsergebnisse über verschiedene Organfunktionen bei exsudativen Kindern:

Eine merkwürdige Feststellung betreffend die nächtliche Urinkonzentration bei exsudativen Säuglingen bringen die ungarischen Autoren KÖNIG und LEDERER. Sie stellten bei 6 im Stadium der Manifestationen regelmäßig fest, daß nachts bei

Fehlen jeglicher Flüssigkeitszufuhr der Harn nur 4—6 Stunden lang konzentriert wird, um dann nachher zur spontanen Verdünnung überzugehen, entgegen dem Verhalten beim gesunden Säugling. Sie sprechen jene Funktionsänderung an als Ausdruck einer besonderen Hydrolabilität der exsudativen Säuglinge.

Über Capillarveränderungen bei exsudativer Diathese liegen unter anderem Untersuchungen von SANNA vor an 29 exsudativen Kindern, die im Alter von 50 Tagen bis zu 2 Jahren standen. Sowohl die Form, wie das Kaliber der Capillaren zeigte Veränderungen im Sinne von Ektasien, Schlängelungen, Anastomosenbildung zwischen arteriellen Ästen gegenseitig und zwischen solchen mit venösen. Eine erhöhte Brüchigkeit der Capillaren zeigte sich durch Blutaustritte schon bei geringer Stauung an. Da solche Veränderungen bei normalen Kontrollkindern durchwegs fehlten, hält sie der Autor für pathogenetisch und für die Diagnose für wichtig. An eine solche gesteigerte capilläre Permeabilität denkt auch MOREIRA und erklärt sie durch einen Erregungszustand des vegetativen Nervensystems und sieht darin geradezu die Ursache der exsudativen Prozesse.

QUADRI kam zu ganz konformen Ergebnissen bei Prüfung der kleinen Hautgefäße. Er fand ähnliche morphologische Veränderungen der Capillaren, die er für typisch hält, ebenso eine Erhöhung des capillären Blutdrucks, erhöhte Zerreißbarkeit (RUMPEL-LEEDESCHES Phänomen), erhöhte Permeabilität der Capillaren. CANTHARIDIN erzeugte in seinen Versuchen sofort Ödem mit Kompression der Capillaren, wobei das bei Normalen beobachtete hyperämische erste Stadium fehlte. Er spricht ebenfalls von einem Übergewicht des Parasympathicus und denkt an eine Steigerung des Tonus und der Erregbarkeit des parasympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems.

Die Verwertung pathophysiologischer Untersuchungsergebnisse stößt insofern auf Schwierigkeiten und vielleicht auch Bedenken, als unter anderem bei den einzelnen Autoren offenbar Divergenzen in der klassifikatorischen Auffassung der einzelnen Dermatosen bestehen, weiter insofern es zur Zeit unmöglich ist, die innersekretorischen und vegetativen Wechselbeziehungen im einzelnen zu berücksichtigen, ferner es auch nicht eindeutig möglich ist, in pathologischen Befunden Ursache und Folge der untersuchten Manifestationen auseinander zu halten, Umstände, auf die bereits MORO sehr deutlich hingewiesen hat.

Keine Verallgemeinerung pathophysiologischer Ergebnisse möglich.

Noch eine kurze Mitteilung über einige „symptomatische“ Besonderheiten exsudativer Kinder:

KATO hat die physiologische Gewichtsabnahme bei Kindern mit exsudativer Diathese studiert. Es wurden Brustkinder im Alter von 3—7 Monaten geprüft, und zwar exsudativ-diathetische im Vergleich zu gesunden und hypotrophischen. Das Ergebnis war eine verhältnismäßig geringe Gewichtsabnahme bei exsudativer Diathese (5,91 %) gegenüber einer mittleren bei gesunden (6,97 %) und einer höheren bei hypotrophischen (7,83 %). Bei Untersuchung des Schleimgehaltes des Faeces von Säuglingen stellte FERRO bei 12 exsudativen erhöhten Schleimgehalt fest, gegenüber 31 nicht exsudativen. MAYERHOFER und DRAGIŠIĆ stellen überreiche Vernixabsonderungen der Haut fest, bzw. geradezu eine Persistenz der Neugeborenen-schmiere. Sie bezeichnen eine solche vor der Geburt bereits sich ausbildende Eigenheit als das früheste und damit wichtigste Vorzeichen einer sich entwickelnden exsudativen Diathese. Diese „Vernix caseosa persistens“ wurde in zahlreichen Beobachtungen festgestellt. In einzelnen Fällen sollen bei den Trägern später Asthma und eosinophile Darmkrisen zu beobachten gewesen sein.

Einige neue „Symptome“.

ALANTAR, aus der CZERNYSCHEN Schule, berichtet über lebhaftes Hervortreten der KOPLIKSCHEN Flecken bei Masern exsudativer Kinder. Er konnte unter Umständen diese Flecke so ausgeprägt und lang anhaltend (bis 4 Tage Dauer, noch 2 Tage nach dem Exanthemausbruch) vorfinden, daß sie an Soor erinnerten. Hier wäre interessant zu hören, ob auch die übrigen katarrhalischen Erscheinungen eine Hochsteigerung erfahren haben. QUEST erörtert an großen Zahlen die verringerte Widerstandsfähigkeit Exsudativer gegen Infekte und die erhöhte Gefährdung bei geringfügigen Verbrennungen (könnte forensisch von besonderer Bedeutung sein! Verf.).

An dieser Stelle müssen wichtige experimentelle Untersuchungen Erwähnung finden, die MORO und seine Schule an ekzematischen und seborrhoiden Dermatosen anstellten. Sie studierten sehr eingehend mit Testantigenen die entsprechenden Hautreaktionen. Es sind dies vor allem die Reaktionen der Haut auf unverdünntes Eiklar, dann die wichtigen und interessanten Resultate der PRAUSNITZ-KÜSTNERSCHEN Übertragungsversuche (P.K.R.), i. e. Die Prüfung der mit dem Serum eines Empfindlichen passiv auf einen bestimmten Hautbezirk eines Normalen übertragbaren Empfindlichkeit, einer streng spezifischen Reaktion, dann die Prüfung anderer trophallergischer Möglichkeiten, z. B. einer etwaigen allergischen Milchempfindlichkeit. Die wesentlichsten Ergebnisse sind kurz folgende: Positive Eiklarreaktion bei 49 Ekzemkindern 40mal beobachtet; bei 45 Seborrhoiden dagegen nur 2mal; P.K.R. bei eiklarpositiven Ekzemkindern regelmäßig positiv; Empfindlichkeit gegen Kuhmilch und Weizenmehle selten; P.K.R. mit Milchantikörpern im Serum bei sämtlichen Säuglingen negativ, ebenso Cutanreaktionen negativ, dagegen Intracutanreaktionen häufig positiv. Bei seborrhoiden Säuglingen Eiklarreaktion meist negativ.

Scharfe Abgrenzung der Zeichenkreise unmöglich.

Über „Zugehörigkeit“ oder „Nichtzugehörigkeit“ einzelner Erscheinungen zur exsudativen Diathese liegen neuerdings wiederum Äußerungen vor. So z. B. über die Lingua geographica, wo immer wieder interessiert „bei wieviel Prozent der Fälle von Lingua geogr. eine exsudative Diathese festzustellen ist“. Es erübrigt sich hierauf näher einzugehen nach den zwingenden Darlegungen PFAUNDLERS *über die fließenden Grenzen der Diathese*, die als naturgegeben hingenommen werden müssen. Es besteht begrifflicherweise vielfach die Tendenz, wie bei einer festumschriebenen und gut studierten Erkrankung, sagen wir z. B. dem Diabetes, nach Symptomen zu suchen, man sucht nach einem festumschriebenen Rahmen, in denen die einzelnen Symptome hineingehören, während andere draußen zu bleiben haben. Eine Diskussion über eine scharfe Abgrenzung mit diesem oder jenen Zeichen wäre demnach ganz unfruchtbar. Es sind die Übergänge hinüber bis zum Normalen langsam stetig fallend und unmerklich. Das Studium der Zeichenkreise und deren Wechselbeziehungen, von PFAUNDLER seit 1911 weiter verfolgt und mit der Methode der Syntropieberechnungen angegangen, führte zu wichtigen Erkenntnissen und tieferer Kenntnis der Verhältnisse, vor allem aber zur Einsicht über die Sinnlosigkeit strenger Abgrenzungen.

Die Diathesen lösen sich in zahlreiche Teilbereitschaften auf.

Als solche Zeichenkreise oder Teilbereitschaften ergeben sich (s. im einzelnen Bd. 1 der 4. Aufl. oder die Gruppierung in Handbuch der Erbiologie v. JUST, Bd. 2) die Kundgebungen der exsudativen Diathese auf der Haut, an den Schleimhäuten, in neuropathischen und vasoneurotischen Manifestationen, die Lymphoidgewebsreaktionen, die dystrophischen Reaktionen, dann die allergische Diathese als Teil erweiterten Komplexes der exsudativen Diathese. Die Syntropieforschungen gingen bei der exsudativen Diathese von grundsätzlichen Fragestellungen aus: Finden sich die genannten einzelnen Teilbereitschaften bei gewissen Individuen rein zufallsmäßig zusammen oder ist die Syntropie überzufällig, anlagemäßig begünstigt? Die Verteilung der an einer Vielheit von wahllos herausgegriffenen Kindern festgestellten Teilbereitschaften und Kombinationen solcher, gibt eine nach rechnerisch einwandfreier Methodik ermittelte deutliche Belastung einer Gruppe von Kindern. Dies sind die Diathetiker. Die nächste Frage, welches der Grad der Syntropie zwischen den einzelnen Teilbereitschaften der exsudativen Diathese ist, wurde von PFAUNDLER und für einzelne Anteile auch von anderen, an ziffernmäßigen, nach den Regeln der Kollektivmaßlehre angestellten Erhebungen dargetan.

Maß der Syntropie zwischen Ekzema infantum und anderen Störungen.
(Nach dem Münchener Ambulanzmaterial.)

(Aus dem Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. 2, S. 654. 1940.)

	$\Delta \pm \varepsilon (\Delta)$
Intertrigo	33 ± 6,0
Sehr starke Neigung zu Katarrhen der Luftwege	28 ± 5,9
Migräne und andere konstitutionelle Kopfschmerzen, Neigung zu Ohnmacht, Schwindel, Nasenbluten	31 ± 6,1
Frostbeulen, Nachtschweiße, plötzlicher Farbenwechsel	56 ± 5,7
Fraisen (Eklampsie)	23 ± 5,3
Stimmritzenkrämpfe	7 ± 2,6
Pavor nocturnus	11 ± 4,9
Obstipation im Säuglingsalter	23 ± 5,0
Stark geschwellte Halslymphdrüsen	3 ± 3,4
Verdacht auf adenoide Vegetationen	4 ± 6,6
Idiosynkrasien	4,5 ± 2,0
Bronchialasthma	2,3 ± 1,5

Δ = Differenz zwischen prozentualer Häufigkeit der Manifestation in der Ekzemerreihe und Kontrollreihe, unter Berücksichtigung des mittleren Fehlers $\pm \varepsilon(\Delta)$.

Es ergibt sich danach eine Rangordnung der Syntropien des Ekzems mit verschiedenen Manifestationen der oben genannten Teilbereitschaften. Es wurde damit erstmalig eine Bestätigung der vielfach von Ärzten gewonnenen praktischen Eindrücke auf streng wissenschaftlichem Wege gewonnen (betreffs Einzelheiten und einschlägiger Feststellungen anderer Autoren, s. Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2, S. 654).

Eine besondere Berücksichtigung in ihren syntropischen Beziehungen zur exsudativen Diathese erfahren die Kundgebungen der allergischen Diathese. Hier interessiert vor allem die viel diskutierte Frage, ob das typische konstitutionelle Kinderekzem mit Allergie in kausalem oder syntropem Konnex steht. Vielen sind exsudative Diathese und allergische Diathese identische Begriffe. Anderen ist die exsudative Diathese oder zum mindesten einer ihrer Hauptrepräsentanten, nämlich das konstitutionelle Ekzem, eine reine Folge einer für sich stehenden Allergie. Wieder anderen ist umgekehrt die Allergie eine Folge der exsudativen Diathese, insofern die offenen Tore des lädierten Integumentes Einlaß bieten für Antigene, die dann zur Sensibilisierung führen. Gerade besonders gute Kenner der kindlichen Dermatosen und ihrer allergischen Komponenten, wie MORO und FINKELSTEIN, betonen „wiederholt und nachdrücklichst“, daß mit der Annahme und Feststellung einer allergischen Konstitution der Gesamtkomplex des Ekzemvorgangs noch keineswegs restlos erfüllt ist; es wird als weiterer Faktor dazu genommen eine besonders geartete Reaktionslage der Haut, eine konstitutionell und stoffwechselchemisch abwegige Terrainbeschaffenheit.

Da eine Erklärung mit einfachem allergischen Antigenantikörpermechanismus nicht ausreichte, griff man allenthalben auch zum Begriff einer „polyvalenten Allergie“. Es will uns scheinen, als ob hier die Polyvalenz weniger den allergischen Faktor selbst als die zwischen allergischer und exsudativer Diathese laufenden Beziehungen beträfe, die Kuppelung beider Teilbereitschaften ist das vielgültige und vielförmige je nach der Prävalenz der einen oder anderen. Solche Beziehungen werden deutlich, auch wenn man sich der KELLERSchen Auffassung anschließt, wenn man

Syntropie
zwischen
exsudativer
und allergischer
Diathese.

Hohe Kuppelungstendenz
der Diathesen.

also zunächst unter „echt allergischem Ekzem“ lediglich solche versteht, bei denen wirklich in praxi ein allergischer Mechanismus auszulösen ist, d. h., bei denen der Antikörpernachweis durch die bekannten Reaktionsmethoden *unter dem Bild des Ekzems* gelingt. Doch dies ist offenbar nur ein kleiner, vielleicht verschwindend kleiner Teil der dem Arzt präsentierten ekzematischen Prozesse. Bei der Überzahl liegen dann aber offenbar die Verhältnisse komplizierter, insoferne die ganzen Manifestationen sozusagen mehr eine sekundäre Angelegenheit sind, d. h. die primär-allergische Natur ganz in den Hintergrund tritt und dafür simple, banale, mehr minder physiologische Reize chemischer, mechanischer oder anderer physikalischer Art zur Ekzemursache werden. Daß man hierbei ohne konstitutionelle Faktoren nicht auskommt, liegt auf der Hand. Womit man dann bei einer diathetischen Interferenz angelangt ist. Auch KELLER, der für eine solche Gruppe die Deklaration als „trophallergisch-parallergische Ekzeme“ vorschlägt, rechnet hiezu das Gros der kindlichen Ekzeme.

Auch bei allem Bemühen nach möglichst scharfer ätiologischer Scheidung der einschlägigen Dermatosen, wie dies KELLER in strenger Logik versucht, kann das Fließen und Ineinanderströmen nicht übersehen werden. Es ist dies genau wie im Klinischen das einigende Band der verschiedenen Typen. Nach präziser Scheidung verschiedener kausaler Typen muß sofort die Konturschärfe wieder gemildert werden. „In den seltensten Fällen ist eine alleinige Ursache maßgebend, da sicher auch bei einem allergischen Ekzem eine konstitutionelle Komponente mitspielen kann und dies ja auch in sehr vielen Fällen tatsächlich zutrifft.“ Nun stellt aber in der Reihe der ekzematischen Dermatosen das allergische Ekzem — immer in der KELLERSchen Klassifizierung, die wir für die meist überzeugende halten — die Form dar, der das exogene Moment, wenn man vom nichtpathergischen absieht, noch am meisten adaequat ist, eben der an den Organismus herangetragene allergische Mechanismus (greifbar durch Antikörpernachweis mittels positiver P.K.R. in Form *echten Ekzems!*). Am Ende der KELLERSchen Fünferreihe steht dann das „Konstitutionelle bzw. diathetische“ Ekzem, das überwiegend genotypische Voraussetzungen hat. Also mehr oder weniger eine steigende Reihe vom vorwiegend exogen zum vorwiegend endogen verursachten, in der offenbar nur das Nichtpathergische auszuschneiden hätte.

Die Seborrhoide
des ersten
Trimenon in
ihrer Sonder-
stellung.

Eine Sonderstellung unter den kindlichen Dermatosen, vor allem der frühesten Altersperiode, dem Trimenon, nehmen die sog. Seborrhoide ein. Bei diesen Seborrhoiden — klinisch nach MOROs grundlegenden Untersuchungen vom vulgären Kinderekzem *gut abgrenzbar* — handelt es sich offenbar nicht um *ein* Symptom bzw. Manifestation, sondern um einen ganzen Zyklus von solchen, der aber wiederum nur einen Sektor darstellt aus dem großen Kollektiv der exsudativen Hautprozesse: Von der Kopfseborrhöe, der Crusta lactea der Wangen, bis zum seborrhoischen Körper-ekzem, vom Intertrigo bis zur stärksten Ausprägung, dem *Leiner*. Dieser Block bzw. die ihm zugrunde liegende „Reaktionslage“ (MORO), wäre nun nach ziemlich übereinstimmender Meinung nicht allergischer Natur, indes auch einige Erfahrungen dagegen sprechen; RIECKE sah auch beim seborrhoischen Ekzem des Säuglings gleichartige Empfindlichkeitsreaktionen wie beim gewöhnlichen Ekzem; WALLGREN erzeugte auch bei seborrhoischen Kindern direkte oder indirekte positive Allergietests; FANCONI (wie MORO selbst) kennt „Misch- oder Übergangsformen“, ihm war die Trennung vom echten Ekzem überhaupt nicht immer möglich, er sah das Seborrhoid wie bei Allergosen mit Eosinophilie verbunden (MORO ebenso beim ekzematisierten Seborrhoid). Es wurde nun angenommen, daß das „Seborrhoid“ angesichts seiner nicht allergischen bzw. nicht nachweisbar allergischen Natur eine für sich stehende Dermatose darstelle, zumal eine verhältnismäßig gute klinische Abgrenzbarkeit

von den meisten zugestanden wird. Da nun aber nach Besagtem die allergische Diathese in keiner Weise eine Voraussetzung der Diathese ist, vielmehr lediglich gegebenenfalls in einem syntropen Verhältnis steht, spricht selbstverständlich das Fehlen allergischer Bereitschaft beim Seborrhoid nicht gegen die Möglichkeit einer Syntropie mit exsudativer Diathese. Diese mag freilich erst später zum Vorschein kommen, da das zeitliche Verbreitungsfeld der Seborrhöe das erste Trimenon ist, während bekanntlich die Manifestationen der exsudativen Diathese erst etwas später sich mehr und mehr einstellen. In diesem Zusammenhange ist die Feststellung KLEINSCHMIDTS wichtig, daß bei Säuglingen mit intertriginös-seborrhoiden Veränderungen in späterer Zeit *stets* weitere Zeichen der exsudativen Diathese nachfolgten (s. vor allem auch obige Syntropieübersicht, die eine besonders hohe Kuppelung des Intertrigos mit exsudativer Diathese aufzeigt).

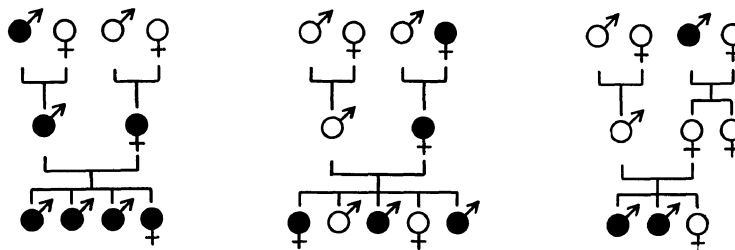


Abb. 1. Exsudative Hautmanifestationen.
(Nach v. PFAUNDLER. Aus Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2. 1940.)

Erbgang. Den Vererbungscharakter der einzelnen Teilbereitschaften sowohl wie den Erbgang der exsudativen Diathese im Block hat v. PFAUNDLER eingehend studiert. Beim konstitutionellen Ekzem lassen die starke familiäre Häufung, und zwar sowohl in der engeren Familie als auch in Ascendens und Seitenlinien, dann die immer wieder zu beobachtende Erbübertragung vom Vater auf den Sohn, auf dominanten Erbgang schließen, wobei allerdings auf erhebliche Unregelmäßigkeiten hingewiesen wird. Auch die überwiegende Konkordanz von ZZ spricht in diesem Sinne (nach LENZ wäre bei einfach recessivem Erbgang nur 14,3% Konkordanz zu erwarten, während 33% festgestellt sind, eine Ziffer, die einer Dominanz durchaus entspricht) (s. Abb. 1).

Dominanter Erbgang.

Nach H. WEITZ (BAUR-FISCHER-LENZ, 5. Aufl., 1940) spricht unter anderem das häufigere Befallensein der Knaben dafür, „daß auch ein geschlechtsgebundener recessiver Erbgang vorkommt“. Mag auch dieses Überwiegen der Knaben mit sicherer Methodik geprüft und erwiesen sein, so konnte v. PFAUNDLER dartun — worauf bereits in anderem Zusammenhange (s. Mongolismus) hingewiesen wurde, — „daß das Überwiegen des männlichen Geschlechts fast in der ganzen Pathologie des frühen Kindesalters zutage tritt, aller Wahrscheinlichkeit nach nicht auf Geschlechtsgebundenheit, sondern auf partieller Geschlechtsbegrenztheit von Anlagen beruht und somit an sich noch kein Argument für recessiven Erbgang darstellt.“

Auch recessive Vererbung möglich?

Von den allergischen Erkrankungen, bzw. den ihnen zugrunde liegenden Dispositionen (Heuschnupfen, Asthma, Urticaria, Gicht usw.) ist seit langem bekannt, daß sie sich dominant vererben. HANHART, ähnlich GÄNSSLEN, SCHILLING u. a. haben hierzu überzeugende Sippentafeln erbracht. Die bei Ekzemd disposition und Allergosen bestehende höhere

Konkordanz zwischen Mutter und Kind als zwischen Vater und Kind wird von PFAUNDLER für erstere als sicherlich nur vorgetäuscht erwiesen, und zwar teils durch rechnerische, teils durch praktische Überlegungen, für letztere als unwahrscheinlich dargetan.

Die katarrhalische Bereitschaft der oberen Luftwege ist ebenfalls erblich gebunden (CAMERER und SCHLEICHER: Unter 39 EZ 32mal Konkordanz, unter 53 ZZ 7mal und unter 37 PZ 15mal). Sie ist — bei aller Anerkennung pathogenetischer Verschiedenheiten — nach WEITZ dominant.

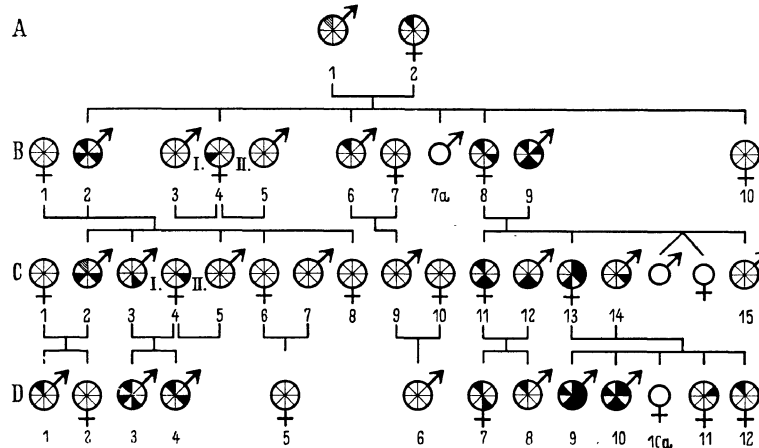


Abb. 2 A—D. Kaufmann, „Magen- und Leberleidend“; Näheres unbekannt; A₂ Gicht Hände „schon immer“, † Ca.; B₁ „aus kerngesunder Familie“; B₂ Großkaufmann und Bankier, früher Gicht, Neurasthenie, Rheumatismus; B₄ Schauspielerin, „sehr nervös“, erste Ehe geschieden; B₅ Kaufmann, „steinkrank“ (Galle?); B_{7a} angeblich nach Vaccination im zweiten Jahr †; B₈ Diabetes, Gicht, Heufieber; B₉ Kaufmann, chronisches Ekzem, Fettsucht, Obstipation, Asthma, Migräne; B₁₀ wohl moralisch etwas defekt, in Amerika verschollen; C₁ aus gesunder Familie; C₂ Bankier, Tikkrank, Rheumatiker, wahrscheinlich Lithiasis; C₃ Arzt und Chemiker; Idiosynkrasie gegen Jod, † an Appendicitis; C₄ in zweiter Ehe mit dem Schwager verheiratet, Rheumatismus, Herzfehler; C₅ Chemiker und Fabrikant, Spekulant; C₆ Neuropathisch (leicht); C₇ Privatgelehrter; C₈ Malaria; C₉ Kaufmann; C₁₁ Gallenstein operiert, Schrifthaut ++, Erröten; C₁₂ Schriftsteller, mittelschweres Bronchialasthma, spastische Obstipation, Hämorrhoiden, Schleimkoliken; C₁₃ Milchschorf, Ekzem, Nesselsucht, Ohnmachten und Migräne; C₁₄ kaufmännischer Angestellter, Rheumatiker; C_{14a} frühverstorbenen ZZ.; C₁₅ ohne Beruf, durch katarrhalische Anfälligkeit und Kopfschmerzen, dauernd schulbehindert; dann Fettsucht, früh Glatze; D₁ Heterodystrophiker; D₃ Katarrh, schwer aufzuziehen, nervöser Zappler; D₄ Lichen urticatus, Kuhmilch-idiosynkrasiker? verträgt fast kein Medikament; D₇ katarrhalisches, heterodystrophisches Kind; D₈ fast in allem wie D₇; D₉ Milchschorf, Intertrigo, Ekzem, nervöses Erbrechen, Katarrhe, vegetative Stigmata, Lymphatiker, zweimal mandeloperiert; D₁₀ ähnlich wie D₉, dazu Schweißneigung, Ohnmacht auf Salbenprobe; D_{10a} Frühgeburt †; D₁₁ leichtes trockenes Ekzem, lang dauernd; D₁₂ jede künstliche Ernährung im ersten Lebenshalbjahr scheidert.

(Nach v. PFAUNDLER. Aus Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2. 1940.)

Erbgang
im Block

Betreffend Erbgang des Gesamtkomplexes der Manifestationen geben die eindrucksvollen und weit ausholenden Sippentafeln bei HANHART, SCHMIDT-KEHL oder v. PFAUNDLER (Handbuch der Erbbiologie, G. JUST, Bd. 2. 1940) am besten Aufschluß. Während der Erbgang der einzelnen Zeichenkreise immer wieder Unterbrechungen zeigt in seinem Lauf durch einzelne Generationen, weisen die Sippentafeln über den *Gesamtkomplex* zugehöriger Krankheitselemente eher gegenseitige Vertretungen dieser Elemente auf. Der Gesamtkomplex kommt in seinem bunten Farben- und Wechselspiel zur Schau (s. beispielsweise die lehrreiche Sippentafel Abb. 2).

„Es handelt sich da, kurz gesagt, um das klassische Bild von Heterophänie im Erbgang.“ Diese Heterophänie erklärt sich meist so, daß ein und dasselbe Gen durch andere Gene in seiner Auswirkung beeinflusst wird und daher als Glied verschiedenartiger Genotypen auch verschiedenartige Merkmale oder Phänotypen hervorrufen kann. Dieses Gen wäre nach v. PFAUNDLER ein dominantes, mutiertes, mendelndes Gen, das nach seiner Theorie als Aktivator oder sozusagen als Lautsprecher walten und so die pathologische Rasse der exsudativen Diathetiker erzeugen würde. Die Auswirkung würde aber nun nicht nur in einer einfachen erhöhten Entzündungs- und exsudativen Bereitschaft liegen (wie es LENZ aussprach), sondern in einer allgemein vermehrten Irritabilität, die dann außerdem in allergischen, lymphoiden, vegetativ-nervösen und vielleicht auch vorzeitigen Aufbraucherscheinungen sich ausdrückt. Umwelt und besondere weitere genotypische Eigenarten tun ihr übriges, um das Bild noch weiter zu kolorieren. Diese Momente könnten etwa das Auftreten von gewissen Familientypen — wie man es übrigens für die Mißbildungen multipler Art ebenso feststellen kann — und interfamiliären Differenzen erklären. Die Zusammenfassung eingehender Überlegungen und erbbiologischer Studien am Gesamtblock der Diathese lautet in der v. PFAUNDLERSchen Formulierung, die erst ein tieferes Verständnis für die ganzen diathetischen Komplexe eröffnet, folgendermaßen:

„Ein dominant laufendes, mutiertes, autosomales Gen wirkt bei Erbdiathetikern in einer relaisartigen Etappe der phänogenetischen Bahn, einem Induktionszentrum, pathologisch verstärkend auf gewisse im Organismus des Gesunden ablaufende reaktive Geschehnisse (als da unter anderen wären: katarrhalische und entzündliche, motorische, vaso-vegetative, immunologische Reizbeantwortungen) und kann derart in Summa eine Neigung zu mehrfachen Hyperergien setzen. Ob die Verstärkerwirkung sich auf viele oder nur auf vereinzelte Reaktionen erstreckt, auf welche und in welchem Ausmaße, hängt teilweise von der Umwelt, vorwiegend aber wohl von der sonstigen Gesamtkonstellation in der Erbmasse ab. Diese Hypothese erklärt: 1. Die Erblichkeit der Diathese (unregelmäßige Dominanz); 2. das überzufällige Zusammentreffen von Teilbereitschaften bei Trägern des Verstärkers, die Blockbildung; 3. die Heterophänie in den Sippenfamilien; 4. das Zufallsmosaik der Teilbereitschaften in einer gemischten Population (Mixovariation!); 5. die Ausbildung von Familientypen bei Blutsverwandten, bis zur Konkordanz unter Eineiern; 6. die (unscharfe) Scheidung der Population in eine normale und eine diathetische Rasse (Gruppe).“

Vielleicht kann die Hyperergie im Laufe der Ontogenese zu Aufbrauchs- oder Erschöpfungszuständen führen, wie sie früher (und neuerdings von GROTE) als „bradytrophische“ bezeichnet wurden.

Therapie. Es wurden in neuerer Zeit zahlreiche allgemeine Vorschläge zur Beeinflussung der exsudativen Anlage, bzw. deren Manifestationen gemacht. Mehrfach wurde besondere Aufmerksamkeit den graviden und lactierenden Müttern exsudativer Kinder gewidmet. GOODMAN und BURR schließen aus gewissen Beobachtungen, daß schon unzweckmäßige Kost der Mütter in der Schwangerschaft auf das Erscheinen und die Schwere des Ekzems der disponierten Kinder einen Einfluß ausübe. Sie verlangen daher bei entsprechender Familienanlage für die Mütter eine nach Gehalt an Proteinen, Mineralien, Vitaminen, Balaststoffen usw. ausreichende Ernährung neben reichlich Sonne und Luft. Die Beobachtungen sind offenbar gewonnen an sehr reichem New Yorker Krankengut. Daß die Ernährung stillender Mütter Einfluß auf das Ekzem habe, betonen auch italienische Kliniker, so z. B. COTELLESA, der für Mütter ekzematöser geradezu kochsalzfreie Nahrung fordert. Gleiche Beobachtungsergebnisse gibt SACCO: Exsudative Kinder besserten sich in ihrem Zustand bei Cl-freier Diät der Mütter. Der NaCl-Gehalt der Muttermilch sank dabei von 700—800 mg-% auf 450—550 mg-%. Etwa vom 10. Tag dieses Vorgehens an besserten sich bereits die exsudativen Hauterscheinungen, um dann ganz zu verschwinden.kehrten die Mütter wieder zu gewöhnlicher Kost

zurück, dann traten später die exsudativen Erscheinungen nicht mehr auf. In diesem Zusammenhang verdient Erwähnung eine merkwürdige Feststellung von J. W. CAMERER, daß die Menstruationsmilch bei einem Säugling mit exsudativer Diathese jedesmal Verschlimmerung des Ekzems, QUINKESCHES Ödem, Durchfall nach Einsetzen der Menstruation während der Lactationsperiode erzeugte. Nach Absetzen der Muttermilch klangen jedesmal diese exsudativen Erscheinungen prompt ab. Es wird die Wirkung eines besonderen Menstruationsgiftes angenommen (Möglicherweise eine besonders ausgesprochene allergische Teilbereitschaft? Verf.).

Häufig findet sich die Erfahrung ausgesprochen, daß milchfreie Kost und besondere Beschränkung der Fettquote zwecklos seien. So spricht sich ZAMENHOF für eine normale Ernährung des Säuglings aus. Nach Versuchen von DAMIANOVICH führte bei 5 mageren Säuglingen eine Fettzulage keineswegs zu Ekzemverschlimmerung trotz guter Gewichtszunahme. Dieser schließt daraus, daß dieser so gefürchtete Anteil der Nahrung nicht nur nicht ursächlich an der Ekzemmanifestation beteiligt ist, sondern sogar ein heilender Faktor sein kann. GOODMAN und BURR verlangen dagegen zufolge systematischer Erprobungen milch- und kalorienarme Ernährung. Sie geben exsudativen Kindern schon vom 1. Monat an Obstsaft, vom 4. Monat ab Gemüsewasser, vom 6. Monat ab Gemüse. Dagegen wird jeder Zuckersatz zur Kuhmilch als besonders gefährlich, als ihrer Meinung nach wichtigster ekzempfördernder Faktor angesehen; vom 1. Lebensjahr ab verlangen sie Beschränkung auf drei Mahlzeiten pro Tag.

JUNDEL studierte in Stoffwechselversuchen den Einfluß verstärkter Eiweiß-Zufuhr bei konstitutionellen Dystrophikern mit exsudativer Diathese, verglichen mit dem Erfolg reiner Brustnahrung. Der Stoffwechsel wurde durch Albulactinzusatz günstig verändert und auch das klinische Bild besserte sich. Ähnlich wirkte auch in einem Fall Überernährung mit Brustmilch.

Eine große Anzahl von Therapeuten setzt sich neuerdings wieder besonders für wasser- und NaCl-arme Kost der Kinder ein, bei Beschränkung der Milchquote. Zu dieser Therapie werden dann besonders bei hartnäckigen exsudativen Dermatosen zusätzlich noch allerhand Hilfsmittel empfohlen, so z. B. kurzfristige Insulintherapie (MAGGIORE), Inheptoninjektionen (STRECKER), Injektionen von mütterlichem Blut (TATAFIORE: 1—7 ccm frisches Mutterblut i. gl. jeden 2. Tag), ähnlich SOKOLOV u. a. Auch Thyreoidin wird neuerdings wieder empfohlen (ZAMENHOF). Daß aber auch ein der wasserarmen Kost entgegengesetztes Vorgehen zum Ziele führen kann, soll man einer Publikation von FEDE entnehmen, der geradezu Trinkkuren verlangt. Während manche von der Diät sich gar keinen Vorteil versprechen, verlangt ein brasilianischer Therapeut, DE CARVALHO, geradezu die Errichtung von eigenen Milchküchen, um die richtige antiexsudative Diät geben zu können, da in seinem Heimatlande aus klimatischen Gründen die exsudativen Manifestationen ganz besonders häufig seien.

Keine einheitliche Therapie möglich!

Diese Zusammenstellung über Vorschläge aus neuerer Zeit, die bei weitem nicht einen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, läßt an Gegensätzlichkeit der Erfahrungen nichts zu wünschen übrig. Wie erklärt sich dies? Zunächst dadurch, daß es etwas anderes ist, die Konstitutionsanomalie als solche zu beeinflussen als nur die einzelnen Manifestationen. Diese einzelnen Manifestationen wiederum sind ungemein polymorph. Aber selbst wenn wir — wie es ja fast allen Publikationen eigen ist — nur zunächst einmal das Ekzem zum Ziele haben, so sind auch da wiederum sehr verschiedenartige Typen mit verschiedensten Voraussetzungen vertreten und es kann bei gleicher Erscheinungsform der auslösende Faktor (das eine Mal ein mehr äußerer banaler Reiz, das andere Mal ein mehr allergischer) ein sehr wechselnder sein. Dazu kommt aber nun noch, daß es sich ja jeweils um das Wirken verschiedener Teilbereitschaften handelt oder handeln kann, die sich kaleidoskopartig mischen und so Hyperergien verschiedener Systeme erzeugen. Mit anderen Worten, es wird niemals möglich sein, *auch nur annähernd einheitliche Richtlinien aufzustellen*. Bei der vorliegenden Multiplizität der Möglichkeiten verwundert die Gegensätzlichkeit der Erfahrungen durchaus nicht. Nirgends wird man

sich also mehr vor Verallgemeinerungen hüten müssen. Die Behandlung der exsudativen Kinder, vor allem aber ihrer Ekzemmanifestationen, ist in jedem einzelnen Falle ein vorsichtiges Experimentieren.

Sehr interessant und aufschlußreich ist in diesem Zusammenhang eine von RIETSCHEL veranstaltete Umfrage bei Kliniken mit besonders großer Erfahrung unter anderem über den Einfluß der Ernährung bei den ekzematösen Dermatosen und über allgemeine Richtlinien therapeutischer Art bei diesen. Hinsichtlich der Ernährungstherapie tritt eine deutliche Resignation zutage. Um nur einige Stimmen zu nennen:

„Es gibt keine einheitliche Ernährungstherapie des Säuglingsekzems“ (FANCONI-WYLER). „Ein Zusammenhang mit der Ernährung ist offensichtlich, jedoch nur in dem Sinne, daß gewisse Ernährungsformen geeignet sind, eine Verschlimmerung bzw. eine Besserung herbeizuführen“ (KLEINSCHMIDT); ähnlich sprechen sich RIETSCHEL u. a. aus. ROMINGER rückt die lokale Therapie der Ekzeme gegenüber der Ernährungstherapie mehr in den Vordergrund; WALLGREN steht aller Bedeutung der Diät gänzlich negativ gegenüber. Unseres Erachtens kann gar kein Zweifel sein, daß die Ernährungstherapie im allgemeinen entweder maßlos überschätzt oder gänzlich falsch verstanden wurde oder beides. Jedenfalls war die Meinung weit verbreitet, daß Ekzem-Überfütterungsschaden immer zu schweren Nahrungseinschränkungen zwingt. Tatsache ist, daß immer weniger volle, dagegen immer mehr dystrophische Ekzematiker zur Behandlung kommen mit um so hartnäckigeren Manifestationen, vielfach erheblich geschädigte Kinder, bei denen mit der „Diät“ das Äußerste versucht worden war. Ähnlich äußerte sich KLEINSCHMIDT, der geradezu von einer „Dystrophie meist a medico“ spricht: „Noch immer und unter allen Umständen versucht man es mit der *Unterernährung* des Ekzematikers; die schlimmsten Produkte der Therapie sieht man bei milchfreier Ernährung.“

Demgemäß wird es zweckmäßig sein, nunmehr milchfreie Kost nur wenig oder mit mehr Vorsicht zu propagieren. GLANZMANN verwendet sie vorübergehend bei Ekzematikern. FANCONI empfiehlt Mandelmilch oder Sojanahrung *nur* in hartnäckigen Fällen und nur versuchsweise wegen häufiger Verschlimmerung. Von MORO wird milch- und NaCl-freie Obst-Gemüse-KoH-Diät bei *älteren* Säuglingen und Kleinkindern bei gutem Ernährungszustand gerühmt.

Daß bei dicken, wasserreichen Ekzematikertypen eine gewisse Einschränkung der täglichen Milch- und überhaupt der Flüssigkeitsquote zweckmäßig ist, wird einheitlich vertreten. Ebenso wird umgekehrt erhöhte Zufuhr, auch fettreicher Kost, bei dystrophischen befürwortet. Ersteren dienen zweckmäßig Breiformen der Nahrung, so etwa die KLEINSCHMIDTsche Empfehlung: Eine Milchmahlzeit pro Tag mit Zugabe von etwas gewiegtem Fleisch und Leber zwecks Deckung des Eiweißbedarfes, 2mal Gemüse- und einmal Obstbrei bei knappem NaCl-Gehalt und Verwendung von Palmin an Stelle von Butter; FANCONI: Kombination von Mandelmilch, Fruchtsäften und Frauenmilch. Für die Dystrophiker empfiehlt ersterer 2mal 200 ccm Milchbrei neben einmal Obst- und einmal Gemüsebrei, letzterer Gemische wie Milchsäurevollmilch, Buttermehlnahrung oder Eiweißmilch. Mit dem Eiweißfaktor stellen sich aber gleich wieder die Unstimmigkeiten der Erfahrungen ein. Einer Erhöhung der Eiweißquote stehen von anderer Seite Warnungen gegenüber. Übrigens wurden auch ungünstige Wirkungen von rohen Obstsaften berichtet (z. B. WALLGREN). Das Seborrhoid nimmt auch therapeutisch eine gewisse Sonderstellung ein. Die Träger sind sehr junge Säuglinge, oft noch Brustkinder. Bei diesen bewährt sich zweifellos eine Verminderung des Fettanteils der Nahrung. Bei Brustnahrung werden eine oder mehrere Brustmahlzeiten am zweckmäßigsten durch Buttermilch zu ersetzen sein. Bei

Vorsicht mit
milchfreier
Kost!

Kuhmilchüberfütterten ergibt sich ohne weiteres die Notwendigkeit der Einschränkung bzw. „Normalisierung der Ernährung“. Daß die sensibilisierenden Noxen, soweit diese festgestellt werden konnten, ausgeschaltet bleiben sollen, ist seit langem gefordert. Dies gilt vor allem für Eiklar. Besonders vitaminreiche Kost wird von manchen für notwendig erachtet. Über die neuen Hautvitamine liegen noch zu wenig Erfahrungen vor. Die lokale Therapie des Ekzems (s. im Hautband (X.) des Handbuches) wird von vielen für wichtiger gehalten als die diätetische.

Neuere Literatur.

- ALANTAR: Mschr. Kinderheilk. **73**, 297 (1938).
 BRACCI-TORSI, H.: Ann. Ottalm. **63**, 359 (1935).
 CAMERER, J. W.: Kinderärztl. Prax. **9**, 372 (1938). — CARVALHO, E. DE: Arch. of Pediatr. **7**, 283 (1935).
 DIJKHUIZEN, R. K.: Mschr. Kindergeneesk. **2**, 268 (1933).
 FINKELSTEIN, H.: Ekzem und ekzemähnliche Dermatosen. Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 10. 1935. — FRIDMAN u. ŠMERKO: Pediatr. (russ.) **14**, 25 (1930). Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 175 (1931).
 GOETERS, W.: Arch. Kinderheilk. **115**, 193 (1938). — GOLDMANN, FR.: Ann. Paediatr. **152**, 160 (1938). — GOODMAN and BURR: Arch. of Pediatr. **54**, 30, 88 (1937).
 HOFMEIER, K.: Bedeutung der Erbanlage für die Kinderheilkunde. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938.
 KÄMMERER, H.: Allergische Diathese. München: J. F. Bergmann 1934. — KÖNIG u. LEDERER: Orv. Hetil. (ung.) **1930 II**. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 175 (1931).
 MAGI, C.: Giorn. Clin. med. **19**, 1279 (1938). — MANABE: Orient. J. Dis. Infants **12**, Nr 2, 3; **13**, Nr 1; engl. Zusammenfassung Bd. 21 (1932), Bd. 22 (1932), B. 25 (1932), Bd. 26 (1932), Bd. 4 (1933). — MAYERHOFER u. DRAGIŠIČ: Wien. klin. Wschr. **1937 I**, 841. — MOREIRA, R.: Acta paediatr. (Stockh.) **11**, 419 (1930). — MORO, E.: Eczema inf. und Dermat. seb. Berlin: Julius Springer 1932.
 PFAUNDLER, M. v.: Handbuch der Erbbiologie des Menschen von F. JUST, Bd. 2, S. 640—684. Berlin: Julius Springer 1940. (Hier ausführliches Literaturverzeichnis.)
 QUADRI, S.: Atti 14. Congr. ital. Pediatr. 1934, p. 623--637. Pediatr. Riv. **43**, 1004 (1935).
 RIETSCHER: Kinderärztl. Prax. **10**, 165 (1939).
 TAKAHASHI, SH.: Jap. J. of Dermat. **38**, 1—57, dtische Zusammenfassung 1—10, (1935). — TATAFIORÉ, E.: Pediatr. Riv. **41**, 177 (1933).
 WEITZ, W.: In BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre, 5. Aufl., Bd. 1 S. 295. 1940.

Multiple Abartungen.

Von

JOSEF HUSLER-München.

Mit 5 Abbildungen.

Unter dem vorläufigen Namen der „*multiplen Abartungen*“ (PFAUNDLER) wurde in 4. Aufl. eine Anzahl von Syndromen klinisch und pathogenetisch zusammengefaßt. Dieser Begriff hat bis jetzt seine Stellung nicht nur gewahrt und ist anerkannt worden, sondern hat in mancher Hinsicht innerhalb seiner einzelnen Komplexe eine Erweiterung und Vertiefung — namentlich in erbpathologischer Hinsicht — und einen Zuwachs von neuen, bisher unbekanntem Komplexen erfahren.

Der Begriff „multiple Abartung“.

Nicht fallen unter diesen Begriff zufällig sich summierende Anomalien, wie sie in unerschöpflicher Buntheit sich ergeben mögen, beispielsweise in der Häufung von allerhand sog. „degenerativen Stigmen“. Auch nicht kausal voneinander abhängige Glieder eines Bildungsfehlers können ohne weiteres als multiple Abartung in unserem Sinne angesprochen werden, wie etwa der Zeichenkreis der Osteosklerose, einer Anomalie, bei der notgedrungen durch Einengung der Knochenmarkräume Anämie, durch ebensolche Einengung des foramen optic. Opticusatrophie erfolgen muß, wiewohl dabei ein markantes klinisches Syndrom resultiert. Vielmehr verstehen wir unter „multipler Abartung“ die außerhalb des Zufalls stehende Syntropie koordinierter, einzelner oder mehrerer Entwicklungs- und Bildungsfehler, welche letztere meist ganz verschiedenen Systemen angehören, also nach Entwicklungsgeschichte, Form und Funktion heterogen sind. Das wiederholte, gar gehäufte überzählige Vorkommen, sei es in der Familie, sei es in der Sippe und dann vor allem in gleicher oder ähnlicher Weise in ganz verschiedenen Populationen, zeigt unabweisbar auf das Wirken eines spezifischen Faktors, der die heterogenen Störungen nach zunächst meist unbekanntem Regeln zum Syndrom zusammenführt (in einem Falle, dem Status Bonnevie-Ullrich, hat sich bereits in überraschender Weise das Wirken eines solchen erkennen lassen). Es dürfte sich im allgemeinen um einen Erbfaktor handeln, um Mutation eines oder mehrerer Gene. Freilich ist nicht ausgeschlossen, daß auch paratypische Einwirkungen einmal einen ähnlichen Effekt haben könnten. Immer mehr und mehr hat sich die Erbllichkeit der verschiedenen multiplen Abartungen erwiesen, allerdings mit Ausnahme gerade des bekanntesten Repräsentanten, des Mongoloids, bei dem Erbwurzeln zum mindesten noch nicht nachgewiesen sind. Schwierig und undurchsichtig bleibt die Frage, wie das mutierte Gen seine Wirkung entfaltet. Es ist unmöglich, daß die einzelnen Gene mosaikartig nebeneinander stehen, ohne engste Erb- beziehung zueinander, worauf wiederholt hingewiesen wurde. Um uns ein Bild von diesen Beziehungen zu machen, können wir uns der PFAUNDLERSchen Hypothese, die dem Erbgang der Diathesen zugrunde gelegt

Meist erblich!

wurde, bedienen, die uns die Sachlage in vorzüglicher Weise aufzuhellen scheint. Das mutierte Gen wirkt auf ein Induktionszentrum, das sich zwischen diesem Gen und die phänogenetischen Bahnen eingeschaltet findet; die in jener Induktionszone stattfindenden pathologischen Beeinflussungen geben sich dann als polytope Streuung der Endeffekte im Phänotypus kund. Trotz Poly- und Heterotopie erweisen sich so die Glieder des Syndromgefüges als einander gesetzmäßig zugeordnet. Die pathologische Beeinflussung könnte man sich als Entwicklungshemmung oder -beschleunigung oder als Rhythmusstörung beider vorstellen (analog der Reizverstärkung bei den Diathesen). Das Ganze wird somit zur erblich bedingten Störung der physiologischen Entwicklungsharmonie gestempelt, aus dem konsonanten Entwicklungsakkord wird ein dissonanter. Klinisch-phänomenologisch lassen sich verschiedene Eigenarten festlegen.

1. Die zu beschreibenden Syndrome haben jeweils ihre Kardinal- oder Leitsymptome, die sich in unverkennbarer Gesetzmäßigkeit zusammengruppieren, wodurch sie ja gerade als Syndrome erst sich überhaupt erkennbar machen. Es ist begreiflich, daß diese Syndrome zunächst in ihrer klassischen Vollaussprägung als solche erkannt, beschrieben und dann bestätigt worden sind. Mit zunehmender Heranziehung von Familien- und Sippenuntersuchungen aber hat sich gezeigt, daß vielfach innerhalb der Familie oder Sippe das Syndrom in gelockerter und variabler Form auftritt. Es streut vielfach seine Komponenten über einen ganzen Familienkomplex, so daß schließlich nur mehr ein oder das andere Zeichen, vielleicht sogar nur ein mehr weniger nebensächliches bei manchen Probanden zur Ausbildung kommt. Man könnte hier — vom Klinischen her gesehen — von verschiedener *Gradationsneigung, d. h. verschiedener Tendenz zur Abstufung* sprechen und zwei einigermaßen grundsätzliche Typen unterscheiden: a) Solche mit einer Gradausprägung leichtester Andeutung bis hinauf zum klassischen abgerundeten Vollbild. Beispiel hierfür ist das LAWRENCE-MOON-BARDET-BIEDLSche Syndrom. Hier findet man *einen* Träger des Gesamtkomplexes vor allem mit Fettsucht, Schwachsinn, Retinitis pigmentosa, andere Mitglieder der Familie oder Sippe haben nur Teile, etwa schließlich nur Stoffwechselverlangsamung oder wenig auffallende Augenstörungen; bei diesen letzteren bewegen sich die Störungen sozusagen nur eben noch am Rand des pathologischen Einflusses. Es ist klar, daß bei einer solchen flachen Gradation gute Kenntnis der Zusammenhänge nötig ist, um nicht in praxi bei Auftreten von Teilerscheinungen ihre Bedeutung zu übersehen. Dies ist eine Gruppe von Abartung bei der infolge des genannten Verhaltens immer wieder von „formes frustes“, von sog. „larvierten“ oder „abortiven“ Formen eines Komplexes gesprochen wird. Ein gutes Beispiel hierfür ist auch das VAN DER HOEVE-Syndrom. b) Etwas im Gegensatz hierzu stehen Gefüge mit steiler Gradation der Ausprägung. Der Abartungsblock ist entweder voll und ganz ausgeprägt oder fehlt ganz, auch in Andeutungen; er bleibt „latent“. Beispiel: Manche Formen der multiplen Dysostosen.

Wichtigkeit der Sippenuntersuchungen.

Gradation der Syndrome zum Teil ungemein schwankend.

Die Erbpathologen (LENZ, v. VERSCHUER) sprechen hier von verschiedenem „Durchschlag“ („Penetranz“) in der Manifestierung der Erb-anlage, neben verschiedener Entwicklungstendenz, nämlich mehr stabiler oder mehr labiler. Bei manchen Systemerkrankungen wird schwache „Penetranz“ der Gene angenommen, d. h. sie bleiben häufig latent, wo sie aber zur Manifestation gelangen, kommt es zum vollen schweren

Symptomenbild. Andere Erbanlagen zeigen starken Durchschlag, d. h. es kommt hier jedesmal zu phänotypischen Äußerungen, jedoch mit graduell sehr starken Schwankungen.

2. Eine weitere Gesetzmäßigkeit der klassischen Abartungssyndrome *ist ihre Neigung zur Koppelung mit anderen bald leicht, bald schwer wiegenden Mißbildungen*. Die folgenden Ausführungen bringen Beispiele für solche Koppelungen. Es handelt sich bei diesen Koppelungen offenbar um ganz ähnliche Syntropieverhältnisse wie wir sie für die Diathesen durch die PFAUNDLERschen Untersuchungen kennengelernt haben. Diese wechselseitigen Koppelungen umfassen Syntropien a) mit anderen Vollsyndromen bekannter Art (z. B. Syntr. von Dysost. cleidocran. mit Acrocephalosyndaktylie), b) mit beliebigen anderen isolierten, gröberen oder auch geringfügigen Stigmen, mit Miß- und Fehlbildungen (besonders häufig z. B. mit Hasenscharte, Wirbelsäulenasympetrien, Brachycephalie, Brachydaktylie, Vitium cordis u. v. a.). Hier lassen sich manchmal geradezu gewisse Rangordnungen der Häufigkeit aufstellen. Es sind dies dann die vielfach sog. „fakultativen“ Zeichen.

Koppelungs-
tendenz wie bei
den Diathesen.

3. Eine Eigentümlichkeit mancher Syndrome ist die *Ausbildung von besonderen Familien- oder Sippentypen* dieser Syndrome. Dies tritt verschiedentlich in den im Schrifttum gegebenen Sippentafeln mit aller Deutlichkeit hervor (intrafamiliäre Typenbildung).

Familientypen!
Sippentypen!

Bei Berücksichtigung der schwankenden Gradations-, Manifestations- und Syntropieverhältnisse dürfte es klar sein, daß es wenig aussichtsvoll ist, darüber zu streiten, ob da und dort dies oder jenes Zeichen „noch“ zum Syndrom gehört oder nicht oder zu zweifeln, ob ein in einer Familie vorkommender Block von Erscheinungen als „echtes“ Syndrom zu rechnen sei oder nicht, weil eines oder gar mehrere sog. „obligate“ Zeichen fehlen. Die Verbreitung vieler Abartungen wird in ihrem Kern viel besser erkannt werden und es wird sich auch zeigen, daß sie erheblich häufiger sind als man allenthalben annimmt, wenn man sich nicht nur an das vollausgeprägte Bild hält, sondern die Substitute in der richtigen Weise bewertet. Als geradezu verfehlt aber müssen solche Anschauungen angesprochen werden — wie man sie z. B. gerade für das BIEDL-BARDETSche Gefüge vertreten findet — daß ein solches Syndrom überhaupt kein echtes und konstantes Syndrom sei, weil es Sippentafeln gibt, in denen überhaupt nirgends der ganze Zeichenkomplex geschlossen auftritt! Als ob sozusagen der Komplex der Diagnose zulieb verpflichtet wäre, stets nur in voller Abrundung sich zu präsentieren. Wenig sinnvoll wäre es auch irgendein Mißbildungszeichen für sich allein herauszugreifen und im Erbverlauf isoliert zu verfolgen (auch von CURTIUS und PFAUNDLER besonders beanstandet), ohne Rücksicht darauf, daß es durch unzählige andere vertreten und ersetzt oder mit anderen Trabanten kombiniert erscheinen kann. Bei Sippenuntersuchungen haben nur solche Beurteilungen einen Zweck, bei denen nicht auf das Isoliertsein eines Zeichens sondern gerade auf die möglichen Koppelungen, Korrelationen und heterophänen Substitute geachtet wird.

Mongolismus = Mongoloide Idiotie.

Zum Symptomkomplex des Mongolismus. Einzelne leicht festzustellende Symptome fanden das besondere Interesse schon wegen der Frage einer Erbbedingtheit des Mongolismus oder einer isolierten genotypischen

Die „Vier-
fingerfurche“
und andere
Finger-
anomalien.

Bedingtheit des Einzelsymptoms. So die sog. „*Vierfingerfurche*“, die schon von LANGDON-DOWN als charakteristisch für das M. beschrieben wurde, die freilich aber auch bei anderen Schwachsinnformen und selbst bei Gesunden vorkommt. Ihr Vorkommen, wiederholt auch einseitig, beziffern DOXIADES und PORTIUS beim M. auf 56,3%, in klassischer Form auf 30,8%; GEYER fand sie unter 23 M. 15mal. Die Anomalie der *Kleinfingerbeugefurche*, d. h. das Fehlen einer Furche zwischen den einzelnen Gliedern des kleinen Fingers, wurde seltener festgestellt, auch einseitig (= PORTIUSSESches Phänomen), ebenso wie abnormer Linienverlauf der Handleisten. *Klinodaktylie*, die bekannte Einwärtskrümmung des kleinen



Abb. 1. 3 Wochen alter mongoloider Säugling. Typische Vierfingerfurche; Strahlenhand. (Kinderkrankenhaus München-Schwabing, J. HUSLER.)

Fingers, erwies sich als äußerst häufig; seltener ist die *Kamptodaktylie*, die in einer Beugekontraktur des kleinen Fingers besteht. Am Fußgelenk fällt das Abstehen der großen Zehe auf, von KREYENBERG bei fast allen M. beobachtet; derselbe Autor berichtet über die eigentümlich ruderähnlich nach außen gerichteten Bewegungen der Füße beim Gehen. Er fand weiterhin die Reduktionsvorgänge des Gebisses beim M. stärker ausgeprägt als bei anderen Degenerierten oder Psychopathen. In der Hälfte seiner Fälle fehlte der seitliche Schneidezahn, teils infolge eines Ausbleibens der ursprünglichen Anlage, teils durch mangelhafte Durchbruchstendenz; der Weisheitszahn wird in 80% als fehlend angegeben und war dann, zufolge Röntgenuntersuchung, überhaupt nicht angelegt.

Die Mongo-
loidensprache.

Besondere Aufmerksamkeit wurde dem Sprachvermögen der M. gewidmet. CH. VÖLKER stellte verschiedene Kennzeichen der mongoloiden Sprache fest, darunter die sog. Spasmophonie. Dies ist Stottern und Stammeln durch affektive Hemmungen. Hinzu kommt eine Dyslalie, bedingt durch verschiedene Unregelmäßigkeiten im Bereich des Sprachorgans, wie z. B. Prognathie, unvollkommene Zahnung, Speichelfluß, Vorfall der Zunge usw. Des weiteren spielt eine Rolle die Dysphonie, d. h. die Störung der Stimmbildung. Die Stimme des M. ist häufig heiser und guttural. Hierbei sprechen mit adenoide Vegetationen, die Architektur des Nasen-Rachenraums, Kehlkopfeingangs usw. Die häufigen Adenoiden bedingen Verkürzung des Schalls. Die bei M. so häufigen Erkältungskrankungen der oberen Luftwege verstärken die Phonations- und Sprachschwierigkeiten. Die besondere Zungenbeschaffenheit, das Anstoßen der Zunge an die Zahnreihe und am vorderen Gaumen, gibt in der Phonation den sog. „heißen Kartoffel“-Klang. Mit diesen Feststellungen werden besondere Vorschläge der Behebung verbunden: Entfernung hypertrophischer Tonsillen, Prophylaxe vor Infektionen, Erlernung des Zurückziehens der Zunge, wozu der Nachahmungstrieb der Kinder herangezogen werden soll; das Lehren der Kopfstimme soll die beste Korrektur geben.

Der Mongoloide
hat seine eigene
Psyche.

Die Psyche des M. wurde eingehend von neurologisch-psychiatrischer Seite (KULENKAMPEFF) geprüft, zumal auf die herrschende Meinung von

einer einheitlichen Struktur des Seelischen beim M. Parallel zur körperlichen Ähnlichkeit der Betroffenen wurden auch gemeinsame psychische Merkmale — wie sie jedem Kenner des M. geläufig sind und als charakteristisch angesehen werden — festgestellt: Die Denkstruktur ist weitgehend übereinstimmend geschädigt, die Bildung fester Charaktere gehemmt; in Trieben, Temperaturen und Affekten werden dagegen wesentliche Verschiedenheiten konstatiert. Über die konstitutionelle Eigenart hinaus wird dem M. Individualität und Persönlichkeit zugesprochen.

Kombinationen des M. mit anderen Störungen. Beidseitige Lochbildung in der Macula lutea stellt BOROS fest. Zusammentreffen von M. mit Myxödem, mit Herzfehlern und Megacolon meldet RACHID; Amytonia congen. COOK; BABONNEIX und RIOM sahen M. mit vertikaler mediofrontaler Ausbuchtung.

Unerschöpflich ist das Register der gekoppelten Abartungen und Störungen.

Hochgradige kongenitale Ptosis beschreibt E. KEHRER. Als noch nicht beschriebenes Zeichen wird von REIFFERSCHIED darauf hingewiesen, daß die schlaffe, adipöse Nackenhaut sich in breiter Falte abheben läßt. Paraplegie spastischer Art wird von GORDON und ROBERTS beschrieben, ferner M. bzw. Achondroplasie bei Zwillingen (der eine hatte M., der andere Achondr.). Dazu kommen nun noch zahllose degenerative Stigmen, die als Gelegenheitsbefund angetroffen werden, wie unter anderen: Gegabelte Rippen, Ichthyosis cong., Hypospadie, Syndaktylie usw.

Die **Häufigkeit** des M. wird von den einzelnen Autoren sehr verschieden angegeben. Viele von diesen Aufstellungen haben wohl nur beschränkten Wert, so z. B. wenn die Zahl der beobachteten Fälle mit der Gesamtzahl der Erkrankungen einer Anstalt in bezug gestellt wird. Am besten scheint uns Aufschluß zu geben eine sorgfältige Berechnung, die wir der Publikation von DOXIADIS und PORTIUS entnehmen. Diese prüften einen Berliner Stadtkreis von 340 157 Einwohnern und fanden darunter 47 M.; dies würde einer Häufigkeit von 0,013 % entsprechen, es würden also auf 7237 Einwohner 1 Fall von M. treffen. Nun gibt es möglicherweise beträchtliche regionale Verschiedenheiten und unzählige Abhängigkeiten unkontrollierbarer und unübersichtlicher Art. LEBAN und KLEMENE betonten beispielsweise ein Überwiegen der „Stadtmongoloiden“ gegenüber den „Landmongoloiden“, was unseres Erachtens wiederum auf einer ungenügenden Diagnostizierung der letzteren beruhen könnte.

Wie häufig ist das M.?

Zahlreiche Autoren nehmen eine effektive Zunahme des M. seit dem Weltkrieg an. So z. B. STOELTZNER. Dieser betont, daß das M. immer häufiger auch die Kinder junger Mütter betreffe.

Blutchemie und Pathophysiologie. Das humorale Syndrom bei M. wird folgendermaßen charakterisiert:

Leichter Grad von Anämie in etwa 10 % der Fälle (< 4 Millionen rote Blutkörperchen), eine Erscheinung, die aber vielfach vorübergeht; Leukocytenvermehrung (> 10000), ebenso Eosinophilie häufig. Blutsenkungsgeschwindigkeit meist gesteigert; ebenso meist erhöhte Fibrinogenwerte; Plasmalabilität meist herabgesetzt; Viscositätsfaktor in 36 % herabgesetzt, in 56 % normal, in 8 % erhöht; Blutgruppenverteilung wie bei normalen (von MANITZ geprüft in 29 Fällen); erhöhte Leukocytenzahl; Schwankungen des Viscositätsfaktors nicht nur über, sondern auch unter die Norm. Bestätigung dieser Befunde von anderer Seite, hingegen allerdings Plasmalabilität als *nicht* erhöht angegeben. Prüfungen der ABDERHALDENSCHEN Abbaureaktionen wurden von verschiedenen Beobachtern durchgeführt: Übereinstimmend wurde erhöhter Abbau von Thyreoidea, Keimdrüsen und Hypophyse festgestellt (A. JAENSCH). Grundumsatz in der Mehrzahl der Fälle erhöht, ebenso die Zuckertoleranzgrenze.

Mancherlei pathophysiologische Abweichungen, doch kein pathognostischer Befund.

Von einigen Autoren (MADER und BINGENHEIMER) wurde eine Hypocholesterinämie bei M. festgestellt. Diese wird nicht als zufällig, sondern als im Charakter der Störung begründetes Merkmal angesehen. Übrigens ließ sich durch Röntgenbestrahlung der Cholesterinspiegel im Blute erhöhen. Er wird durch einzelne Bestrahlungen rasch zum Anstieg gebracht, sinkt aber in wenigen Stunden wieder ab. Eine Erhöhung auf normale Werte soll durch lang dauernde Serienbestrahlungen erfolgen. Durch eine Erhöhung des Cholesterinspiegels wird eine Erhöhung der Widerstandskraft gegen Infektionen angenommen. Übrigens steht die Erniedrigung der Cholesterinwerte im Gegensatz zu den Befunden bei anderen Schwachsinnformen des Kindesalters.

Prüfung des vegetativen Nervensystems in der üblichen Weise mit Adrenalin, Pilocarpin, Atropin ergab nach PIANA Überwiegen der Vaguswirkung, allerdings nicht in außergewöhnlichem Maße.

Nach JAENSCH soll in mehr als 50 % der Fälle im Magensaft HCl fehlen oder verringert sein, in einigen Fällen auch das Pepsin.

Röntgenbefunde. KREYENBERG und seine Mitarbeiter bringen Feststellungen vor allem über das Kopfskelet. Sie betonen bei M.: Hypoplasie des Nasen- und Oberkiefergerüsts; Mittelkiefer besonders hypoplastisch und kalkarm. Ossa nasalia oft rudimentär (auch Fehlen nach VAN DER SCHEER, GREIZ). Kalkarme, hypoplastische Processus frontales maxillares; dünne Nasenscheidewände; in 60 % nach KREYENBERG verspätete Pneumatisierung der Stirn-, Keilbein- und Kieferhöhle; in 40 % mangelhafte Pneumatisation des Processus mastoideus. Sella von wechselndem Verhalten, teils abnorm weit, teils eng.

„Abortives“
Mongoloid, eine
unklare Be-
griffsbildung!

Abortive Formen des M. Im Schrifttum finden sich mehr und mehr unter verschiedenen Bezeichnungen Mitteilungen über „abortive Formen des Mongoloids“, „formes frustes“, „abortives M.“ u. a., wobei diese Begriffe promiscue und daher irreführend gebraucht werden. Um hier Klarheit zu schaffen, wird folgende Unterteilung vorgeschlagen:

1. Abgeschwächte, geringgradig ausgebildete Formen des Vollbildes bezeichnet man wohl zweckmäßig einfach als *leichte Formen des M.* oder als *mitigierten Mongolismus*. Dies wären Fälle, in denen das M. immerhin noch ohne weiteres als solches diagnostiziert werden kann. Typische Beispiele dieser Art sind die von NOBEL, KORNFELD usw. unter der Bezeichnung „abortives M.“ mitgeteilten. Es wären dies also lediglich abgeschwächte milde Formen, immerhin aber noch volles Mongoloid, bei denen auch zumindest geringe Grade des Schwachsinn festzustellen sind.

2. Als „formes frustes“ oder „abortive Formen des M.“ dagegen werden solche erklärt werden können, bei denen eine Anzahl von mongoloiden Stigmen angetroffen werden, jedoch *ohne* den charakteristischen Schwachsinn, weswegen man bei ihnen auch nicht eigentlich von M. sprechen kann. Es wären dies etwa Beobachtungen, wie sie DOXIADES und PORTIUS mitteilten: Ein Junge fiel bei einer Reihenuntersuchung durch mongoloiden Gesichtsausdruck auf, bei sonstigem gesunden und intelligenten Verhalten; bei Nachforschung stellte sich heraus, daß ein jüngerer Bruder an „echtem Mongoloid“ gelitten hatte. Solche abortiven Formen sollen, verschiedenen Berichten zufolge, besonders im Verwandtschaftskreis von echtem Mongoloid vorkommen, wie sich da und dort bei Sippenuntersuchungen ergeben hat.

3. Als „latentes Mongoloid“ könnte man allenfalls solche Personen bezeichnen, die zwar kein mongoloides Aussehen haben, die aber einige mit dem M. besonders häufig verbundene Abartungen zeigen, wie etwa Hyperbrachycephalie, Tatzenhand, große Zunge usw. Diese Frage des „latenten M.“ wirft vor allem MALZ an der Münsterischen Kinderklinik auf. Bei systematischen Untersuchungen fand er in der dortigen Bevölkerung den Epikanthus bei Kindern als häufige Erscheinung. Dieses spreche noch nicht für M. Aber bei manchen fanden sich damit verknüpft andere, für M. als kennzeichnend angesehene Merkmale, wie tiefstehender Nabel, Muskelhypotonie, Brachycephalie, Tatzenhand, ausnahmsweise auch Klinodaktylie. Hier dürfte unseres Erachtens allerdings die Vermutung eines latenten M. besonders dann berechtigt sein, wenn in der Familie oder Sippe ein echtes M. vorgekommen ist. Ein genaues Studium der einschlägigen Beziehungen könnte für die Frage einer etwaigen Erblichkeit des M. von gewisser Bedeutung sein.

Anatomie. Sehr eingehende Untersuchungen der endokrinen Drüsen beim M. wurden von PENNACCHIETTI durchgeführt. Die Befunde waren im wesentlichen: Thyreoideaveränderungen im Sinne der Hypoplasie bei starker Entwicklung des Drüsenepithels in der Richtung des Typus basedowoider Hyperfunktion; Involution des Thymus; Atrophie der Nebennierenrinde mit Bindegewebssklerose; leichte Hypertrophie des vorderen Anteils der Hypophyse; Ovarialhypoplasie; an Pankreas und Nebenschilddrüse nichts Auffälliges. Andere kamen zu gegenteiligen Befunden. CARDONA berichtet über anatomische Untersuchungen an den Gehirnen von 2 M. Es wurde leichte Vermehrung der Mikroglia der Hirnrinde beobachtet bei normaler Mikroglia der Hirnbasis, also ähnliche Befunde wie sie DAVIDOFF früher beschrieben hat. Dieser Befund steht im Widerspruch zur Ansicht von VAN DER SCHEER, demzufolge mehr die vegetativen Zentren der Hirnbasis verändert sein sollen. Der Befund

VAN DER SCHEERS an 18 Gehirnen ergab auffallende Hypoplasie der Infundibular-
 gegend, des Bodens des 3. Ventrikels, der Regio subthalamica, der Regio inter-
 peduncularis, der Corpora mamillaria und der Hypophysis cerebri. STEFKO und
 IVANOVA stellten fest: Verschmälerung aller Schichten der Hirnrinde, besonders
 in der unteren Stirnregion. Nach ihrer Meinung beruht dies auf einer Entwicklungs-
 störung der Schichten 5 und 6. Dagegen fiel ihnen die körnchenfreie Schicht gegenüber
 den beiden erwähnten durch ihre Dicke auf. MEYER und JONES untersuchten im
 Zuge systematischer Forschung bei Schwachsinnigen 15 Gehirne Mongoloider, von
 denen nur 10 pathologische Veränderungen aufwiesen, während 5 Veränderungen
 irgendwelcher Art vermissen ließen. Die Befunde bei ersteren waren: Gliaproli-
 ferationen, die schwierig zu bewerten waren, besonders in der weißen Substanz des
 Groß- und Kleinhirns, in der Brücke und Medulla, und zwar frischere und ältere
 Proliferationen mit mehr minder deutlicher Wucherung der Astrocyten und häufiger
 mit deutlicher perivascularer Anordnung; subependymäre und andere Entmarkungs-
 herde, häufiges Vorkommen von Pseudokalkablagerungen im Globus pallidus (analog
 DAVIDOFF); bei einer 29 jähr. ♀ Entmarkungsherde ähnlich wie bei multipler Sklerose;
 bei einem 3½ jähr. Mädchen typische Sektorsklerose des Ammonshorns neben einer
 dichten und diffusen Gliose im Occipitalmark (ohne Epilepsie!).

Da diese Befunde bei einem Drittel der Fälle vermißt wurden, können
 sie nach Ansicht der Autoren selbst nicht als das obligate Substrat der
 mongoloïden Abartung angesprochen werden. *Demnach haben die zahl-
 reichen Untersuchungen auch des letzten Dezenniums kein konstantes, ge-
 schweige denn pathognostisches neurocerebrales anatomisches Merkmal für
 das M. ergeben.*

Ebensowenig ergab die Encephalographie gleichsinnige Ergebnisse.
 J. ILLING konnte bei 4 Fällen keine einheitliche Deutung erzielen: In einem
 Falle Erweiterung beider Seitenventrikel, im anderen Impressiones digitatae.

Geschlechtsverteilung. Aus vielen Erhebungen ergibt sich ein deutliches Über-
 wiegen der männlichen M. Es seien aus der großen Zahl der diesbezüglichen Ver-
 öffentlichungen folgende umfassendere angeführt: BLEYER (St. Louis) zählte an
 137 M. 83 (= 60,6%) ♂♂ und 54 (= 39,4%) ♀♀; HELLSTEN (Lund) an 81 M. 47
 (= 58%) ♂♂ und 34 (= 42%) ♀♀. ILLING an 222 M. 118 (= 53,1%) ♂♂ und 104
 (= 46,9%) ♀♀. V. D. STEINEN fand unter 80 M. die Hälfte männlichen, die andere
 weiblichen Geschlechts.

Leichtes Über-
 wiegen des
 männlichen
 Geschlechts.

Aus diesem Überwiegen der männlichen M. Rückschlüsse auf etwaige Erblichkeit
 und gar auf die Art des Erbgangs zu ziehen, geht wohl nicht an. Hier ist auf eine
 Feststellung v. PFAUNDLERS, die in anderem Zusammenhang getroffen wird, hinzu-
 weisen, nämlich, daß das Überwiegen des männlichen Geschlechts fast in der ganzen
 Pathologie des frühen Kindesalters angetroffen wird, ein Überwiegen, welches aller
 Wahrscheinlichkeit nach nicht auf Geschlechtsgebundenheit, sondern auf partieller
 Geschlechtsbegrenztheit von Anlagen beruht, die kein Argument etwa für reces-
 siven Erbgang darstellen.

Ätiologie. Über die Voraussetzungen, unter denen das M. entsteht,
 herrscht noch keineswegs Klarheit. Immerhin schränkt sich der Kreis
 der Möglichkeiten zufolge zahlreicher neuerer Forschungsergebnisse mehr
 und mehr ein. Einige dieser Möglichkeiten seien hier nur kurz gestreift,
 andere, die uns wichtiger scheinen, seien etwas eingehender behandelt.

Die „Ursache“
 des M. — immer
 noch das große
 Rätselraten!

Daß die mongoloïde Idiotie durch Mischung mongolischer Rassen mit
 anderen entstehe, scheint von vornherein ganz unwahrscheinlich, wenn
 man überlegt, daß im Grunde genommen von einer Rassenähnlichkeit
 nur bei oberflächlichster Betrachtung die Rede sein kann, daß sich lediglich
 in dem außerordentlich komplexen Bild der Abartungszeichen etwas
 schrägstehende Lidachsen (dazu noch durchaus nicht obligat) finden,
 während das Schwergewicht der Veränderungen auf ganz anderem Ge-
 biete liegt, wie vor allem dem Schwachsinn, dem seltsamen, keineswegs
 mongolischen Gebaren usw. Übrigens ist der M. einwandfrei auch bei

mongolischen Rassen beschrieben, so bei Japanern, Chinesen (SWEET); auch bei Negern (SCOTT zählt 36 Fälle und nimmt viel größere Häufigkeit an als vermutet wird).

Uni- oder pluriglanduläre Insuffizienz wird immer wieder diskutiert.

Die früher bereits geäußerte Hypothese, daß das M. ein fetaler Hyperthyreoidismus im Sinne der BASEDOWSchen Krankheit sei, die mit der Geburt sistiere, wird weiter von einzelnen Autoren vertreten (CLARK). Die bereits obengenannte Feststellung erhöhten Abbaues von Schilddrüse, Keimdrüse, Epiphyse usw., hat verschiedentlich auch wiederum Anhänger geschaffen für die Lehre einer pluriglandulären Erkrankung. Besonders die Hypophyse wird in manchen Ländern neuerdings in den Mittelpunkt des Bildes gerückt. Hierzu ist zu sagen, daß es sich wohl hier, ebenso wie früher bei Beschuldigung der Thyreoidea, um eine Verwechslung von Ursache und Wirkung handelt. Es ist nicht gut eine multiple Abartung denkbar, die nicht auch den inneren Drüsenapparat mitbetreffen würde. Man geht wohl kaum fehl in der Annahme, daß pluriglanduläre Schäden hierbei einem höheren Prinzip untergeordnet sind. Auch anatomisch wird versucht, die Theorie einer pluriglandulären Ursache zu belegen. ANGIONI stellte anatomische Befunde in den Nebenschilddrüsen, Nebennieren und Hypophyse fest, die für eine Hyperfunktion sprechen sollen. Andere widersprechen solchen Befunden. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß für primäre uni- oder pluriglanduläre Insuffizienz als Ursache des M. kein irgendwie gesicherter Anhaltspunkt gegeben ist.

Die bekannte geistreiche mechanische Theorie von VAN DER SCHEER (Amnionenge — Druck auf Schädel — Hemmung des Gehirns usw. in früher Embryonalperiode) findet kaum Anhänger. Sie läßt die Entstehung zu vieler Begleiterscheinungen des M., wie die vielen sekundären Mißbildungen und Abwegigkeiten, ungeklärt.

Antikonzeptionelle Mittel als Ursache höchst fraglich.

Auch die von manchen ausgesprochene Vermutung, daß antikonzeptionelle Mittel verantwortlich sein könnten, hat sich nicht ausreichend erweisen lassen. Keinesfalls kommt eine solche Genese für alle oder auch nur die Mehrzahl in Betracht zufolge verschiedener Erhebungen.

Immerhin gibt es sehr drastische Hinweise für die Möglichkeit toxischer Ursache in einzelnen Fällen. SCHACHTER berichtet über M. nach Anwendung stark toxischer Abortivmittel. Ein Fall ist uns bekannt, wo ein Gynäkologe nach Anwendung starker Antikonzipienta und wiederholt künstlich herbeigeführten Abortus nach mißlungenem Verhütungsversuch von einer mongoloiden Geburt seiner Frau überrascht wurde. Umgekehrt wurde in einem anderen Fall wegen fehlender Konzeptionsfähigkeit bei starker Konzeptionswilligkeit von gynäkologischer Seite Kunstkniffe angewandt zur Herbeiführung einer Konzeption; Ergebnis: mongoloides Kind.

Vielfache und gewichtige Umstände weisen darauf hin, daß die Richtung, aus der der Schaden kommt, die Mutter ist, daß in dieser irgendein defektbildender Faktor liegen muß. Hier sind zunächst einmal von Bedeutung die zahlreichen Untersuchungen, die sich mit dem Alter der M.-Mütter befassen. Jedem, der solche Mütter zu beraten hat, wird immer wieder auffallen, daß es zum großen Teil Mütter älterer Jahrgänge sind, die ihm ein mongoloides Kind vorstellen. So ist es nicht verwunderlich, daß auch die weit überwiegende Mehrzahl der Autoren zur gleichen Feststellung kommt, so von älteren schon SHUTTLEWORTH, von neueren fast alle, die sich mit der Frage befassen. Die Wichtigkeit des *mütterlichen Alters* bei Geburt des M. wird besonders scharf beleuchtet durch die Untersuchungen von BLEYER an amerikanischem Krankengut. Das Durchschnittsalter der Mütter mongoloider Schwachsinniger war an einer großen Probandenzahl

Einfluß des mütterlichen Konzeptionsalters!

41 Jahre, das Durchschnittsalter der Mütter normaler Vergleichsreihen 24 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit für Geburt eines mongoloiden Kindes nimmt in direktem Verhältnis zur Zahl der abgelaufenen Menstruationszyklen zu. MALAVASI fand an 100 klinisch beobachteten Fällen das Elternalter zwischen 40 und 45 Jahren; HELLSTEN, DOXIADES und PORTUS, VAN DER SCHEER u. v. a. weisen ebenso auf das nicht gesetzmäßige, aber häufig hohe Alter der Mütter hin. Besonders eindrucksvoll fiel eine Berechnung von TURPIN aus, der die Altersverhältnisse bei 104 M.-Müttern mit denen von 1100 anderen Müttern in Vergleich setzt: Je älter die Mutter, desto größer die Wahrscheinlichkeit einer mongoloiden Geburt. Dieser Autor geht so weit, die Behauptung aufzustellen, daß die Häufigkeit des M. sich um zwei Drittel reduzieren würde, wenn die Geburtstätigkeit der Frauen auf die Jahre 20—30 beschränkt würde (selbstverständlich eine utopische Forderung). Lediglich LAHDENSUU vertritt die gegensätzliche Meinung über die Altersbedeutung. Wie sich seine Angabe erklärt, daß an seinem großen finnländischen Material (250 mongoloide Kinder!) das Alter der Eltern keine Rolle spiele, ist unerfindlich. Unwiderleglich bewiesen aber ist der Faktor „mütterliches Alter“ durch die BENNHOLDT-THOMSENSCHEN Syntropieberechnungen nach PFAUNDLER, die wie bei kaum einer anderen Erkrankung in einem solchen Maße die Bedeutung der mütterlichen Alterskomponente (40 und mehr Jahre zur Zeit der Geburt) ergeben. Wichtig ist aber auch, daß mit dieser gleichen Methode umgekehrt die Einflußlosigkeit des väterlichen Alters (statistischer Nachweis von ROSANOFF und HANDY ergibt dasselbe Resultat, ebenso die Berechnungen von PENROSE, während andere, z. B. HELLSTEN, das Alter *beider* Eltern für maßgeblich halten), das Fehlen der Beziehungen des Altersunterschiedes der Eltern und des zu hohen Summenalters der Erzeuger zum M. dargetan wird. Alles Momente, denen da und dort Bedeutung zugesprochen wurde.

Eine weitere Frage, nämlich ob *lange Geburtspause* zu M. disponiert, wird von den einen bejaht (J. KELLER, JENKINS, VAN DER SCHEER), von anderen (z. B. BENNHOLDT-THOMSEN) — allerdings an Hand nicht sehr großen Materials — verneint. Ebenso ist noch der Einfluß hoher Geburtennummern und später Erstgeburt zu prüfen. Wiederum bejahen einige diese Faktoren als wirksam (z. B. neuerdings MALAVASI, der bei 100 Fällen in der Hälfte die Mutter zwischen 8. und 11. Schwangerschaft fand), während sie von anderen als unwahrscheinlich erklärt werden, so von BENNHOLDT-THOMSEN, J. KELLER u. a.; auch ROSANOFF und HANDY kommen zufolge ihrer statistischen Analysen zu dem Ergebnis, daß die da und dort sich ergebenden Beziehungen nur Scheinkorrelationen sind, *die aber in dem allein ausschlaggebenden Alter der Mutter beruhen.*

Mag nun auch der Einfluß des mütterlichen Alters feststehen, so ist damit noch nichts über die Ursache ausgesagt, es sind vielmehr auch die Umstände zu prüfen, die hohes Alter der Mutter zur Geburt eines mongoloiden Kindes prädestinieren. Welches sind die Einflüsse, die hier wirksam sind? Es müssen wohl Einflüsse und Umstände sein, die, wenn auch weniger gesetzmäßig, in jüngerem mütterlichen Alter wirksam sein *können*, denn in dieser Altersfrage handelt es sich nur um eine gewisse Regel, nicht etwa um ein Gesetz. Man hat die gynäkologischen Störungen geringerer oder größerer Art, die mitspielen können, sorgfältigst studiert. Da man solche bei älteren Frauen begreiflicherweise häufiger antrifft, ist man zur Annahme gekommen, daß die *Einnistung* des Eies in der Uterusschleimhaut

Wie wirkt sich das höhere mütterliche Alter aus?

Als Nidations-
schaden?

der Ort und Zeitpunkt der Schädigung sein könnte. Diese „Nidationstheorie“, die viel Bestechendes hat, wird hauptsächlich von VAN DER SCHEER und BENNHOLDT-THOMSEN vertreten; jüngst erst wieder auch von H. SCHRÖDER; die Bewegung des Eies zur geeigneten Implantationsstelle, die Wandstelle der Einnistung oder der physiologische Prozeß der Einschmelzung selbst könnten in pathologisch veränderter Weise ablaufen und so zur Abartung des Keimes führen. Ein Beweis für diese Annahme ist bis jetzt nicht zu erbringen gewesen, ja, allerjüngst hat diese Theorie eine entscheidende Ablehnung erfahren durch H. GEYER. Dieser weist auf die über 200 im Schrifttum bekanntgewordenen Fälle von Extrauterinkindern hin, die, zum Teil gesund, zum Teil mit einfachen Anomalien behaftet waren, kein einziges Mal aber mongoloid befunden werden konnten. Es ist schwierig, sich diesem Argument zu entziehen. Wie kompliziert allerdings diese Probleme nun liegen, geht schon daraus hervor, daß selbst über eine gewisse Prämisse zu vorstehender Streitfrage, nämlich wie es mit den gynäkologischen Komplikationen bei M.-Müttern steht, keine Einigkeit der Auffassung besteht. Bei dieser Sachlage hat sich das Schwergewicht der Forschung von dem Begriff der Nidation

Als ovarielle
Insuffizienz?

weiter rückwärts verlegt zu dem der „ovariellen Insuffizienz“, der Insuffizienz der Eizellen selbst. Die amerikanischen Autoren JENKINS (1933) und ROSANOFF und HANDY (1934) haben hierzu den Auftakt gegeben, HORST GEYER hat in eingehender und alle Umstände berücksichtigender Studie an einer größeren Reihe von M.-Müttern solche ovariellen Unzulänglichkeiten dargetan, wie verzögert einsetzende und spärliche Menarche, fortdauernde Regelblutungen während der Schwangerschaft, grobe Zyklusstörungen von amenorrhöischem Gepräge, cystische Erkrankung eines Eierstockes, Klimakterium u. a. Diese Befunde lassen GEYER wahrscheinlich erscheinen, „daß die Schädigung, die zur mongoloiden Mißbildung führt, weder in der Erbmasse selbst noch in einer Anomalie der Uteruschleimhaut, sondern *im Plasma des heranreifenden Eies gesucht werden muß*“. An Plasmadefekt der mütterlichen Eizelle oder Defekt des väterlichen Keims denkt auch CATALANO (1936) und nimmt an, daß noch verschiedene äußere Schädigungen als Ursache dazutreten. Solche unreifen oder überalterten oder im Plasma fehlentwickelten Keimzellen bezeichnet

GEYERS Begriff
der „dysplas-
matischen Ei-
zelle“.

GEYER als dysplasmatische Eizellen, die Frucht dieser Eizellen als dysplasmatische Idiotien. Nachprüfungen dieser Hypothese durch H. SCHRÖDER freilich hat den Bestand ovarieller Insuffizienzen bei M.-Müttern nicht ergeben, vor allem nicht gegenüber einer Vergleichsserie von Müttern gesunder Kinder.

Sippenbefunde. Zunächst die Frage des sog. „familiären Mongoloids“. Bekanntlich ist das Vorkommen von mehrfachen Erkrankungen im engeren Familienkreise eine Seltenheit. Daran ändern einzelne da und dort bekanntgegebene, besonders eindrucksvolle Beobachtungen grundsätzlich nichts, so z. B. unter anderem der Bericht von PÉHU und GATÉ über 4 mongoloide Kinder einer Mutter in einer absonderlich entarteten Familie mit schweren degenerativen, besonders neuropsychischen Defekten, auch in den Seitenlinien, oder die Mitteilung von LAHDENSUU über 3 Familien, in denen ein M. auch einen mongoloiden Vater hatte. Ähnlich berichtet TOBLER: Konkordantmongoloide EZ hatten in der Sippe Mitglieder mit Taubheit, Schrägstellung der Lidachsen, körperlichen und geistigen Minderwertigkeiten. Das M. ist vielmehr sehr regelmäßig ein „isoliertes Ereignis“,

mehrfaches Auftreten bleibt immer ein Sonderfall. Etwas häufiger scheint M. in den Seitenlinien zu sein: TURPIN sah z. B. 3 M. in den Seitenlinien eines M.-Vaters, im übrigen jedoch nur 3mal unter 104 Fällen von M. einen weiteren in den Seitenlinien, DOXIADES und PORTIUS in 61 Sippen 5mal wiederholtes Auftreten unter 1682 Angehörigen Mongoloider (nach ihrer Berechnung also 20mal häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung); nach KELLER ist das gehäufte Auftreten in der weiteren Sippschaft häufiger als allgemein angenommen wird. Wir dürfen nun unseres Erachtens nicht übersehen, daß bei allen diesen Ermittlungen über „familiäres Vorkommen“ ein wesentlicher Punkt außer acht gelassen wird, nämlich, daß die M. sehr häufig frühgeboren sind (nach DOLLINGER zu 57,1 %, nach DOXIADES und PORTIUS zu 18,5 %, nach H. SCHRÖDER zu 29,9 %), und daß ein erheblicher Teil von solchen Frühgeborenen rasch abstirbt und wahrscheinlich überhaupt nicht zur Diagnose kommt und ferner, daß man vielleicht eine noch höhere Ziffer von gar nicht lebensfähigen abortierten M. annehmen kann, die so früh ausgemerzt werden, daß an das Bestehen eines M. gar nicht gedacht werden kann. Jedenfalls sind Berichte über besonders zahlreiche Abortus und Fehlgeburten bei den M.-Müttern wiederholt gegeben worden (z. B. BENNHOLDT-THOMSEN, VAN DER SCHEER u. a.).

Angesichts der bekannten Widerstandslosigkeit des M. wird man vielleicht sogar mit einer so hohen Letalität rechnen dürfen, daß möglicherweise überhaupt *der größere Teil* dieser entarteten Früchte vorzeitig ausgestoßen wird und die Überlebenden nur einen kleinen Teil der Betroffenen darstellen.

An großem Krankengut (222 Beobachtungen) studierte ILLING die „Mehrbelastung“ der Sippen Mongoloider. Es ergab sich eine erstaunliche Fülle von Defektbildungen und -zuständen in jenen: Trunksucht in 30 von 142 Familien; mehrfache Angabe der Zeugung im Rausch; Suicide; Idioten und intellektuelle Minderbegabung; Epilepsie; Geisteskrankheit in 12 Familien, außerdem in weiteren 5 Indikation zur Heilanstalt; Konsanguinität in 3 Fällen; mongoloide Idiotie in 3 sicheren und 1 wahrscheinlichen Fall bei Geschwistern; schwere charakterliche Abartungen; Kriminalität usw., gewiß ein schwerbelastendes Konto, wenn auch nicht ein einheitliches und obligates. Es ließe sich nach den ebenfalls reichen Unterlagen von DOXIADES und PORTIUS weiter vermehren. B. SCHULZ fand in sehr eingehenden Untersuchungen in der Verwandtschaft M. etwas mehr Schwachsinnige als in einer Durchschnittsbevölkerung und unter Berücksichtigung auch entfernterer Verwandtschaft auch mehr M. als durchschnittlich unter Schwachsinnigen erwartet werden müßte. Gewisse Mißbildungen fanden sich höchstens um ein geringes häufiger als in einer Durchschnittsbevölkerung, und zwar gleich häufig auf Vater- wie Mutterseite (was gegen eine erbliche Schleimhautanomalie des mütterlichen Uterus spricht). H. SCHRÖDER kommt zu ähnlichem Ergebnis auf Grund sehr genauer Erhebungen an Sippen von 50 mongoloiden Probanden (1937). In einer 2. Untersuchungsreihe (1939) ergab sich für die Probandengeschwister weiterer 49 Sippschaften von M. eine wesentlich erhöhte Schwachsinnbelastung, nämlich ein Viertel aller Probandengeschwister zeigten Intelligenzstörungen, während die weitere Verwandtschaft ebenso wie die Eltern selbst keine wesentliche Schwachsinnbelastung aufwiesen; weiterhin waren die Belastungsziffern für gewisse Stigmen bei allen Blutsverwandten erhöht. H. GEYER widmete bei Sippenuntersuchungen M.

Die Belastung
der M.-Familien.

dem Vorhandensein etwaiger positiver hochwertiger Erbanlagen Aufmerksamkeit und findet, daß durch das Vorhandensein von solchen „der Mongolismus sich im Gegensatz zu allen anderen erblichen Schwachsinnformen *nicht* in einem auch sonst erwerbsmäßig unterdurchschnittlichen Sippenkreis findet.“

Ist das M.
erblich?

Die Auswertung vorgenannter Ergebnisse zusammen mit denen der Zwillingsforschung, ergibt für die Frage der Erbllichkeit des M. verschiedene Resultate. Während nach der Meinung von SCHULZ nichts dafür spricht, daß der M. unmittelbar erblich ist, also etwa von einer erblichen Schleimhautanomalie des mütterlichen Uterus oder einem anderen mütterlichen Erbleiden abhängig ist, deuten DOXIADIS und PORTIUS ihre Sippenbefunde so, daß eine krankhafte Erbveranlagung im Sinne einer neuro-psychasthenischen Konstitution der Sippen (im Sinne von SHUTTLEWORTH) vorliegt: „Demnach kann nicht mehr bestritten werden, daß Erbfaktoren bei der Entstehung des M. maßgebend mit wirksam sind.“ H. SCHRÖDER erörtert mit Vorbehalten und auf Grund des familiären Vorkommens die Ergebnisse der Zwillingsforschung und der genealogischen Befunde eine polymere Rezessivität der Erbanlagen (ebenso TOBLER). Nach H. GEYER fehlen sowohl in seinen eigenen wie in den Untersuchungen anderer, auch der genannten Autoren, jegliche Beweise für eine Erbbedingtheit im engeren Sinne, insbesondere deutet er die Befunde von DOXIADIS und PORTIUS, entgegen diesen, ganz gegensätzlich, nämlich im ablehnenden Sinne! TURPIN spricht sich für die Wirksamkeit von Erb- und Umwelteinflüssen aus, ähnlich TOBLER.

Ausreichende
Beweise zur
Erbllichkeit
fehlen.

Bei diesen Widersprüchen dürfte es für praktische Zwecke geboten sein, etwa den *vorläufigen* Standpunkt einzunehmen, wie ihn H. GEYER als Vertreter eines maßgebenden rassenhygienischen Institutes (LENZ) formuliert: „Eine Sippe, in der isoliert ein mongoloider Idiot aufgetreten ist, kann nicht als erblich belastet gewertet werden. Auch die Geschwister und Eltern eines Mongoloiden sind nicht als Träger von Erbanlagen für Mongolismus anzusehen.“

Monozygotische
Zwillinge beide
mongoloid.
Dizygotische:
nur ein Partner
mongoloid.

Sehr eingehende Untersuchungen fand der M. bei Zwillingspaaren. Fast übereinstimmend wird die ORELSche Feststellung bestätigt, die dahin lautet, daß bei monozygotischen Zwillingen beide Kinder mongoloid sind, daß bei Zwillingen von verschiedenem Geschlecht immer nur einer, bei Zwillingen von gleichem Geschlecht, die anscheinend dizygotisch sind, ebenfalls immer nur ein Zwilling mongoloid ist (JENKINS, MOURIQUAND und SCHOEN, LUND, TOBLER, HELLSTEN). Letzterer stellte seit OREL (1931) 9 Zwillingsfälle zusammen: Ein eineiiges Paar — beide mongoloid, bei 8 zweieiigen immer nur ein Partner. LAHDENSU stellte (1938) 74 Zwillingspaare fest; hiervon waren 61 ZZ, von denen stets nur ein Kind mongoloid, während bei 12 EZ beide mongoloid waren, ein Fall unklar. Die amerikanischen Autoren ROSANOFF und HANDY fanden unter 1014 Zwillingspaaren mit geistigen Störungen 5mal mongoloide Paare, und zwar: 1mal EZ konkordant, 1mal ZZ und 3mal PZ diskordant (1935). Diese Zusammenstellung ergibt mit den weiteren 59 bis dorthin veröffentlichten Zwillingsbeobachtungen von M.: 8 sichergestellte EZ konkordant, 13 ZZ und 23 PZ diskordant; unter 15 gleichgeschlechtlichen Zwillingen ohne Eiigkeitsdiagnose fanden sich noch 4 konkordante, während 5 ohne Angabe des Geschlechts und der Eiigkeit diskordant sind. Trotz dieser Konstanz und Gesetzmäßigkeit sind in neuerer Zeit doch erbungleiche Zwillinge

mit konkordantem M. beschrieben, nämlich von MACKAYE und ebenso von RUSSELL. Nach GEYER würde die Gesetzmäßigkeit der Konkordanz bei Erbgleichheit und der meistens vorhandenen Diskordanz bei Erbungleichheit der Zwillingspaare dafür sprechen, daß der Zeitpunkt der Schädigung vor der Befruchtung des Keimes liegt.

Prognose. Über die Prognose des M. orientiert am besten eine Untersuchung von v. D. STEINEN aus der Heidelberger Klinik über das Schicksal der dort beobachteten M.: Von 73 starben 40 im 1.—6. Lebensjahr, 6 im 7.—20. Lebensjahr (häufigste Todesursache Pneumonie). Kein in das spätere Leben eintretender M. war berufsfähig. Daß mit dem Ablauf der Pubertät, also Ende des 2. Dezenniums, manche mongoloide Züge sich verlieren, berichten übereinstimmend mit v. D. STEINEN zahlreiche Autoren.

Therapie. Die durch v. WIESER eingeführte Röntgenbestrahlung des Gehirns bzw. der Hirnanhangsdrüsen bei M. fand zahlreiche Nachprüfungen, nachdem bereits BIRK entschiedene Ablehnung ausgesprochen hatte. MADER und BINGENHEIMER konnten eine nennenswerte Einwirkung auf die seelische und körperliche Verfassung auch bei jahrelang durchgeführten Bestrahlungen nicht feststellen. Dies war auch dann nicht der Fall, wenn durch diese Bestrahlungen eine Hebung des Cholesterinspiegels im Blut erreicht wurde. Ein besonders sorgfältiges Studium widmete dieser Frage HOFMANN-LYDTIN. Auch sie konnte an 19 Patienten, auch bei lang durchgeführten Bestrahlungen, nicht die geringste Besserung feststellen. LANGE und LIPPE glauben bei 7 Kindern durch Bestrahlung ganz geringe Erfolge erzielt zu haben, wollen jedoch diesen Erfolgen keine Bedeutung beimessen; die mongoloiden Stigmen wurden in keinem Falle beeinflußt, die Intelligenz soll nur in einem Falle erwähnenswert gestiegen sein. Vor allem aber wurde kein Kind so gefördert, daß spätere Erwerbsfähigkeit erwartet werden konnte.

Versagen der
„Röntgen-
bestrahlungen“.

Andere therapeutische Vorschläge richten sich in der Hauptsache auf die Verabreichung von endokrinen Präparaten. MIRAGLIA glaubte psychische und physische Besserung durch große Dosen von polyglandulären Präparaten und Vitaminen zu erzielen. Andere wiederum sahen keinen Erfolg. Folgende therapeutische Vorschläge machte LEREBoullet: Regelmäßige und abwechselnde Gaben von Phosphor, Kalk, Eisen und Vitaminen, daneben Schilddrüsen-, Thymus-, Hypophysen- und Adrenalinpräparate, ferner tägliche Dosen von Beruhigungsmitteln, z. B. Luminal. LEREBoullet rät ab von Heimunterbringung der M., da der Nachahmungstrieb dieser Kinder eine Kontraindikation darstelle. Verlangt wird vor allem individuelle Behandlung der Kinder. WERNER prüfte im Alternativverfahren die Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons: 8 M., 4 Jahre behandelt, zeigten dieselben Längen- und Gewichtszunahmen wie 5 unbehandelte; das Versuchsergebnis weist auf genügende Vorderlappenhormonbildung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in therapeutischer Hinsicht die letzten 10 Jahre wohl manche Vorschläge und Versuche, doch *keinen wesentlichen Fortschritt gebracht haben.*

In der Therapie
noch kein
Fortschritt.

Rassenhygienische Forderungen. Wenn auch das Mongoloid vorläufig nicht als erbbedingt anzusehen ist — insofern zum mindesten noch kein Beweis für eine Erblichkeit erbracht ist — sind doch gewisse Forderungen

in rassenhygienischer Hinsicht zu stellen. Die Fortpflanzung bei Frauen im reichlich fortgeschrittenen Zeugungsalter, besonders aber im Klimakterium, ist nicht zu empfehlen, vor allem aber nicht, wenn bereits ein mongoloides Kind geboren wurde; die von manchen aufgestellte Forderung oder Mahnung (TURPIN, SCHULZ), die obere Begrenzung des Zeugungsalters der Frau mit 35 Jahren anzusetzen, scheint uns zu weit gegangen. Es ist dagegen mit Recht gefordert worden, daß nur Frauen in voller Gesundheit der Zeugungsorgane zur Mutterschaft kommen sollen. Verwandtenehen sind bei M. in der Sippe zu widerraten. Der Rat, sexuellen Infantilismus durch Herbeiführung von Schwangerschaft zu „bessern“, wird als verfehlt bezeichnet. Nach Geburt eines M. soll nach ovarieller Insuffizienz der Mutter gesucht und eine solche tunlichst beseitigt werden. Stammt ein mongoloides Kind aus der Zeit verzögerter Menarche, so ist gegen weitere Kindererzeugung nichts einzuwenden, wenn weiterhin die Geschlechtsfunktionen normal geworden sind (H. GEYER, rassenhygienisches Institut LENZ). In der Eheberatung soll die Sippe eines M. nicht ohne weiteres als erbuntüchtig angesprochen werden. Indes wird wohl starke Belastung mit M. *und* anderen Abartungen (s. oben, z. B. Fall PÉHU) zur Ablehnung der Ehe Anlaß geben müssen.

Erbgesundheitsverfahren. Da es sich beim Mongoloid um eine sicher angeborne Form des Schwachsinn handelt, besteht heute im deutschen Reich zweifellos Meldepflicht. Da der M. aber nicht als erbliche Form des Schwachsinn, auch nicht als schwere *erbliche* Mißbildung, sondern als exogenen Ursprungs angesehen wird, wird wohl im allgemeinen von einer Unfruchtbarmachung abgesehen werden.

Neuere Literatur.

- BAUER-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre, 5. Aufl., Bd. 1, 1940 (v. VER-SCHUER). — BENNHOLDT-THOMSEN: Z. Kinderheilk. **53**, 427 (1932).
 DOXIADES u. PORTIUS: Z. Vererbgslehre **21**, 384 (1938).
 GEYER, H.: (a) Zur Ätiologie des Mongoloidismus. Leipzig: Georg Thieme 1939, daselbst reichliche weitere Literaturangabe. (b) Erbarzt **1937**.
 HELLSTEN: Mschr. Kinderheilk. **66**, 400 (1936). — HOFMANN-LYDTIN: Z. Kinderheilk. **58**, 155 (1937).
 ILLING: Mschr. Kinderheilk. **78**, 353 (1939).
 LAHDENSUU: Mschr. Kinderheilk. **71**, 14 (1937). — LEREBOLLETT: Nourrisson **26**, 133 (1938).
 MALZ, W.: Mschr. Kinderheilk. **70**, 376ff. (1937). — MEYER u. JONES: Histologische Hirnveränderungen bei mongoloider Idiotie. J. ment. Sci. **85**, 206 (1939).
 PORTIUS: (a) Z. Morph. u. Anthropol. **1937**. (b) Erbarzt **1937**, Nr. 6.
 ROSANOFF and HANDY: Amer. J. Dis. Childr. **48**, 764ff. (1934).
 SCHRÖDER, H.: (a) Diss. Jena 1937. (b) Z. Neur. **163**, 390 (1938). (c) Z. Neur. **164**, 286 (1939). (d) Z. Neur. **170**, 148 (1940). — SCHULZ, B.: Zur Genealogie des M. Z. Neur. **134**, 268 (1931).
 TOBLER: Mschr. Kinderheilk. **76**, 62 (1938).

Chondrodystrophie.

Neuerdings be-
tonte „Spät-
formen“.

In der 4. Aufl. wurde der Beginn der Chondrodystrophie ausnahmslos im Fetalleben angenommen. Dies mag nach wie vor für die *typische* Form der Erkrankung als richtig angenommen werden, das neuere Schrifttum bringt nun aber bemerkenswerte und gehäufte Mitteilungen über sog. „Spätformen“, die darum einer gesonderten Besprechung bedürfen (s. S. 136).

Noch nicht ermittelt war bisher der Zeitpunkt, zu welchem die Störung intrauterin einsetzt. Inzwischen ist nun von v. MEYENBURG an einem Fetus von 10,5 cm Länge, aus dem 3.—4. fetalen Monat, abstammend von einem chondrodystrophischen Elternpaar, bereits makroskopisch der chondrodystrophische Mißwuchs festgestellt. Dieser Zeitpunkt liegt so früh, daß sich damit die noch vielfach in Anspruch genommene Ursache in Gestalt irgendeines Vitaminmangels einigermaßen erledigt. Dies ist wiederum insofern von Interesse, als mehrfach bei Tierspezies, z. B. beim Huhn, chondrodystrophische Störungen unter dem Einfluß gewissen Vitaminmangels entstehen können (P. HERTWIG). Überdies wurden mehrfach Parallelen zu tierischen Fehlbildungen aufgestellt, über deren Berechtigung wir uns kein Urteil erlauben können. Verschiedene Autoren halten solche Beziehungen für ganz unwahrscheinlich (z. B. ZUMPE).

Chondrodystrophie beim Tier.

Das klinische Bild der Chondrodystrophie hat eine gewisse Abrundung erfahren durch Studien von GRUBER und v. OEYNHAUSEN, die sich hauptsächlich das Becken zum Ziel nehmen. Es werden sehr eingehende Deformierungen der einzelnen Beckenabschnitte teils mit Verengung des kleinen Beckens, teils mit Verengung des Sacralkanals, Abplattungen usw., beschrieben. Das klinische Bild der Chondrodystrophie kann bekanntlich außerordentlich variabel sein. Es wurden die drei von KAUFMANN aufgestellten Typen bei ein und demselben Individuum beobachtet (SNOKE, BURKHARDT).

Vorherrschen des einen oder anderen Bildes erklärt die große Mannigfaltigkeit der Typen. Auch können die Skeletabschnitte bei ein und demselben Individuum in verschieden starkem Maße betroffen sein. Besonders zahlreich sind die mit der Chondrodystrophie sich verbindenden Entwicklungsfehler. Es seien einige besonders markante hier genannt: Vorkommen von Chondrodystrophie gemeinsam mit Osteogenesis imperfecta an ein und demselben Individuum (G. B. GRUBER); Chondrodystrophie und Acanthosis nigricans in gemeinsamem Familienauftreten (LANGE-COSACK), wobei die chondrodystrophischen Merkmale von einer zur anderen Generation stärker werden; diffus über das Skelet zerstreute Kalkschatten zufolge merkwürdiger Kalkeinschlüsse (BURKHARDT). Länger bekannt und neuerdings wieder betont ist die Verbindung mit Rachitis. Schwerer wiegt eine solche mit Hypo- oder Hyperthyreose, ferner die Verknüpfung mit zahlreichen anderen Mißbildungen einzelner Organe, mitunter auch Schwachsinn (keinesfalls die Regel!). Solche Beobachtungen sind deswegen von Bedeutung, weil sie, wie uns scheint, darauf hinweisen, daß es sich bei der Chondrodystrophie nicht um eine einfache Systemerkrankung handeln könnte, sondern daß sie einigermaßen in die Richtung multipler Abartung weist.

Koppelungen der Ch. mit anderen Entwicklungsfehlern.

Ätiologie. Zahllose Theorien sind aufgestellt worden über die Genese der Chondrodystrophie, die zu erörtern hier nicht Platz ist. Von Wichtigkeit wäre die Frage, ob überhaupt nur mit einer einheitlichen Ursache gerechnet werden muß, oder ob neben einer Erbbedingtheit auch eine paratypische Entstehungsweise möglich ist. Tierversuchen entsprechend könnte eine solche in Betracht kommen. Wie schon oben gesagt, konnte P. HERTWIG durch vitaminarme Ernährung beim Huhn eine chondrodystrophische Abartung bei Kücken erzeugen, es gibt aber beim Huhn auch eine erbliche Form (LANDAUER). Ohne weiteres eine Parallele zum Menschen zu ziehen ist natürlich nicht möglich. Immerhin findet sich da und dort, und zwar gerade bei sog. „isolierter“ echter Chondrodystrophie

Ursache der Ch. völlig im Dunkeln.

als Ursache Intoxikation der Mutter angegeben. So wurde von SZENDI echte fetale Chondrodystrophie bei einer Tabakarbeiterin festgestellt, die an chronischer Tabakvergiftung litt. Neuerdings werden auch wieder innersekretorische Einflüsse ursächlich geltend gemacht. So schließt BRACHER auf solche aus den Ergebnissen interferometrischer Untersuchung auf Abbauprodukte. ÅKE WILTON bringt für die fetale Chondrodystrophie Gründe für intrauterine Rachitis als Ursache bei.

Echte „Erbfälle“.

Erbgang. *Familiäres* Vorkommen ist in vielen Fällen beobachtet worden. Dagegen wird Konsanguinität nicht häufiger als im Durchschnitt der Bevölkerung angegeben. Seit RISCHBIETH und BARRINGTON, die 1912 bereits 75 Sippen mit Chondrodystrophie zusammenstellten, in denen 16 Familien direkte Übertragung bis durch drei Generationen aufwiesen (zit. nach v. VERSCHUER), sind weitere wichtige Beiträge erfolgt. So sammelte PAROLI (Italien) über 14 Stammbäume, in denen Chondrodystrophie in 2 Generationen auftrat, und 15 Erbtafeln mit 3maligem Vorkommen; außerdem berichtet er einen eigenen Fall, wo Großmutter, Mutter und Kind befallen waren. Er stellte 7 Zwillingsfälle zusammen, bei denen 2mal beide Partner chondrodystrophisch waren; v. VERSCHUER spricht von Zwillingspaaren mit Konkordanz, bei denen er Eineiigkeit aus den Bildern schließt. Dieser letztere Autor leitet aus seinen Beobachtungen einen einfach-dominanten Erbgang ab. Dies kann jedoch nur für einen kleinen Teil der Beobachtungen gelten. In einem viel höheren Anteil der Fälle handelt es sich um „isolierte“ Erscheinungen, bei denen vielleicht exogene Entstehung oder ein schwer zu durchblickender Erbgang angenommen werden muß, Fälle, die auch dem Kliniker viel geläufiger sind. Endlich sind Familienbeobachtungen bekanntgeworden, die geradezu einen recessiven Erbgang nahelegen (BONNEVIE).

„Isolierte Fälle“.

Chondrodystrophia adolescentium sive tarda nach SCHORR = Dysostosis enchondralis nach MURK-JANSEN.

Mehrfach wurde der Versuch unternommen, verschiedenartige Störungen post-fetalen Entstehungstermins, darunter ganz umschriebene lokale Fehlbildungen, sofern sich diese Störungen nur am Knorpel abspielen, der Chondrodystrophie zuzurechnen. Wie uns scheinen will, ist damit nichts gewonnen, vielmehr das klassische, einheitliche und prägnante Syndrom der Chondrodystrophie einer Verwässerung unterworfen, die in ihren praktischen Auswirkungen unerträglich würde. Überdies sind zahlreiche dieser sog. „partiellen“ oder auch sog. „abortiven“ oder atypischen Formen unter sich außerordentlich different und gänzlich verschiedenartig, sie müssen wohl auch genetisch verschiedene Ursache haben, wenngleich sie ihre gemeinsame Lokalisation im Knorpel haben. Bildungen mit gänzlich verschiedenen genetischen Wurzeln dürfen unseres Erachtens nicht einfach nur deswegen, weil der Knorpel betroffen ist, mit der Chondrodystrophie zusammengeworfen werden. So wird man ohne weiteres eine Einbeziehung etwa der angeborenen Coxa vara, der lokalen Malacien u. ä. ablehnen müssen, zum mindesten solange nicht ganz stringente Beweise für die Zugehörigkeit gefunden werden sollten; so ist auch die Ausschaltung der sog. KASCHIN-BECKSchen Krankheit, einer endemischen Osteoarthritis, aus dem Rahmen der Chondrodystrophie durch GRAZIANSKY auf Grund ihrer Genese erfolgt (epiphysäre und Gelenkknorpelerkrankung infolge Intoxikation mit Fäulnisstoffen, endemisch gebunden, auf Ortswechsel reagierend).

Es bleibt eine Gruppe extrauterin beginnender Störungen epiphysärer und metaphysärer Lokalisation, die nach SCHORR als *Chondrodystrophia adolecentium sive tarda* histologisch erstmalig abgegrenzt wurde und die M. JANSEN unter dem Begriff: „*Dysostosis enchondralis*“ zusammenfaßte, um sie von der klassischen Chondrodystrophie deutlich abzusetzen, von

der sie wesentliche Verschiedenheiten trennen. Es sind dies die sog. „formes frustes“ der Chondrodystrophie von SILFERSKIÖLD (auch SILFERSKIÖLDSche Krankheit genannt), die „atypische“ Chondrodystrophie (WAHREN) und noch eine Reihe einschlägiger Beobachtungen, die im Schrifttum niedergelegt sind. Hierzu gehören dann auch die Fälle von E. HÄSSLER, der sich ebenfalls für eine scharfe Trennung von der klassischen Form der Chondrodystrophie einsetzt: Es sind dies multiple Epiphysenstörungen, teilweise schwersten Grades, in der Infantia einsetzend, zum Teil mit anderen weiteren Mißbildungen verbunden, mit Befunden an den langen Röhrenknochen, die den chondrodystrophischen ähneln, bei Fehlen der angeborenen Mikromelie, der Dreizackhand usw. Nach Ansicht des Autors selbst sind die Unterschiede gegenüber der echten Chondrodystrophie erheblich. M. B. SCHMIDT spricht als Funktionsursache der Störung mangelhafte Resorption des Knorpels durch das junge Markgewebe an, hält die Störung also für endostalen Ursprungs. Dann die Beobachtung von MEISGEIER: Mißverhältnis von Rumpf- und Extremitätenlänge, chondrodystrophieähnliche Veränderungen einzelner Röhrenknochen, Kombination mit mehrfachen Mißbildungen, wie Klumpfuß, angeborenen Kontrakturen, Minderwuchs usw. Auch hier werden die Kardinalsymptome echter Chondrodystrophie vermißt, so der Zwergwuchs, die Konnatalität usw.

Man kann sich beim Studium der einschlägigen Publikationen solcher atypischen Formen des Eindrucks nicht erwehren, daß es sich hier doch um ganz verschiedenartige Prozesse handelt. Von einem bestimmten, konstanten klinischen Typus dieser Dysostosis enchondralis kann man kaum sprechen, sondern lediglich von uneinheitlichen, bunten, enchondralen Schäden. Immerhin besteht die Möglichkeit, daß bei Bekanntwerden weiterer Beobachtungen sich gewisse Untertypen zusammenordnen lassen. Über eine Gemeinsamkeit ihrer genetischen Wurzeln ist überhaupt nichts bekannt. Um zu einer Klärung der Frage der „formes frustes“ zu kommen, müßten in jedem Falle systematische radiographische Untersuchungen der Knochenapparate vorgenommen werden. Hier wären vielleicht Überraschungen zu erleben in dem Sinne, daß einzelne Stigmen an einem oder dem anderen Mitglied der Familie oder Sippe gefunden würden, Untersuchungen, wie sie SEIFFERT angebahnt hat, insofern er beispielsweise bei einem Mitglied einer Sippe voll ausgebildete Chondrodystrophie, bei anderen Teilsymptome bzw. osteochondrale Störungen fand. Daß solche auch erblich sein können, zeigt eine Beobachtung von HÖRA aus dem Münchener pathologischen Institut.

Neuere Literatur.

- BRACHER, M.: Z. orthop. Chir. **58**, 503 (1933).
 ECKHARDT, H.: Handbuch der Erbkrankheiten (GÜTT), Bd. 6. 1940; dortselbst weitere Literaturangaben.
 GRUBER, G. B.: In SCHWALBE-GRUBER: Handbuch der Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Teil 2. Jena: Gustav Fischer 1937.
 HÄSSLER: Mschr. Kinderheilk. **67**, 379 (1936).
 KAMPF, E.: Chondrodyst. calcificans cong. Z. Kinderheilk. **61**, 124 (1939).
 MEISGEIER: Mschr. Kinderheilk. **74**, 110 (1938). — MEYENBURG, H. v.: Schweiz. med. Wschr. **1938 I**, 57.
 OEYNHAUSEN, R. v.: Virchows Arch. **301**, 386 (1938).
 PAROLI, G.: Riv. ital. Ginec. **1933**, 101.

Abortive Sonderform der Chondrodystrophie = Chondrodystrophia calcificans congenita (CONRADI-HÜNERMANN).

Eine der klassischen Chondrodystrophie verwandte oder möglicherweise als abortive Form anzusprechende Wachstumsstörung beim Säugling, findet sich — dargestellt mit schönen Radiogrammen und zum Teil auch mit histologischen Befunden (DIETRICH) — mehrfach im Schrifttum niedergelegt. Das Charakteristische ist: Eigenartige *Verkalkungen* an den Stellen der präformierten Knochen und Epiphysen, verbunden mit einseitiger Extremitätenverkürzung (besonders Oberschenkel).

In einem obduzierten Fall (CONRADI) wurde eine hypoplastische Form der Chondrodystrophia fetalis histologisch eruiert, und zwar einmal auf Grund einer Störung der enchondralen bei ungestörter periostaler Ossifikation und zweitens eines Bestehens eines typischen Perioststreifens an mehreren Epiphysen. Die eigentümlichen, ungewöhnlichen Kalkspritzereinlagerungen, die bei den Überlebenden offenbar sich langsam zurückbilden, haben der Erkrankung nach dem Vorschlag von HÜNERMANN die Charakterisierung „Calcificans“ eingetragen. Sie sind so seltsam, daß WISKOTT in einem Fall sie für Ausdruck einer D-Hypervitaminisierung hielt. Zuletzt beschrieb KAMPF aus der Düsseldorfer Kinderklinik ganz Einschlägiges seltsamerweise wieder *mit einseitiger Extremitätenverkürzung*, dieses Mal des linken Oberschenkels und linken Oberarmes! Habitus: Disprop. Zwergwuchs, kurzer Hals, Linksabflachung von Schädel und Gesicht durch frühzeitige Tribasilar-synostose, Sattelnase. Röntgenbilder wiederum ganz typisch und intra vitam der charakteristische Faktor (s. auch oben die BURKHARDT'schen Kalkeinschlüsse).

Beim Studium der bisherigen Publikationen gewinnt man die Überzeugung, daß es sich hier um ein ganz merkwürdiges und scharf umschriebenes Syndrom handelt, das genau im Auge behalten zu werden verdient. Überdies scheint die Prognose hinsichtlich der Rückbildung von Habitus und Calcifikationen einigermaßen günstig zu sein, ein bemerkenswerter Unterschied gegenüber der klassischen Chondrodystrophie (einschlägige Fälle auch in chirurgischer und radiographischer Literatur, s. im Verzeichnis bei HÜNERMANN).

Literatur.

- CONRADI: Jb. Kinderheilk. 80, H. 1 (1914).
 DIETRICH: (a) Festschr. Akad. f. pr. Med. Köln 1915. (b) Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von LUBARSCH-HENKE, Bd. 9, Teil 1. 1929.
 HÜNERMANN, C.: Z. Kinderheilk. 51, 1—19 (1931).
 KAMPF: Z. Kinderheilk. 61, 124 (1939).
 WISKOTT, A.: Münch. med. Wschr. 1929 II.

Osteogenesis imperfecta congen. und tarda.

(Osteopsathyrosis = VAN DER HOEVESches Syndrom = ADAIR-DIGHTON-Syndrom.)

Angeborene
und Spätform
der O. i. iden-
tisch?

Da nunmehr sowohl vom klinischen wie auch vom anatomischen Standpunkt eine scharfe Abgrenzung zwischen den beiden Formen der O. zur Zeit in ausreichender Weise nicht möglich erscheint, werden beide Formen gemeinsam besprochen. Gleichartige histologische Befunde (LOOSER, BIERRING u. a.), vor allem aber auch das wiederholte Vorkommen beider Typen in einer Familie und von Übergangsformen (z. B. GYLLENSWÄRD), sprechen für Identität. Einige Autoren bringen Einwände gegen eine Identität, so GATTI und BACCARINI; auch GLANZMANN führt einige

Argumente dagegen an wie z. B.: Verzögertes Längenwachstum der Röhrenknochen bei O. i., erhöhte Ca- und P-Werte im Serum, schlechtere Prognose; bei Osteopsathyrosis dagegen Sprödigkeit der Knochen mit mehr gestörtem Dickenwachstum, normale Ca- und erniedrigte P-Werte im Serum, günstigere Prognose, ausgesprochen dominanter Erbgang.

Von einem irgendwie markanten Habitus der an O. i. Erkrankten kann man trotz weiter erfolgter Abrundung des Bildes wohl nicht sprechen, wengleich in manchen Mitteilungen die älter gewordenen Patienten als von besonders schlankem, kleinem und feingliedrigem Typus geschildert werden. Für die *angeborenen* Erkrankungen kann aber unseres Erachtens diese Festlegung keine Geltung haben.

Das besonders charakteristische Verhalten des Schädels ist in Auflage 4 beschrieben, so die bindegewebigen Lücken der Schädelknochen, das Fehlen ausreichender Schädelknochen. Der Knochenapparat ist im allgemeinen gekennzeichnet durch *eigenartige Brüchigkeit* (Aufl. 4, 4. Band, S. 603). Als Folge davon Mikromelie. Die Mikromelie soll aber nicht ausschließlich durch Frakturen und die damit verbundene Extremitätenverkürzung bedingt sein, vielmehr soll nach K. H. BAUER bei gewissen Formen auch eine primäre Kurzgliedrigkeit zufolge nicht nur der vorwiegend periostalen, sondern auch enchondralen Ossifikationsstörung vorliegen.

Schädel bes.
charakteristisch.
Fragilitas
ossium.

Für den Zeitpunkt des Entstehens oder besser gesagt des Termins der ersten Wahrnehmung der O. i. stehen alle Möglichkeiten offen. Man hat aus dem Zustand intrauteriner Frakturen, aus Zahnveränderungen u. ä. bei einigen Fällen geschlossen, daß die intrauterine Manifestation der angeborenen Fälle etwa um die Hälfte der Schwangerschaft zu datieren ist. Vielleicht sind aber auch beliebige andere Termine für das Einsetzen denkbar. Bei den erst extrauterin Manifestierten nämlich wird jede nur denkbare Altersperiode für den Ausbruch der Erscheinungen gefunden. Wengleich nach S. KRAMER die Mehrzahl der Fälle zwischen dem 1. und 2. Jahr einsetzt, fällt in vielen anderen die erste Fraktur in das späte jugendliche oder mittlere, ja vereinzelt sogar erst in das hohe und höchste Alter. Für prognostische Zwecke ist es wichtig zu wissen, daß *innerhalb der Familien selbst die Termine des Beginns bei den einzelnen Angehörigen sehr verschieden liegen können.*

Auch die Verteilung der Frakturen am Skelettsystem ist eine ungemein variable. Naturgemäß sind die langen Röhrenknochen am meisten betroffen und unter diesen wiederum die der unteren Extremitäten zufolge der Belastung am häufigsten und stärksten; dagegen bleibt die Wirbelsäule in der Regel frei von Bruchstörungen, während Verkrümmungen der verschiedensten Arten allerdings vorkommen. Ebenso ist das Becken verhältnismäßig unbetroffen, der Thorax allenfalls nur sekundär durch eine Wirbelsäulenverkrümmung in Mitleidenschaft gezogen. Bei Säuglingen dürfte die Verteilung der Brüche annähernd alle Extremitäten in gleicher Weise betreffen (s. z. B. Abb. 187, 4. Aufl.). Bei älteren Individuen ist als Prädilektionsstelle noch besonders das subtrochantere Gebiet des Femur angegeben. Andere Autoren beschrieben die stärker betonte Bereitschaft *einzelner* Knochen, ja sogar familiäre Dispositionen bestimmter Knochen, besonders des Oberschenkels, während andere Gebiete mehr weniger frei bleiben. Hiermit stimmen übrigens radiographische Befunde normaler Beschaffenheit bei den einen und gestörter bei den anderen

Gesetzmäßigkeiten in der Verteilung der Frakturen.

Knochen überein. An sekundären Komplikationen und Folgen der Frakturen sind zu nennen: Dislokationen der Bruchstücke, Knickungen, periostale Blutungen u. ä.

Radiographie. Diese ergibt ein sehr wechselndes Verhalten hinsichtlich des Grades der Corticalisverdünnung, der Zartheit der Knochenbälkchen, Rarefizierung der Spongiosa, ebenso wechselnde Ausprägung der Callusbildung bei Frakturheilung, in vielen Fällen allerdings auffallend starke, eventuell fast tumorartige Verdickung, bestehend aus knochenähnlichem Gewebe zu Beginn der Heilung und zum Gegensatz dazu ein Verschwinden des Callus später nach Abschluß des Heilprozesses bis zur völligen Un auffindbarkeit.

Histologie. Die Osteoblastenfunktion zeigt sich gestört, in welchem Sinne aber scheint noch nicht einheitlich entschieden. Ja, neuerdings wird sogar weniger eine Minderung der Osteoblastenfunktion als vielmehr eine Hyperaktivität der Osteoclasten angenommen (GATTI und BACCARINI). Die vorliegenden Befunde differieren in ihren Ausmaßen sehr stark. KRAMER glaubt indes doch eine gewisse Übereinstimmung der Ansichten insofern feststellen zu können, daß ungenügende Tätigkeit und fehlerhafte Anlage der Osteoblasten vorliegt, sei es, daß diese entweder funktionsuntüchtig sind bei normaler Zahl oder daß sie vermindert sind oder ganz fehlen. Die Folge davon wäre dann die mangelhafte enchondrale und periostale Knochenbildung. WEBER und neuerdings WINKELMANN besonders sehen auf Grund histologischer Untersuchungen die Störung *lediglich in einer Verzögerung der normalen Knochenentwicklung*, nicht aber in einer Veränderung der dabei ablaufenden Bildungsvorgänge.

Mikroskopische Befunde kurz zusammengefaßt nach WINKELMANN: Knorpel regelmäßig gestaltet, möglicherweise auf früher Entwicklungsstufe verharrt; in der enchondralen Osteogenese Auftreten von Osteoblasten, die nicht genügend Knochengewebe zu bilden imstande sind; periostale Knochenbildung normal bei unternormaler Menge gebildeter Knochensubstanz; Markgewebe vorwiegend faserig; Bruchstellen lassen auf schnelle und gute Heilung schließen.

Die „blauen Skleren“.

Mehr und mehr Interesse — vor allem auch in erbpathologischer Hinsicht — hat die Kombination der O. i. bzw. Osteopsathyrosis mit *Schwerhörigkeit* und mit „blauen“ Skleren erweckt. Dieses Syndrom wird auch das VAN DER HOEVESche genannt (nach H. ROSE ist die Priorität dem Engländer ADAIR-DIGHTON (1912) zuzuschreiben).

Schwerhörigkeit.

Die Schwerhörigkeit — bei Jugendlichen kaum beachtet, sondern mehr ein Attribut der älter gewordenen — soll in erster Linie auf Otosklerose, auf Veränderungen der Knochenwand des Felsenbeins beruhen, die zur Störung der Schalleitung führen. Indes wird auch da und dort die Möglichkeit labyrinthärer Hörstörung erwogen und es scheint Fälle zu geben, wo beide Defekte sich kuppeln. Angesichts der widersprechenden Angaben im Schrifttum scheint diese Frage noch der Klärung zu bedürfen, zumal die Differentialdiagnose der beiden Möglichkeiten Schwierigkeiten bereitet. LENZ weist daraufhin, daß die Otosklerose in Sippen mit Knochenbrüchigkeit von der gewöhnlichen Otosklerose genetisch verschieden ist. Er schließt: „Das klinische Krankheitsbild der Otosklerose ist genetisch heterogen.“

Viel häufiger und auch leichter zu überblicken und festzustellen ist das Symptom der blauen Skleren (Leptosklerie). Knochen und Skleren sind zwar beides Mesenchymabkömmlinge, immerhin ist es verwunderlich, wenn ein gleichsinniger Defekt gleichsam zwangsläufig dort zur Insuffizienz der Knochenbälkchen und hier zur Faserarmut der Lederhaut führt. Die Folge der letzteren Verarmung ist das Durchscheinen des Pigments. Die Verdünnung der Skleren ist als solche einerseits durch histologische

Untersuchungen und Dickenmessungen erwiesen worden, andererseits wird aber auch eine erhöhte Transparenz des Pigments ohne Verdünnung festgestellt und die Blaufärbung als Beugungsphänomen angesprochen (VOGT). Die Sehfunktion pflegt im allgemeinen nicht zu leiden. Kupplung mit anderen Augendefekten bilden wohl nur eine gelegentliche zufällige Ausnahme. Offenbar besteht keine Beziehung zwischen dem Grad der Osteoporose und dem der Leptosklerie.

Was die Häufigkeit der einzelnen Anteile der Trias anbelangt, so orientiert darüber am besten eine Erhebung von FUSZ an 60 Familien mit erblicher Osteospathyrosis:

Von 392 Kranken hatten blaue Skleren insgesamt 370, Knochenbrüchigkeit insgesamt 219, Schwerhörigkeit 93; blaue Skleren allein 142, Knochenbrüchigkeit allein 9, Schwerhörigkeit allein 11; blaue Skleren + Knochenbrüchigkeit 148, blaue Skleren + Schwerhörigkeit 20, Knochenbrüchigkeit + Schwerhörigkeit 2, blaue Skleren + Knochenbrüchigkeit + Schwerhörigkeit 60. Hiernach trägt die gesamte Trias nur $\frac{1}{6}$ bis $\frac{1}{7}$ der Belasteten. Doch gibt es offenbar erhebliche Sippendifferenzen. HILLS und McLANAHAN fanden von 51 Familienmitgliedern 27 betroffen; bei den meisten war die Trias Frakturen — Taubheit — blaue Skleren voll ausgebildet, bei einer Minderzahl unvollständige Trias.

Die Aufstellung zeigt aber noch eine andere Tatsache: Das isolierte Vorkommen der blauen Skleren in Osteospathyrotikerfamilien und -sippen- und zwar *als dominantes Symptom der Trias*. Es ist das eigentliche Leitsymptom und sollte, wo es allein festgestellt wird, immer Veranlassung geben, die ganze Familie und wenn möglich Sippe zu durchforschen. Dieses Symptom führt unmittelbar zu Überlegungen über die Erblichkeit des Komplexes (s. unten).

Bei übermäßig
blauen Skleren
stets an O. i.
denken!

Blutchemie. Ein pathognostischer blutchemischer Befund ist nicht bekanntgeworden. Sowohl die Stoffwechsel- wie die Blutuntersuchungen haben kein einheitliches Resultat ergeben. Allenfalls besteht eine gewisse Übereinstimmung über den Befund erhöhter Ca-Werte im Serum. Im Blut wurde wiederholt Eosinophilie und Lymphocytose beschrieben. Vermehrung der Blutplättchen sowohl bei der Frühform, wie der Tarda (GLANZMANN). Ein Zusammenhang mit endokrinen Störungen ist in keiner Weise sichergestellt.

Ätiologie. In diesem Punkte sind die allerverschiedensten Meinungen vertreten: Mangelhafte Anlage des Mesenchyms, Schwangerschaftsvergiftung, Stoffwechselanomalien usw. wurden angenommen. Auch die Ansicht, daß der Störungskomplex überhaupt nicht auf einheitlicher ätiologischer Basis beruht, findet Vertreter. *Bemerkenswert ist das Fehlen von Kombinationen der O. i. mit anderen Mißbildungen* wie sie sonst bei Dystrophien so häufig sind — abgesehen allenfalls von okulären Fehlern, wie Katarakt, Kolobom u. a. Es handelt sich bei der O. i. um eine ausgesprochen nicht gekuppelte Knochensystemerkrankung. Merkwürdig ist dann wieder das Fehlen von Veränderungen im Zahnapparat und das auffallend gute Allgemeinbefinden der Betroffenen.

Prognose. Hier besteht ein gewisser Unterschied zwischen der fetalen und der Tardaform. Erstere ist von schlechter Prognose, sie ist unheilbar. Bei der letzteren dagegen wird wiederholt darüber berichtet, daß mit zunehmendem Alter die Zahl der Frakturen abnimmt; besonders nach Ablauf der Pubertät gegen die Zwanziger Jahre bleiben in vielen Fällen die Knochenbrüche aus. Auch Remissionen sind beobachtet worden. In vielen Fällen allerdings änderte sich im Laufe der Jugend und nach dieser die Bereitschaft zu Frakturen in keiner Weise. Ob es sich bei den erstgenannten um wirkliche oder nur scheinbare Heilung handelte,

muß dahingestellt bleiben. Möglicherweise hängt das Seltenerwerden der Brüche nach Ablauf der Jugendzeit zum Teil einfach zusammen mit der zunehmenden Einsicht des Erwachsenen in die Notwendigkeit der Schonung und der Vermeidung auch der kleinsten Traumén. Die Möglichkeit einer Heilung in einzelnen Fällen soll damit allerdings nicht bestritten werden.

Therapie. Die Hauptforderung dürfte wohl die Vermeidung jeglicher Traumén sein; Schonung vor allen Verletzungen und Gewalteinwirkungen auf die langen Röhrenknochen. Es ist unmöglich, alle die Mittel aufzuzählen, die gegen die Fragilitas ossium empfohlen worden sind. Neuerdings sind auch die stark wirkenden antirachitischen Therapeutica verwendet worden; ob ein stärkerer Vitamin-D₂-Stoß Wirkung ausübt, scheint noch nicht erprobt. Weitaus am meisten gerühmt findet sich bei Durchsicht der Literatur die intensive Quarzlampebestrahlung, neben Lebertran- und Kalkgaben. Des weiteren wird vitaminreiche Kost empfohlen, dann Strontium lact. In neuester Zeit Thymuspräparate; Thymus entweder in Form tierischer Thymus oder des Thymoglandols oder ähnlichem. Leider mußten aber eine Anzahl von Autoren, nach sorgfältigen Erprobungen ganzer Register, jegliche Therapie als aussichtslos erklären.

O. i. meist als erbbedingt erwiesen.

Erbpathologie. Eine große Anzahl von Sippenuntersuchungen, von vielen Autoren unabhängig durchgeführt, ergibt für die *übergroße Mehrzahl der Fälle* von O. i. ebenso wie Osteopsathyrosis *erbliche Bedingtheit*.

CROOKS sah in 3 Generationen unter 59 Individuen 11 mit O. i. oder anderen schweren Knochenstörungen. OTTLEY stellte in einer Sippe Vererbung in 4 Generationen fest, dabei Vererbung direkt von der Mutter auf das Kind. CRONENTAL: Vererbung durch 3 Generationen (Großmutter — Vater — Sohn).

Auch nicht erbliche Formen?

Allerdings scheint es aber nach Ansicht mehrerer anderer auch eine nicht erbliche Form zu geben, was von diesen daraus geschlossen wird, daß bei einzelnen Betroffenen weder in der Aszendenz noch in der Deszendenz Anhaltspunkte sich ergeben haben. Auch FUSS, der ganz besonders eingehende Untersuchungen angestellt hat, läßt die Möglichkeit als Ausnahme noch in Schwebe. Nach v. VERSCHUER sind „isolierte“ Fälle allerdings sehr selten; sie könnten sich erklären aus mutativer Neuentstehung, vielleicht auch Unkenntnis der wahren Vaterschaft und vor allem aus geringer Manifestationskraft der Anlage.

Dominanter Erbgang.

Der Erbgang ist in den Erbfällen als ein einfach dominanter festgestellt. Familiäre Differenzen bestehen in der Weise, daß bald das eine, bald das andere Zeichen der Trias in den Vordergrund tritt. v. VERSCHUER spricht jeweils von einem besonderen Familientypus der Störung und schließt auf eine Entwicklungslabilität der Anlage in den Familien, wo blaue Skleren, Knochenbrüchigkeit und Schwerhörigkeit in vereinzelter oder kombiniertem Auftreten regellos wechseln; wo z. B. Eltern mit blauen Skleren Kinder mit schwerer O. i. haben und umgekehrt. Er bezeichnet das „Überspringen“ einer Generation, also völlige Latenz, als äußerst selten. Die erbliche O. i. gehört dieser Lehre zufolge zu den Erbkrankheiten, die einen sog. starken Durchschlag (Penetranz) zeigen, also eine beinahe in jedem Fall nachweisbare phänotypische Äußerung, die aber graduell großen Manifestationsschwankungen unterworfen sein kann.

Rassenhygienisch interessiert die Frage, ob also die Erbbedingtheit der O. i. bei feststehender klinischer Diagnose als sicher angesehen werden kann. Diese Frage ist zweifellos zu bejahen. Außerdem fällt die O. i. und Osteopsathyrosis zum mindesten unter die Kategorie der schweren erblichen Mißbildungen. Die Wichtigkeit der Familien- und Sippenuntersuchung — besonders bei monosymptomatisch auftretender Form, z. B. Leptosklerie — geht aus obigem hervor.

„Anosteogenesis“. Eine Abart der O. i. beschrieb PARENTÉ, nämlich eine *Anosteogenesis*. Bei einem 7monatigen totgeborenen Kinde fehlte bei histologischer Untersuchung jede Knochenbildung; also nur rein knorpelig angelegtes Skelet; in der Knorpelsubstanz Ablagerung von Ca-Phosphaten, während alle übrigen normalen Mineralsalze fehlen; möglicherweise Schädigung der Phosphatase als Ursache. Ähnlichen lokalen Befund beschrieb G. B. GRUBER: Die Wirbelkörper der ganzen Wirbelsäule (nicht aber der Wirbelbögen), außerdem weiche Ossa parietalia, Kalkarmut der Rippen bei pränatalen Rippenbrüchen mit Callusbildung — bei chondrodystrophischem Fetus. Annahme einer Kombination von Chondrodystrophie und Osteogenesis imperfecta.

Neuere Literatur.

- BELL, I.: Treasury of human inheritance. Cambridge 1928.
 ECKHARDT, H.: Handbuch der Erbkrankheiten (GÜTT), Bd. 6. 1940; daselbst auch weitere Literaturangaben.
 FRASER, I.: Brit. J. Surg. **22**, 231 (1934). — FULCOUIS, H.: La fragil. oss. cong. (Maladie de Durante). Paris: Masson et Cie 1939. — FUSS, H.: (a) Arch. klin. Chir. **182**, 425 (1935). (b) Dtsch. Z. Chir. **245**, 279 (1935).
 GLANZMANN, E.: Schweiz. med. Wschr. **1936 II**.
 KRAMER, S.: Erg. inn. Med. **56**, 516 (1939); dortselbst weitere reichliche Literaturangaben.
 ROSE, H.: Graefes Arch. **140**, 278 (1939).
 WINKELMANN: Z. Kinderheilk. **58**, 1—22 (1936).

Degenerative Dysostosen.

Verschiedene Beiträge zur Kenntnis der Dysostosen bezeugen durchaus die Berechtigung der in der 4. Aufl. getroffenen Typenscheidung.

Familiäre Dysostosis cleidocranialis Typ SCHEUTHAUER-HULTKRANTZ.

FREDBARY und FAGERSTRÖM beschreiben 4 Töchter blutsverwandter Eltern im Alter von 4—8 Jahren, die fast vollkommen gleichartiges Bild zeigten. TATUM fand 4 von 8 Geschwistern mit dieser Dysostose behaftet, ferner hatten deren Vater, dessen Bruder und Vater ebenfalls keine Schlüsselbeine!

Wichtig ist an dieser letzteren Feststellung, daß diese Dysostose auch in milderer Variante, also wie hier *in einem einfachen Knochendefekt* sich ausdrücken kann. Demgegenüber will die Mitteilung von HIGGINS, der die Dysostose beim Neugeborenen isoliert beschreibt und sie deswegen nicht für eine obligat erbliche Erkrankung hält, nicht viel besagen, zumal offenbar die Sippenuntersuchung unterlassen wurde.

Zu den in der 4. Aufl. des Handbuches genannten Dymorphismen, die zur Koppelung mit Dysostosis cleidocranialis kommen können, sind noch weitere bekanntgeworden wie: Scapula alata; Veränderungen der Handwurzel- und Beckenknochen; Coxa vara; Spina bifida; Koppelungen mit anderen Körperfehlern.

Muskelaplasien an Hals, Oberarm, Brust; Tiefstand der Schultergelenke infolge schlaffer Kapseln; Zahnanomalien; Leber- und Milzvergrößerung; Phänomene, wie sie sämtlich von ZIMMERMANN bei einer 6jährigen Pat. festgestellt wurden. In den Fällen von FREDBARY und FAGERSTRÖM zeigten die genannten 4 Geschwister, sämtliche im Alter von 2—3 Jahren, Haarausfall; alle hatten verspätete Zahnentwicklung, Halsrippen und Genu valgum, Atrophie der N. optici, Nystagmus. Dagegen fehlten bei ihnen die Schlüsselbeinaplasien.

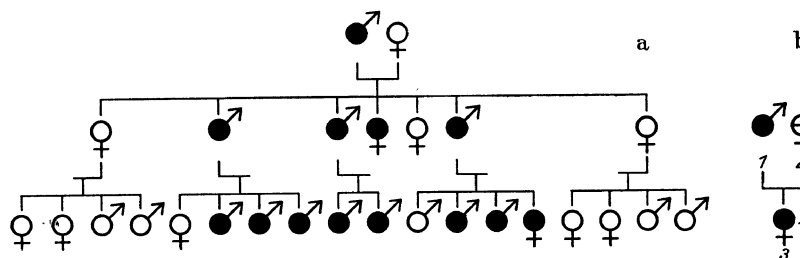


Abb. 2a u. b. a Dysostosis cleidocranialis. (Nach VALENTIN.) b) Kombination von Fehlbildungen. 1. Dysostosis cleidocranialis; 2. Kamptodaktylie; 3. Dysostosis und Kamptodaktylie.

Anatomie. LADEWIG faßt seine anatomische Untersuchungen mit denen aus der Literatur unter folgenden zwei Gesichtspunkten zusammen:

1. Mangelnde Wachstumsenergie der knochenbildenden Zentren, vorwiegend der häutig angelegten Deckknochen, aber auch des ganzen übrigen Skelets (wir nannten deshalb in der 4. Aufl. 1931, den SCHEUTHAUERSCHEN Typ auch vom klinischen Standpunkt aus einen dysostotischen *Minderungstyp*, zum Unterschied von dem ausgesprochen hyperplastischen Typ HURLER), so daß es zum Kleinwuchs kommt.
2. Vermehrter Einfluß formativer Reize auf die Skeletgestaltung; es fehlt an einem gewissen Energieüberschuß des normalen Wachstums, um den „inneren Bauplan“ gegenüber äußeren Einflüssen durchzusetzen; dies führt zu den ungewöhnlich häufigen Hemmungsmaßbildungen.

Blutchemismus. Serum-Ca nach TATUM normal, P-Wert meist herabgesetzt. EVENSEN gibt bei einem 1½jährigen Knaben Blut-Ca mit 12 mg-% an.

Neuere Literatur.

FITCHET, S. M.: J. Bone Surg. **11**, 838 (1929). — FREDBÄRJ, T. u. E. FAGERSTRÖM: Acta paediatr. (Stockh.) **14**, 321 (1933). — FRETTS, G. P.: Genetica (s'Gravenhage) **12**, 513 (1930).

KAHLER, O. H.: Z. Konstit.lehre **23**, 216 (1939).

TATUM, J. R.: Amer. med. Sci. **188**, 365ff. (1934).

VERSCHUER, v.: In BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre Bd. 1. 1940.

Dysostosis multiplex (v. PFAUNDLER-HURLER) = Gargoylismus (nach ELLIS, SHELDON und CAPON).

Zur Nomenklatur. Dieser Abartungskomplex wurde zuerst von M. v. PFAUNDLER erkannt und festgelegt. Auf seine Veranlassung erfolgte durch GERTRUD HURLER 1920 die Veröffentlichung. Man wird deshalb am treffendsten das Syndrom als das v. PFAUNDLER-HURLERSCHE bezeichnen. 1936 haben dann ELLIS, SHELDON und CAPON unter dem Namen „Gargoylismus“ ein Krankheitsbild beschrieben, das ohne Zweifel mit dem PFAUNDLER-HURLERSCHEN Syndrom identisch ist. Die Bezeichnung Gargoylismus hat dann in der anglo-amerikanischen Literatur Eingang gefunden und zur Mitteilung einer Anzahl von einschlägigen Beobachtungen geführt.

Die Bezeichnung Gargoylismus würde etwa Wasserspeierzustand bedeuten, so genannt nach den Wasserspeierplastiken an alten gotischen Domen. Dieser Ausdruck

scheint uns sehr unglücklich gewählt, gibt es doch mancherlei Mißbildungen, die an solche Fratzensgesichter erinnern und andererseits zahlreiche Plastiken an Regentraufen, die nichts mit der Dysostosis multiplex ähnlich haben.

Daß die Dysostosis multiplex (v. PFAUNDLER-HURLERSches Syndrom) ein typisches und konstantes Bild darstellt, beweisen die sich häufenden, gleichlautenden Beobachtungen, die im Schrifttum mitgeteilt sind. Sie zeigen weitgehende Übereinstimmung, wenigstens der zahlreichen Leitsymptome (so die Beobachtungen von BINSWANGER und ULLRICH, HELMHOLZ und HARRINGTON, JEWESBURG und SPENCE, PUTNAM und PELKAN). Diese Leitsymptome sind im wesentlichen folgende: Angeborener dysproportionierter *Zwergwuchs* (nur ausnahmsweise fehlend), *großer Kopf* auf kurzem Hals, tiefstehender Nabel; Schädel von scaphoider Form, Stauung des Vorderhauptes nach vorne und oben, der Schläfenbeine nach den Seiten; Persistenz der großen Fontanellen und Vortreten der Nähte; *plumpe Gesichtsbildung*: Tiefliegende Nasenwurzel, breite, stumpfe Nase, wulstige Lippen, Hypertelorismus; *Kyphose* besonders der Lendenwirbelsäule, Brustdeformitäten (Trichterbrust, Pectus carinat.); *Tatzenhände*; *Beugekontrakturen* der Endphalangen, Bewegungseinschränkung vor allem an den Schultergelenken. *Degenerative Hornhauttrübungen* (besonders regelmäßig und auffallend). Von fakultativen Zeichen werden noch beobachtet: Klobige Claviculaveränderungen, uhrglasartige Krümmung der Nägel, Hörstörungen bis zur völligen Taubheit (häufige Kombination). Breite Alveolarfortsätze, große Zunge, Hernienbildung. In einigen Fällen Leber- und Milzvergrößerung (ELLIS usw., KRESSLER und AEGERTER), Hypertrichosis, beiderseitige Ptosis. Sehr häufig scheint die Verbindung mit *Schwachsinn* zu sein. Dieser ist aber offenbar nicht durchaus obligat. Er kombiniert sich in Formen von leichter geistiger und psychischer Rückständigkeit bis zu schwerer Idiotie. BESDZIEK, die über typisches Bild bei zwei Geschwistern berichtet, fand in der väterlichen Linie besonders große Köpfe vertreten.

Ein besonders prägnantes Syndrom.

Die merkwürdigen Hornhautveränderungen wurden von GASTEIGER und LIEBENAM genau studiert. Das Fehlen jeglicher Entzündungserscheinungen, das stationäre Verhalten durch lange Zeit und die Verbindung mit den übrigen Zeichen läßt die Zuordnung zu den degenerativen Hornhautprozessen berechtigt erscheinen, jedoch war keine Einordnung in eine der bekannten Gruppen degenerativer Art möglich. Die Veränderungen müssen als von besonderer Art betrachtet werden.

Hornhautveränderungen geradezu spezifisch.

Das *Alter* der bisher beobachteten Fälle betrug 8 Monate bis zu 18 Jahren zufolge 20 Fällen, die LIEBENAM zusammenstellte. Hierunter fanden sich 12 männliche und 8 weibliche Pat. Die Übereinstimmung der Repräsentanten des PFAUNDLER-HURLERSchen Syndroms ist derart, daß man nach Kenntnis eines Vertreters ohne weiteres die Diagnose auf den ersten Blick stellen kann, ja sie geht so weit, daß — ganz wie beim Mongolismus — die Betroffenen ihre Familienähnlichkeit verlieren und unter sich in höchstem Maße familienähnlich werden.

Wer den Zustand kennt, wird die Diagnose primivista stellen. Sonst Fehldiagnose, etwa „Kretinismus“.

Blutstatus. Keine besonderen pathologischen Befunde. Blutchemisches Verhalten offenbar nicht eindeutig.

Verlauf. Der Zustand ist angeboren und kommt mit zunehmendem Alter naturgemäß immer mehr zur Geltung. Er ist zweifellos viel häufiger als angenommen wird und wird im frühen Alter wohl häufig fälschlich als Rachitis gedeutet. Was die Cornealtrübungen betrifft, so besteht hier

nach Feststellungen von KRESSLER und AEGERTER Progression (oder kann bestehen? Verf.). Ein 5 Monate altes Kind hatte nur periphere Cornealtrübungen, die dann bis zu 8 $\frac{1}{2}$ Jahren zunahm bis zum Verlust des Visus.

Röntgenbefunde. Die Sella turcica zeigte sich erweitert, ferner erscheinen im Röntgenbild die Phalangen konisch zuckerhutförmig nach vorn zugespitzt, die Metacarpen plump. Sehr eingehende Darstellung der Röntgenbefunde findet sich bei LIEBENAM. Diese Autorin stellte auch Deformierungen der Gelenkenden fest, Verdickungen der Knochenstruktur mit Aufhellungsherden und Sklerosen der Epiphysenlinien. Außerdem plumpe Gestaltungen an Acromion, proc. coracoid., proximalen Radiusabschnitten und viele andere Einzelheiten.

Anatomie (Fall ULLRICH). Schädeldach erweist sich als stark verdünnt, an Stelle des Knochens vielfach nur häutige Verschlüsse; Abplattung des Knochenreliefs, der Schädelinnenfläche an Basis und Konvexität; Osteophytenbildungen; Knorpelinseln in der spongiosen Knorpelsubstanz der Schädelbasis; Fehlen der Keilbeinhöhlen. Plumpe Clavicularknochen; am Brustbein nur im Bereich des Körpers Knochenanlage usw. Gehirn: Hydrocephal. ex. und int., Atrophie beider Temporalappen. Histologische Untersuchung durch SPIELMEYER ergab die typischen Zellveränderungen der *juvenilen amaurotischen Idiotie*. ASHBY u. a. haben ähnliche Lipoidveränderungen gefunden wie bei dieser Idiotieform. Denselben Befund erhoben KRESSLER und AEGERTER bei 8 $\frac{1}{2}$ jährigem Knaben. In letzterem Falle waren außerdem die Leber, Milz, Lymphdrüsen, Herzmuskel und Hypophyse von eigenartiger Substanz erfüllt, die, schwer färbbar, nach Vermutung in die Gruppe der komplexen Lipoide gehörte.

Erblichkeit. In einem Fall (BINSWANGER) bestand Blutsverwandtschaft der Eltern; unter vier einschlägigen Beobachtungen von HELMHOLZ und HARRINGTON befand sich ein Geschwisterpaar. Der erstere Autor spricht von einem weiteren Brüderpaar. An der idiotypischen Bedingtheit der Anomalie ist nicht zu zweifeln. Neuerdings stellen BINDSCHEDLER, RODIER und HEINTZ-BERTSCH 22 Fälle von Polydystrophie vom Typ HURLER, zusammen, dazu noch weitere zwei eigene Fälle; sie stellen dabei 9mal Geschwisterfälle fest, 1mal Konsanguinität (Vetter und Base).

Ätiologie. Hierüber ist nichts Sicheres bekannt. LIEBENAM macht aufmerksam auf interessante tierexperimentelle Ergebnisse von LANDAUER, denen zufolge es gelungen ist, am Krüperhuhn eine eigenartige Verbindung von Skelet- und Augenmißbildungen zu erzeugen, Befunde, aus denen der Experimentator den Schluß ableitet, daß beide Mißbildungen von ein und demselben Erbfaktorpaar abhängen. Mit der von KRESSLER und AEGERTER vermuteten Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens scheint uns der Zustand nicht annähernd erklärbar.

Multiple Abartung „Typus E“ (nach C. DE LANGE und L. WOLTRING).

Eine der Dysostosis multiplex bzw. dem Gargoylismus nahestehende Störung hat C. DE LANGE unter vorstehender Formulierung (Benennung nach dem Familiennamen) beschrieben. Es handelte sich um 2 Brüder mit multiplen Skelettabartungen in Form eigenartig plumper, kurzer Knochen, ferner mit Beugekontrakturen an den Fingern, mit kurzen, dicken Händen, mit Vergrößerung von Leber und Milz, Uhrglasnägeln, geistiger Rückständigkeit. Das Fehlen von Cornealtrübungen, von Kyphose und Weiterung der Sella turcica unterscheidet sie vom klassischen Syndrom. Unseres Erachtens handelt es sich wahrscheinlich um einen Familientypus unvollständiger Ausprägung des PFAUNDLER-HURLERSchen Syndroms¹.

Eine ganz ähnliche Beobachtung stammt von KOKAYNE: 2 Brüder mit Brachycephalie, derben Gesichtszügen, Hypermegalie, stark beschränkter Beweglichkeit der Gelenke; Schädel- und Röhrenknochen dicker als normal, Sella groß und tief. Keine Dystrophie der Cornea und keine psychischen Defekte. Verf. nimmt eine Störung des Lipoidstoffwechsels an.

¹ DE LANGE u. WOLTRING: Acta paediatr. (Stockh.) 19, 71 (1936).

Literatur.

- ASCHNER, B. u. G. ENGELMANN: Konstitutionspathologie in der Orthopädie, 1928.
 BINSWANGER, E. u. O. ULLRICH: Z. Kinderheilk. **54**, 699 (1933).
 ELLIS, R., W. SHELDON and N. CAPON: Quart. J. Med., N. s. **5**, Nr 17 (1936).
 GASTEIGER, H. u. L. LIEBENAM: Klin. Mbl. Augenheilk. **99**, 433 (1937).
 HELMHOLZ, H. and E. HARRINGTON: Amer. J. Dis. Childr. **41** (1931).
 JEWESBURG, R. and J. SPENCE: Proc. roy. Soc. Med. **14** (1920/21).
 LIEBENAM, L.: Z. Kinderheilk. **59**, 91 (1937).
 MEYER, H. and J. BRENNEMANN: Amer. J. Dis. Childr. **43** (1932).
 PAAL, H. u. P. SCHOLZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **176** (1934). — PUTNAM and
 PELKAN: Amer. J. Dis. Childr. **29** (1925).
 RUGGLES, H.: Amer. J. Roentgenol. **25** (1931).
 ULLRICH: Z. Kinderheilk. **55**, 470 (1933).
 VERSCHUER, v.: In BAUER-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre, 5. Aufl., Bd. 1.
 1940.
 WARKANY, J. and A. MITCHELL: J. of Pediatr. **4** (1934).
 ZIERL: Z. Neur. **131** (1931). — ZIMMERMANN, G.: Arch. Kinderheilk. **107** (1936).

Dysostosis craniofacialis (= Maladie DE CROUZON).

Diese 1912 von CROUZON beschriebene Abartung ist nach den Feststellungen dieses Autors durch folgende charakteristische Trias gekennzeichnet: Schädelanomalien, Gesichtsdeformierung, Augenstörungen.

Die Schädelanomalien sind hypoplastischer Art und ziehen Kompressionsnachwirkungen nach sich, vor allem im Gebiet der Sella turcica und der N. optici. Die Gesichtsdeformierungen beruhen in der Hauptsache auf einer Hypoplasie des Oberkiefers.

Wiederholt wurde völlige Erblindung infolge Kompression der Optici berichtet (CARCIN, THUREL und RUDAUX); ferner Exophthalmus (CROUZON). Häufig sind Kombinationen mit anderen Defektbildungen wie Syndaktylie, Ektromelie, Ektrodaktylie (GARCIN usw.). Die Augensymptome studierte A. VOGT (Zürich) eingehend an 3 Fällen, die eine gewisse Variabilität der Symptome zeigten: Auffallend große Augendistanz, Exophthalmus, Stauungspapille und mehrfach totale Opticusatrophie. Die Dyscephalie seiner Fälle war gekennzeichnet durch Gehirnschädelveränderungen mit „Fontanellenbuckel“ und Gesichtsverbindungen im Sinne einer Prognathia inferior und Hochstand des Zwischenkiefers. Den genannten okularen Symptomen reihen sich nach MÉDINGER und MORARD Strabismus divergens und Nystagmus an. BURTON und LEY sahen bei einem 3 Monate alten Säugling die typischen cranioccephalen Veränderungen; die typischen Zeichen der Opticusatrophie aber traten erst später ein. Sie schließen daraus, daß die Opticusatrophie durch Umschnürung entsteht. Dieses Moment — *nicht* gesteigerter Hirndruck — wird als Ursache auch von GRENET und DEBRÉ angegeben.

Familiäres Vorkommen und Erbllichkeit wird wiederholt von CROUZON betont. Eine Reihe von Mitteilungen in der Literatur bestätigen dies, nur wenige stellen die Heredität in Abrede, da sie das Vorkommen in „gesunden“ Familien feststellten (BURTON). Daß dieser Befund, ohne entsprechende Sippenuntersuchungen, nicht viel besagt, liegt auf der Hand.

Anatomie. Nach CARCIN, CHEVALLEY und BIZE fand sich in einem obduzierten Fall von Dysostose auf der vollkommen glatten Schädeldecke eine derartige Verwachsung der Nähte, daß nicht mehr die geringste Andeutung von diesen zu finden war. Im Schädelinneren zeigte sich die charakteristische Wabenbildung, wie sie durch wachsenden Hirndruck erzeugt wird; sie war etwas weniger ausgebildet in

der Stirngegend. Auch die Schädelbasis alveolär verändert mit Verwachsung der Nervenaustrittsstellen, besonders des Sehnervs, aber auch der Hirnnerven — Hiatus I, III, VI.

Verwandtschaft
der Dysost.
craniof. mit
Akrocephalo-
syndaktylie?

Beziehungen zu einer anderen kombinierten Mißbildung, nämlich zur Akrocephalosyndaktylie (APERT), wurden von CROUZON selbst erwogen angesichts der beschriebenen Schädelveränderungen und der gelegentlich damit kombinierten Extremitätenmißbildungen. Er kommt zur Ablehnung selbst bei einem Zusammentreffen von Akrocephalosyndaktylie mit Dysostosis craniofacialis wie sie von LESNÉ, CLÉMENT und GILBERT-DREYFUS beschrieben ist. APERT (ebenso wie GARCIN usw.) diskutieren dagegen solche Beziehungen zwischen beiden Anomalien im bejahenden Sinne. CROUZON sieht in der Akrocephalosyndaktylie — im Gegensatz zu der von ihm inaugurierten Dysostosis craniofacialis — überhaupt kein einheitliches Syndrom im eigentlichen Sinn des Wortes, betrachtet vielmehr die Syndaktylie als eines der zahlreichen Zeichen, die sich fakultativ mit beliebigen Cephalopathien verbinden können. Man muß CROUZON recht geben, die Dysostosis ist, den zahlreichen Beschreibungen zufolge, ein typisches und mehr minder gleichmäßig wiederkehrendes Syndrom. Die Verknüpfung mit Extremitätenmißbildungen sehen wir bei allen möglichen sonstigen Typen von Dysostose ebenso. Sie ist das mehr Zufällige, Sekundäre.

MORQUIOSCHE KRANKHEIT = Osteochondropathia multiplex familiaris.

MORQUIO (Montevideo 1929 und 1935) bezeichnet als auffälligste äußere Kennzeichen der von ihm beschriebenen Krankheit folgendes: Erhebliche Deformierung des Thorax im Sinne starker Verkürzung und Verbreiterung. Im Zusammenhang damit starke Buckelbildung, ähnlich wie bei Malum Pottii. Knickung des Sternums im unteren Teil, im starken Gegensatz zu den fast normalen Abmessungen der Extremitäten, trotz verschiedentlich morphologischer Veränderungen. Keine Verbildung des Schädels. Normale Intelligenz.

Meist familiäres Auftreten. MORQUIO sah die Erkrankung in 7 Familien bei 2 oder mehr Geschwistern. Beginn in früher Kindheit. Das Leiden soll von erblichen und konstitutionellen Momenten abhängig sein. Es sind hauptsächlich die Epiphysen aller großen und kleinen Knochen betroffen in Gestalt von Rarefikationen, Deformationen, Destruktionen, Verzögerungen, bis zu mehr weniger vollständigem Fehlen. Die Erkrankung zeigt ganz langsame Progression. Das Laufen hört schließlich auf.

Ursache ist völlig dunkel. MORQUIO erklärt die Beziehung zur Chondrodystrophie als noch unsicher. Das Krankheitsbild wurde mehrfach bestätigt. So von CRAWFORD bei einem 9jährigen Knaben (nicht familiär). ROBERTSON sah sie bei einem Säugling, endlich berichten DAVIS und CURRIER über 2 Fälle.

Nach CRAWFORD waren die Phosphate im Plasma erhöht. Er sah keine Besserung des Zustandes nach 4wöchiger Darreichung von 10000 E.-Vitamin D, während ROBERTSON die Erkrankung eines Säuglings feststellte, der große Mengen von Vitamin D erhalten hatte — seiner Meinung nach könnte dies den Fortgang der Erkrankung beschleunigt haben.

In der deutschen Literatur finden sich Mitteilungen von SCHWARTZER und MIDDELKAMPF mit Beobachtung bei einem 8^{1/2}jährigen Mädchen, die

hier einschlägig ist: Nicht familiär. Zwergwuchs, stark vorspringendes Brustbein, großer Kopf, watschelnder Gang, Rumpfvverkürzung, gute Intelligenz. Im Röntgenbild: Erkrankung der enchondralen Knochenwachstumszonen; an den großen Röhrenknochen, besonders der unteren Extremitäten, an Wirbelsäule und Becken im Bereich der Epiphysen starke, unregelmäßig begrenzte Aufhellungen und Verdichtungen.

Literatur.

- DAVIS, D. and E. CURRIER: J. amer. med. Assoc. **102**, 2173ff. (1934).
 MORQUIO, L.: (a) Arch. Méd. Enf. **32** (1929). (b) Arch. Méd. Enf. **38**, 5ff. (1935).
 SCHWARTZER u. MIDDELKAMPF: Mschr. Kinderheilk. **81**, 17 (1939).

Akrocephalosyndaktylie (Maladie d'APERT).

Die bei dieser seltenen multiplen Abartung als Hauptstigma angesehene Bildungsanomalie des Schädels ist in 2 Unterformen beschrieben; nämlich 1. der Akrocephalie, erzeugt durch prämatüre Synostose zwischen Scheitel- und Stirnbein und 2. der Scaphocephalie infolge Verschmelzung der Parietalia. Bei beiden Formen persistieren die Fontanellen; es resultiert im ersteren Falle als der häufigeren Form ein hoher Spitzschädel, im zweiten Falle ein kahnförmiger, überbetonter Langschädel.

Die damit gekoppelte (nach PARK und POWERS), fast immer beidseitige Syndaktylie, ist den verschiedensten Variationen unterworfen. Sie betrifft Finger und Zehen. Diese Verwachsung ist entweder häutig (z. B. Fall THOMAS: Finger und Zehen 1—4 fibrös, 4—5 häutig) oder knöchern. Sie umfaßt jeweils zwei oder auch mehr Finger und Zehen. In den ausgeprägtesten Fällen, bei Syndese aller Finger, entsteht die sog. „Löffelhand“. Sehr selten ist die Komplikation mit *Polydaktylie* (wegen dieser Seltenheit scheint der Vorschlag, sie Akrocephalopolydaktylie umzubenennen, nicht zweckmäßig).

Die sich stetig mehrenden Mitteilungen über A.S. bestätigen nicht nur eine gewisse Konstanz dieses Syndroms, sondern ergänzen das Bild vor allem hinsichtlich der damit gekoppelten anderweitigen Mißbildungen. Unter diesen sind am häufigsten genannt: Gaumenspalte (auch hoher, steiler Gaumen und Fehlen des weichen Gaumens); mehrfach wird Ellbogenankylose gemeldet; dann radioulnare Synostose, gespaltene Uvula, Atresia ani, Katarakt (SITTIG und BAUMRUCK) und andere Dysopien, erweiterte Sella (THOMAS), Störungen des Zentralnervensystems, Ektrodaktylie und Pes varus (DE DIEGO), Deformierung der großen Gelenke bezeichnet WEIGERT geradezu als ein regelmäßiges Vorkommnis, ebenso Mißbildungen der Wirbelsäule (Synostosen zwischen Corpora und Processus spinosi), Fehlen des Akromioclaviculargelenkes, Spina bifida, Idiotie.

Bemerkenswert ist die gelegentliche Verbindung der A.S. mit anderen genau charakterisierten Syndromen. So beschrieben LESNÉ, CLÉMENT und DREYFUS die Kombination mit Dysostosis craniofacialis (s. diese, S. 147).

Ähnliche Kombination einer eigenartigen familiären Entwicklungsstörung, nämlich Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus beschrieb sehr eingehend CHOTZEN¹: 44-jähriger Vater und 2 Söhne mit Dyscephalien,

¹ CHOTZEN: Mschr. Kinderheilk. **55** (1932).

okulären Symptomen, Syndaktylien usw. Es sind offenbar Übergangsformen zwischen den verschiedenen Syndromen.

CROUZON, der Autor der Dysostosis craniofacialis, hält Beziehungen zwischen den beiden Abartungen für gegeben, das Zusammentreffen beider Anomalien aber gibt seiner Meinung nach kein einheitliches Syndrom, er hält die A.S. überhaupt nicht für ein fixes Syndrom im eigentlichen Sinn des Wortes, sondern lediglich für eine der zahlreichen Deformitäten, die sich der A.S. und anderen Schädelanomalien zugesellen können. APERT dagegen hält die A.S. und die Dysostosis cleidofacialis für einen Ausdruck verschiedener Grade *einer* erblichen Mutation. Man ersieht hieraus und vor allem aus der außerordentlichen Variabilität der Bilder, daß die einzelnen Abartungen nicht nur unbegrenzte Möglichkeiten in ihrer Koppelung mit anderen Mißbildungen zulassen, sondern daß sie sich damit auch gegenseitig bedeutend nähern, bzw. überschneiden, je mehr über sie bekannt wird.

Morphogenetisch weist SCHWARZWELLER auf die Kombination von beschleunigtem Wachstumsablauf (praem. Synost.) mit gehemmtem (Syn-dakt.) und vermehrtem Wachstum (Polydaktylie, Vermehrung der Metatarsen nach THOMAS z. B.) hin.

In einer Anzahl mitgeteilter Beobachtungen ist *familiäres* Vorkommen (mehrfach bei Geschwistern) und erbliches Auftreten (Großmutter und Enkel, Vater oder Mutter und Kinder; in einer Sippe von MANCHOT Mutter der Schwester und Kinder) beobachtet (Aufzählung bei SITTIG und BAUMBUCK), allerdings ist bei den Betroffenen keineswegs das Syndrom in gleicher und voller Ausprägung beobachtet. Die Feststellung VALENTINS (zit. nach ECKHARDT), daß bisher kein Fall einer reinen A.S. bekannt sei mit familiärem oder hereditärem Vorkommen des gleichen vollen Mißbildungsblocks scheint uns nicht entscheidend angesichts der genannten Variabilität des Syndroms und sagt selbstverständlich nichts aus gegen die Erblichkeit, sondern spricht im Gegenteil für eine solche, sei es nun, daß entweder eine unikausale Erbbedingung mit nicht immer gleich starker Durchschlagskraft, sei es, daß eine Koppelung von verschiedenen erblichen Einzelanlagen mit verschiedener Manifestationstendenz vorliegt. v. VERSCHUER rechnet die A.S. zu den Systemerkrankungen, bei denen die Erbfrage noch nicht genügend geklärt ist, bei denen nur in einzelnen Fällen Erblichkeit beobachtet ist. SCHWARZWELLER (vom VERSCHUERSCHEN Institut) dagegen, bezeichnet die A.S. „als eine erblich bedingte schwere Mißbildung“. Vom erbhygienischen Standpunkt aus betrachtet wird man wohl in jedem einzelnen Falle Sippenuntersuchungen zwecks Beurteilung der einschlägigen Fragen heranziehen müssen.

Daß das Vorkommen des Syndroms häufiger ist als nach dem Schrifttum vermutet werden könnte, ist wahrscheinlich, teils wegen Unkenntnis, teils wegen unvollständiger Ausprägung des Symptomkomplexes. In der Tat zeigt wohl die aus diesem Grunde oben etwas breit dargestellte Liste, wie wichtig besonders radiographische Untersuchungen sein dürften, um bei manchen scheinbar isoliert auftretenden Mißbildungen die eine oder andere Kombination festzustellen. Von WEIGERT wird übrigens auch angenommen, daß bei dem Syndrom ein sehr starker Letalfaktor wirksam sei, der zu einer beträchtlichen Ausmerzung Betroffener schon vor der Geburt führe.

Neuere Literatur.

CHOTZEN, F.: Mschr. Kinderheilk. 55, 97 (1932).

GÜNTHER, H.: Erg. inn. Med. 40 (1931); daselbst ausführliches Literaturverzeichnis.

SCHWARZWELLER: Z. Konstit.lehre 20, 341 (1937). — SITTIG u. BAUMRUCK: Med. Klin. 1938 I, 501.

THOMAS, E.: Münch. med. Wschr. 1924 II.

„Status BONNEVIE-ULLRICH.“

Zur Erläuterung dieses Syndroms sind einige Vorbemerkungen aus der experimentellen Erbpathologie nötig:

Von BAGG und LITTLE wurde bei Mäusen eine erbliche Mutation durch Röntgenstrahleneinwirkung erzeugt. Diese erbliche Mutation äußerte sich in verschiedenen Augenanomalien und Fußdeformitäten. Der norwegischen Forscherin K. BONNEVIE gelang dann weiterhin die Mechanik dieser kombinierten Mißbildung in geradezu sensationeller Weise aufzuklären. Zu einem bestimmten Zeitpunkt der embryonalen Entwicklung bildet sich bei den Mäusen — übrigens auch bei Säugetieren überhaupt — eine Lücke im Dache des IV. Ventrikels (sog. Foramen anterior nach WEED), durch die eine gehörige Verteilung und Druckregulierung des Liquors cerebrospin. im Cerebrospinalsystem erfolgt. Bei jenen röntgenmutierten Mäusen aber wird diese Liquormenge im Übermaß ausgepreßt, so daß sie unter die Nackenhaut gelangt. Unter dieser wandert der Liquor in Form von Blasen dann weiter, zentralem Druck gehorchend, teils je nach dem Spannungsgrad der Haut, teils von den darunterliegenden Körpervertiefungen da und dort angehalten. Wo die Blasen liegenbleiben vermehren sie sich durch weitere Gewebsflüssigkeit und durch Blutungen und es entsteht dann an diesen Stellen ein Überdruck mit entsprechenden Störungswirkungen auf die feine und subtile Entwicklungsmechanik der von der Flüssigkeit gepreßten Organe oder Organteile. So erklären sich dann Bildungsfehler, besonders an den Nasenwurzeln, Augenhöhlen und distalen Extremitätengebieten bei den betroffenen Mäusestämmen. Diese Stämme sind dann also *stigmatisiert durch ein annähernd gleichmäßig wiederkehrendes*, in seinen Komponenten variables, *multiple Abartungssyndrom*: Mehr oder weniger hochgradige Lidspaltenverengung, meist einseitig an den vorderen Extremitäten lokalisierte Mißbildungen, wie Syndaktylien, Verstümmelungen usw.

Eine multiple Abartung erstmals entwicklungsmechanisch geklärt.

ULLRICH konnte diese tierexperimentellen Forschungsergebnisse auf die menschliche Mißbildungspathologie bzw. deren Entstehungsmechanik anwenden, zumal BONNEVIE das Auftreten der „vorderen Nackenlücke“ im 4. Ventrikel auch für den menschlichen Embryo auf gleicher Stufe wie beim Säugetier nachgewiesen und das Vorkommen von wandernden Liquorblasen beim menschlichen Fetus wahrscheinlich gemacht hat.

Die Auswirkungen dieser Liquorblasen beim Menschen scheinen den obengenannten Mißbildungen der LITTLE-BAGG-Mäuse weitgehend zu entsprechen. Angeborene, besonders ptotische Lidspaltenverengung, kombiniert mit einseitigen Verwachsungen und Verkürzungen der Finger — in stärkster Ausprägung als Symbrachydaktylie — und mit nur als kongenital vorkommenden Defekten der Augen- und Gesichtsmuskulatur, bilden zunächst das korrespondierende Bild zu jenen Veränderungen beim Tier.

Nun bildet aber nach ULLRICH dieses Bild nur einen Sektor aus einem Zeichenkreis angeborener Defekte von viel größerem Ausmaß. Dieser Mißbildungskomplex — mit unverkennbarer Konstanz wiederkehrend — ist die als „Status BONNEVIE-ULLRICH“ zu bezeichnende multiple Abartung folgenden Charakters (1930 von ULLRICH erstmals als typischer Komplex erkannt und beschrieben, s. 4. Aufl.): Angeborenes lymphangiektatisches Ödem nach FROMME und ERLANGER (später als Rest der fetalen Wanderblasen erkannt), und zwar im Nacken, an Händen und Füßen mit blauroter Verfärbung, Pterygium colli, angeborene Ptosis

beiderseits, ogivaler Gaumen, adhärenente Ohrläppchen, Hypo- bzw. Aplasie der Mamillen, auch Hyperthelie, Brustmuskelfdefekt. Neben diesen wesentlichen Symptomen, die in ihrer Verknüpfung bei aller Konstanz eine gewisse Variabilität aufweisen, werden dann noch fakultative Zeichen angetroffen, wie degenerative Stigmen verschiedenster Art, Trichterbrust, Fußdeformität, Spaltbildung des Gaumens und des Gesichts, Hypospadie, endlich Fehlbildungen innerer Organe, wie Situs inversus, cong. Vitium usw., kurzum, die zahlreichen Trabanten wechselnder Art, wie sie sich jedem Abartungskomplex, sei es als selbständige Glieder, sei es auf gleicher ursächlicher Grundlage, zugesellen mögen.

Daß es sich beim Status BONNEVIE-ULLRICH um einen sehr scharf umgrenzten, charakteristischen Abartungstyp handelt, zeigt die neuere Kasuistik:

PETERSEN publizierte aus der Frankfurter Kinderklinik 2 Kinder (Alter: 1 $\frac{3}{4}$ Jahre und 5 Wochen) mit geradezu „spiegelbildlich“ gleichartigem Block von Anomalien: 1. Bewegungsstörungen im Gehirnnervensbereich (Nn. III, VI, VII, XII); 2. Muskeldefekte (Pect. major, Handstrecker); 3. Skeletanomalien (ogivaler Gaumen, Thoraxasymetrien, Armverkürzung, Handverkleinerung, Syndaktylie); 4. Störungen an Haut und Anhangsgebilden (Pterygium axillare, Mamillenhypoplasie, lymphangiektatisches Ödem, Mißbildungen an Nase und Ohr); in einem Falle auch Vitium cordis cong.

Mit der entwicklungsmechanischen Erklärung nach tierexperimentellem Vorbild ist selbstverständlich noch keineswegs auch die Übereinstimmung hinsichtlich der Heredität gesichert. Bei den genannten Mißbildungen der LITTLE-BAGG-Mäuse ist recessiver Erbgang gegeben. Ob ein solcher auch beim Menschen angenommen werden darf oder ob die Liquorauspressung als zentrale Ursache rein intrauterin — peristatisch — bedingt sein kann, muß nach ULLRICH noch eine offene Frage bleiben. Wie bei zahlreichen anderen multiplen Abartungen sind auch hier noch ausgedehnte Sippenuntersuchungen nötig, um klar zu sehen.

Literatur.

BONNEVIE: Erbarzt 2, 145 (1935).

LIEBENAM: Z. menschl. Vererbgslehre 22, 384 (1938).

PETERSEN: Z. Kinderheilk. 61, 130 (1939).

ULLRICH: (a) Handbuch der Neurologie und Psychiatrie, herausgeg. von BUMKE-FOERSTER, Bd. 16, S. 139. 1936. (b) Mschr. Kinderheilk. 68, 94 (1937). (c) Klin. Wschr. 1938 I, 185.

VERSCHUER, v.: In BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre, Bd. 1. 1940.

Cranio-carpo-tarsal-Dystrophie nach FREEMAN und SHELDON.

FREEMANN und SHELDON beschrieben ein eigenartiges Krankheitsbild bei zwei kleinen Kindern: Extremitätendeformierungen im Sinnes eines doppelseitigen Pes equivo-varus und ulnarer Deviation der Hände bei auffälliger Gesichtsbildung (Röntgenogramm: Unvollständige Verbindung der Stirnbeine mit der Schädelbasis); vor allem aber eigentümlicher Schwellungszustand im Kopfbereich in Form *schwammig sich anführender Hautsäcke im Nacken*, die sich in den ersten Lebensstagen völlig zurückbildeten; hingegen blieben ödematöse Schwellungen im Bereich der Stirne, Wangen und Augenlider, durch welche die Augen klein und sehr tiefliegend erschienen, bis zum 3. Lebensjahre in abgeschwächter Form bestehen¹.

Nach ULLRICH könnte es sich hier sehr wohl um persistierende Hautliquorblasen im Sinne des Status BONNEVIE handeln.

¹ Zit. nach Zbl. Kinderheilk. 35, 286 (1939); Orig.-Arbeit: Arch. Dis. Childh. 13, 277 (1938).

Es ist begreiflich, daß die Kombinationen Augen- und Extremitätendefekte durch die BONNEVIESche Entdeckung mehr und mehr in den Vordergrund des Interesses gerückt wurden und nach Erklärungsmöglichkeit nach BONNEVIE Ausschau gehalten wird. So weist v. VERSCHUER auf das von GRUBER beobachtete Zusammentreffen von Hirnbruch mit polycystischen Störungen der Leber- und Hirnentwicklung hin, die auch häufig mit Augen-, Schädel- und Gliedmaßenbildungen gepaart sind (Dysencephalie splancho cystica dysopica polydaktylica).

MENZEL beschäftigt sich mit der Frage, wie das Bild einer multiplen Abartung in drei verschiedenen Systemen, darunter auch das Auge- und Skelettsystem, durch einheitliche Verursachung zustande kommen kann, und zwar bei dem LAWRENCE-BIEDL-MOON-BARDET-Syndrom. Er denkt auch bei diesem an die Wirksamkeit eines Hauptgens, das wie bei den LITTLE-BAGG-Mäusen zu erhöhter Auspressung von Liquorflüssigkeit führt und an Nebengene, die die Lokalisation und die Stärke der drei Symptomgruppen des Syndroms modifizieren.

Das sog. „LAWRENCE-MOON-BARDET-BIEDLSche Syndrom“.

Auch bei dieser seltenen Erkrankung dürfte die Nomenklaturfrage nicht unwichtig sein. Holländische und amerikanische Autoren geben die Anregung zu genauere Präzision. Dies mit Recht, da, wie sich zeigt, der prägnante Zeichenkreis des Syndroms in der Literatur bereits da und dort aufgelöst und zerfallen betrachtet erscheint — lediglich wegen der verschiedenen Namensverknüpfung.

LAWRENCE und MOON haben offenbar als erste die Kombination von ocularen mit dystrophischen Störungen beschrieben. BARDET hat in einer Thèse de Paris 1920 den charakteristischen Typus aus dem Kreise anderer hypophysärer Schäden auf Grund eigener Beobachtung und Mitteilungen in der Literatur herausgeschält (kindliche Fettsucht mit Polydaktylie und Retinitis pigmentosa), während BIEDL, 1922, in Bestätigung des Syndroms intrauterin wirksame Störung im Zwischenhirnbereich annahm. Es kann kein Zweifel sein, daß das „LAWRENCE-MOONSche“ und das „BARDET-BIEDLSche“ Syndrom identisch sind, es geht nicht an, sie in verschiedene Erkrankungen aufzuspalten oder gar als Untertypen der Dystrophia adiposogenit. einzuordnen.

Die Leitsymptome und Hauptkriterien sind Adipositas, Retin. pigment. und geistige Defekte in familiärem Auftreten. Um diese gruppieren sich dann Anomalien, wie Extremitätenmißbildungen, vor allem Poly- und seltener Syndaktylie, ferner Hypogenitalismus bzw. genitale Hypofunktion, so daß aus der ursprünglich angenommenen Trias eine Fünf- oder Sechszahl der Hauptsymptome geworden ist. Nun treten diese aber einerseits nicht immer in geschlossener Reihe als Vollbild hervor, andererseits aber können sich auch noch andere Defekte in scheinbar regelloser Weise dazugesellen. Bei oligosymptomatischem Auftreten kann sich demnach bei Beurteilung nur eines einzelnen Individuums die Diagnose schwierig gestalten, sie kann ganz entgehen. Es ist also auch hier, ebenso wie bei vielen anderen multiplen Abartungen, eine genaue Kenntnis des ganzen Komplexes notwendig und im Verdachtsfalle ausgiebige Untersuchung zumindest der Familie und wenn möglich auch der Sippe erforderlich. Die sich in der Literatur immer stärker mehrenden Mitteilungen beruhen wohl auf einer besseren Kenntnis des Syndroms und auf erhöhter Berücksichtigung auch des partiell ausgeprägten Zustandes.

Lockeres Gefüge des Syndroms.

Ein besonders eindrucksvolles Beispiel dafür, wie das Syndrom sich heterophän über eine Sippe streuen kann, zeigt die von VAN BOGAERT publizierte Sippentafel (s. Abb. 3, S. 154), oder gar der außergewöhnlich reiche Sippenüberblick, den MENZEL in seiner sehr aufschlußreichen Arbeit über das L.-M.-B.-B.-Syndrom gibt.

Heterophäre Streuung über die Sippen!

Nach VAN BOGAERT haben von 4 Geschwistern 2 das voll ausgeprägte Bild (Fettsucht, geistige Rückständigkeit, Retinitis bzw. Opticusatrophie und Brachydaktylie); in der Aszendenz hat die Mutter Retin. und grobe Intelligenzstörungen, dazu Mikroglossie, aber keine Brachydaktylie und keinen Hypogenitalismus; ihre Mutter wiederum hatte nur Retin. pigm. wie wahrscheinlich auch deren Schwester.

Die Seitenlinie der Probandenmutter zeigt isoliertes Auftreten von Retin. pigm., dann typische Fettsucht mit Hypogenitalismus und geistigen Störungen, teils mit Brachydaktylie, teils mit Mikroglossie und Facialisparesie.

Ganz ähnliche Häufung dieses Abartungskomplexes berichten andere Autoren, so REILLY und LISSER, MOLITCH usw.

Die Retin. pigm.: Gerade die „atypische“ Retin. pigm. ist nach der Meinung verschiedener Untersucher charakteristisch für das Syndrom (VELHAGEN jr., REILLY und LISSER u. a.). Andererseits werden als Äquivalente auch andere Sehstörungen angetroffen, etwa mehr weniger hochgradige Myopien (MOLITCH usw.: Bei einem Probanden Retin. pigm., bei seinen beiden Brüdern Myopie), oder als Ersatz Retin. pigm., Opticusatrophie (s. oben: Sippe von v. BOGAERT), Koppelung mit Katarakt (B. ASCHNER usw.).

Die Fettsucht kann gering- oder hochgradig sein, kann einhergehen mit femininer Fett- und Haarverteilung.

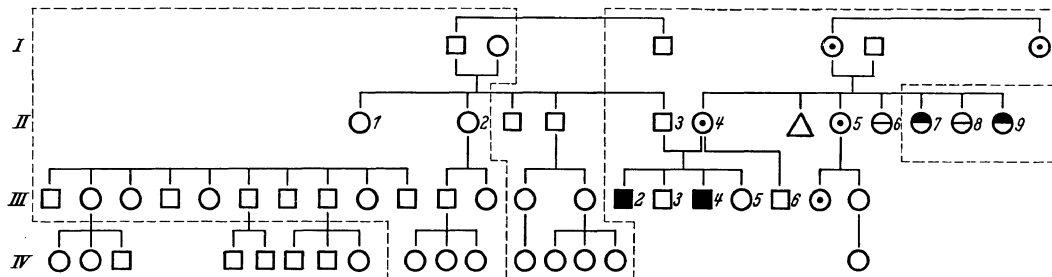


Abb. 3. Sippe Sp... ■ Fettsucht, Hypogenitalismus, Sehstörungen (Retinitis pigmentosa oder Opticusatrophie), Geistesstörung, Brachydaktylie. ● Fettsucht, Hypogenitalismus, Geistesstörungen. ⊙ Periphere Retinitis pigmentosa. Die von einer punktierten Linie umgebenen Seitenlinien waren schon 1934 bekannt und wurden 1936 veröffentlicht, die anderen Deszendenten wurden erst später aufgefunden.

Sippentafel nach L. VAN BOGAERT.

Anatomie. Das anatomische Substrat des Syndroms ist noch wenig erforscht. In einem von VAN BOGAERT und BORREMANS untersuchten Fall, fanden sich am Zentralnervensystem keine pathologischen Veränderungen, und zwar weder am Groß- noch am Kleinhirn, auch nicht an den Kernen und Gefäßen. Auch die Hypophyse erwies sich als normal, sowohl bei makroskopischer wie mikroskopischer Untersuchung, lediglich im Hypophysenstiel fanden sich die KRAUSSchen „laminaria-stiftartigen“ Nekrosen, d. h. streifenartig angeordnete, kernlose, hyaline Gewebepartien, denen indes keine besondere pathogenetische Bedeutung zuerkannt wird. Als Grundlage für die geistigen Defekte soll dagegen nach VELHAGEN der Typ SPIELMAYER-VOGT maßgeblich sein. WEINGROW stellte bei einem 5jährigen Knaben durch Encephalographie Defektbildung an Groß- und Kleinhirn fest bei leichtem Hydrocephalus. Für die Annahme, daß das ganze Syndrom auf Hydrocephalus zurückzuführen sei, besteht jedenfalls kein gesicherter Anhaltspunkt.

Erbverhältnisse. Familiäres Auftreten ist typisch, wengleich sog. „Einzelfälle“ beobachtet wurden. Bei einem Drittel der Fälle besteht Konsanguinität (nach WILLI). Aus diesen beiden Umständen schließt LENZ, der allerdings das Syndrom in zwei verschiedene Komplexe auflöst, auf recessiven Erbgang einer polyphänen Anlage. NOBEL, KORNFELD und Mitarbeiter halten ebenfalls eine chromosomale Bedingtheit für wahrscheinlich, VAN BOGAERT spricht die Vererbung gerade der Retinitis pigmentosa beim L.-M.-B.-B.-Syndrom als dominant an, zufolge der von ihm beschriebenen Familie, während die „klassische Retinitis pigmentosa“ recessiv mendeln soll. Betreffs Erklärung (MENZEL) der Genese analog dem „Status Bonnevie-Ullrich“ s. oben unter diesem.

Neuere Literatur.

- MACKLIN, M. T.: J. Hered. **27**, 91 (1936). — MENZEL: Z. klin. Med. **135**, 423 (1939).
 PANSE, F.: Z. Neur. **160**, 1—72 (1937).
 VAN BOGAERT: Z. menschl. Vererbslehre **21**, 314 (1937). — VERSCHUER, O. v.:
 In BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre, Bd. 1. 1940.

Multiple Abartung „Typus Amstelodamensis“ („Amsterdamer Typus“ C. DE LANGE).

Von DE LANGE wurde unter dieser Bezeichnung eine solche Abartung insgesamt in 6 Fällen beschrieben¹. Diese multiple Abartung stellt sich folgendermaßen dar: Bei Rückstand der geistigen Entwicklung von Kindern besteht betonte Brachycephalie, die Stirnbehaarung ist ausgesprochen übermäßig, ebenso die Augenbewimperung und Brauen; die Brauen konfluieren in der Stirnmitte; etwas vermehrte Behaarung auch an Oberlippe und Kinn; Deformation der Ohrmuscheln, nach vorne gerichtete Nasenlöcher, Einwärtskrümmung des kleinen Fingers, Thenar und Daumenballen proximalwärts verlagert, in der Hohlhand eine transversale Hautfalte (Affehand). Bei der Obduktion eines Falles fand sich mangelhafte Ausbildung und grobe Struktur der Hirnwindungen, ein Keimzentrum im Nucl. caudat. und Degenerationserscheinungen im Centrum semiovale.

Ein italienischer Autor, PINCHERLE, hat diesen Typus bis in die besonderen Einzelheiten (wie Behaarungsanomalien, Brachycephalie, Kleinheit von Hand und Fuß, proximalen Daumen- und Daumenballensitz, Kleinfingerkrümmung, Syndaktylie usw.) bestätigt. Er zählt weiter capilläre Unreife und gemischten Astigmatismus auf. PINCHERLE bestätigt auch die Erfahrung, daß das Kind sich von seinen Geschwistern unterschieden habe, wie in ihrer Art die Mongoloiden von der übrigen Familie².

Arachnodaktylie (MARFANSche Krankheit = Dystroph. mesodermalis cong.).

Durch zahlreiche Beiträge in neuerer Zeit ist das Symptombild der Arachnodaktylie weiter abgerundet worden, weniger hinsichtlich der festliegenden Leitsymptome: Schmalgliedrigkeit, Magerkeit, allgemeiner asthenischer Habitus, Schlaffheit von Muskeln, Gelenken, Bändern, Dolichocephalie, als vielmehr der mehr minder regelmäßig damit verbundenen Mißbildungen. Unter diesen lassen sich nunmehr bei der großen Zahl der veröffentlichten Beobachtungen schon gewisse Gesetzmäßigkeiten hinsichtlich der Häufigkeit festlegen, als da sind (nach Frequenz geordnet):

1. Augendefekte; 2. Herzfehler; 3. Ohrmißbildungen; 4. lokale Skelettaberrationen.

Augendefekte: Diese finden sich mindestens in $\frac{3}{4}$ der bisher mitgeteilten Beobachtungen, wobei aber zu berücksichtigen ist, daß zum großen Teil sehr jugendliches Alter der Kinder angegeben ist, so daß bei einem Teil vielleicht die Augenstörungen noch gar nicht voll feststellbar sind. Man kann also nahezu, aber nicht als *Conditio sine qua non*, von einem obligaten Stigma sprechen. Es wiegt vor die Luxation oder Subluxation der Augenlinse mit Irisschlottern. Aus den verschiedenen Zusammenstellungen errechnet sich dieser Fehler als vertreten in etwa 50—60% der Fälle. Dazu kommen dann noch, und zwar mit der Luxatio kombiniert oder auch für sich allein ohne diese, zahlreiche andere teils äußere weniger schwere, teils aber auch schwerwiegende Anomalien wie: Refraktionsanomalien, vor allem Myopie, dann Astigmatismus (auf den verschiedenen, in der Literatur mitgeteilten Fotos tragen die Dargestellten bezeichnenderweise eine Brille!); Strabismus converg. oder diverg.; Hydrophthalmie, Farbenblindheit, Megalocornea; Mikrophthalmie, beidseitige Katarakte. Von Veränderungen am äußeren Auge fällt häufig das Tiefliegen der Bulbi auf (dies täuscht zum Teil eine gewisse Progenie vor), in

¹ Arch. Méd. Enf. 36 (1933); 41 (1938).

² Arch. Méd. Enf. 42 (1939).

anderen Fällen Schrägstellung der Lidachsen, Liddefekte, Veränderungen der Sehnerven jedoch nur ausnahmsweise.

Angeborene Herzfehler: Welcher Art diese sein können, ist vielfach nicht zu eruieren, es scheinen vorwiegend leichtere Formen zu sein. Vor allem offenes Foramen ovale. In einer von FISCHBACH 1937 zusammengestellten Serie von 80 Fällen kann man errechnen: 22mal ein Vitium, wobei allerdings in einem erheblichen Teil der Fälle das Herz nicht berücksichtigt ist. Wir dürfen also etwa mit einem Drittel Herzbeteiligung rechnen.



Wieder die
Koppelungs-
tendenz!

Abb. 4.
12jähriger ♂ mit
MARFAN - Syndrom.
Arachnodaktylie;
Hyperasthenie; Ky-
phose; Kielbrust;
Linsenektopie.
(Kinderkrankenhaus
München - Schwa-
bing, J. HUSLER.)

Auch hier
lockeres Gefüge
des Syndroms.

Ohrmißbildungen. Die Anomalien beziehen sich in erster Linie auf das äußere Ohr. Hier wird berichtet von abnormer Größe der Muscheln, Verbildung, Fehlen der Ohrknorpeln, Asymmetrie, Fehlen der Ohrläppchen, jedoch nur in wenigen Fällen Schwerhörigkeit. In der FISCHBACHSchen Zusammenstellung 18mal Ohrdefekte.

Fakultative Skelettaberrationen. Besonders häufig sind: Calcaneussporn, ebenso Kyphosen, Skoliosen, Trichter- oder Hühnerbrust, Hüftluxationen, Hackenfuß und sonstige Fußdeformitäten aller Art.

Vorstehende Gruppen kombinieren sich vielfach. Andererseits liegen Angaben über Kombinationen und Koppelung mit anderen Anomalien vor: Mit Pylorus-spasmus (KROEGER), mit LOBSTEINScher Osteopsathyrosis (BONDET und BARNAY), mit geistigen Störungen (STEWART). Dieser letztere bestreitet, daß die Arachnodaktylie in der Regel ohne geistige Defekte einhergehe; er spricht von 5 Fällen mit Seelenstörungen wie Epilepsie, Imbezillität; ein 16jähriger Junge hatte mesocephalen Schädel, Verbreiterung der Ellbogengelenke, multiple Hernien, kleine Kniescheiben, Fehlen der Körperbehaarung. Hierfür dürfen wir auch rechnen: Eine verminderte Widerstandsfähigkeit gegen Infekte, die wiederholt festgestellt wurde. Die zuletzt von FUTCHER und Mitarbeitern beschriebenen beiden Fälle litten an rheumatischer Endokarditis bzw. Pyopneumothorax. Es fällt übrigens in allen Zusammenstellungen auf, daß fast durchweg Kinder beschrieben sind und nur verschwindend wenige Erwachsene (Sub-Letalfaktor wirksam?).

Während in älteren Abhandlungen über *Abortivformen* oder *Formes frustes* der A. nicht berichtet wird, haben solche in den letzten 10 Jahren zunehmendes Interesse gefunden, wohl im Zusammenhang mit der erhöhten Bedeutung der Erbprobleme und Sippenuntersuchungen (WEVE). Das Ergebnis ist: Zahlreiche Feststellungen von Teilen des Syndroms in der Familie oder Sippe dieser Makromelen. Es will uns scheinen, als ob zwischen dem klassischen Vollbild der A. — dies würde sein: Spinnengliedrigkeit, Gelenkschlaffheit, Augenfehler, Herzanomalien — mit den begleitenden Mißbildungen auf der einen Seite und schließlich dem rein ausgeprägten Habitus asthenicus auf der anderen alle Übergangsbilder möglich sind.

Aus einzelnen Sippenbefunden ergibt sich, daß solche Varianten polyphän über eine Sippe verteilt sein können. Besonders auffallend starke und übermäßige Asthenie bei Mitgliedern einer Familie und Sippe und isolierte Augenstörungen sind es, die zur Sippenuntersuchung und Erwägungen besagter Art auffordern. Bei weiterem Studium dieser abortiven Möglichkeiten wird sich vermutlich herausstellen, daß die Anlage zur Arachnodaktylie viel häufiger ist als angenommen wird, da wohl nur in einem kleinen Prozentsatz bei mehr minder ausgebildetem Vollbild bisher die Diagnose gestellt wurde. Auch v. VERSCHUER spricht sich in ähnlichem Sinne aus. FUTCHER betont, daß die bisher für obligat gehaltene ophthalmische Komplikation für die Diagnose nicht maßgeblich ist, LODI berichtet über Forme fruste beim Säugling.

Bald poly-, bald monosymptom. Vortreten der Erbanlage.

Erbpathologie. Familiäres Vorkommen wurde wiederholt beobachtet. v. VERSCHUER stellte in 29 Familien Beobachtungen an, darunter 18 mit direkter Übertragung, HAYAKAWA beobachtete Familien mit Arachnodaktylie in 4 Generationen. Dazu kommen noch weitere Geschwisterfälle von SCHMIEDING. 3mal beobachtete Blutsverwandtschaft der Eltern veranlaßte WAARDENBURG für einen Teil der Fälle recessiven Erbgang anzunehmen. Auch ein EZ-Paar wurde beobachtet, und zwar mit Konkordanz des Krankheitsbildes (SCHWARZWELLER).

Nach LENZ beruht die Linsenektomie auf einer dominanten, polyphänen, krankhaften Erbanlage. Es ist anzunehmen, daß, wie bei den meisten Systemerkrankungen, die Arachnodaktylie nach einfachem dominanten Erbgang geht. Hinsichtlich ihrer Manifestierung besteht Labilität, insofern sie sich, wie bereits betont, im Auftreten einzelner isolierter Phänomene des klassischen Vollbildes äußern kann. Indes sind für endgültige Beurteilung weitere Forschungen nötig. Hinsichtlich der Stellungnahme in Erbgutachten wird sich die Untersuchung über den einzelnen Fall hinaus auf die Sippe erstrecken müssen. Wo das klinische Bild einwandfrei feststeht, wird man aber die Erblichkeit auch ohne unmittelbaren Sippenbeweis als erbracht ansehen können. Dies ist, kurz gefaßt, der Standpunkt maßgebender Erbpathologen.

Neuere Literatur.

- FISCHBACH, H.: Z. Kinderheilk. 58, 630 (1937).
 KERN, L.: Erbarzt 4, 93—95 (1937).
 SCHWARZWELLER, F.: Erbarzt 7, 96 (1937).
 VALENTIN, B.: In SCHWALBE-GRUBER: Handbuch der Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Teil 3. 1937.
 WAARDENBURG, P. J.: Klin. Mbl. Augenheilk. 92, 29 (1934). — WEVE, H.: Arch. Augenheilk. 104, 1—46 (1931). — WESTENDORF: Kinderärztl. Prax. 7, 393 (1936).

MARCHESANISCHES SYNDROM (BRACHYDAKTYLIE MIT ANGEBORENER KUGELLINSE).

Eine merkwürdige, man könnte fast sagen zur MARFANSCHEN Krankheit gegensätzliche, hat jüngst MARCHESANI beschrieben. An zwei Sippen wurde „angeborene Kugellinse“ kombiniert gefunden mit abnormer Kleinheit des Körperwuchses (ein erwachsenes Mitglied hatte nur 1,47 m Körperlänge) und abnormer Kürze von Händen und Fingern (mit starker Verzögerung der Handwurzelkernbildung). Bei der „Kugellinse“ (auch Mikro- oder Sphärophakie genannt) handelt es sich um starke Verkleinerung der Linse mit Folgezuständen, wie hochgradige Myopie, Akkomodationsverlust u. a. Interessant ist auch hier wieder die Streuung in der Sippe: Bei einem Elter war nur Brachydaktylie ohne Kugellinse festzustellen oder auch nur abnorme Kleinheit

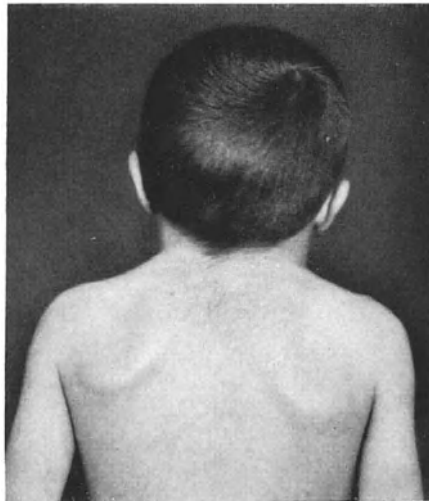
einzelner Mitglieder. MARCHESANI nimmt dominanten Erbgang an bzw. intermediären, insofern bei Heterozygotie der leichte Zustand lediglich mit Brachydaktylie, bei Homozygotie schwere Brachycephalie mit Sphärophakie erzeugt wird.

Literatur.

MARCHESANI: Klin. Mbl. Augenheilk. **103**, 392 (1939).

KLIPPEL-FEILSches Syndrom.

Dieses Syndrom wurde in zahlreichen Untersuchungen des In- und Auslandes genauer studiert. Es sind Zusammenstellungen in großer Zahl erfolgt.



Von FEIL, LE BLEU und FISCHER wurden 1923 annähernd 100 Fälle beschrieben. Es ergeben sich unübersehbare Varianten des zentralen Symptoms, von leichtesten Formen der atlanto-occipitalen Synostose bis zur vollständigen Verschmelzung des gesamten Halswirbelkomplexes. Ferner wurden schier unübersehbare Kombinationsmöglichkeiten sowohl mit sekundären Folgezuständen als auch fakultativen Anomalien beschrieben. Eine wie uns scheint zweckmäßige Unterteilung, die diagnostischen und therapeutischen Zwecken dienlich sein dürfte, bringt DREYFUS (1937) aus der OMBRÉDANNESchen Klinik. Er unterteilt mit FEIL folgende drei Formen: 1. Die Maximalform der numerischen Reduktion der Halswirbel; diese umfaßt die Fälle mit starker Verminderung der Halswirbelzahl bis schließlich zum Fehlen der ganzen Halswirbelsäule in Einzelteilen — Bildung

Verschiedene Typen.
Typ I:
„Thorax cervicalis“.

Abb. 5. KLIPPEL - FEILSches Syndrom („Typus I nach FEIL“). Halslosigkeit; tiefstehende Nackenhaargrenze; Schulterblatthochstand; Kopfneigung nach rechts.

Röntgenbild: „Thorax cervicalis“.

(Kinderkrankenhaus München-Schwabing, J. HUSLER.)

eines „Thorax cervicalis“, gepaart in der Regel mit Spina bif. cerv. sup., mit dem bekannten äußeren Habitus des Syndroms (Kurz Hals; Bewegungseinschränkung des Kopfes; tiefreichende Nackenbehaarung); die fehlenden Einzelwirbel sind ersetzt durch einen knöchernen Block („masse cervicodorsale“ nach A. FEIL). Weniger ausgeprägt ist die zweite Form („Typus II“ = „cas intermédiaire“ nach FEIL): Die Veränderung ist weniger deutlich; geringere Einschränkung der Kopfbeweglichkeit; Nackenbehaarung nur spärlich. Einer dritten Form („Typus III“ nach FEIL) werden Fälle zugerechnet, bei denen das Syndrom zwar sehr gut ausgeprägt, aber von gleichsinnigen Anomalien der übrigen Wirbelsäule begleitet wird, ferner von solchen des Beckens oder von Hasenscharten, Hernien usw.

Typ II.

Typ III (kombinierte Form).

Nach französischer Auffassung genügt jeweils zur Charakterisierung die Diagnose KLIPPEL-FEILSches Syndrom nicht, es sollte eine genauere Einordnung erfolgen.

Unübersehbare Begleit-anomalien.

Wie gesagt, sind die mit dem Syndrom fakultativ gekuppelten Anomalien unübersehbar (s. bei DREYFUS). Einige weitere seien hier

ausgewählt: Ganz besonders häufig wird die Kombination mit Spina bif. vermerkt. Dann Skoliose, Kyphoskoliose, Bewegungseinschränkungen, Tiefstand der Brustwarzen, übertriebene Einsenkung der hinteren Schädelgrube (GREENBERG); Halsrippen, Vielfingrigkeit u. a. (WENINGER); Taubstummheit (FOGGIE); Angabe von ganz besonders weitgehenden allgemeinen Abartungen; Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen werden zwar immer wieder gemeldet, sei es in Form von spastischen Lähmungen oder Paresen oder Störung der Augenbewegung mit Syringomyelie und Syringobulbie; im ganzen aber sind solche schweren Ausfälle doch nur ausnahmsweise und selten festzustellen.

Mehrere Untersucher befassen sich, was für die Diagnostik nicht unwichtig ist, mit dem sog. „falschen KLIPPEL-FEILSchen Syndrom“ oder dem „vorgetäuschten“ oder „Pseudo-Klippel-Feil“. Für eine solche Vortäuschung mit wirklicher oder scheinbarer Halsverkürzung, Schiefhaltung des Kopfes usw., kommen in Betracht die Spondylitis cervic., vor allem aber suboccip., und zwar sowohl in Form der frischen Erkrankung wie auch der fortgeschrittenen oder heilenden ankylosierenden Spondylitis; dann scheint mit besonderer Konstanz der muskuläre Schiefhals mit dem Syndrom verwechselt zu werden (WALLGREN zählt 8 Fälle auf, in denen der M. sternocleidom. irrtümlich durchtrennt wurde). Nach OBRESKI sollen auch besonders Kyphose der Brustwirbelsäule mit Ansatz der Rippen am 7. Halswirbel und endlich übermäßiger Fettansatz das Syndrom vortäuschen. Die Differentialdiagnose stützt sich unter anderem vor allem auf das Röntgenbild. Endlich gibt es nach ROEDERER unvollständige Formen von „Klippel-Feil“, bei denen die Wirbel vollständig sind, wo keine echte Minderung der Halshöhe zu erkennen ist, wo aber ganz atrophische und halbseitig atrophische Halswirbel ein ähnliches Bild machen.

„Pseudo-Klippel-Feil“.

Prognostisch ist die Möglichkeit des späteren Auftretens nervöser Ausfallserscheinungen in Betracht zu ziehen und überhaupt die Eventualität einer maximalen Ausbildung erst im späteren Alter. Dann die mögliche Begünstigung einer Lungentuberkulose bei den Formen von „Cervicalthorax“.

Erbgang. v. VERSCHUER faßt in der pathogenetischen Beurteilung die schwereren Synostosen der Wirbelsäule mit ihren Begleitsymptomen als Einheit zusammen — auch nach ECKHARDT läßt sich eine Trennung der verschiedenen Mißbildungskomplexe, wie Schulterhochstand, „Klippel-Feil“ nicht mehr aufrechterhalten — und sieht ihre Entstehung begründet in einer mutativen krankhaften Veränderung eines Grundfaktors für die Wirbelsäulenentwicklung, in einer Erbanlage, der offenbar große Entwicklungs labilität zukommt, woraus sich dann die zahlreichen Untertypen erklären würden. In einigen wenigen Familien ist für den angeborenen Schulterhochstand dominanter Erbgang festgestellt. Sippenuntersuchungen bei KLIPPEL-FEILSchem Syndrom sind nur vereinzelt bis jetzt bekannt. Der häufig zitierte Befund von HANGARTER und DIEKER kreist um einen unseres Erachtens ganz atypischen Fall höchst komplexer Hemmungs- und Fehlbildung des Skelettsystems, der nicht ohne weiteres in die hier in Frage stehende Kategorie einzureihen ist und verallgemeinert werden darf; in der Sippe hatten sich in diesem Falle einfache und kompliziertere skeletäre Defekte in auffällender Zahl ergeben. Demgegenüber ist darauf hinzuweisen, daß ein „isoliertes“ Vorkommen des „Klippel-Feil“ viel häufiger scheint, und daß der Beweis einer Erbbedingtheit zum

wenigstens für einen Teil der Fälle fehlt und vielleicht auch nicht in Frage kommt. Zum mindesten müssen weitere Sippenbefunde abgewartet werden bis zur endgültigen Stellungnahme.

Neuere Literatur.

- DREYFUS: Z. Kinderheilk. 58, 739 (1937).
 HANGARTER u. DIEKER: Z. Konstit.lehre 21, 236 (1937).
 KIENBÖCK: Arch. orthop. Chir. 39, 244 (1938). — KÖHLER, B.: Dtsch. Z. Chir. 211, 161 (1928).
 SCHWARZWELLER, F.: (a) Z. Konst.lehre 20, 350 (1937). (b) Arch. orthop. Chir. 39, 694 (1939).
 WALTER, H.: Arch. orthop. Chir. 29 (1931).

Diffuse Osteosklerose.

(= ALBERS-SCHÖNBERGSche Krankheit, Marmor Knochenkrankheit,
 = O. eburnea erythrematodes, = Osteopetrosis, = „marble bones“).

Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung, deren obligates Zeichen eine diffuse Sklerosierung des Knochensystems ist. Es kommt dabei zu Verdickungen der langen Röhrenknochen, zu Verdichtung der Corticalis und infolge davon Verödung und Verengung der Markräume. Diese Eburneierung führt zur erhöhten Frakturbereitschaft, besonders an den langen Röhrenknochen. Verbunden mit dieser Knochensklerosierung ist häufig, jedoch nicht gesetzmäßig, eine mehr minder schwere Anämie; die Einschnürung der N. optici führte wiederholt zu Atrophie und zur Erblindung.

Die Erkrankung ist wiederholt familiär beobachtet worden: HARNAPP fand 6 Glieder einer Familie betroffen, FIELD: 2 Brüder. Mehrfach ist *Konsanguinität* festgestellt. Es kann offenbar jedes *Alter* betroffen sein; der älteste Patient war 58 Jahre alt (WILLI), die jüngsten waren Neugeborene (in der älteren Literatur ASSMANN, 1940 HEYBROEK). Kombination mit Rachitis ist häufig. Von anderen fakultativen Erscheinungen des Bildes wird beobachtet: Hoher, hydrocephalischer Schädel mit Auftreibung der Tubera front. und pariet., Exophthalmus, Abducensparese (FIELD). Wiederholt ist großer Milztumor, aufgetriebener Leib festgestellt worden (VERCO). Bläuliche Fleckung der Brusthaut und des Oberbauches sah FIELD, WORTIS Kombination mit großem Gesichtshämangiom, inguinaler Hernie, Klumpfuß und fehlendem Descensus.

Die *Röntgenbilder* zeigen Knochen, die infolge der Sklerosierung Verdickungen an den langen Röhrenknochen, besonders am distalen Femur und proximalen Tibiaende aufweisen. Das Wechseln der pathologischen Apposition zeigt sich in quer zur Achse des Knochens gehenden streifenförmigen Verdickungen („Jahresringe“).

Auch am Brustbein, an der Wirbelsäule und am Beckengürtel Marmorierung der Knochenstruktur, teilweise in Form radiärer Streifung (v. GODIN). Es liegt eine Störung sowohl im Knochenaufbau wie im Knochenabbau vor. Im knorpelig vorgebildeten Knochen geht der Prozeß von der Epiphysenlinie, im bindegewebig vorgebildeten von der Corticalis aus. Abnorm hohe Zwischenwirbelscheiben und Deformierung der Wirbelbogen, ferner Tüpfelung der Epiphysen berichtet FIELD.

Stoffwechseluntersuchungen ergaben widersprechende Befunde. HARNAPP, der die eingehendsten Untersuchungen angestellt hat, fand die

Plasmaphosphatase bei der Osteosklerose beträchtlich erhöht, die Serumphosphatase normal, das Serumcalcium an der oberen Grenze der Norm.

Auch die *Blutuntersuchungen* ergaben sehr wechselnde Resultate. Einerseits kann nicht nur jeder pathologische Befund fehlen, andererseits können aber auch die mit diffuser Osteosklerose verbundenen Anämien in ihrem Charakter sehr verschieden sein. Von den leichtesten Anämien bis zu den schwersten Formen sind alle Grade denkbar.

HEYBROEK fand bei einem osteosklerotischen Neugeborenen Erythroblastenanämie, Thrombopenie, zahlreiche Myelocyten. Bei demselben Kind ergab die Knochenmarksuntersuchung große polygonale Zellen, das hämatopoetische System war nahezu verschwunden. Die Placenta war ohne Kalkherde.

Der *Verlauf* ist außerordentlich verschieden, zum Teil ist er äußerst maligne, was besonders für die ganz jungen Kinder gilt; zum Teil aber auch zeigt sich ein protrahierter chronischer Verlauf. HARNAPP, dem man eine sehr sorgfältige Studie verdankt, unterscheidet vor allem nach dem Verlaufstypus drei Formen:

1. Die bösartige, brüchige Osteosklerose mit Anämie, die ALBERS-SCHÖNBERGSche Krankheit im engeren Sinne.
2. Die brüchige Osteosklerose ohne Anämie und
3. Eine gutartige familiäre Osteosklerose.

Daß die diffuse Osteosklerose *erbbedingt* ist, steht außer allem Zweifel. Auch HARNAPP hält die beiden ersten von ihm aufgestellten Formen für recessiv, die gutartigen für dominant vererblich. NUSSEY trennt in ähnlicher Weise in eine benigne Form mit dominantem Erbgang und eine maligne mit recessiven.

Hier reiht sich ein möglicherweise der ALBERS-SCHÖNBERGSchen Krankheit verwandtes Abartungssyndrom an, welches einerseits mehr durch lokale Hyperostosenbildung, andererseits aber durch die Kupplung mit anämischen Bildern die Verwandtschaft anzeigt. Es ist das von PETERS, München, demonstrierte Bild: Bei 6 Kindern von $3\frac{1}{4}$ —9 Jahren mit hochgradiger Idiotie (Mikrencephalie, Ulegyrien, Mikrogyrien u. a.) fanden sich merkwürdige, enorme hyperostotische Verdickungen der Parietalknochen des Schädels; die Nähte zum Teil vorzeitig verknöchert. Die genannten Hyperplasien jedoch von mehr schwammigem Charakter, scharf umschrieben. Die Mehrzahl der Kinder anämisch, zweimal schwere Anämie, einmal mit leukämischem Einschlag. Kombination mit Rachitis. Es wurde über ähnliche Knochenveränderungen, vielfach mit Anämien, berichtet von MÜLLER, WILLIAMS, ADACHI, KOGANEI u. a., vorwiegend bei malaiischen, mongolischen Rassen, Peruanern und Chinesen (Cribra cranii, Osteoporosis symmetr. cranii, Hyperostosis spongiosa cranii).

Neuere Literatur.

- ELLIS, R. W. B.: Proc. roy. Soc. Med. **27**, 1563 (1934).
 FIELD, C. E.: Proc. roy. Soc. Med. **32**, 320 (1939).
 HARNAPP, G. O.: Mschr. Kinderheilk. **69**, 1—46 (1937). — HIRSCHMANN, J.: Z. klin. Med. **126**, 718 (1934).
 PRIESEL, H.: Arch. Kinderheilk. **1931**.
 WILLI, A.: Schweiz. med. Wschr. **1939 II**, 805—807.

Mit der Aufstellung der geschilderten Syndrome ist das Gebiet der „multiplen Abartungen“ noch keineswegs erschöpft. Immer neue Bilder werden in ihrer Gesetzmäßigkeit erkannt, die Darstellungen verteilen sich auf die verschiedenen medizinischen Disziplinen, je nach dem vorwiegend betroffenen Organ oder Organsystem. Zum Teil sind sie nur vereinzelt beschrieben und bedürfen noch der Anerkennung und weiteren Erforschung, zum Teil spielen sie allzusehr hinüber in besondere Gebiete der Pathologie, so daß sie nach Herkommen dort ihren Platz finden. Es sind einige Erscheinungsblocks bekannt, bei denen in erster Linie das Nervensystem Träger der Abartung ist, andere bei denen mehr die Beziehungen zum Stoffwechsel im Vordergrund stehen. Auch ergeben sich da und dort Verbindungen zu ganzen Gruppen von organischen Erkrankungskomplexen bekannter Art.

Hierher gehört eine merkwürdige, 1925 von TRAUNER und RIEGER beschriebene hereditäre Kombination von Nagelanomalie, kongenitaler Radiusluxation und Anomalie der Finger und Kniegelenke¹; W. ÖSTERREICHER beobachtete dominantes Auftreten von Anonychie bzw. Onychotrophie, Patellardefekt und Radiusluxation in 5 Generationen²; ähnliche Beobachtungen machte B. ASCHNER. Ferner könnte man hier noch kurz erwähnen das Syndrom der Zahn- und Haarfehlbildung kombiniert mit Anomalien der Schweißdrüsen und mit Ozaena. Dann schließen sich hier an vorwiegend neurologische Syndrome wie der TAY-SACHSSche Idiotieblock, der beim Kind noch kaum studierte Status dysrhythicus nach BREMER und manches andere an Kombinationen, welche sich in der Literatur verschiedener Spezialdisziplinen dargestellt finden.

¹ TRAUNER u. RIEGER: Arch. klin. Chir. 137 (1925).

² ÖSTERREICHER, W.: Z. Konstit.lehre 15 (1930).

Diabetes mellitus.

Von

WILHELM CAMERER-Stuttgart.

Das vergangene Jahrzehnt hat in der Erkenntnis der Pathogenese und besonders in der Therapie des Diabetes mellitus (D. m.) bedeutende Fortschritte gebracht. Letzteres gilt besonders für den D. m. im Kindesalter, der sich zwar grundsätzlich nicht von demjenigen des Erwachsenen unterscheidet, aber doch zahlreiche, durch den kindlichen Stoffwechsel, insbesondere die Wachstumsvorgänge bedingte Besonderheiten aufweist, so daß er einer gesonderten Besprechung bedarf.

Pathogenese. Nachdem die schon früher vermutete Bedeutung des Pankreas für die Entstehung des D. m. durch die grundlegende Untersuchung von MERING und MINKOWSKI 1891 gesichert war, und zahlreiche Beobachtungen zur Annahme geführt hatten, daß dabei ein an die LANGERHÄNSSchen Inseln gebundenes Inkret die entscheidende Rolle spielt, wurde der Beweis hiefür 1922 von BANTING und BEST durch die Entdeckung des Insulins gebracht. Wir bezeichnen demnach als D. m. eine, durch Insuffizienz des Inselapparates hervorgerufene, mit Glykosurie einhergehende Stoffwechselstörung. Infolge der ungenügenden Insulinproduktion kommt es zu einer Störung des Glykogenaufbaues und der Glykogenspeicherung in der Leber, sowie des normalen Zuckerverbrauches in den Geweben, hierdurch zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels und zur Ausscheidung von Zucker im Urin (UMBER). Auf die Bedeutung der Hypophyse und der Nebennieren kann hier nicht eingegangen werden. Pathologisch-anatomisch lassen sich beim kindlichen D. m. in der Mehrzahl der Fälle neben Verminderung des Gewichts der Hypophyse Veränderungen des Pankreas feststellen, die in einer hydropischen Degeneration der Inseln bestehen (WEICHSELBAUM) und wahrscheinlich eine primäre auf anlagemäßiger Grundlage beruhende Minderwertigkeit des Inselapparates zur Ursache haben, während exogene Einwirkungen nur eine auslösende Rolle spielen. Diese Ansicht findet eine Stütze in der ausgesprochenen *Heredität* der Erkrankung. Eine solche war schon lange bekannt und angenommen, sie ist aber in ihrer Bedeutung besonders durch die Zwillingsforschung der letzten Zeit klar erkannt worden. Danach spielt bei der Erkrankung die Erbanlage die entscheidende Rolle (UMBER) und es wird im allgemeinen zuckerkrank nur, wer erblich dazu veranlagt ist (LEMSER). Auch nach den Untersuchungen von THEN BERGH ist der D. m. eine reine Erbkrankheit, da die insuläre Minderwertigkeit bei eineiigen Zwillingen stets konkordant gefunden wird. Der Nachweis der Konkordanz ist allerdings mit den heutigen Untersuchungsmethoden mit Regelmäßigkeit erst vom 43. Jahr ab möglich. Ist die Erkrankung nicht manifest, so zeigt sich doch das Vorhandensein der Anlage in dem pathologischen Verlauf der Blutzuckerbelastungskurve. Auch der *Schweregrad* der Erkrankung hängt ganz vorwiegend von der

Pathogenese.

Definition des
D. m.

Pathologisch-
anatomische
Grundlage.

Heredität und
Erbanlage.

Erbanlage ab (LEMSER). Bei den schweren Formen der Pankreas-minderwertigkeit findet man auch schon im jugendlichen Alter bei Erkrankung des einen eineiigen Zwillingen den Partner manifest erkrankt, oder es läßt sich bei ihm eine Störung des Zuckerabbaues bei der Dextrosebelastung nachweisen (THEN BERGH).

Umwelt-faktoren.

Wenn den Faktoren der Umwelt neben der Erbanlage auch ätiologisch keine Bedeutung zukommt, so spielen sie doch für die Manifestation der Erkrankung eine wichtige Rolle. Hier kommt besonders überreichliche Ernährung mit Kohlehydraten (Kh.) in Betracht. Häufig wird der kindliche D. m. durch eine fieberhafte Erkrankung ausgelöst und während oder nach ihrer Abheilung erstmals festgestellt. Neben den eigentlichen Infektionskrankheiten kann in diesem Sinne auch jede fieberhafte Störung, wie Schnupfen, Halsentzündung, Grippe, ja die Schutzpockenimpfung wirken. Syphilis spielt keine besondere Rolle. Daß ein echter D. m. ausschließlich auf *traumatischer Grundlage* entstehen kann, ist nur dann als möglich anzunehmen, wenn das Trauma zu schweren Beschädigungen des Pankreas geführt hat. Es wird vielmehr die Tatsache, daß im Anschluß an Traumen bisweilen D. m. festgestellt wird, durch ihre krankheitsauslösende Wirkung zu erklären sein. Auch die Einwirkung *seelischer Insulte* auf das Manifestwerden oder die Verschlimmerung eines D. m. ist bekannt.

Infekte.

Trauma.

Die Zahl der Anlageträger unter den Abkömmlingen von Diabetikern kann auf 20—30 % geschätzt werden, ist aber bei dem verhältnismäßig hohen Gefährdungs- und Manifestationsalter wahrscheinlich größer, besonders bei Berücksichtigung der Angehörigen mit abnormer Blutzuckerbelastungskurve. Im jugendlichen Alter tritt die Manifestation der Erkrankung erheblich zurück.

Erbgang.

Die Frage des *Erbganges* ist noch nicht völlig geklärt, wohl wegen des späten Manifestationsalters und des Fehlens einer ausreichenden Zahl von Untersuchungen, die sich auch auf die Erfassung der latenten Fälle durch Prüfung der Blutzuckerbelastungskurven erstrecken. Der Erbgang wird teils als *recessiv* (LEMSER, UMBER, HANHART), teils als *dominant* (v. VERSCHUER, WEITZ) angenommen, oder es werden beide Möglichkeiten in Betracht gezogen (GREIFF, PFAUNDLER u. a.).

Häufigkeit des Auftretens.

Die Zahl der manifest Zuckerkranken ist erheblich und beträgt schätzungsweise $1\frac{1}{2}$ bis 2 pro Mille der Bevölkerung, was einer Gesamtzahl von etwa 150 000 Erkrankungen in Deutschland (Altreich) entsprechen würde (LEMSER, UMBER). Ob, wie vielfach angenommen wird, eine tatsächliche Zunahme der Erkrankung erfolgt ist und noch erfolgt, erscheint fraglich, aber für die Zukunft möglich, da bei der heutigen gegen früher wesentlich erfolgreicherer Behandlung Zunahme der Ehen und der Fortpflanzung manifest oder latent Erkrankter und damit der Vererbung der diabetischen Anlage in Aussicht zu nehmen ist. Wenn auch die derzeitige Erbgesetzgebung in Deutschland die Ehe eines Zuckerkranken nicht verbietet und Sterilisierung nicht in Frage kommt (KLUNKER), so ist doch besonders für Angehörige von Familien, in denen schwere Erkrankungen mit früher Manifestation aufgetreten sind, dringend von der Ehe abzuraten. Auch bei anscheinender Gesundheit ist vor einer Ehe zu warnen, wenn beide Partner aus Familien stammen, in denen Fälle von D. m. vorgekommen sind, oder wenn eine Verwandtenehe zwischen Mitgliedern einer solchen Sippe beabsichtigt ist (GROTE). Falls aber in der Familie des einen Partners nur vereinzelt leichte Fälle mit spätem Manifestationsalter festgestellt sind, kann bei sonst guten Erbeigenschaften eine Ehe gestattet werden, wenn sie auch vom Standpunkt des Rassenhygienikers nicht als erwünscht zu bezeichnen ist. Für den Arzt, der ein Kind mit D. m. behandelt, besteht die Aufgabe, dessen Eltern über die erbliche Natur des Leidens aufzuklären, die unter Umständen einen Verzicht auf

D. m. und Ehe.

weitere Nachkommenschaft angezeigt erscheinen läßt. Im übrigen braucht aber, wie LEMSER betont, nicht jeder Träger einer diabetischen Erbanlage früher oder später manifest zu erkranken, falls es gelingt, durch prophylaktische Einstellung im Sinne einer Ausschaltung oder Verminderung nachweisbar schädlicher Umwelteinflüsse die Manifestierung zu unterdrücken.

Was die Verteilung nach dem *Alter* anlangt, so ist die Erkrankung bei Säuglingen eine sehr seltene, mit zunehmendem Alter steigt die Zahl der Fälle, bleibt aber immer weit hinter der Erkrankungsziffer der Erwachsenen zurück. Etwa mit dem 13. Jahr zeigt sich ein Gipfel, der wohl mit der Pubertät zusammenhängt (PRIESEL und WAGNER). Eine deutliche Bevorzugung eines *Geschlechts* ist nicht festzustellen.

Erkrankungen an D. m. kommen bei allen *Rassen* vor, doch finden sich Unterschiede nach der Zahl, in dem Schweregrad und Verlauf der Erkrankung. So scheint die Krankheit in den mediterranen Ländern häufiger zu sein, als in den nordischen. Bekannt ist die relative Häufigkeit bei Juden, die nicht nur durch ihre wirtschaftliche Lage und Betätigung sowie ihre Neigung zum Genuß von reichlich Fett und Kh., besonders Süßigkeiten zu erklären ist, sondern auch durch die Häufigkeit der Verwandtenehen und der Anlage zu Fettsucht, zwischen welcher und D. m. zweifellos eine Korrelation (Syntropie, PFAUNDLER) besteht. Das vermehrte Auftreten des D. m. bei Juden dürfte hiernach mehr durch äußere Gründe verursacht, und nur zum Teil rassisch bestimmt sein. Nach LENZ darf man annehmen, daß Todesfälle an D. m. bei Juden etwa 6mal häufiger eintreten als bei Nichtjuden.

Klinische Erscheinungen. Im Gegensatz zum Erwachsenen wird der D. m. des Kindes nur selten zufällig, öfters durch eine bei Gelegenheit eines Infekts oder Traumas vorgenommene Urinuntersuchung festgestellt; meist führen D. m. verdächtige oder komatöse Erscheinungen zur Erkennung des Leidens. Bei Kindern, die aus Familien stammen, in welchen Fälle von D. m. beobachtet worden sind, sollte, am besten auch unter Anstellung der Blutzuckerbelastungsprobe, auf das Vorhandensein der Erkrankung oder der Anlage zu derselben geprüft werden. Besonders wenn die Erkrankung schon einige Zeit besteht, wird man häufig Angaben über gesteigerten Durst und vermehrte Harnausscheidung finden, so daß die Kinder auch während der Schulzeit und bei Nacht häufiger und in größerer Menge Urin lassen. Auch das Hungergefühl ist meist erheblich gesteigert und oft quälend, wobei auffällt, daß die Kinder trotz reichlicher Nahrungszufuhr fast stets abmagern. Die zuvor meist geistig lebhaften, häufig asthenisch erscheinenden Kinder werden apathisch, die Stimmung wird unfreundlich und gereizt, es macht sich eine zunehmende Mattigkeit und Abnahme der Leistungsfähigkeit bemerkbar. Hautjucken und andere Hautstörungen, sowie Erkrankungen der Augen, der Zähne und der Nerven, wie sie beim D. m. des Erwachsenen häufig vorkommen, fehlen meist beim Kind, doch ist Trockenheit der Haut und eine als Rubeose bezeichnete rosige Färbung besonders im Gesicht bei schwereren Fällen nicht ganz selten.

Diagnose. Entscheidend für die Diagnose ist die Feststellung von *Zucker im Urin*, weshalb auch bei kleinen Kindern, ja bei Säuglingen, die Untersuchung auf Zucker nicht unterlassen werden darf. Da in einer einmaligen Harnprobe selbst bei schwereren Fällen Zuckergefreiheit bestehen kann, sind bei Verdacht auf D. m. mehrere, zu verschiedenen Zeiten

Lebensalter
und D. m.Geschlecht und
D. m.Rasse und
D. m.Klinische Er-
scheinungen.

Rubeose.

Urin-
untersuchung.

und nach vorhergegangener Kh.-Zufuhr entleerte Urinproben zu untersuchen. Dabei weist meist schon das erhöhte spezifische Gewicht, bisweilen auch das eigenartig mattglänzende Aussehen des Urins auf Zucker hin. Von den Reduktionsproben eignet sich für praktische Zwecke namentlich bei geringen zur Verfügung stehenden Urinmengen besonders die Wismutprobe (NYLANDER), die noch bei etwa 0,05 % Zucker positiv reagiert, aber auch bei hoch konzentrierten Urinen oder unter Einwirkung von gewissen Medikamenten (z. B. Pyramidon oder Salicylpräparaten) positiv erscheinen kann. Zur quantitativen Bestimmung wird für die Zwecke der Praxis neben der Polarisation (wobei allerdings etwa vorhandene linksdrehende β -Oxybuttersäure zu berücksichtigen ist) meist die Gärungsprobe verwendet, z. B. mittels des Präzisionsgärungsacharometers (LOHNSTEIN), auch die Reduktionsmethode nach BANG gibt gute Resultate (BECHER).

Fallen die Reduktionsproben positiv aus, so ist damit die Diagnose D. m. noch nicht völlig gesichert, da reduzierende Substanzen sich nicht selten im Urin von Säuglingen bei schweren Ernährungsstörungen und toxischen Erscheinungen, sowie von Kleinkindern bei akuten Infektionskrankheiten transitorisch als Glykose oder Lactose, selten als Galaktose finden. Zu alimentärer Melliturie kommt es beim gesunden Kind nur, wenn die Zuckierzufuhr erheblich über die normalen Grenzen hinausgeht.

Pentosurie. *Pentosen* finden sich bei Kindern äußerst selten im Urin, so gelegentlich nach überreichlichem Obstgenuß oder bei chronischer Stuhlträchtigkeit (v. NOORDEN).

Blutzucker. Nach der Feststellung der Glykosurie im 24stündigen Urin und in Einzelproben ist die Untersuchung auf Ketonkörper anzuschließen (s. S. 168) und möglichst eine Blutzuckeruntersuchung vorzunehmen. Wie beim Erwachsenen, so ist auch beim Kind und Säugling (NEUMÜLLER) der Blutzucker unter physiologischen Bedingungen annähernd konstant und beträgt im Nüchternwert 60—100 mg-% im Durchschnitt etwa 80—90 mg-%. Er steigt bei oraler Zufuhr von Traubenzucker (z. B. 20 g) etwa im Lauf von 1 Stunde auf höchstens das Doppelte, und ist nach etwa 2 Stunden wieder zum Ausgangswert herabgesunken, um dann für kürzere Zeit unter diesem zu bleiben (hypoglykämische Nachschwankung). Wiederholt man bei fallender Blutzuckerkurve die Traubenzuckerzufuhr (STAUB-TRAUGOTT-Versuch), so tritt wohl erneut ein Anstieg des Blutzuckers ein, doch ist dieser wesentlich geringer als das erstmal. Ähnlich ist das Ergebnis bei einer dritten Zuckergabe. Bei D. m. ist meist schon der Nüchternwert wesentlich erhöht und der Blutzuckergehalt kann besonders bei vorhergehender Kh.-Zufuhr das Mehrfache der Norm erreichen. Führt man hier die Dextrosebelastung durch, so nimmt der Blutzucker rasch zu und kann bis aufs Doppelte und darüber ansteigen, um dann langsam abzusinken und im Gegensatz zur normalen Blutzuckerkurve noch mehrere Stunden über dem Anfangswert zu bleiben. Wiederholt man die Zuckierzufuhr in der oben angeführten Weise, so steigt nach jeder Zuckergabe der Blutzucker ebenso hoch oder höher als das erste Mal an (*negativer Staubeffekt*). Bei längerem Hungern (24 Stunden) nähert sich auch beim D. m. der Blutzuckerspiegel der Norm.

Methoden der Blutzuckerbestimmung. Zur Blutzuckerbestimmung kann man sich der einfach auszuführenden Methode nach BECHER, HERRMANN und KAUFFMANN bedienen mit der Umarbeitung nach CRECELIUS und SEIFERT unter Verwendung des Kolorimeters. Genauer, aber wesentlich komplizierter sind die Methoden nach HAGEDORN-JENSEN und BANG (BECHER).

Nierenschwelle. Das Verhältnis von Blutzucker zu Harnzucker stellt keinen konstanten Wert dar. Die sog. *Nierenschwelle*, d. h. der Schwellenwert des Blutzuckers, bei dessen

Überschreiten Glykosurie auftritt, liegt beim Stoffwechselfgesunden bei etwa 180 mg-% oder etwas darunter, ist aber nicht völlig konstant. Noch weniger trifft dies zu beim Zuckerkranken, hier kann schon bei geringer Hyperglykämie Zucker im Urin erscheinen, aber auch bei deutlicher Erhöhung des Blutzuckerspiegels fehlen; besonders bei diabetischem Koma kann der Blutzuckergehalt außerordentlich gesteigert sein und gleichzeitig nur wenig oder vereinzelt selbst kein Zucker im Urin auftreten. Bei Verdacht auf D. m. sollte daher auch bei fehlender Glykosurie möglichst eine Blutzuckerbestimmung ausgeführt werden.

Zucker im Urin findet sich auch ohne Vorliegen von echtem D. m. als sog. *renale Glykosurie* oder *Glycosuria innocens*. Hierbei ist die Zuckerausscheidung gering und von der Kh.-Zufuhr nicht abhängig. Der Blutzuckerspiegel ist annähernd normal, die Dextrosebelastung im STAUB-TRAUGOTT-Versuch verläuft wie beim Gesunden. Hier handelt es sich um gesteigerte Durchlässigkeit der Nieren für Zucker (analog dem Phloridzindiabetes), die Störung scheint hereditär zu sein, die Prognose ist im ganzen günstig, doch ist dauernde Kontrolle notwendig, da Übergänge zum D. m. möglich sind. Strenge Diät oder Insulinbehandlung kommen nicht in Betracht.

Renale
Glykosurie.

Auch bei Neurose des vegetativen Systems (FEER), Erkrankungen der Thyreoidea, der Hypophyse und der Nebennieren oder bei Adrenalinzufuhr kann es, ohne daß D. m. vorliegt, zu Glykosurie kommen (extrainsuläre Reizglykosurie UMBER). Andere Formen von Glykosurie.

Ist das Bestehen eines D. m. festgestellt, so wird man, falls bei ausreichender Kh.-Zufuhr im 24stündigen Urin nur wenig Zucker sich findet und einzelne Urinproben zuckerfrei sind, insbesondere wenn der Urin ketonkörperfrei ist, mit einer leichteren Form der Erkrankung rechnen können. Diese Formen sind aber gerade im jugendlichen Alter selten, viel häufiger finden sich die mittelschweren und schweren Fälle. Auf sie weist schon nicht selten das klinische Bild hin, besonders die Abmagerung und körperliche und geistige Müdigkeit bei gesteigertem Hunger- und Durstgefühl und vermehrter Urinproduktion. Der Urin enthält meist Ketonkörper und größere Mengen Zucker, auch in Einzelportionen wird zuckerfreier Urin nicht mehr ausgeschieden. Der Nüchternblutzucker ist erheblich erhöht, die Blutzuckerbelastungskurve zeigt stark pathologischen Verlauf. Eine genaue Beurteilung der Schwere des Einzelfalls läßt sich allerdings meist erst nach längerer Krankenhausbeobachtung ermöglichen.

Beurteilung
des Schwere-
grades.

Ketonurie, Acidose. Wie bekannt, tritt im *Hungerzustand* auch beim nicht diabetischen Kind nach 1—3 Tagen, selten erst am 4. Tag (eigene Beobachtung) Ketonurie auf, und zwar wird β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure ausgeschieden, während das aus letzterer entstehende Aceton nur zum Teil im Urin erscheint, größtenteils aber mit der Atmungsluft abgegeben wird. Acetonkörperausscheidung entsteht auch bei reichlicher Fett- und gleichzeitiger geringer Kh.-Zufuhr und ist als solche ungefährlich. In beiden Fällen verschwindet die Ketonurie bei ausreichenden Kh.-Gaben, diese wirken also antiketogen. Auch bei sog. *acetonämischem Erbrechen* neuropathischer Kinder, bei welchen Aceton im Urin und in der Atmungsluft nachweisbar ist, handelt es sich um eine Folge von Kh.-Mangel, ebenso wenn Ketonkörper bei fieberhaften Erkrankungen oder Intoxikationen ausgeschieden werden. Beim kindlichen D. m. sehen wir nun eine besondere Neigung zu Ketonurie insbesondere bei Infekten, wobei erhebliche Mengen von Acetonkörpern zur Ausscheidung kommen können. Obwohl die letzten Ursachen der Ketonkörperbildung auch heute noch nicht geklärt sind, wissen wir, daß sie eine Folge ungenügender Kh.-Zufuhr bzw. mangelnder Glykogenbildung ist und daß ihre Hauptquelle die Fette sind; daneben kommt, allerdings in wesentlich geringerem Maße, das Nahrungs- oder Körpereweiß in Betracht, da einige Aminosäuren ketogen wirken.

Ketonurie und
Acidose.

Acetonämisches
Erbrechen.

Ursache der
Ketonkörper-
bildung.

- Nachweis der
Ketonkörper
im Urin. Zum Nachweis der Acetessigsäure dient die GERHARDTSche Eisenchloridreaktion (Auftreten von burgunderroter Farbe); rote Färbung tritt auch auf bei Anwesenheit verschiedener Arzneistoffe z. B. Antipyrin, Pyramidon, Salicylpräparate. Aceton wird durch die LEGALSche Probe nachgewiesen. Da der *Ammoniakgehalt* des Urins um so höher ist, je mehr Säuren mit ihm ausgeschieden werden, kann er als Maßstab für die Säureausscheidung dienen. Normalerweise beträgt der Ammoniakstickstoff 5% des Gesamtstickstoffs im Urin. Er kann, vorausgesetzt, daß die Nieren nicht geschädigt sind, bis auf das 6fache und höher steigen. Die Ammoniakbestimmung geschieht durch das Destillations- oder das Formoltitrationsverfahren (BECHER).
- Ammoniak-
gehalt des Urins.
- Koma. Das **Koma** ist Ausdruck einer schweren intermediären Stoffwechselstörung auf der Grundlage der durch Glykogen- und Kh.-Mangel hervorgerufenen Häufung von Ketonkörpern in Blut und Gewebe. Die Wirkung der Ketonkörper im Organismus hatte man früher (NAUNYN) als durch Acidose infolge der intermediären Säurebildung verursacht erklärt. Dies trifft aber nur bedingt zu, da es infolge der Regulationseinrichtungen des Körpers, besonders der vermehrten CO₂-Abgabe und erhöhten Ammoniakausscheidung im Urin erst bei Bildung von großen Mengen von Ketonkörpern zu einer Alkaliverarmung durch Verlust von Na, Ka und Ca kommt. Doch ist die Alkalireserve im Blut deutlich herabgesetzt. Dagegen spricht manches dafür, daß die Acetonkörper eine direkt schädigende Wirkung auf die Organe ausüben.
- Klinische
Erscheinungen
beim Koma. Das Koma kann in allen Phasen der Erkrankung eintreten, führt vielfach gerade beim Kind erst zur Entdeckung der Krankheit, und ist neben der durch Insulinüberdosierung hervorgerufenen Hypoglykämie (s. S. 174) die häufigste und wichtigste Komplikation des kindlichen Diabetes. Der Anfall selbst kann plötzlich, ohne nachweisbare Veranlassung auftreten, häufig wird er durch eine oft nur geringfügige fieberhafte Erkrankung oder eine Magendarmstörung, bisweilen durch psychische Erregung oder ein Trauma hervorgerufen. Nicht selten gehen ihm *präkomatöse Erscheinungen* voraus, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen in der Magengegend, sowie gelegentlich Spannung der Bauchdecken und peritonitisähnliche Erscheinungen (BERNING). Es kommt zu heftigem Erbrechen und Stuhlverstopfung; die Kranken sind bisweilen anfangs unruhig, bald aber werden sie apathisch und somnolent. Mit dem Schwund des Bewußtseins entwickelt sich der Zustand des Koma zur vollen Höhe, es tritt die eigentümliche, zuerst von KUSSMAUL beschriebene *Veränderung der Atmung* ein, die in einer Vermehrung des Atemvolumens besteht („große Atmung“). Die Atemzüge werden auffallend tief und folgen ohne apnoische Pause aufeinander, dabei ist ihre Frequenz nicht wesentlich gesteigert. Der Puls ist klein und stark beschleunigt, der Blutdruck fällt, die Körpertemperatur sinkt unter die Norm, es kommt zu Hypotonie, die Reflexe sind herabgesetzt oder aufgehoben. Die Kranken zeigen infolge des Wasserverlustes (Erbrechen) ein verfallenes Aussehen, Zunge und Haut sind trocken, die Bulbi weich, die Extremitäten werden kühl. Häufig macht sich ein obstartiger Acetongeruch der Ausatemungsluft bemerkbar. Sowohl im Koma als im Präkoma ist der Blutzucker außerordentlich erhöht, bis 500 mg-% und mehr. Im Urin, der häufig ebenfalls obstartig riecht, finden sich neben bisweilen nur mäßigem Zuckergehalt, der in auffallendem Mißverhältnis zu dem hohen Blutzucker stehen kann, erhebliche Mengen von Ketonkörpern, sowie eine beträchtliche Steigerung des Ammoniakkoeffizienten. So konnte ich bei einem 4jährigen, noch nicht mit Insulin behandelten Kind mit dauernd mäßig erhöhtem Ammoniakkoeffizienten
- KUSSMAULSche
Atmung.

beobachten, daß dieser fast regelmäßig kurz vor einem Komaanfall auf etwa 30% stieg, um nach demselben wieder auf den früheren Stand zu fallen. Eiweiß ist häufig nachweisbar. Im Sediment zeigen sich — bisweilen schon im Präkoma — zahlreiche kurze, grobgranulierte Zylinder, die sog. *Komazylinder*.

Komatöse Zustände, mit großer Atmung sowie Ketonurie und Melliturie verbunden, finden sich auch bei schweren *Säuglingstoxikosen*, sie sind jedoch durch die Magendarmerscheinungen, die Temperaturerhöhung und die meist rasche Entgiftung durch reichliche Flüssigkeitszufuhr unschwer als solche zu erkennen, während beim *urämischen Koma* neben dem Urinbefund schon die Krämpfe gegen D. m. sprechen, oder die Muskelhypertonie, Reflexsteigerung, der positive Babinski sowie Blutdruck-erhöhung die Abgrenzung ermöglichen. Bei periodischem Acetonebrechen entscheidet das Fehlen von Zucker im Urin und der niedrige Blutzucker. Über die Differentialdiagnose gegenüber Hypoglykämie s. S. 175.

Koma auf nicht-diabetischer Grundlage.

Therapie. Seit wir in der Lage sind, durch das Insulin das bei D. m. mangelnde, die Kh.-Assimilation regelnde Hormon zu ersetzen, ist die Möglichkeit gegeben, den Kh.-Haushalt und damit den gesamten Stoffwechsel des Kindes wieder normalen Verhältnissen nahezubringen. Im Gegensatz zu den früheren Bemühungen, bei knapper Verwendung von Insulin durch Diät möglichst Zuckerfreiheit im Urin zu erzielen, was in den meisten Fällen nur durch weitgehende Kh.-Beschränkung möglich war, wird seit etwa 12 Jahren in zunehmendem Maße eine *liberalere, den physiologischen Verhältnissen sich nähernde Diät* mit entsprechend höherem Kh.-Gehalt zur Anwendung gebracht (HEIMANN-TROSIEN, HIRSCH-KAUFMANN, PRIESEL, THÖNES, STOLTE u. a.). Die günstigen Erfolge, welche hiebei gerade bei der Behandlung des kindlichen D. m. beobachtet wurden, haben vor allem STOLTE dazu geführt, den Kh.-Gehalt allmählich weiter zu erhöhen und schließlich zu der „freien Kost“ überzugehen. Gegenüber den früheren Bestrebungen, durch Einhalten der Toleranzgrenze den Inselapparat zu schonen und wieder zu kräftigen, soll dadurch erreicht werden, daß der Betriebs- und Baustoffwechsel, also der Bedarf des kindlichen Diabetikers an Nahrungsstoffen für den Ausgleich der Verluste und zum Aufbau des Körpers gedeckt wird. Dabei wird nach STOLTE die Begrenzung der Kh.-Zufuhr durch den *Hunger* des Kindes bestimmt. Die Nahrungsaufnahme soll sich quantitativ und qualitativ innerhalb der Grenzen beim gesunden Kind halten, dabei ist jede Übertreibung im Genuß von Nahrungsmitteln überhaupt, insbesondere von Kh. zu vermeiden. Süßigkeiten sind nicht oder nur ganz selten zu erlauben. Findet darnach der Begriff der „freien Kost“ schon hierdurch eine gewisse Einschränkung, so ist die Vorbedingung für ihre Durchführung die durch regelmäßige Urinuntersuchung kontrollierte *Insulinzufuhr*. Zuckerfreiheit des Urins ist wünschenswert, doch erscheint eine mäßige Restglykosurie von etwa 10—20 g pro Tag nicht als bedenklich, ja man kann eine geringe „Zuckerspitze“ als einen gewissen Sicherheitsfaktor gegen Hypoglykämie ansehen. Dagegen ist dauernde *Ketonkörperfreiheit* des Urins unbedingt anzustreben. Die Senkung des Blutzuckers zur Norm, auf welche früher besonderer Wert gelegt wurde, ist erwünscht, aber nicht unbedingt erforderlich, da die Praxis gezeigt hat, daß eine mäßige Erhöhung keine nachteiligen Folgen zu haben braucht.

Therapie.

Grundsätze der Ernährung.

Freie Kost.

Restglykosurie.

Auf Grund der bisherigen Erfahrungen wird allgemein die Kh.-reiche Ernährung gerade beim Kind als großer Fortschritt anerkannt (FRICK, SÖDERLING, E. MÜLLER, BERTRAM, BÜRGER u. a.). Ihre besonderen

Vorteile der
Kh.-reichen
Ernährung.

Vorteile sind das subjektive Wohlbefinden und die erhöhte Lebensfreude beim Wegfallen der strengen Diätbestimmungen, das gute Gedeihen, insbesondere regelmäßiges Wachstum und normaler Aufbau des Organismus gegenüber häufigem Zurückbleiben von Kh.-arm ernährten Kindern, das fast völlige Wegfallen der Gefahr der Acidose und des Komas, sowie das Ausbleiben von Ödemen, ferner die geringere Anfälligkeit gegenüber Infekten, einschließlich Tuberkulose, und die wesentlich leichtere Überwindung derselben, wie auch die günstigere Prognose bei operativen Eingriffen. Die Gefahr der Hypoglykämie ist bei fortlaufender Urinkontrolle gering. Durch die freie Kost kann auch den besonderen Familienverhältnissen und der wirtschaftlichen Lage am besten Rechnung getragen werden.

Insulin-
behandlung.

Abgesehen von den wenigen Fällen, in welchen die Toleranz, wenigstens für kürzere Zeit, eine so günstige ist, daß für das Gedeihen des Kindes ausreichende Mengen von Kh., also für das Kleinkind etwa 100, für das Schulkind 200 Kh. täglich gegeben werden können, ohne daß Zucker oder Ketonkörper im Urin ausgeschieden werden, ist bei jedem jugendlichen Diabetiker dauernde Insulinbehandlung notwendig. Die Einstellung geschieht am besten in mehrwöchentlichem Krankenhausaufenthalt. Notwendig ist ein solcher bei allen schweren, insbesondere mit Ketonurie verbundenen Fällen. Man kann bei nicht Komagefährdeten zunächst bei freier Kost, deren Zusammensetzung aber nach Eiweiß, Fett, Kh. und Kaloriengehalt kontrolliert wird, einige Tage die Zuckerausscheidung beobachten und dann mit der Insulinzufuhr vorsichtig beginnen, oder an der Hand der 24stündigen Zuckerausscheidung die zunächst niedrig gehaltene Insulinzufuhr allmählich steigern, bis der Urin ganz oder annähernd zuckerfrei geworden ist. Die notwendige tägliche Insulinmenge wird auf 2 oder 3 Portionen verteilt, wobei man in letzterem Fall nach einiger Zeit häufig auf 2 Injektionen zurückgehen kann und zwar wird morgens eine größere, mittags oder abends eine kleinere Menge gegeben, je 20—30 Minuten vor der Mahlzeit. Der tägliche Bedarf an Insulin zur Erzielung völliger oder fast völliger Aglykosurie ist bei freier Kost zunächst meist beträchtlich, etwa 50—100 Einheiten und mehr. STOLTE gibt bei nicht Komagefährdeten und bisher nicht behandelten Kindern unter fortlaufender täglicher 3maliger qualitativen Urinuntersuchung (TROMMER) und unter Beobachtung der 24stündigen Zuckerausscheidung zunächst pro Tag 3mal soviel Insulineinheiten, als das Kind Jahre zählt, 20 Minuten vor den 3 Hauptmahlzeiten. Entsprechend dem Ausfall der unmittelbar vor der Insulinzufuhr vorgenommenen Urinuntersuchung werden je 2 Einheiten Insulin zugelegt oder weggenommen, bis unter dauernder täglich 3maliger Urinkontrolle die Insulinmenge festgestellt ist, bei welcher nur wenig, oder in Einzelportionen kein Zucker ausgeschieden wird. Bei der Feststellung der Insulindosierung wird man sich also vom praktischen Ergebnis im Einzelfall leiten lassen und sie nicht auf Grund einer schematischen Berechnung nach dem *Glucoseäquivalent* vornehmen, d. h. nach der Menge von Traubenzucker, welche durch eine Einheit Insulin zum Verschwinden gebracht wird. Dasselbe wurde früher beim Kind auf etwa 2 g berechnet, stellt aber keine konstante Größe dar, sondern ist nach dem Alter des Patienten und der Diätzusammensetzung, vor allem der Kh.-Zufuhr, sehr verschieden.

Glucose-
äquivalent.

Hafer-Gemüse-
Obst-Mehl-
früchtetage.

Auf das Einlegen von Hafer-, Gemüse- und Obst- sowie Mehlfrüchtetagen (FALTA), die früher bei strenger Kostordnung sich bewährt hatten,

kann man bei freier Kost verzichten und nur etwa bei drohender Acidose von ihnen Gebrauch machen. FANCONI empfiehlt eine eiweißarme Früchte-Gemüse-Dauerkost, welche neben reichlichem rohem Obst und gedämpftem und rohem Gemüse Kartoffeln, mäßige Brotmengen und Fett in mittleren Mengen, dagegen nur 1—2mal wöchentlich etwas Fleisch enthält. Sie kann kürzere oder längere Zeit durchgeführt werden, der Insulinbedarf richtet sich dabei nach der Zucker- und Acetonausscheidung. Auch HUNGERLAND hat von dieser Behandlung Günstiges gesehen.

Früchte-
Gemüse-
Dauerkost.

Bei der Behandlung mit Kh.-reicher Ernährung tritt, besonders bei vorher Kh. knapp gehaltenen Kindern meist zunächst großer Hunger, insbesondere nach Kh. auf, dabei steigt das Körpergewicht vielfach ganz erheblich an, doch pflegt der Hunger bald nachzulassen und damit geht auch die Kh.-Zufuhr zurück, so daß dann auch die Insulinmenge entsprechend gesenkt werden kann. Ihre Dosierung richtet sich weiterhin nach der Zuckerausscheidung, welche deshalb sorgfältig und dauernd kontrolliert werden muß, damit einerseits bei Ansteigen des Zuckers etwa bei Nahrungsänderung, oder unter besonderen Verhältnissen (Infekte, Traumen, Erregungen) nötigenfalls entsprechend zugelegt, andererseits bei Zuckerrfreiheit die Insulinmenge vermindert wird.

Die Menge und Auswahl der Nahrung bleibt an und für sich der *Appetenz des Kindes* überlassen, sie wird aber während der Anstaltsbehandlung dauernd auf ihren Gehalt an Eiweiß, Fett, Kh. und Calorien kontrolliert. Eine berechnete „Normalkost“ wird besonders von STOLTE abgelehnt, da sie den nach Alter, Geschlecht, Individualität, körperlichen Leistungen usw. stark wechselnden Bedürfnissen des Kindes nicht in ausreichendem Maße entspricht. Doch wird man folgende Punkte zu beachten haben. Was zunächst den Caloriengehalt der Nahrung anlangt, so ist regelmäßige Beobachtung desselben auch nach der Entlassung nicht notwendig, immerhin erscheint gelegentliche Kontrolle durch den Arzt, nicht durch die Angehörigen, zweckmäßig und dann notwendig, wenn größere Schwankungen im Körpergewicht auftreten. Im ganzen soll der Caloriengehalt der Nahrung zwar ausreichend, aber abgesehen von bestehendem Untergewicht, knapp sein, also etwa 70 Kilocalorien im Alter von 5 Jahren und 60 im Alter von 10 Jahren nicht überschreiten. Der Grundumsatz selbst unterscheidet sich jedenfalls bei leichten und mittelschweren Fällen nicht von demjenigen des gesunden Kindes. Man wird ferner die *Fettzufuhr* im Gegensatz zu früher bei Kh.-reicher Kost in mittleren Grenzen oder eher etwas knapp halten (etwa 40 g pro Tag oder weniger), um die ketogene Wirkung des Fettes zu vermeiden, aber auch, weil viele Kinder größere Fettmengen nicht gerne nehmen oder schlecht vertragen; bei knapper Fettzufuhr scheint auch die Kh.-Assimilation und die Insulinwirkung eine günstigere zu sein; durch Beschränkung der Fettzufuhr wird wohl auch die Gefahr der Entstehung einer Fettleber vermindert.

Nahrung und
Appetenz.

Caloriengehalt.

Fettzufuhr.

Die *Eiweißzufuhr* muß beim Kind unter Berücksichtigung des Anwachses relativ höher sein als beim Erwachsenen. Sie ist beim Kleinkind mit etwa 2,5—2 g, beim älteren Kind mit etwa 1,5 g pro Kilogramm Körpergewicht als obere Grenze gegenüber 1 g beim Erwachsenen zu berechnen. Wie viel hiervon aus tierischem und pflanzlichem Eiweiß gedeckt wird, kann sich nach den Wünschen des Kindes, der wirtschaftlichen Lage und den Gewohnheiten der Familie richten.

Eiweißzufuhr.

Die notwendige *Vitaminzufuhr* wird durch die freie, d. h. gemischte Kost in ausreichender Weise gewährleistet, so daß Zufuhr von Vitaminpräparaten meist nicht notwendig ist, doch sei die Wichtigkeit der reichlichen Zufuhr von Obst und Gemüse, besonders Blattgemüse betont, das nicht nur wichtiger Fettträger ist, sondern auch durch sein Volumen das Hungergefühl der Kinder gut stillt. Die *Verteilung der Nahrung* wird man meist auf 3 Mahlzeiten, eventuell mit 1—2 kleinen Zwischenmahlzeiten vornehmen. Als teilweiser Ersatz der Kh. können in leichteren Fällen Lävulose und Inulin versucht werden, für die wenigstens kürzere Zeit eine höhere Toleranz besteht. Von den Röstprodukten des Zuckers (Karamell) scheint die *Salabrose* (Tetra-Glucosan) Ketonurie und Zuckerausscheidung zu vermindern, doch ist der Geschmack auf die Dauer nicht angenehm. *Sionon* (ein Sorbit) schmeckt angenehm süß, ist calorisch wertvoll und wird in leichten und mittelschweren Fällen gut ausgenützt; seine Verwendung ist in Tagesmengen bis 100 g auch angesichts des billigen Preises zu empfehlen, es erregt aber in größeren Mengen leicht Durchfall. Als Zuckerersatz wird man Saccharin, Krystallose oder das auch nach dem Kochen nicht bitter schmeckende Dulcin verwenden.

Salabrose.

Sionon.

Häusliche Kontrolle.

Ist nach längerer Beobachtungszeit das Befinden des Kindes ein gutes, und bei der erwähnten relativ Kh.-reichen oder der „freien“ Kost der Bedarf an Insulin und seine Verteilung so eingestellt, daß bei dauernder Urinkontrolle kein Zucker oder nur geringe Mengen ausgeschieden werden, besteht insbesondere keine Acetonkörperausscheidung, so kann nach eingehender Belehrung und Schulung der Eltern und bei entsprechendem Alter auch des Kindes die Entlassung nach Hause erfolgen. Dort ist weiterhin fortlaufende sorgfältige Urinkontrolle nötig, die von den Eltern ausgeführt werden kann. Daneben bedarf es aber der *dauernden ärztlichen Überwachung*. Alle, auch leichtere Änderungen im Befinden des Kindes sollen sogleich dem Arzt mitgeteilt werden, insbesondere wenn Anzeichen von Hypoglykämie auftreten, über welche die Eltern eingehend zu unterrichten sind.

Behandlung bei Infekten.

Die günstige Wirkung der Kh.-reichen Kostordnung bei entsprechenden Insulingaben zeigt sich besonders beim Auftreten von *Infekten*; die durch letztere bedingte Toleranzverminderung führte früher auch in leichten Fällen nicht selten zu rascher Verschlimmerung oder zum Komaanfall. Diese Gefahr läßt sich bei ausreichender Kh.-Zufuhr und Vermehrung der Insulingaben meist vermeiden. Da die Kinder während der fieberhaften Erkrankungen meist weniger Nahrung, also auch weniger Kh. zu sich nehmen, braucht man aber die Insulinzufuhr häufig nicht zu erhöhen. Zur Vermeidung von Hypoglykämie sind neben der Urinkontrolle Blutzuckerbestimmungen angezeigt. Auch bei *operativen Eingriffen* gibt die freie Kost und entsprechende Insulinbehandlung weit günstigere Ergebnisse als früher. Vor dem Eingriff ist eine etwa vorhandene Ketonurie zu beseitigen.

Operative Eingriffe.

Einwände gegen die freie Kost.

Gegen die Verwendung der freien Kost wurden und werden zum Teil verschiedene Einwände erhoben, vor allem, daß die Gefahr einer undisziplinierten und unzweckmäßigen Ernährung, insbesondere übermäßiger Kh.-Zufuhr bestehe. Es hat sich aber gezeigt, daß die dauernde Urinkontrolle ausreicht, um diese Gefahr zu vermeiden. Voraussetzung ist allerdings verständnisvolles Verhalten der Eltern oder des Pflegepersonals, wie des Kranken selbst, insbesondere genaues Einhalten der gegebenen Vorschriften betreffend die Insulindosierung und sofortige Benachrichtigung

des Arztes, sobald auch nur geringe Krankheitsanzeichen sich einstellen. Immerhin bedeutet die von STOLTE geforderte täglich 3malige Urinkontrolle und Bemessung der Insulinmenge nach derselben eine nicht geringe Belastung für die Angehörigen und den Kranken, so daß man sich auf ihre Durchführung wohl nicht immer verlassen kann. Häufig wird man deshalb die Kontrolle so zu gestalten haben, daß in regelmäßigen kürzeren Zeitabschnitten eine Untersuchung des 24stündigen Urins durch den Arzt vorgenommen wird. Die Befürchtung, daß eine dauernde, wenn auch geringe Zuckerausscheidung den Inselapparat schädige, und immer größere Mengen von Insulin gegeben werden müssen, trifft nach STOLTE nicht zu, ja es geht der Insulinbedarf bei gleichbleibender Kh.-Zufuhr in nicht wenigen Fällen sogar allmählich zurück. Im übrigen ist praktisch der Unterschied zwischen „freier Kost“ und der khreichen Ernährung, die im Grundsatz allgemein anerkannt wird, gering, so daß der Streit der Meinungen mehr theoretischer Natur ist.

Ein nicht geringer Nachteil der Insulinbehandlung ist die Notwendigkeit der subcutanen (bei Koma eventuell intravenösen) Anwendung. Allerdings werden die Injektionen auffallend gut vertragen; bei längerem Gebrauch kommt es gelegentlich zu lokaler Infiltration oder Lipodystrophie, welche aber durch häufiges Wechseln der Injektionsstelle fast stets zu vermeiden ist. Alle Versuche, das Insulin auf anderem Wege wirksam zuzuführen, waren bisher ohne genügenden Erfolg. Andere per os zu verabreichenden Mittel, wie *Synthalin* (ein Guanidinpräparat), *Antikoman* und andere sind nicht harmlos und in ihrer Wirkung unsicher. Es ist deshalb von ihrem Gebrauch abzuraten. Die Einführung der *Depotinsulinbehandlung*, bei welcher eine gegenüber dem Altinsulin verlangsamte Resorption des Insulins und dadurch ausgeglichene Blutzuckerkurve und Verlängerung der Insulinwirkung eintritt, und die sich beim Erwachsenen bewährt hat und hier einen großen Fortschritt bedeutet, eröffnet auch für den kindlichen Diabetiker die Aussicht, mit selteneren Injektionen — möglichst nur mit einer täglich — und einer geringeren Insulinmenge auszukommen. STRIECK, FREY, UMBER, BERTRAM, LINNEWEH und EITEL u. a. berichten über gute Ergebnisse auch beim kindlichen Diabetes, doch wird in den Kreisen der Kinderärzte zum Teil noch eine gewisse Zurückhaltung geübt. Der Übergang auf Depotinsulinbehandlung ist besonders wegen der Gefahr des Auftretens von Hypoglykämie nur in Anstaltsbehandlung möglich, dabei wird das Altinsulin allmählich durch Depotinsulin ersetzt. Im Präkoma und Koma ist von seiner Verwendung abzusehen, ebenso bei akuten Infekten und bei operativen Eingriffen.

Neben der Diät- und Insulinbehandlung ist auf ausreichende *Muskeltätigkeit* Wert zu legen. Sie steigert die Toleranz und trägt zum allgemeinen Gedeihen des Kindes bei (KLEINSCHMIDT, HAMBURGER). Reichliche Bewegung, auch Turnen und Gymnastik ist daher durchaus zweckmäßig, doch sind Übertreibungen zu vermeiden und es ist darauf zu sehen, daß die Kinder stets etwas Zucker oder Schokolade bei sich führen und vor größeren körperlichen Leistungen eine Kh.-haltige Nahrung erhalten. Weiter sind *Aufregungen* und *Depressionen* von den Kindern möglichst fernzuhalten, da sie erfahrungsgemäß den Zustand ungünstig beeinflussen, während umgekehrt Fröhlichkeit und die dem Alter entsprechende Umgebung eine günstige Einwirkung haben. Gegen den Schulbesuch ist bei den meist intelligenten Patienten nichts einzuwenden.

Lipodystrophie.

Synthalin.

Depotinsulin.

Muskeltätigkeit.

Psychisches Verhalten.

- Therapie bei Koma.** **Therapie bei Koma.** Sehr viel größere Insulinmengen sind nötig, wenn präkomaatöse Zeichen sich einstellen, oder ausgesprochenes Koma besteht. Hier ist sofortige Überführung in eine Krankenanstalt nötig und schon vorher eine einmalige Menge von 50—100 Insulineinheiten subcutan oder intravenös gleichzeitig mit Zuckerwasser per os oder, falls die Kinder nicht mehr schlucken, einer 8—10%igen Traubenzuckerlösung intravenös oder 6% subcutan zu geben. Unter fortlaufender möglichst einstündiger *Kontrolle des Blutzuckers sowie des Harnzuckers* (eventuell Katheterurins), der aber im Koma auffallend niedrige Werte geben kann, wird man in 1—2stündigen Pausen 50 Insulineinheiten und mehr bis zu einer Gesamtmenge von 200 oder mehr (in schweren Fällen bis 500 und darüber) zu geben haben und daneben, sofern die Patienten schlucken können, reichliche Mengen von 10—20% Traubenzuckerlösung mit Kochsalzzusatz oder RINGER-Lösung zuführen, um den starken Wasserverlust zu vermindern. Ist das Schluckvermögen aufgehoben, so gibt man RINGER-Lösung mit 8—10% Traubenzucker intravenös oder 6% subcutan oder auch als Tropfeinlauf. Die Zuckerzufuhr unterstützt die Wirkung des Insulins auf die Acidose und verringert die Gefahr des Eintritts eines hypoglykämischen Zustands, der bei den großen Insulinmengen droht. Bei heftigem Erbrechen sind Magenspülungen angezeigt. Kreislaufmittel wie Cardiazol, Coramin, Cormed, Coffein, Sympatol, Strophanthin sind nach Bedarf zu geben. Wird der Zustand rechtzeitig erkannt und die gefährliche Verwechslung mit Hypoglykämie vermieden, so ist unter dieser Behandlung die Aussicht als günstig zu bezeichnen. In erstaunlicher Weise bessert sich der Zustand meist schon innerhalb von 24 Stunden, das Aceton im Urin und in der Atmungsluft verschwindet, die Patienten kommen wieder zu sich, sind wohl anfangs noch matt, erholen sich aber meist auffallend rasch. Mit eintretender Besserung vermindert man unter Kontrolle des Blutzuckers und Urins rasch die Insulindosen, gibt reichlich gezuckerte Flüssigkeit und Säfte, bald auch Suppe, Gemüse, Obst, Haferkost, saure Magermilch und kehrt nach wenigen Tagen zur früheren Kost zurück. Nach einigen Tagen kann das Kind wieder aufstehen. Von der Alkalizufuhr (Natr. bicarbon.), die in der Vorinsulinzeit eine wichtige Rolle gespielt hat, wird man heute — wenigstens beim Kind — kaum noch Gebrauch zu machen haben.
- Hypoglykämie.** **Hypoglykämie.** Sinkt der Blutzuckerspiegel bei Anwendung von Insulin wesentlich unter 100 mg-% bis etwa 50 mg-% oder darunter, oder fällt er rasch von großer Höhe herab, so beginnen die Kinder Erscheinungen von Hypoglykämie zu zeigen. Diese können recht verschiedenartig sein.
- Erscheinungen.** Die Kinder zeigen oft starkes Hungergefühl, werden müde und schlaf-süchtig, beginnen zu schwitzen, zittern oder taumeln und klagen über Kopfschmerzen und Übelkeit. In schwereren Fällen kommt es zu unregelmäßiger Herztätigkeit und zu Augenstörungen (Doppelbilder und Schielen), Bewußtlosigkeit, Krämpfen und Lähmung. Diese Erscheinungen, über welche auch die Angehörigen Bescheid wissen müssen, können schon kurz oder auch erst einige Stunden nach der Insulininjektion auftreten. Bei sofortigem Eingreifen gelingt es durch Zufuhr von geringen Mengen von Kh. (einige Stücke Zucker, welche die Kinder stets bei sich führen und bei eintretendem Unwohlsein oder Müdigkeit genießen sollen, gesüßter Fruchtsaft oder etwas Weißbrot) die Störungen rasch zu beheben. Bei Schwund des Bewußtseins wird man durch einen Traubenzuckereinlauf
- Verlauf und Prognose.**
- Alkalizufuhr.**
- Therapie der Hypoglykämie.**

(10%), oder eine subcutane (6%) oder intravenöse (10—20%) Traubenzuckerinjektion ebenfalls in kurzer Zeit die bedrohlichen Erscheinungen beseitigen können. Die Lähmungen können bisweilen erst nach einigen Tagen verschwinden. Die Hypoglykämie darf nicht mit einem komatösen Zustand verwechselt werden, da falsche Behandlung, besonders Insulingaben, zu gefährlicher Verschlimmerung, ja zum Tode führen können. Differentialdiagnostisch kommt neben der Blutzuckeruntersuchung gegenüber dem Koma in Betracht das fehlende Erbrechen, sowie daß bei Hypoglykämie der Puls unregelmäßig aber kräftig, beim Koma klein und beschleunigt und die Atmung normal, beim Koma aber typisch ist, sowie daß Krämpfe beim Koma nicht bestehen und der Babinski nur bei Hypoglykämie positiv ist. Ferner findet man im Urin bei der Hypoglykämie meist keinen Zucker und kein Aceton. Wenn demnach auch bei rechtzeitigem Eingreifen die bedrohlichen Erscheinungen der Hypoglykämie rasch wieder verschwinden, so muß doch ihr Auftreten durch regelmäßige Kontrolle des Harnzuckers während der Insulinbehandlung zu verhindern versucht werden. Die Gefahr des Eintritts der Hypoglykämie ist aber bei sachgemäß durchgeführter freier Kost nur gering. Es empfiehlt sich, daß die Kinder eine schriftliche Aufzeichnung bei sich tragen, die Angaben über das Vorliegen von Zuckerkrankheit, sowie Namen und Wohnung des Kindes enthält.

Differentialdiagnose.

Prognose und Verlauf. Bekanntlich war in der Vorinsulinzeit die Prognose des kindlichen Diabetes eine sehr ungünstige. Es gehörte zu den seltenen Ausnahmen, daß ein Kind auch bei sorgfältiger Überwachung der Diät und Lebensweise das Erwachsenenalter erreichte. Immerhin konnte ich einen Fall von jugendlichem D. m. beobachten, bei welchem trotz zahlreicher Komaanfälle und bei hohem Ammoniakfaktor die Krankheit allmählich einen mildereren Verlauf nahm; die betreffende Patientin hat geheiratet und zwei gesunde Kinder geboren. Mit der Einführung der Insulinbehandlung hat sich die Prognose erheblich gebessert, wenn auch das Los der Kinder bei der anfänglich noch Kh.-arm gehaltenen Kost wenig erfreulich war. Erst seit bei entsprechender Insulinzufuhr die Diätvorschriften wesentlich gemildert oder aufgehoben worden sind, ist nicht nur die Sterblichkeit insbesondere im Komaanfall auf wenige Prozent zurückgegangen (STOLTE), sondern es ist auch die Möglichkeit gegeben, daß die Kinder ähnlich wie ihre Altersgenossen heranwachsen und sich ihres Lebens freuen und ohne größere Störungen durch den Pubertätseintritt die Schule absolvieren und einen Beruf ergreifen können. Wie der endgültige Erfolg sein wird, ist freilich erst in der Zukunft zu entscheiden. Eine schwere Belastung ist jedenfalls die dauernde Bindung an das Insulin, da ja eine Heilung der Erkrankung nicht erwartet werden kann. Die Einführung der Depotinsulinbehandlung wird, falls sie sich auch beim Kind bewährt, wenigstens zu einer wesentlichen Verringerung der Zahl der Injektionen und vielleicht auch der Insulinmenge führen können.

Prognose.

Prognose bei Kh.-reicher Kost und Insulinbehandlung günstig.

Literatur.

Literaturübersicht HORVAI: Erg. inn. Med. 58 (1940). — LÖSCHKE: Übersichtsref. Mschr. Kinderheilk. 64, 72, 83, 86. — STOLTE u. WOLF: Erg. inn. Med. 56 (1939). STRIECK: Erg. inn. Med. 57 (1939).

BECHER: Harn- und Blutuntersuchungsmethoden. Jena: Gustav Fischer 1937. — THEN BERG: Die Erbbiologie des D. m. Arch. Rassenbiol. 32, 1938, dort

Literaturangaben. — BERNING: *Erg. inn. Med.* **57** (1939). — BERTRAM: *Die Zuckerkrankheit*. Leipzig: Georg Thieme 1939. — BÜRGER: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1937**, 23.

FANCONI: (a) *Jb. Kinderheilk.* **144** (1935). (b) *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1937**. — FREY: *Med. Klinik* **52** (1937). — FRICK: (a) *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 2088. (b) *Med. Welt* **1937 II**, 1238. — FRICK u. MUSTERLE: *Z. Kinderheilk.* **58** (1936).

GREIFF: (a) *Vertrauensarzt u. Krk.kasse* **1934**, 73. (b) *Vertrauensarzt u. Krk.kasse* **1935**, 25. — GROTE: (a) *Med. Klin.* **1934**, H. 6. (b) *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**. (c) *Med. Welt* **1935 I**.

HAMBURGER: *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 32. — HANHART: *Erbarzt* **1939**, Nr. 7. HEIMANN-TROSIEN: *Dtsch. med. Wschr.* **1926 II**, 1678. — HIRSCH-KAUFMANN: (a) *Z. ärztl. Fortbildg* **29** (1932). (b) *Kinderärztl. Prax.* **4** (1933). — HUNGERLAND: *Z. Kinderheilk.* **59**, H. 5 (1938).

KLEINSCHMIDT: *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**. — KLUNKER: *Ziel und Weg*, Bd. 6. 1936.

LEMSER: (a) *Arch. Rassenbiol.* **32**, 48ff. (1938). (b) *Arch. Rassenbiol.* **1939**, H. 3. (c) *Münch. med. Wschr.* **1938 II**. — LENZ: Siehe BAUR-FISCHER-LENZ: *Menschliche Erblehre und Rassenhygiene*, Bd. 1, 4. Aufl. 1936. — LINNEWEH u. EITEL: *Klin. Wschr.* **1938 II**.

MÜLLER, E.: *Med. Klin.* **1937 I**.

NEUMÜLLER: *Arch. Kinderheilk.* **114**, 107.

PRIESEL: *Wien. klin. Wschr.* **1935 II**. — PRIESEL u. WAGNER: *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung im Kindesalter*. Leipzig: Georg Thieme 1932.

SÖDERLING: *Acta paediatr.* (Stockh.) **18** u. **19**. — STOLTE: Zus. mit HIRSCH-KAUFMANN u. SCHÄDRICH: (a) *Med. Klin.* **1931 I**. (b) STOLTE: *Neue Deutsche Klinik*, Bd. 14. 1933. (c) *Med. Klin.* **1933 I**. (d) *Ther. Gegenw.* **75** (1934). (e) *Z. ärztl. Fortbildg* **33** (1936). (f) *Diskuss. Vortrag Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1937**. (g) *Arch. Kinderheilk.* **114** (1938). — STOLTE u. WOLF: *Erg. inn. Med.* **1939**, 154. — STRIECK: *Erg. inn. Med.* **57** (1939).

THÖNES: (a) *Mtschr. Kinderheilk.* **38**, H. 6 (1928). (b) *Kinderärztl. Prax.* **9** (1938).

UMBER: (a) *Zeit- und Streitfragen aus dem Gebiet des D. m.* *Med. Klin.* **1935**, H. 1, 2, 6. (b) *Der D. m. in seiner Beziehung zum Trauma und Berufsleben.* *Med. Welt* **1935 I**. (c) *Die Stoffwechselkrankheiten in der Praxis*, 3. Aufl. 1939. (d) *Z. ärztl. Fortb.* **1940**, 57. — UMBER u. LEMSER: *Öff. Gesdh.dienst* **3**, H. 23.

VERSCHUER, v.: *Erbarzt* **9** (1941).

WEICHELBAUM: *Die Veränderungen des Pankreas beim D. m.* Wien 1910. — WEITZ: Bei BAUR-FISCHER-LENZ: *Menschliche Erblehre und Rassenhygiene*, 5. Aufl., Bd. I/2. 1940.

Rachitis und Tetanie.

Von

HANS BEUMER-Göttingen.

Mit 3 Abbildungen.

Einleitung.

1. Geschichtliches.

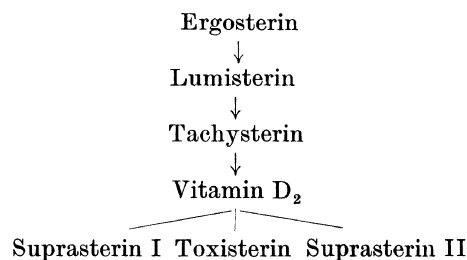
Anlage und Umwelt prägen das Bild der Rachitis; bei schweren Graden Geschichtliches. ist die Überwertigkeit äußerer Faktoren stets nachweisbar. Dem in GLISSONs berühmter Abhandlung „De Rachitide“ beschriebenen Hereinbrechen endemischer schwerer Rachitis bei den Brustkindern der ländlichen Distrikte Mittelenglands um die Mitte des 17. Jahrhunderts hat man zwar in der Geschichte der Rachitis eine tiefere Bedeutung als die eines lediglich durch äußere Umstände bedingten Ereignisses zu unterlegen versucht, etwa in dem Sinne eines plötzlichen Wandels der Anlage; doch war auch dieses Geschehen nach den jüngsten Erhebungen von KELLET das direkte Resultat einer ökonomischen Situation, die mit dem zwischen 1620—1660 erreichten Höhepunkt des Wollhandels in England eintrat, wo ein Tiefstand der Löhne mit dem Zwang, diese in ununterbrochener Heimarbeit (homespun) während des Tageslichts zu verdienen, die ganze Familie in fast totaler Domestikation, besser Incarceration hielt. In diesem Dunkel, begünstigt durch kümmerliche Ernährung der Mütter entstand jene Rachitis von äußerster Schwere, der GLISSON-Typ, zu dessen Besonderheiten die auch im Titelbild von GLISSONs Werk dreifach dargestellte schwere Rückgratverkrümmung gehörte, die der Krankheit ihren Namen gab. Ein genaues kleinstädtisches Gegenstück bot das — um die Wertherzeit — durch seine Rachitis berühmte Wetzlar. Die Zahl der Buckligen und Krüppel unter den Erwachsenen dieser Stadt war ungewöhnlich groß, nicht, wie der scharfsinnig urteilende Berichterstatter dieser Verhältnisse WENDELSTADT schreibt, auf Grund einer damals vielfach angenommenen Vererbung, sondern weil schon die Kinder der ersten Lebensjahre wegen der engen, mit Menschen, Wagen und Vieh ständig verstopften Straßen zu ewigem Stubenhocken verurteilt, niemals aus den dunklen, elenden Wohnungen hinaus ins Freie kamen und dadurch und noch weiterhin geschädigt durch unzweckmäßige Überfütterung mit Mehlbrei zu monströsen rachitischen Krüppeln heranwuchsen. Bei diesem Stand der Rachitisverbreitung wurde der wenig später von Bergen eingeführte Lebertran als therapeutische Wende begrüßt und blieb seitdem in allerdings wechselvoller Geschichte mit der Rachitis verknüpft. Die bereits 1822 in der Preisaufgabe der Akademie der Wissenschaft und Kunst zu Utrecht gestellte Frage „wodurch das Oleum jecoris aselli (asellus = gadus)

eine so schleunige Verbesserung des ganzen Knochenbaues hervorrufen könne“, wurde erst 1936 endgültig beantwortet. Wie bekannt, hielt sich die in dieser Jahrhundertspanne zu besonderer Blüte gelangte Rachitisforschung keineswegs immer auf der Höhe dieser früh gewonnenen Erkenntnis seiner spezifischen Wirkung, sondern geriet — ein nachdenkliches Kapitel für Kliniker — für lange Zeit auf den durch KASSOWITZ 1880 beschrittenen Irrweg der Phosphorthherapie. Das Verdienst erster richtiger Annäherung an das stoffliche Problem gebührt wohl STOELTZNER, der kurz vor dem Weltkrieg seiner Klinik die Aufgabe stellte, das Unverseifbare des Lebertrans zu isolieren und an rachitischen Säuglingen zu prüfen. Daß die antirachitische Wirkung an diese Fraktion des Lebertrans gebunden ist, wurde 1922 von ZUCKER, PAPPENHEIMER und BARNETT im Rattenversuch nachgewiesen. Mit dieser Feststellung war, als 1924 STEENBOCK und HESS die Aktivierbarkeit aller pflanzlichen und tierischen Gewebe durch Ultraviolettbestrahlung entdeckten, der Kreis der in Frage kommenden Stoffe schon eng um die Sterine gezogen und führte in bekannter Weise 1926 WINDAUS, HESS und ROSENHEIM zur Auffindung des Ergosterins als einer Vorstufe des D-Vitamins. Der Weg von hier bis zur endgültigen Lösung des Problems war noch unerwartet weit und mühsam. Sie ist in allen wesentlichen Teilen an den Namen WINDAUS und seine Schule geknüpft.

2. Chemie des D-Vitamins.

Zur Chemie des
D-Vitamins.

Das *Ergosterin* ($C_{28}H_{44}O$) durchläuft während der Ultraviolettbestrahlung eine Reihe von Isomerisierungsvorgängen, wobei nacheinander und auseinander folgende Produkte entstehen:

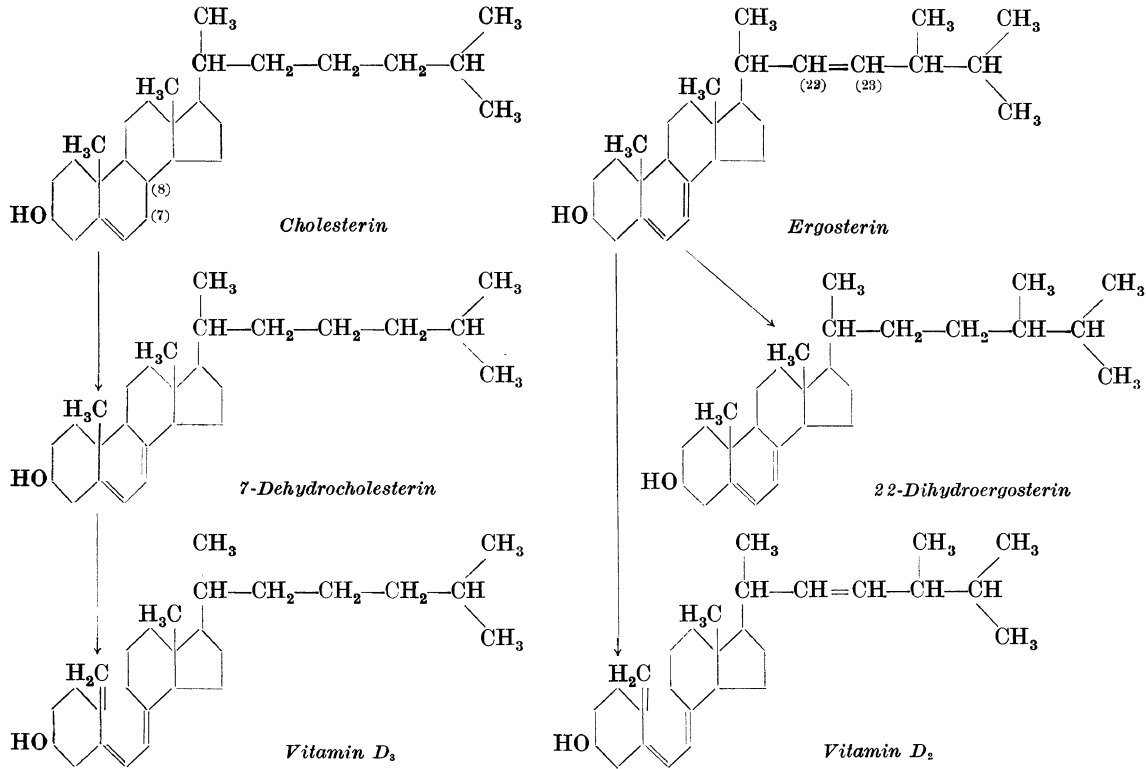


Die Isolierung des reinen krystallinen D_2 aus diesem Gemisch von Isomeren, die erst nach 5 Jahren gelang, bildete die Voraussetzung für die Konstitutionsermittlung und hatte die große praktische Bedeutung, ein von toxischen und anderen Nebenstoffen freies Ausgangsprodukt für die Therapiepräparate zu liefern, das unabhängig vom Tiertest dosierbar war.

Intramolekulare
Umlagerung.

Die für die Aktivierung entscheidenden Vorgänge vollziehen sich am Ring B des Vierringsystems, der mit seinen konjugierten Doppelbindungen zwischen $C_5 \cdot C_6$ und $C_7 \cdot C_8$ den strahlenempfindlichen Teil des Ergosterin darstellt. Im Laufe des photochemischen Umwandlungsprozesses findet bereits beim Übergang von Lumisterin in das Tachysterin (Calcinosefaktor) eine Sprengung von Ring B zwischen $C_9 \cdot C_{10}$ unter Bildung einer neuen Doppelbindung statt. Das so neu entstandene Dreiringsystem mit 4 Doppelbindungen bleibt auch bei dem folgenden Übergang vom Tachysterin in das Vitamin erhalten mit dem Unterschied, daß eine beim Tachysterin abgewanderte Doppelbindung in ihre alte Lage im Ring B

zurückkehrt. Die *Seitenkette* des Ergosterin, die eine Doppelbindung zwischen $C_{22} \cdot C_{23}$ enthält, bleibt während der Bestrahlung unverändert. Das nach Absättigung ihrer Doppelbindung gebildete *22-Dihydroergosterin* erwies sich als aktivierbar. Das reine Vitamin — als D_4 bezeichnet — hat an der Ratte eine 10mal schwächere, am Kücken eine 12mal stärkere Wirkung als D_2 . Die Existenz der Doppelbindung der Seitenkette ist daher für die Aktivierbarkeit nicht erforderlich, sie beeinflusst aber die Wirksamkeit des aktiven Produktes in quantitativer Hinsicht, je nach Tierspezies teils abschwächend, teils verstärkend.



Dieser Aufklärung der Bedeutung der Doppelbindungen folgte der Versuch der Synthese von Provitaminen aus anderen Sterinen, in erster Linie dem Cholesterin. Durch Einführung einer Doppelbindung zwischen $C_7 \cdot C_8$ ließ sich das *7-Dehydrocholesterin* herstellen, das sich in seinem chemischen Aufbau vom 22-Dihydroergosterin nur dadurch unterscheidet, daß es in seiner Seitenkette 8 statt 9 Kohlenstoffatome enthält. Es zeigte die Eigenschaften eines Provitamins. Das reine Präparat — D_3 — ist an der Ratte dem D_2 wirkungsgleich, am Kücken 50—100fach stärker wirksam; für eine gewisse Überlegenheit über das D_2 beim Säugling mehrten sich die Stimmen, doch fehlen dafür noch genügend sichere Unterlagen. Hiermit war WINDAUS der große Wurf der Synthese dieses in der Natur wichtigsten D-Provitamins gelungen, noch bevor das Naturprodukt isoliert und chemisch identifiziert war; vielmehr konnte erst dank dieser Vorarbeit die Identifizierung des im Tunfischlebertran vorkommenden Vitamins mit dem synthetischen D_3 durch BROCKMANN bald darauf durchgeführt werden.

Synthese von D_3 und D_2 .

Bei Versuchen an aus pflanzlichen Sterinen hergestellten Dehydroderivaten erwies sich nur das bestrahlte 7-Dehydrositosterin (D_5) als wirksam und zwar als 30mal schwächer an Ratten und Küken als D_2 . Die Erwartung eines natürlichen Vorkommens des Provitamins D_5 in Pflanzen erfüllte sich nicht; ihre Sterine enthalten nur Ergosterin. Praktische Bedeutung kommt von den 5 erwähnten Produkten in der Natur und als synthetische Präparate nur dem D_2 und D_3 zu.

Die Frage nach der Existenz eines dem pflanzlichen Ergosterin entsprechenden tierischen Provitamin war, da das Ergosterin in den Tierorganismus keinen Eintritt findet, schon früher aufgetaucht und hatte sichere Grundlagen durch den auf biologischem Wege geführten Nachweis erhalten, daß ein nach Ratteneinheiten standardisierter Lebertran die Hühnerachitis in wesentlich geringerer Dosis zur Heilung brachte als die äquivalente Menge D_2 . Auch die vergleichende Anwendung von bestrahltem Cholesterin und Ergosterin an Ratten und Küken führte zu dem Schluß, daß das Provitamin des Cholesterins nicht mit dem Ergosterin identisch sein konnte.

Für die Annahme einer Umwandlung des D_2 bei der Passage durch die Darmwand in eine D_3 -ähnliche Verbindung (NITSCHKE), fehlen chemische Unterlagen. In Betracht käme wohl nur eine Änderung der Seitenkette im Sinne eines 22-Dihydroergosterins, dessen Bildung aber ohne besonderen Schutz der empfindlichen konjugierten Doppelbindungen unwahrscheinlich ist. Außerdem wirkt D_2 bei parenteraler Zufuhr anti-rachitisch, selbst bei Gallengangverschluss.

Provitamin im Tierreich.

Über die Verteilung der Provitamine in der Natur sind wir durch ausgedehnte Untersuchungen von WINDAUS gut unterrichtet. Provitaminreichtum ist eine Eigentümlichkeit niederorganisierter Pflanzen (Pilze) und Tiere (Avertebraten). Ergosterin findet sich im Tierreich nur bei einigen Avertebraten, am reichlichsten im Sterin der Regenwürmer und Landschnecken, mit denen es — eine Ausnahme — in das Hühnerei gelangt. (An der Sonne?) getrocknete Regenwürmer finden sich auch unter den von GLISSON angeführten zahllosen Rachitismitteln.

3. Verteilung des Provitamins im Organismus.

Während die inneren Organe nur wenig Provitamin enthalten, ist es in der Haut reichlicher vorhanden. In der Haut des Säuglings wurde 0,15%, beim Erwachsenen 0,45% des Sterins als Provitamin ermittelt (HENSCHEL und SCHINDEL), der höchste Betrag von 5,9% fand sich in der Schweinehaut. In den D-reichen Fischtranen bewegen sich die Provitaminwerte in umgekehrtem Verhältnis zum D-Gehalt zwischen 0,08% im Heilbutttran und 0,44% im Dorschlebertran. Besonders hoch ist der Dehydrocholesteringehalt der Sterine mariner Schnecken und beträgt bei den Fischen und auch Menschen als Nahrung dienenden Wellhornschnecke bis 27,5%.

Bedeutung der Nahrungsprovitamine.

Die Bedeutung der Nahrungsprovitamine für den Menschen muß als sehr gering veranschlagt werden. Das Ergosterin fällt ganz aus, da es vom Darm aus nicht resorbiert wird. Über die Resorbierbarkeit des 7-Dehydrocholesterins fehlen Untersuchungen. Sicher dürfte, selbst wenn es resorbiert wird, auch sein Wert gering sein, da den Spuren, die mit dem Cholesterin animalischer Nahrung aufgenommen werden, angesichts der

physiologischerweise negativen Cholesterinbilanz mindestens gleiche Mengen in den Excreten gegenüberstehen. So ist vermutlich der menschliche Organismus ganz auf die Synthese seines Provitamins aus dem Cholesterin angewiesen, wobei der Ort dieses Vorgangs und die ihn regulierenden Faktoren noch ganz unbekannt sind. Dehydrooxycholesterin, eine Vorstufe auch bei der künstlichen Synthese, wurde in der Ochsenleber gefunden. *Provitaminmangelzustände*, die die Strahlenwirkung illusorisch machen und dadurch rachitisbegünstigend wirken könnten, haben sich bisher nicht nachweisen lassen, wenn man nicht die Behauptung von SABRI und FIKRI in diesem Sinne auslegen will, derzufolge die Milch der Mütter rachitischer Brustkinder weniger aktivierbares Provitamin enthalten soll, als die Milch der Mütter von Rachitis freibleibender Brustkindern¹.

Auch hinsichtlich des D-Vitamins in der Säuglingsnahrung ist die Natur sparsam, so gut wie alles dem Sonnenlicht überlassend. Milch, Butter und Gemüse kommen ihres geringen Gehaltes wegen als D-Quellen praktisch nicht in Frage. Der Mangel frisch besonnener Gemüse an D erklärt sich aus den strahlenabschirmenden Pigmenten, sowie der Unfähigkeit zur Speicherung im Innern des an der Blattoberfläche aktivierten Ergosterins. Nur im Eigelb sind nennenswerte D-Mengen enthalten. So beschränkt sich das Hauptvorkommen auf die Meeresfische. Es enthalten:

Dorschlebertran	100—200 I.E.
Hering	100 I.E.
Heilbuttlebertran	1200 I.E.
Thunfischtran	40000 I.E.

D-Gehalt der
Nahrungs-
mittel.

Die Herkunft des in so weiten Grenzen schwankenden D-Reichtums der Fischöle ist noch ungeklärt. Mangels sicherer D-Quellen aus dem Phyto- und Zooplankton hat man an die Möglichkeit einer D-Synthese im Fisch ohne Mitwirkung des Lichtes gedacht. Auf chemischem Wege ist es bisher noch nicht gelungen, ein Provitamin zu antirachitischer Wirkung zu aktivieren, womit nicht ausgeschlossen ist, daß dies der Natur möglich ist. Die GURWITSCH-Strahlung ist bei den Physikern in ihrer Existenz noch zu umstritten, als daß sie, so interessant und grundlegend der Gedanke an sich ist, schon zur Basis sicherer Theorien gemacht werden könnte, wie es von MAI zur Erklärung der natürlichen Rachitisresistenz versucht wurde.

Die bedenklichen toxischen Nebenwirkungen der D-Präparate, über die bei Tier und Mensch in den ersten Jahren ihrer Anwendung vielfach berichtet wurde, beruhten auf reichlicher Beimischung der Substanz 248, des Toxisterins. Dieses läßt sich spektrographisch leicht nachweisen und ist dadurch, besonders aber durch die Verwendung der reinen krystallinen D₂ und D₃ zur Herstellung der therapeutischen Präparate als Gefahrenquelle ausgeschaltet. In genügend hoher Dosierung führen auch die reinsten Präparate von D₂ und D₃ zu toxischer Gewebsverkalkung, aber toxische und therapeutische Dosis liegen so weit auseinander, daß Gefahren aus Überdosierung heute praktisch kaum noch in Frage kommen. Im Hinblick auf die Stoßtherapie werden anderweitig gemachte Erfahrungen mit massiven Dosen interessieren. Nach diesen beginnen toxische Erscheinungen aufzutreten, wenn erwachsenen Menschen etwa 600 000 I.E., d. h. das 200fache der normalen Dosis täglich über mehrere Wochen hinaus verabfolgt werden. Neben der individuellen Empfindlichkeit spielt dabei

Toxische
Wirkungen.

Folgen
massiver
Dosierungen.

¹ Inzwischen konnte nachgewiesen werden, daß eine enterale Resorption des 7-Dehydrocholesterins nicht erfolgt (BEUMER).

auch die Nahrung eine Rolle, indem eine Ca-arme, an P-reiche Diät (also etwa Fleischkost) das Auftreten von D-Schäden mehr begünstigt, als eine Ca-reiche und P-arme Kost. RAPPOPORT und REED führten Heuschnupfenkranken tägliche Dosen von 2,7 Millionen I. E. zu und sahen dabei Nebenwirkungen, jedoch keine ernsteren toxischen Erscheinungen. Die größten wohl jemals gegebenen Dosen von 18 Millionen I. E. täglich an unheilbare Kranke erzeugten Hypercalcämien, aber keine pathologischen Gewebsverkalkungen (SPIESS und HANZAL). Als Warnzeichen für toxische Wirkungen dienen folgende Symptome: Appetitlosigkeit, Würgeiz, Erbrechen, Krämpfe, Durchfall, Muskelschwäche, Kopfschmerzen und Hypercalcämien bis zu 16 mg% Ca. Absetzen des D-Vitamins führt rasch zu Besserung und Verschwinden aller Symptome, selbst eingetretene Verkalkungen sollen reversibel sein. Trotz dieser beruhigenden Erfahrungen wird auch weiterhin in jedem Falle ein vorsichtiger Gebrauch konzentrierter D-Präparate und ihr Absetzen bei Nichtverträglichkeit zur Pflicht gemacht werden müssen. THATCHER berichtet über einen Fall individueller Unverträglichkeit bei einem 11 Monate alten, nicht-rachitischen Kinde, das, nachdem es zwischen Juni und Oktober täglich neben reichlicher Besonnung und künstlicher Höhensonne 3mal $\frac{1}{2}$ —1 Teelöffel Lebertran (200 I.E. pro g, d. h. 1000 I.E. pro die) erhalten hatte, unter den Erscheinungen hartnäckiger Pyurie dahinwelkte und bei der Obduktion für D-Vergiftung typische Nierenveränderungen mit ausgedehnten Verkalkungen in Mark und Rinde aufwies.

Verteilung im
Körper nach
massiver
Zufuhr.

Die Wirksamkeit der Stoßtherapie beweist, daß auch bei einmaliger massiver Zufuhr größere D-Mengen resorbiert und im Körper gespeichert werden. Von einer massiven Einzeldosis werden bis 93% resorbiert und retiniert und nur ein geringer Betrag in den ersten 3 Tagen durch den Stuhl ausgeschieden. Beträchtliche Speicherung findet, wie Versuche an moribunden Kindern zeigten, in Haut, Leber, Hirn und Blut, nur geringe in Lunge, Milz und Knochen statt und hält sich nach Tierversuchen 9 bis 12 Wochen, am längsten in Leber und Blut (WINDORFER, HEYMANN). Der Placentarwall scheint größere Mengen D nicht durchzulassen. D-Zufuhr bei der Mutter steigert den D-Gehalt ihrer Milch um ein Geringes.

Ausscheidung
und Verbrauch.

Ein Teil des zugeführten D erscheint in der Galle wieder, um vom Darm wieder rückresorbiert zu werden. Die endgültige Ausscheidung erfolgt bei reichlicher Zufuhr in den unteren Dünndarmabschnitten, dem Ort der Cholesterinausscheidung. D-Bilanzen haben sich bisher noch nicht aufstellen lassen. Der sichere Nachweis, daß ein Verbrauch des D intermediär stattfindet, konnte bisher nur am geschlossenen System des Hühner-eis erbracht werden. Das ausschlüpfende Hühnchen hat in der Regel den gesamten D-Vorrat des Eies aufgebraucht (HESS, HEPNER). Von klinischer Bedeutung ist die Notwendigkeit der Galle für die D-Resorption. Bei Gallengangsverschluß oder mangelndem Gallefluß wird kein D resorbiert, die Resorption jedoch durch gleichzeitige Zufuhr von Desoxycholsäure möglich gemacht (GRAEVES und SCHMIDT).

II. Pathogenese der Rachitis.

Pathogenese.

Der großartigen chemischen Erschließung der D-Vitamine lassen sich wesentliche neue Erkenntnisfortschritte in der Pathogenese der Rachitis nicht an die Seite stellen. Der Schlüssel zu diesem Gebiet liegt in dem

Wirkungsmechanismus des D-Vitamins. Es fehlt bisher noch an jeder Vorstellung, seine chemische Konstitution in Zusammenhang zu bringen mit seinen physiologischen Wirkungen, die uns im Grundsätzlichen bereits vor dem Besitz der reinen Präparate bekannt waren. Auch heute ist es noch nicht möglich, die Fülle der im Schrifttum niedergelegten Befunde widerspruchlos in einer Theorie der Rachitis zu vereinigen, da sich die Diskussion selbst über die scheinbar einfachsten und elementarsten Vorgänge des Stoffwechsels der hier in Betracht kommenden Mineralien noch in Fluß befindet. Im folgenden soll daher das von FREUDENBERG im 1. Bd. dieses Handbuches (4. Auflage) vielseitig beleuchtete Problem der normalen und pathologischen Ossifikation nur in den einfachsten Grundlinien nachgezogen und nur soweit ergänzt werden, als es zur genaueren Kennzeichnung der zwischen D-Mangel und Norm liegenden Differenz dienlich ist.

Wenn man auf Grund der Wandlung des Vitaminbegriffes heute auf eine undurchführbar gewordene scharfe Grenzziehung zwischen den rein exogenen und endogenen *Biokatalysatoren* verzichtet und unbeschadet ihrer besonderen Eigenarten die Vitamine mit den Hormonen und Fermenten unter der Bezeichnung *Wirkstoffe* zusammenfaßt, so hat diese Betrachtungsart auch für unser Thema Vorteile. Sie enthebt uns der Notwendigkeit, die Wirkungsweise des D-Vitamins, wie es versucht wurde, über den Umweg anderer Inkretdrüsen, wie Schilddrüse oder Epithelkörperchen zu suchen und erlaubt, sie direkt als eine hormonartige zu betrachten. Ein solcher Vergleich liegt um so näher, als das D-Vitamin sein Wirkungsfeld mit einem Hormon, dem Parathormon, teilt und beider Aufgabe, wenn auch nach Rhythmus und Richtung verschieden, darin besteht, die Verteilung der Mineralien Ca und P zwischen Skelet und Weichteilen zu regulieren. Wie gering der stoffliche Unterschied zwischen Vitamin- und Hormonwirkung sein kann, zeigt das Tachysterin, das, vom D₂ nur durch eine kleine Verschiebung einer Doppelbindung unterschieden, imstande ist, den Ausfall des Parathormons vollständig auszugleichen. Den manchmal, aber nicht immer klar zutage liegenden Aufschluß über den grundlegenden Wirkungsmechanismus von Hormonen liefert der Nachweis, daß es möglich ist, ihre spezifische Wirkung wenigstens teilweise durch einfachere Stoffe zu ersetzen, wie beispielsweise das Parathormon durch Säure oder Kalk, das Nebennierenrindenhormon durch Kochsalz, ein Hinterlappenhormon durch Wasser. Beim D-Vitamin ist Ähnliches möglich durch Phosphate. Auf dieser Erfahrung baut sich die experimentelle Rachitisforschung auf, die gezeigt hat, daß D-Mangel durch Phosphate und Phosphatmangel durch D ausgeglichen werden kann; letzteres allerdings nur bis zu einer gewissen Grenze, die erreicht ist, wenn das P-Angebot nicht mehr zum Aufbau eines normalen Knochengefüges ausreicht. Ein Beispiel hierfür ist die *Aphosphorosis* oder *Lambsiekte* der Weidetiere Südafrikas, wo ein sehr phosphatarmes, aber kalkreiches Grasfutter trotz ausgiebiger Besonnung bei den Lämmern schwere Rachitis erzeugt. Wenn sich hinsichtlich der Ausgleichsmöglichkeit des D-Mangels durch Phosphate die menschliche Rachitis bisher noch eine Sonderstellung bewahrt hatte, so trifft auch dies nicht mehr zu, nachdem es kürzlich GERSTENBERGER gelungen ist, Säuglingsrachitis durch ständige parenterale Zufuhr von Phosphaten ohne D-Vitamin zur Heilung zu bringen. Alle diese Erfahrungen, die noch durch zahlreiche weitere ergänzt werden

Wirkungsmechanismus von Hormonen und Vitamin D.

D- und Phosphatwirkung identisch.

könnten, haben dazu geführt, den *Phosphaten* im rachitischen Stoffwechselgeschehen immer mehr die *führende Rolle* gegenüber der mehr *passiven* des Calcium einzuräumen. Ordnung des Phosphatstoffwechsels bedeutet unter sonst normalen Bedingungen Heilung der Rachitis. Stellt man dies als leitenden Gedanken der pathogenetischen Betrachtung voraus, so wird man sich doch einer zu einseitigen Stellungnahme enthalten und das D-Vitamin auch weiterhin als ordnendes Prinzip im Haushalt *beider* in ihren intermediären, Resorptions- und Excretionswegen auf weite Strecken so eng miteinander verbundenen Mineralien anerkennen.

Experimentelle
Ratten-
rachitis.

Gehen wir von den übersichtlicheren Verhältnissen der experimentellen Rattenrachitis aus, die histologisch und blutchemisch mit der Säuglingsrachitis weitgehend übereinstimmt, so besteht das wesentliche rachitogene Element der sie erzeugenden Diät in einem Überschuß des Kalks über die Phosphate (Ca:P mindestens 4:1). Da das *überschüssig resorbierte Ca* nur mit Hilfe von Phosphaten ausgeschieden werden kann, werden dadurch dem Körper Phosphate entzogen, vor allem wird aber außerdem die sekundäre Rückresorption der Phosphate der Darmsekrete durch Bildung unlöslicher Salze mit dem *nicht resorbierten Nahrungskalk* in solchem Maße behindert, daß zwar das für die Rachitisentstehung notwendige Wachstum der Tiere nicht durch P-Mangel beeinträchtigt wird, aber die Phosphatkonzentration des Serums unter das für den Ossifikationsvorgang erforderliche Niveau sinkt. Werden der Diät Phosphate zugesetzt, so vollzieht sich *die Heilung der Rachitis über den Weg der Erreichung des normalen Serumphosphatspiegels*.

Heilung durch
Phosphate.

Insofern ist der Entstehungs- und Heilungsmechanismus dieser Rachitis völlig klar; er erhellt die Bedeutung der P-Serumkonzentration, sowie die Tendenz der Gewebe, unter den gegebenen Bedingungen des Phosphat- und D-Mangels (ausgenommen bei Hunger, der einer P-Zufuhr gleichzuwerten ist) ihre Phosphatbestände zu Ungunsten des Skelets festzuhalten. Die Einführung des *D-Vitamins* bei der Heilung dieser Rachitis ohne Diätänderung schafft wesentlich kompliziertere Verhältnisse. Vielfach wird diese Art der Heilung lediglich auf eine Verbesserung der enteralen P-Resorption bezogen. Diese Auffassung ist jedoch zu eng und die D-Wirkung eine viel umfassendere und allgemeinere. Der grundlegende Unterschied der Heilung der Rattenrachitis durch D-Vitamin gegenüber der durch P-Zufuhr liegt darin, daß unter dem Einfluß des D-Vitamins die Kalkeinlagerung bereits beginnt, *bevor noch der P-Serumspiegel seine normale Höhe erreicht hat*, von dieser oft sogar noch weit entfernt ist. Noch deutlicher wird der *intermediäre* Angriffspunkt des D-Vitamins aus Versuchen von SCHNEIDER und STEENBOCK mit einer hochgradig phosphatarmen Kost (Ca:P = 14,3), unter der Ratten bei ungestörtem Wachstum schwerste Rachitis entwickelten. Bei D-Zufuhr heilte diese Rachitis, aber es trat Wachstumsstillstand ein und Gewebsanalysen zeigten, daß dieser Wachstumsstillstand einer *bevorzugten* Phosphatretention in den Knochen zuzuschreiben war, die den Geweben das zum Wachstum notwendige Phosphat entzogen hatte. Diese wenigen Beispiele mögen genügen, um zu zeigen, daß selbst bei der Ratte unter den extremen Bedingungen der Rachitisiät die Wirkung des D-Vitamins sich keineswegs auf eine Verbesserung der enteralen Resorption beschränkt (falls solche überhaupt erfolgt), sondern das Knochengewebe (und Weichteile) zu einer besseren Ausnutzung und Retention der Phosphate befähigt, gewissermaßen also den Funktionszustand dieser Gewebe *über die Norm*

Heilung durch
D-Vitamin.

erhebt und unter Umständen eine Verschiebung des Gleichgewichtes der Phosphate von den Weichteilen zu den Knochen herbeiführt.

NIKOLAYSEN, der der verwickelten Frage der enteralen P- und Ca-Resorption eine Reihe gründlicher, durch wohldurchdachte Versuchsanordnung ausgezeichnete Studien gewidmet hat, kommt zu dem Ergebnis, daß die *primäre* P-Resorption bei normalen und rachitischen Ratten ungestört verlaufe, dagegen die Ca-Resorption durch D-Vitamin deutlich gefördert werde, wodurch erst nachwirkend sich auch die *sekundäre* P-Resorption günstiger gestalte. Diese Befunde vermögen an der ausschlaggebenden Rolle der Phosphate bei der Rachitisentstehung nichts zu ändern. Interessant ist noch die Feststellung NIKOLAYSENS, daß die Ca-Excretion nicht, wie bisher angenommen, in den Dickdarm, sondern in die unteren Dünndarmabschnitte erfolgt.

KRAMER und Mitarbeiter messen dem Ca-P-Produkt im Serum eine größere Bedeutung als der Hypophosphatämie zu und finden, daß gleichgültig, ob die Rattenrachitis durch Phosphate, Hunger oder D-Vitamin geheilt wird, stets ein Ca-P-Produkt größer als 40 der Kalkeinlagerung *vorausgeht*. Dabei liegen die Serum-P-Werte während der Heilung durch D bei 3,5 mg-%, bei Heilung durch Phosphatzufuhr oder Fasten bei 10 mg-%! Nach dieser Auffassung käme es daher nur auf den humoralen Faktor an, eine wenig wahrscheinliche Ansicht, die zu vielen Befunden, z. B. denen von HESS in Widerspruch steht.

Der prinzipielle Unterschied gegenüber der experimentellen Rattenrachitis liegt bei der spontanen *Säuglingsrachitis* in dem Vorhandensein eines D-Mangels. Dieser D-Mangel bedeutet, daß trotz ausreichenden Phosphatangebotes ein *endogener Phosphatmangel* mit den Folgen einer Rachitis entsteht. Es gilt zu klären, an welcher Stelle der D-Mangel seinen Ansatzpunkt hat. Die Anschauungen über diese Frage sind noch keineswegs übereinstimmend. Schon HEUBNER definierte die Rachitis als eine allgemeine Stoffwechselstörung, bei der die Wachstumsstörung der Knochen vielleicht als eine der feinsten und frühesten jener zu betrachten sei. Der vornehmlich auf den Knochenprozeß gerichtete Blick der früheren Forscher suchte die Ursache der ausbleibenden Verkalkung in einer irgendwie chemisch veränderten Knochengrundsubstanz oder, wie v. PFAUNDLER es anschaulich ausdrückte, in einem Verlust ihrer Kalkfängereigenschaft. Mit dieser Auffassung ließen sich die verschlechterten Mineralbilanzen durchaus in Einklang bringen, die nichts anderes anzeigten, als daß, soviel an Kalksalzen auch zugeführt wurde, ebensoviel an den nicht aufnahmebereiten Knochen vorbeilief, wobei ein gelegentlich sogar negatives Gepräge der Bilanz ein Überwiegen des Knochenabbaues über den Aufbau bewies. Lediglich das von SCHABAD bereits festgestellte Überschießen der Ausfuhr der Phosphate über das Calcium, die nicht dem Verhältnis der Mineralien im Knochen entsprach, konnte im Sinne einer außerhalb des Knochenprozesses gelegenen Störung des Phosphatstoffwechsels gedeutet werden. Aber erst mit der 1921 durch IVERSEN und LENSTRUP entdeckten *Hypophosphatämie* wurde die Aufmerksamkeit von dem Knochenprozeß ab und den humoralen Vorgängen zugelenkt und in Analogie zur experimentellen Rattenrachitis die Ursache der rachitischen Störung zum Teil ganz aus dem Bereich des Zwischenstoffwechsels an dessen Pforte in den Bereich gestörter enteraler Resorption gelegt. Letzteres hat allerdings nur wenigen unserer Kliniker gefallen. Der Umfang der *Ca-Resorption* läßt sich allerdings beim Säugling nicht genau bestimmen, doch kann man mit Sicherheit sagen, daß diese Größe bei dem günstigen Verhältnis von Ca:P in Frauen- und Kuhmilch für die Rachitogenese irrelevant ist. Dagegen ist der Beweis *ausreichender Phosphatresorption* leicht durch die Tatsache zu erbringen, daß beim rachitischen

Ca-P-Produkt.

Säuglingsrachitis.

Hypophosphatämie keine Resorptionsstörung.

Säugling durch Phosphatzulagen in Form von Plasmon oder Salzen ein Anstieg der Harnphosphate erreicht werden kann, der, obwohl nur einen Teil der resorbierten Menge darstellend, weit über das Gesamt-P-Angebot bei Frauenmilchernährung hinausgeht. Demnach kann die Hypophosphatämie nicht Folge einer Resorptionsstörung sein, und da ebensowenig eine Abwanderung der Phosphate aus dem Plasma in andere Gewebe stattfindet, diese im Gegenteil im Laufe der Rachitis selbst einer fortschreitenden Verarmung unterliegen, so bleibt für die Hypophosphatämie keine andere Erklärung übrig, als die eines vermehrten Abstromes nach außen, wobei der Darmweg bevorzugt wird. Daß bei einer verminderten Phosphatkonzentration im Serum eine normale Verkalkung nicht möglich ist, steht außer Zweifel, und so hat man mit scheinbar gutem Recht die Hypophosphatämie auch in den Mittelpunkt der Säuglingsrachitis gestellt, sie als deren zentrales Problem bezeichnet und als Vorläufer und Voraussetzung des gestörten Ossifikationsprozesses betrachtet. In solcher Ausschließlichkeit läßt sich dies indessen nicht aufrechterhalten, wie schon von vielen Seiten betont wurde. In der Frage der Rangordnung der rachitischen Symptome in bezug auf die zeitliche Folge ihres Auftretens läßt sich nämlich feststellen, daß oftmals sichere klinische und röntgenologische Rachitiszeichen der Hypophosphatämie *vorangehen*, was daher für die ersten, noch unsichtbaren Anfänge der Knochenrachitis die Regel bilden dürfte. Dies besagt mit anderen Worten, daß *bei vorhandenem D-Mangel eine normale P-Konzentration des Serums nicht ausreicht*, um eine normale Verkalkung des osteoiden Gewebes herbeizuführen und sich der D-Mangel *zuerst* an dem dafür empfindlichsten Gewebe, dem osteoiden, geltend macht, um erst später, gewissermaßen als Rachitis der Weichteile auf diese übergehend in der Hypophosphatämie Gestalt zu gewinnen. Als eine tragbare Brücke zwischen dem lokalen ossalen Gewebefaktor und dem humoralen im Blut könnte die Annahme dienen, daß *D-Mangel in beiden Geweben die gleiche Unfähigkeit zur Fixierung der Phosphate mit den Grundeigenschaften beider Gewebe entsprechenden verschiedenartigen Folgen erzeugt, die Fähigkeit dazu ihnen aber durch D-Zufuhr wieder zurückgegeben wird*. Das Charakteristische für den unter D-Mangel stehenden Knochen wäre darin zu erblicken, daß die Voraussetzungen zum Niederschlag der Mineralien in eine gegenüber dem normalen Knochen höhere Phosphatebene gerückt sind. Hierfür geben die schon erwähnten Versuche von GERSTENBERGER eine gute Stütze.

Hypophosphatämie und lokaler ossaler Gewebefaktor.

Heilung durch parenterale Phosphatzufuhr.

Seine Vorversuche an der der menschlichen Rachitis nahestehenden Affenrachitis führten durch parenterale Zufuhr von Na-, K- und besonders Glycerophosphaten zur Heilung (mit Rückfällen), während Ca-Injektionen wirkungslos blieben. Versuche an 2 Kindern: Reichliche Phosphatzufuhr per os über 9 Wochen blieb ohne Erfolg, Serum-P vor und nach der Kur 1,4 bzw. 1,7 mg-%. Bei parenteraler Phosphatzufuhr mußte bei einem der Kinder bei gut fortgeschrittenem Heilverlauf wegen Entwicklung latenter Tetanie der Versuch abgebrochen werden. Beim anderen Kinde nach 42tägiger Behandlung röntgenologisch und blutchemisch voller Heilerfolg. Vor der Kur Ca 10,1 mg-%, P 2,6 mg-%, nach der Kur Ca 9,6, P 4 mg-%. Die Wirkungslosigkeit der peroralen Phosphatzufuhr in diesen Versuchen ist wohl aus der langsamen enteralen Resorption zu erklären, die infolge des rascheren Abstroms es nicht zu einer genügend hohen Serumphosphatkonzentration kommen ließ, während dies mittels parenteraler Zufuhr gelang. Derartige Rachitisheilungen sind natürlich nur als symptomatische zu betrachten und machen das Eintreten von Rückfällen verständlich.

Heilungsmechanismus bei D-Zufuhr.

Beim Heilvorgang der Säuglingsrachitis mittels D-Vitamin wiederholt sich häufig das, was bei der Rattenrachitis bereits besprochen wurde; man

sieht nach Beginn der spezifischen Behandlung nicht selten röntgenologisch nachweisbare Kalkeinlagerungen in den Epiphysen, in einzelnen Fällen, bei Spätrachitis, sogar volle Heilungen, ehe noch der Serumphosphatspiegel die normale Höhe erreicht hat. Es kommt dadurch zu der Erscheinung, daß die Serum-P-Werte bei sich entwickelnder Rachitis auf der gleichen Höhe, wie bei sich anbahnender Rachitisheilung liegen. Auch hier erhebt sich also unter dem Einfluß des D-Vitamins die Verkalkungsfähigkeit des osteoiden Gewebes über die Norm. Bei der Stoßtherapie geht der Serumphosphatanstieg der Kalkeinlagerung annähernd parallel oder der letzteren voraus. Schließlich wurden auch Beobachtungen mitgeteilt (HESS), wo, besonders bei unzureichender D-Dosierung mit bestrahlter Milch (toxischer Faktor?) nur das Serum-P zur Norm zurückkehrte, ohne daß an den Knochen Verkalkungserscheinungen eintraten, die Heilung also gewissermaßen in der Peripherie stecken blieb.

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorangehenden Darlegungen die Berechtigung, den ossalen Gewebefaktor der früheren Forscher (HEUBNER, v. PFAUNDLER, STÖLTZNER) vor und neben der Hypophosphatämie als mitbestimmenden pathogenetischen Faktor in seine alten Rechte wieder einzusetzen, allerdings unter der Vorrangstellung der Phosphate. Es mag scheinen, daß dies keinen großen Fortschritt bedeute und das eigentliche Problem hier erst beginne. Wie aber das D-Vitamin oder sein Mangel die Zellfunktion für die Phosphate ändert, darüber lassen sich zur Zeit wohl ebensowenig „Erklärungen“ geben, wie über die hormonal oder anderweitig bedingte Haftfähigkeit von Zellen für Produkte stofflicher oder geistiger Natur überhaupt.

Den im wachsenden Knochengewebe besonders reichlich enthaltenen Phosphatasen wird für den normalen Ossifikationsprozeß die Rolle zugeschrieben, durch Konzentrationserhöhung des anorganischen Phosphats am Verkalkungsort den Mineralniederschlag in die Knochenmatrix herbeizuführen, wobei als Substrat für ihre Tätigkeit an die reichlichen P-Verbindungen der Blutkörperchen gedacht wird, da sich im Serum nur Bruchteile von Milligrammen von P-Estern finden. Der regelmäßige Anstieg der Serumphosphatasen, der sich auch beim Erwachsenen bei Frakturen oder Knochengewebsumbildungen einstellt, läßt es begründet erscheinen, als *Quelle* dieser vermehrten Serumphosphatasen das neugebildete, noch unverkalkte Knochengewebe anzusehen. Beim Rachitiker, dessen Serumphosphatasen stets stark erhöht sind, geht ihre Steigerung als *empfindlichster Indicator* allen anderen rachitischen Zeichen voraus und die Rückkehr zur Norm erfolgt erst nach abgeschlossener Heilung. Man kann daher einen gewissen Anteil der Serumphosphatase als *Maß vorhandenen verkalkungsbedürftigen Gewebes*, ihre Vermehrung als *Signal erhöhter Verkalkungsansprüche* betrachten, die bei der Rachitis unmittelbar angemeldet werden, sobald osteoides Gewebe unverkalkt liegen bleibt. Allerdings muß ihre als Akt der Selbsthilfe eingeleitete Aktion bei der Rachitis wegen der mangelnden Haftung der frei gemachten Phosphate fruchtlos bleiben und im Gegenteil zu weiteren Phosphatverlusten führen, die mit einer Verschiebung des Verhältnisses der schwerspaltbaren zu den leicht spaltbaren P-Verbindungen in Blutkörperchen und Muskulatur einhergeht. Die Rolle der Phosphatasen im rachitischen Geschehen ist eine sekundäre.

Rolle der
Phosphatasen

Im Gegensatz zu dieser auch von FREUDENBERG vertretenen Ansicht erhöhter Esterspaltung bei der Rachitis nimmt DEGKWITZ das Umgekehrte an, nämlich

Immobilisierung der Phosphate bei Rachitis, daher Hypophosphatämie und Phosphatmobilisierung durch D, daher Rückkehr zu normalen P-Werten. Tatsächlich läßt sich am hungernden oder phosphatfrei ernährten rachitischen Säugling als unmittelbare Antwort auf D-Zufuhr ein Anstieg der Serumphosphate nachweisen. Führt man diese Wirkung, falls man sie nicht nur der durch D verbesserten P-Retention zuschreiben will, mit DEGWITZ auf eine vermehrte Freisetzung von Phosphaten aus den Geweben zurück, so müssen doch die besonderen Versuchsbedingungen, unter denen dieses Ergebnis erreicht wird, berücksichtigt werden, die annähernd denen der früher erwähnten Versuche von SCHNEIDER und STEENBOCK entsprechen. Unter den natürlichen Verhältnissen phosphathaltiger Kost folgt der Vitaminzufuhr beim Rachitiker neben dem Anstieg der Serumphosphate eine gleichzeitig einsetzende Vermehrung der P-Ester der Blutkörperchen und Gewebe in Verbindung mit einem Absinken der Serumphosphatasen, also eine Sanierung *aller* Phosphatbestände, der freien wie der gebundenen.

Calcium-
stoffwechsel.

Man könnte meinen, bei den obigen Erörterungen sei der zweite Partner, das Calcium, vom Magnesium ganz abgesehen, zu schlecht weggekommen. Sicher beurteilbar ist nur die Größe der Calciumretention, nicht die seiner Resorption und enteralen Ausscheidung. Wirkt das Calcium in der Diät der experimentellen Rachitis hauptsächlich als Störungsfaktor der Phosphatresorption, so kann es diese Rolle bei Frauenmilch und Kuhmilch mit ihren günstigen Quotienten von Ca:P = 1,31 bzw. 0,79 nicht spielen. Der Ca-Retention beim Brustkind ist auch unter der Voraussetzung genügender D-Zufuhr infolge der Ca-Armut der Frauenmilch ein sehr begrenzter Spielraum gesetzt. Da die natürliche Ernährung bei niedrigstem Mineralangebot und geringstem D-Bedarf den besten Schutz gegen Rachitis gewährt, ist erwiesen, daß die sich dabei stärker ausbildende *physiologische Osteoporose* unter normalen Umständen zur Rachitis in keiner Beziehung steht. Wesentlich anders liegen die Verhältnisse bei Kuhmilchernährung. Ca-reiche Kuhmilchmischungen ($\frac{2}{3}$ Milch oder Vollmilch) führen bei genügender D-Zufuhr zu um das vielfache höheren Ca-Retentionen, obwohl auch hiermit das Maximum der Ca-Aufnahmefähigkeit keineswegs erreicht wird und die Knochendichte immer noch hinter der des Neugeborenen-skelets zurücksteht. Ungünstige Folgen dieser Supermineralisation wurden noch nicht beobachtet, doch ist denkbar, daß in Zeiten der Not ein höherer Mineralvorrat von Vorteil sein kann. Gelangen Brustkinder, vor allem solche, die übermäßig lange gestillt wurden, oder mit starken Milchverdünnungen ernährte Säuglinge unter ungünstige Umweltsbedingungen, so entwickelt sich gerade bei ihnen infolge der geringen Mineralreserven nicht selten ein Rachitistyp von ausgesuchter Schwere mit hochgradiger Osteoporose, Frakturen und Infraktionen und tief gesenkten Ca-Serumwerten. Wenn hier Lebertran oder D-Vitamin den Ca-Serumgehalt schnell wieder zur Norm zurückführt, wird man geneigt sein, darin eine direkte Wirkung des Vitamins auf den Calciumstoffwechsel in Richtung einer verbesserten Ca-Resorption zu erblicken, doch besitzen wir (außer den experimentell von NIKOLAYSEN gelieferten) keine Beweismittel zu unterscheiden, inwieweit der Umschwung einer verbesserten Resorption oder verminderten Excretion der Ca-Salze zuzuschreiben ist.

Physiologische
Osteoporose.

Super-
mineralisation.

Rachitis mit
gesenktem
Serum-Ca.

Azidose-
Theorie.

Die viel umstrittene Frage, ob der Rachitis eine Azidose zugrunde liege, ist stark in den Hintergrund getreten, offenbar in der Erkenntnis, daß das Wesen dieser spezifischen Störung nicht in einer so allgemeinen Stoffwechselreaktion aufgehen könne. Bildete die Hauptstütze der von FREUDENBERG und GYÖRGY ausgebauten Säuretheorie neben der vermehrten Ausscheidung vornehmlich organischer Säuren der im Rachitikerurin

regelmäßig erhöhte Ammoniakkoeffizient, dem im Sinne des bekannten Neutralisationsvorganges mit Recht eine gesteigerte Säurebildung unterlegt werden konnte, so hat doch FREUDENBERG selbst kürzlich diesem Befund eine andere Deutung gegeben. Er vergleicht dabei die Stoffwechsellaage des Rachitikers mit der des Brustkindes, die beide das gemeinsam haben, daß sie in Ermangelung verfügbaren Phosphates, diesem wichtigen Regulator des Säurebasengleichgewichtes, gezwungen sind, zum Zwecke der Ersparung fixer Basen bei der renalen Säureausscheidung Ammoniak heranzuziehen. Infolgedessen bedeute ein erhöhter NH_3 -Koeffizient in phosphatarmem Urin, wie er beim Brustkind und Rachitiker vorliegt, nicht so viel, wie in Urin von normalem Phosphatgehalt, d. h. keine stärkere Gewebsazidose. Dieser ansprechenden Deutung wäre vielleicht entgegenzuhalten, daß die Heilung der Rachitis unter starkem Absinken von Ammoniak und organischen Säuren bei *gleichbleibender* Phosphatausscheidung vor sich gehen kann. Beim Rachitiker handelt es sich, wie beim Brustkind, hauptsächlich um eine organische Azidose. Die des Rachitikers dürfte, wie die Vermehrung des diastatischen Fermentes, die Hemmung der Blutglykolyse und andere Abweichungen mit einer durch Phosphatmangel bedingten Störung des Kohlehydratstoffwechsels zusammenhängen.

Die Suche nach einer im Serum präformiert enthaltenen Calcium-Phosphatverbindung, die vom wachsenden Knochen als solche aufgenommen werden kann, ist immer wieder angestellt worden. Bei der Rachitis hat man dem Serum-Calcium, da es gewöhnlich in normaler Höhe vorhanden ist, bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt, trotzdem könnten sich, wie BENJAMIN und HESS meinen, hinter den normalen Werten wichtige Veränderungen einzelner Zustandsformen des Calcium verbergen. Es gelang ihnen zu zeigen, daß, wenn man das Serum mit einem nach besonderer Vorschrift hergestellten Bariumsulfatpulver schüttelt, dem Rachitikerserum weniger Ca als dem Serum normaler Säuglinge entzogen wird, wobei gleichzeitig noch ein Teil des organischen P aus dem Serum mitentfernt wird. Hieraus schließen die Autoren auf einen *adsorbierbaren Ca-P-Komplex*, dessen Verminderung im Serum des Rachitikers sie eine größere Bedeutung als der Hypophosphatämie beilegen. Zum Aufbau dieser Fraktion wird das D-Vitamin für notwendig gehalten. Ob allein aus der Tatsache gemeinsamer Adsorption so weitgehende Schlüsse gezogen werden können, wird von GREENBERG, der die Tatsachen selbst anerkennt, bestritten.

Ca-P-Kom-
plexe.

Die Beobachtung von HAMILTON und DEWAR, daß Zusatz von Acid. citricum oder Acid. tartar., nicht aber von Acid. lact. zur Rachitisiät bei Ratten die Entstehung der Rachitis verhindert oder bereits entwickelte zur Heilung bringt, läßt sich naturgemäß nicht ohne weiteres auf die Säuglingsrachitis übertragen. Im Hinblick auf die weitverbreitete Anwendung von Citronensäuremilch ist es jedoch von Interesse, daß auch bei Säuglingsrachitis nach großen Citratgaben von SHOL und BUTLER deutliche röntgenologisch, blutchemisch und am Verhalten der Phosphatase kontrollierte Heilprozesse verzeichnet wurden. Eigene Versuche konnten dies zwar nicht bestätigen, doch wurde schon von WEISSENBERG die rachitogene Wirkung der Citronensäurevollmilch als auffallend gering hervorgehoben.

Wirkung von
Citrat.

III. D-Resistenz und D-resistente Rachitis.

D-Vitamin-Resistenz.

Die D-Vitaminresistenz, ein Begriff der sich in weiterem und engerem Sinne fassen läßt, beweist in allen Fällen das Mitwirken anderer an der Rachitisentstehung beteiligten Faktoren, die unter solchen Umständen eine überwertige Bedeutung erlangen und das D-Vitamin an der Entfaltung seiner Wirkung mehr oder weniger hindern. Eine relative D-Resistenz gehört zu den alltäglichen Erscheinungen. Sie begegnet uns in der Erfahrung, daß trotz ausgiebiger antirachitischer Prophylaxe eine Rachitis entsteht, die allerdings meist milde abläuft und rasch überwunden wird, aber gelegentlich doch bleibende Spuren hinterlassen kann. Chronische Infekte und Ernährungsfehler oder -störungen tragen besonders dazu bei, die prophylaktischen Bestrebungen teilweise zu vereiteln. Wo aber die prä- und postnatalen Umweltsbedingungen einwandfrei waren, muß man annehmen, daß die angeborene Anlage zur Rachitis, das Erbe aller Domestizierten, tiefer in der Konstitution der Betroffenen verankert war und die Qualität des Erbgutes, ebenso wie im gegenteiligen Fall der angeborenen (auch relativen) Rachitisresistenz, als dominierende Instanz in den Vordergrund tritt. Daß der unterschiedliche Grad der Rachitisresistenz bzw. -neigung nicht in einer Summe nur ektogener Faktoren aufgeht, sondern letzten Endes, wie v. PFAUNDLER betont, erblich bestimmt ist, läßt sich kaum bestreiten.

Organ-gebundene Rachitis.

Die in den engeren Kreis der durch D-Vitamin nicht beeinflussbaren Rachitis gehörigen, durch ihren Zusammenhang mit bestimmten Organerkrankungen besonders gekennzeichneten Zustände, wie die renale Rachitis mit ihren Untergruppen des nephrotisch-glykosurischen Zwergwuchses mit hypophosphatämischer Rachitis (FANCONI) und der dieser nahestehenden Cystinkrankheit des Säuglings, sowie die hepatische Rachitis werden in den einschlägigen Kapiteln der Nieren- und Leberkrankheiten abgehandelt.

D-vitamin-resistente Rachitis.

Sieht man von diesen Vorfällen ab, so bleibt als eindrucksvolles, wenn auch seltenes Ereignis die D-vitaminresistente Rachitis im eigentlichen Sinne übrig. Das Schrifttum darüber umfaßt nur einige wenige Fälle, die durch weitgehende Übereinstimmung in den wesentlichen klinischen und blutchemischen Zügen ihre nosologische Zusammengehörigkeit bekunden. Eingehende Untersuchungen und Beschreibungen liegen in den Arbeiten von BORNSCHEUER, LIEBE, LINDER und VARDAS, ALBRIGHT und Mitarbeiter vor.

Symptome.

Das äußere Erscheinungsbild ist etwas davon abhängig, ob die Erkrankung in Gestalt einer perennierenden Rachitis oder der Rachitis tarda auftritt. Im ersteren Falle schließt sie unmittelbar an eine mehr oder weniger rachitisfreie Säuglingszeit an. Schon im 2. oder 3. Lebensjahr beginnend erstrecken sich die Erscheinungen in chronisch fortschreitendem Verlauf bis über die Adoleszenz hinaus und erzeugen unter Bevorzugung der unteren Extremitäten durch starke Verbiegungen und Frakturen an Chondrodystrophie oder Osteopsathyrose erinnernde Wuchsformen. Beim Auftreten in der späteren Kindheit sind vornehmlich Rippen, Thorax und Wirbelsäule beteiligt; hierbei kommt es infolge der Weichheit der Knochen zur Ausbildung schwerer Deformierungen in Gestalt von Hühnerbrust und Kyphoskoliose, während die Beine weniger betroffen sind. Im subjektiven Befinden machen sich von Beginn an starke Knochenschmerzen

bemerkbar und führen über anfängliche statische Behinderung allmählich bis zum Verlust der Gehfähigkeit. Als negative Kennzeichen muß das Fehlen rachitogener Momente und ein negativer Befund an den inneren Organen und ihren Funktionen hervorgehoben werden. Im Fall LIEBE gaben Spontanfrakturen beim Vater Hinweise auf familiär-konstitutionelle Minderwertigkeit des Skelettsystems, LIGHTWOOD beschreibt 3 Fälle bei Geschwistern unter der Bezeichnung: „Familiäre Rachitis dunklen Ursprungs“.

Im Röntgenbild fällt ein abnorm verringerter Kalkgehalt auf, die langen Röhrenknochen zeigen außer starken Verbiegungen Frakturen und Grünholzbrüche, die Epiphysen die für Rachitis charakteristischen Veränderungen bis zu ausgeprägter Becherform. Auch histologische Untersuchungen an excidierten Knochenstückchen (ALBRIGHT) boten mit weiten osteoiden Säumen und normalem, von Fibrose freien Knochenmark und Abwesenheit von Osteoblasten einen für Rachitis typischen Befund.

Röntgen- und histologischer Befund.

Allen Fällen dieser Art gemeinsam ist die starke Erniedrigung der anorganischen Serumphosphate auf Werte zwischen 0,94—2,7 mg-% und die zähe Konstanz, mit der diese Werte jeglicher antirachitischen Therapie zum Trotz festgehalten werden. Weniger einheitlich sind die Serum-Ca-Werte. Meist wurden überhöhte Werte bis 12 mg-%, aber auch normale zwischen 9—11 mg-%, in einem Falle auf 7—8 mg-% erniedrigte verzeichnet. Die Phosphatasewerte sind erhöht.

Blutchemismus.

Untersuchungen der Epithelkörperchen liegen in 2 Fällen vor. LINDER und VADAS fanden bei ihrer „Rachitis tarda“ ein auf 0,8 g vergrößertes Epithelkörperchen (Norm 10—100 mg) mit cellulärer Hyperplasie. Nach der Exstirpation verschwanden die Knochenschmerzen. Der vorher normale Serum-Ca blieb über 3 Monate leicht erniedrigt, das Serumphosphat leicht erhöht, aber stets unter 3 mg-%. ALBRIGHT fand bei seinem Fall ein normal großes E. K. mit für Rachitis charakteristischer Zellhyperplasie. Die Exstirpation hatte eine kurz dauernde Tetanie mit Senkung der Ca- und leichtem Anstieg der P-Werte ohne Wirkung auf die Rachitis zur Folge.

Epithelkörperchen.

Die in diesen Fällen über Jahre hindurch fortgesetzte, vielfach variierte intensive antirachitische Behandlung stand im Zeichen absoluter Erfolglosigkeit. Blutchemismus und Knochenprozesse blieben unbeeinflusst. Was durch D-Zufuhr nicht zu erreichen war, gelang BOYD bei einigen mit Nierensymptomen und Azidose verbundenen Fällen durch reichliche Na bicarb.-Zufuhr, BORNSCHEUER erzielte wesentliche Besserung durch basenreiche Diät. ALBRIGHT konnte bei einem 16jährigen Knaben, der sich 14 Jahre lang allen Behandlungsversuchen gegenüber refraktär verhalten hatte, schließlich durch tägliche Zufuhr von 150 000—1 500 000 I.E. von D₂ eine Heilung der rachitischen Prozesse unter Anstieg der Serum-P-Werte auf 3,5 mg-% herbeiführen, die aber mit Aussetzen dieser riesigen Dosen wieder rückgängig wurde. Außerdem blieb röntgenologisch trotz Normalisierung der Epiphysen die Knochenstruktur weiterhin pathologisch verändert.

Verlauf.

Versuchen wir eine Deutung der oben geschilderten Zustände, so läßt sich auf Grund der röntgenologischen und histologischen Befunde das Vorliegen einer echten Rachitis nicht in Zweifel ziehen, und das zur

Pathogenese.

Rachitis führende pathogenetische Moment dürfte mit Sicherheit in der Hypophosphatämie zu suchen sein. Das wachsende Knochengewebe hat auf einen aus welchem Grunde auch immer gesenkten Serumphosphat Spiegel um 2 mg-% bei normalen Kalkwerten keine andere Antwort als die des Kalklosbleibens des osteoiden Gewebes, also Rachitis. Dagegen hat die Hypophosphatämie der vorliegenden Fälle mit einer Rachitis nichts zu tun, sondern verdankt ihren Ursprung anderen Ursachen als dem D-Mangel. Außer einem D-Mangel kommt für eine derartige blutchemische Konstellation nur noch ein primärer oder sekundärer Hyperparathyreoidismus in Frage.

Rolle der
Epithel-
körperchen.

Knochen und Epithelkörperchen stehen zueinander in Wechselwirkung derart, daß Störungen im Knochenaufbau Ursache oder Folge einer Hyperfunktion der Epithelkörperchen sein können. Bei der Rachitis wird die regelmäßig auftretende E.K.-Hyperplasie als sekundärer und kompensatorischer Hyperparathyreoidismus aufgefaßt. Die kompensatorische Mehrleistung der E.K. steht dabei lediglich im Dienste der Blut- und Gewebeskalkregulation, während deren Lasten der Knochen zu tragen hat, der nicht nur den Kalk liefert, sondern dessen Verkalkungsbedingungen durch gleichzeitige Senkung der Serumphosphate sich noch weiter verschlechtern. Die Wirkung des Parathormons besteht in einer Erhöhung des Serumkalks und einer Senkung der Serumphosphate infolge Erniedrigung der Nierenschwelle, indessen kann bei Mangel an leicht verfügbarem Kalk bei schon stark demineralisiertem Skelet die für Hyperparathyreoidismus charakteristische Hypercalcämie fehlen und dieser nur in der Hypophosphatämie in Erscheinung treten. Trotz niedrigstem Serumphosphat Spiegel werden dabei noch infolge der Erniedrigung der Nierenschwelle vermehrt Phosphate und gelegentlich auch etwas Zucker mit dem Urin ausgeschieden. Vom Standpunkt der Epithelkörperchen aus betrachtet bedeutet für diese in sekretorischer und formativer Hinsicht das Phosphat ein Stimulans, das Calcium ein Sedativum, welches letzteres sie sich bei mangelnder alimentärer Zufuhr unter schneller Ausscheidung der Phosphate aus dem Knochen holen. So entsteht bei Ca-Mangel und P-Reichtum in der Nahrung über einen Hyperparathyreoidismus bei Tieren eine Ostitis fibrosa, bei der renalen Rachitis durch Phosphatstauung infolge Niereninsuffizienz auf ähnlichem Wege die Mischform von Ostitis fibrosa und Rachitis. Nicht immer ist, wie bei der renalen Rachitis, die Stelle, von der die Entfesselung hyperparathyreoidaler Kräfte ausgeht, bekannt. Bei der D-vitaminresistenten Rachitis kennen wir sie noch nicht, gewinnen aber Verständnis für die hier der D-Wirkung entgegenstehenden Widerkräfte. Der Unterschied zwischen rachitischer und parathormonaler Hypophosphatämie liegt darin, daß die Stellen verminderter Phosphatdichtung verschieden gelagert sind und das Leck, durch das die Phosphate bei Hyperparathyreoidismus abströmen, nicht durch D-Vitaminzufuhr gedichtet werden kann. Wenn es schließlich ALBRIGHT durch enorme Dosen gelang, die Serum-P-Konzentration auf 3,5 mg-% zu steigern und dadurch eine symptomatische Rachitisheilung herbeizuführen, so kann dies wohl nur als toxische, nicht aber als Vitaminwirkung eingeschätzt werden. Es ist daher anzunehmen, daß bei der sog. D-vitaminresistenten Rachitis die Rachitis nur einen *hauptsächlich gewordenen Nebenzug* einer anderen, mit sekundärem Hyperparathyreoidismus verbundenen Skeleterkrankung darstellt.

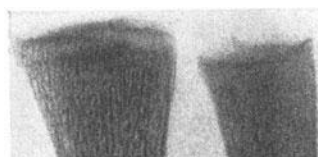
IV. Pränatale Prophylaxe.

Aufgabe einer alles umfassenden Vorsorge wäre es, an den Anfängen des Lebens zu beginnen; eine systematische pränatale antirachitische Prophylaxe gibt es indessen noch nicht. Die besondere Aufmerksamkeit wäre dabei den letzten 3 Schwangerschaftsmonaten zuzuwenden, in denen die hauptsächlichliche Verkalkung des fetalen Skelets stattfindet. Ob sich intrauterine Mängel bleibender in die Knochenstruktur eingraben, läßt sich noch nicht mit Sicherheit sagen. Erfahrungsgemäß kommt angeborene Rachitis in unseren Breiten nicht vor, die Möglichkeit dazu zeigen aber zahlreiche Beobachtungen in China und Japan über Rachitis Neugeborener, die von osteomalaciekranken Müttern stammen. Verhältnismäßig noch

Pränatale
Prophylaxe.



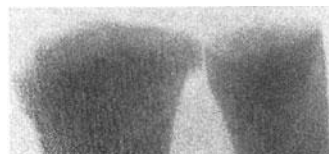
a Idealer Zustand beider Epiphysen. Scharfe Begrenzung, durchlaufende, schmale provisorische Verkalkungslinie.



b Leichte Ossifikationsstörung an beiden Epiphysen. Doppelte, unterbrochene provisorische Verkalkungslinie mit kalkärmerer Zwischenzone.



c Schlechter Ossifikationszustand der Radius-epiphyse. Fehlen der provisorischen Verkalkungslinie, pilzförmige Auflagerung von strukturlosem, kalkarmem, osteoidem (?) Gewebe. An der Ulna-epiphyse die Verkalkungslinie noch erhalten, aber unscharfe Begrenzung.



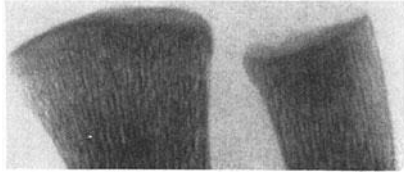
d Sehr schlechter Ossifikationszustand beider Epiphysen. Fehlen der provisorischen Verkalkungslinien, Auflagerung von strukturlosem, kalkarmem, osteoidem Gewebe, Spornbildung am Radius.

Abb. 1a—d. Handwurzel-aufnahmen 1 Tag alter Neugeborener mit ausgeprägten Unterschieden im Ossifikationszustand der Radius- und Ulna-epiphyse. 3/1.

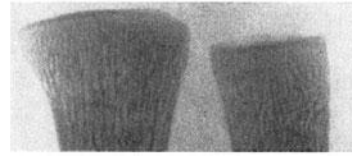
wenig Beachtung hat bei uns die seit langem bekannte Tatsache gefunden, daß bei Schwangeren, besonders aber bei Stillenden fortschreitende Entkalkung der Zähne, Knochenschmerzen, allgemeine Mattigkeit, Schweiß und Haarausfall, wie sie durchaus nicht selten sind, nicht anders denn als Zeichen mildester Osteomalacie zu betrachten sind und sich gelegentlich auch intensiver in Zahnausfall und Spontanfrakturen äußern können. Angesichts dieser Tatsache wird es folgerichtig erscheinen, bei den Kindern dieser Mütter eine besondere Disposition zur Rachitis schon bei der Geburt als vorhanden anzunehmen. Ein besonders schönes und neues Beweismaterial hierfür lieferten in letzter Zeit Beobachtungen der Frankfurter Kinderklinik, in denen GRASER nachwies, daß aus dem röntgenologisch gewonnenen Zustandsbild der Radius- und Ulna-epiphysen Neugeborener schon auf deren spätere Anwartschaft auf Rachitis geschlossen werden konnte. An Stelle scharf begrenzter Epiphysenlinien zeigten sich

Angeborene
Zeichen
rachitischer
Veranlagung.

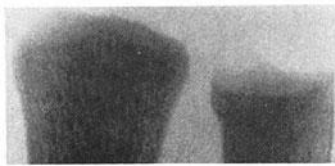
alle möglichen Übergänge von unscharfer Begrenzung mit Fehlen der provisorischen Verkalkungslinie bis zu deutlicher Kalkarmut und osteoider Gewebsbildung an den Epiphysen. Eine Kontrolle nach 6 Monaten ergab,



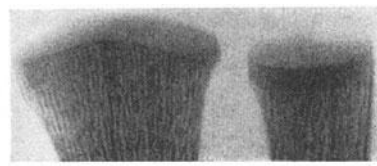
a Normale Epiphysenenden. 6 Monate bis zum Ende der Beobachtungszeit ohne Vitaminzufuhr rachitisfrei.



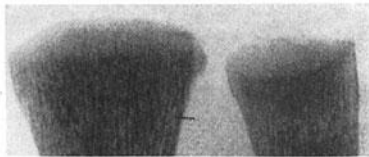
b Normale Epiphysenenden. Leichteste rachitische Erscheinungen mit 3/12 ohne Vitaminzufuhr.



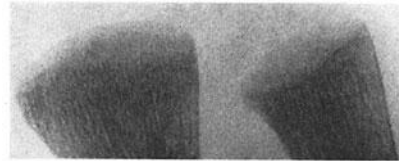
c Schlechte Ossifikation der Epiphysenenden. Osteoid. Trotz 10 mg D₂ am 7. Lebenstag leichte Rachitis mit 5 Monaten.



d Schlechte Ossifikation der Epiphysenenden. Osteoid. Trotz 10 mg D₂ am 7. Lebenstag bei voller Stillung starke Craniotabes mit 2 1/2 Monaten.

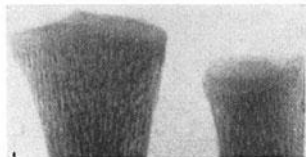


e Sehr schlechte Ossifikation der Epiphysenenden. Osteoid. Spornbildung am Radius. Mit 2 1/2 Monaten beginnende schwere Rachitis ohne Vitaminzufuhr. Mit 6/12 als Therapie 10 mg D₃.

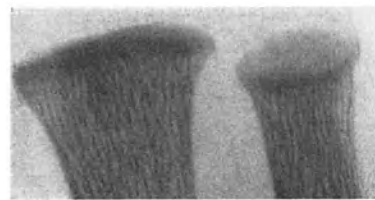


f Sehr schlechte Ossifikation der Epiphysenenden. Osteoid. Ohne Vitaminzufuhr mit 3 Monaten ausgedehnte Craniotabes.

Abb. 2 a—f. Beziehung zwischen Ossifikationszustand von Radius- und Ulnaepiphyse 1 Tag alter Neugeborener und späterer Erkrankung an Rachitis. 3/1.



a Alter 1 Tag.



b Alter 3 Monate.

Abb. 3 a u. b. Handwurzelenaufnahmen. Keine antirachitischen Maßnahmen. Klinisch bis 6/12 rachitisfrei, röntgenologisch vom 3. Lebensmonat an deutliche Rachitis. 3/1.

(Aus der Univ.-Kinderklinik in Frankfurt, Professor DE RUDDER.)

daß alle Säuglinge mit idealer Ossifikation in der Neugeborenenzeit auch ohne Prophylaxe rachitisfrei blieben, andere dagegen mit fehlender provisorischer Verkalkungslinie und osteoiden Auflagerungen trotz Prophylaxe, selbst durch Stoß zum Teil an erheblicher Rachitis erkrankten. Hier ist

ein aussichtsreicher Weg gewiesen, die Ergebnisse pränataler Prophylaxe zu kontrollieren. Sind diese Vorgänge der Einflußsphäre des Kinderarztes entzogen, so gibt ihm die Mutter in der Stillzeit die Möglichkeit und Pflicht zu verständnisvollem Eingreifen. Im Gegensatz zu der während der Schwangerschaft für die Mutter (plus Kind) fast immer positiven Ca.P-Bilanz ist diese während der Lactationsperiode gewöhnlich negativ. Da die maximale Kalkabgabe mit der Muttermilch kaum mehr als $\frac{1}{3}$ g täglich beträgt, kann die negative Bilanz nur eine Folge überschießender hormonal oder durch D-Mangel bedingter Kalkmobilisierung sein mit dem Resultat manchmal weitgehender Leerung der mütterlichen Kalkbestände.

Rachitis bei
der stillenden
Mutter.

Eine lehrreiche Beobachtung über diese Verhältnisse machte ich 1925 an einer 28jährigen, sonst völlig gesunden Zahnarztfräule. Sie hatte in 6 Jahren 4 Kinder geboren und voll gestillt. Beim 2. Kind trat stärkere Caries auf, beim 3. Verlust sämtlicher oberen Schneidezähne, beim 4. im 3. Stillmonat Spontanfraktur von 2 Rippen.

Leichteren Erscheinungen dieser Art begegnet man sehr häufig. Die Behandlung mit Lebertran, D-Präparaten oder Höhensonne ist von schlagartiger Wirkung, besonders auf die Knochenschmerzen und anderen subjektiven Erscheinungen. Gravidität und Lactation, während der das Wachstum des Kindes vom mütterlichen Organismus bestritten wird, bedeuten für die Frau eine 3. Wachstumsperiode, innerhalb welcher aus Veranlagung oder Umweltungunst mit dem Auftreten gemeinsamer Rachitis bei Mutter und Kind zu rechnen ist, der durch möglichst frühzeitige prophylaktische Maßnahmen begegnet werden muß.

Mit dem Provitamin des D₃ wurde das Substrat einer der wenigen wichtigen, von dem in Domestikation lebenden Organismus in unseren Breiten zu wenig ausnutzbaren, oft aber auch nur ungenügend ausgenutzten unmittelbaren Beziehungen des animalischen Stoffhaushaltes zur Sonnenenergie aufgedeckt. Wirksame Strahlen sind nicht nur im direkten Sonnenlicht, sondern auch im Himmelslicht bei bedeckter Lage und im Schatten enthalten und selbst das von MAI sorgfältig ausgemessene „biologische Dunkel“ der Großstadt im Winter entbehrt ihrer keineswegs in dem Maße, daß nicht jede Handbreit Himmelslichtes für den Säugling ausgenutzt werden sollte. Luft und Licht bleiben die natürlichen und unentbehrlichen Quellen gesunder Entwicklung. Daß daneben jeder Säugling einer ergänzenden Prophylaxe durch spezifische Mittel bedarf, ist heute eine Selbstverständlichkeit geworden. Das Maß dieser allgemeinen Prophylaxe muß auf die schwächsten Glieder abgestimmt sein, und es verschlägt bei der großen Spanne der heutigen Präparate zwischen nützlicher und schädlicher Wirkung nichts, wenn der besser Konstituierte etwas mehr D-Vitamin als notwendig erhält.

Prophylaxe
beim Säugling.

Für den Gebrauch als prophylaktisches oder therapeutisches Antirachiticum ist ein Präparat so viel wert, als es D-Einheiten enthält; Kalk- und Phosphatzusätze sind bei genügender Milchzufuhr entbehrlich, ja überflüssig. Die Gefahr der teuren, wenn auch wohlschmeckenden Kombinationspräparate liegt in ihrem relativ geringeren, für eine wirksame Prophylaxe nicht ausreichenden D-Gehalt. Weitaus am billigsten ist das Vigantolöl und der Vigantollebertran, der wegen seines reichlichen A-Vitamingehaltes von manchen bevorzugt wird. Bei diesen Präparaten läßt sich der Gehalt an wirksamem Vitamin D in Gramm angeben. Es entsprechen:

Wahl des
Präparates.

1 mg D = 40000 internationale Einheiten (I.E.).

1 ccm Vigantol (= etwa 30 Tropfen) enthält 0,5 mg krystallisiertes Vitamin D = 20000 I.E. $\sqrt{1}$ ccm „Vigantol-Forte“ enthält 10 mg D = 400000 I.E.

1 Teelöffel Vigantollebertran 0,25 mg = 10000 I.E.

Das neuerdings herausgebrachte Thunfischkonzentrat „Provitina-Öl“ enthält pro ccm 12000 I.E. D₃ und 12000 I.E. Vitamin A und wird dosiert wie das Vigantol.

Die Aufstellung einer physiologischen Norm für den Vitamin-D-Bedarf ist infolge der von vielfachsten Faktoren abhängigen großen Schwankungen nicht möglich. Milieu und Jahreszeit spielen dabei eine große Rolle. Die allgemeine Prophylaxe wird heute in Deutschland in den Herbst- und Wintermonaten von der 4. Lebenswoche an mit 3—5 Tropfen Vigantol durchgeführt; während der Sommermonate wird man diese Dosis auf 2—3 Tropfen vermindern dürfen. Bei Frühgeburten ist die Dosis zu verdoppeln.

Zur *Behandlung* von Rachitikern muß die Dosis D-Vitamin der Schwere der Rachitis angepaßt werden. Für leichtere und mittelschwere Rachitisfälle genügt die Verdoppelung der prophylaktischen Dosis auf 2×5 Tropfen für die Dauer von 4—6 Wochen, um von da ab durch die einfache Dosis ersetzt zu werden. Bei schwersten Fällen sind 2×10 Tropfen für einige Wochen erforderlich.

Stoßtherapie. Bei der von HARNAPP vorgeschlagenen sog. Stoßtherapie der Rachitis, an deren Ausarbeitung auch OPITZ und SCHIRMER in selbständiger Forschung beteiligt waren, wird eine einmalige hohe Gabe Vitamin D₂ oder D₃ verabfolgt. Als therapeutische Dosis werden 12—15 mg Vitamin D₂ empfohlen. Vielfache Nachprüfungen haben die große Wirksamkeit dieses Verfahrens und bei völliger Unschädlichkeit seine Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit fortgesetzten kleinen Dosen erwiesen.

Technik. Die für die orale Stoßtherapie gebrauchte konzentrierte ölige Vitamin-D₂-Lösung enthält 15 mg in 1 ccm. Sie wird am besten während einer Mahlzeit dem Kinde mit dem Löffel zugeführt. Bei Erbrechen, das natürlich zu vermeiden ist, wäre die Gabe zu wiederholen. Durchfallsstörungen sind kein geeigneter Zeitpunkt für diese Therapie.

Bemerkenswert ist der rasche Heilverlauf der Rachitis unter dieser massiven Therapie. Subjektiv läßt sich ein rascher Stimmungsumschwung bei den Behandelten feststellen. Von objektiven Heilungszeichen sind blutchemische Veränderungen schon nach 24 Stunden, Kalkeinlagerungen in die Epiphysen nach 8 Tagen deutlich erkennbar. Die verabfolgte Dosis entspricht 600000 I.E. oder 300mal 5 Tropfen Vigantol, ist also immerhin recht beträchtlich. Es ist selbstverständlich, daß anderweitige intensivere antirachitische Behandlung während der Stoßtherapie fortfallen muß. Auch bei der Behandlung der rachitischen Tetanie hat sich das Verfahren gut bewährt; sie heilt in kürzester Zeit aus. Ein anfängliches Absinken des Serumkalkes nach der Vitamingabe in einem Umfang, daß es zu Krämpfen kam, wurde niemals beobachtet; trotzdem empfiehlt es sich, bei Säuglingen mit manifesten oder latenten Tetaniezeichen in den ersten Behandlungstagen auf die üblichen diätetischen Maßnahmen und Kalkgaben nicht zu verzichten.

Stoßprophylaxe. Größte Bedeutung wird die *Stoßprophylaxe* vielleicht in der Zukunft erlangen. Hierbei gibt man in den Herbst- und Wintermonaten eine einmalige Gabe von 7,5—10 mg, die für die folgenden 4—6 Monate einen ziemlich sicheren Schutz gegen Rachitis gewährleistet. Im Bedarfsfalle wird

man die Prophylaxe nach Ablauf dieser Frist durch kleine Einzeldosen oder nochmalige kleinere Stoßdosis ergänzen. Da im Laufe von 3—4 Monaten mit dem vollständigen Verbrauch, bzw. der Ausscheidung der im Stoß zugeführten Vitaminmenge zu rechnen ist, bestehen nach Verstreichen dieses Zeitraumes keine Bedenken, die Säuglinge im Sommer selbst starker Besonnung auszusetzen. Das Entstehen milder Rachitisformen läßt sich in einer Minderzahl der Fälle, vor allem bei Frühgeburten, auch mit Hilfe der Stoßtherapie nicht absolut sicher verhüten. Das zukunftsreiche Verfahren befindet sich zur Zeit noch im Stadium der Prüfung.

V. Die verschiedenen Tetanieformen.

Die Tetanie des Neugeborenen nimmt als eine der dieser Zeitperiode eigentümlichen Anpassungs- und Übergangsstörungen eine Sonderstellung unter den Tetanien des Kindesalters ein und zeigt in ihrer Pathogenese Beziehungen zu den Epithelkörperchen und zu dem cerebralen Geburtstrauma, nicht aber zur Rachitis. Dadurch kommt eine cerebral-endokrine Mischform zustande, deren in den klinischen Erscheinungen recht schwankendes Bild oft erst durch den Nachweis der Blutkalksenkung seine richtige Signatur erhält. Obwohl bereits von KEHRER 1913 an einer größeren Zahl von Neugeborenen beschrieben und trotz mehrfacher anderweitiger Beobachtungen von Neugeborenenkrämpfen mit tetanieartigem Einschlag ist das häufigere Vorkommen dieser Tetanie und ihre Anerkennung als solche erst eine Erkenntnis der letzten Jahre.

Neugeborenen-
tetanie.

Das Auftreten dieser Tetanie erstreckt sich über die ganze Neugeborenenzeit. Vielfach setzt sie bereits am 1. oder 2. Tage ein. Vorzugsweise werden Frühgeborene betroffen, doch auch voll ausgetragene Säuglinge nicht verschont. Bei der überwiegenden Mehrzahl geht ein schwieriger Geburtsverlauf voraus.

Zeitliches
Auftreten.

Wie schon den einleitenden Bemerkungen zu entnehmen ist, darf man das voll ausgebildete Tetaniesyndrom nicht immer erwarten; dieses ist vielmehr selten. Wenn Carpopedaldauerspasmus vorhanden sind, unterscheidet sich das Bild nicht so sehr von der Tetanie älterer Säuglinge. An die Stelle des seltenen Laryngospasmus tritt öfters eine stridoröse Atmung nach Art des cerebralen Stridors und wie dieser zentral bedingt. Oft beschränken sich die Erscheinungen auf allgemeine Zuckungen und Krämpfe, verbunden mit Bewußtlosigkeit, starker Unruhe, Schreiweinen, sensorischer und sensibler Überempfindlichkeit, Schreckhaftigkeit, Rigor und Tremor, also Symptome, wie sie bei reinen Cerebralschäden ebenso gut vorkommen. Die Suche nach den charakteristischen Tetaniezeichen ist nicht immer erfolgreich und ihr pathognostischer Wert in diesem Lebensabschnitt umstritten. Das gilt vor allem für das Facialisphänomen, da es sich gelegentlich auch bei gesunden Säuglingen mit normalem Serumkalk findet. Seine Verwechslung mit dem Lippenphänomen dürfte vermeidbar sein. Zuckungen im Muskelbereich von 2 oder 3 Facialisästen sind dagegen auf Tetanie verdächtig. WILLI fand unter 13 Fällen von Neugeborenen-tetanie 10mal das Facialisphänomen negativ, in allen Fällen aber ein positives Peroneusphänomen, das an Zuverlässigkeit noch insofern gewinnt, als es beim gesunden Neugeborenen stets negativ sein soll. Allerdings sahen wir sichere Tetaniefälle, in denen beide Zeichen der mechanischen Übererregbarkeit fehlten. Am wenigsten brauchbar ist das ERBSche

Symptome.

Phänomen. In den meisten Fällen wird es vermißt, wie ja schon beim Neugeborenen alle Zuckungswerte bei galvanischer Erregung höher liegen und nicht mit denen späterer Zeiten vergleichbar sind. Eindeutig pathognomonisch ist demnach keines der bekannten Tetaniezeichen, selbst nicht die Carpopedalspasmen. So beschrieb REUSS ein Neugeborenes mit Pfötchenstellung, lebhaftem Facialisphänomen und anderen Zeichen hochgradiger mechanischer Überempfindlichkeit, bei dem autoptisch nur ausgedehnte subdurale Blutungen gefunden wurden, MUNRO 3 Fälle mit Laryngospasmus als Folge von Blutungen in den Seitenventrikeln. Auch Meningitiden, Hydrocephalus und Sepsis können tetanoide Symptomkomplexe hervorrufen. Somit bleibt man in vielen Fällen auf die *Feststellung des Blutkalkes* angewiesen, dessen Senkung unter 8 mg-% als entscheidend für die Diagnose angesehen wird. Die Serum Ca-Werte schwanken dabei zwischen 2,2—8 mg-%, die Phosphatwerte zwischen 5—8 mg-%.

Verlauf. Die Tetanie verläuft, falls ihr nicht schwere Cerebralschäden zugrunde liegen, günstig. Oft erreicht sie schon am 1. oder 2. Tage mit dem Tiefstand des Serumkalks ihren Höhepunkt, um dann spontan abzuklingen. REUSS spricht in diesen Fällen von einer tetanoiden Stoffwechsellage. Diese wird, zweifellos häufiger unerkannt bleibend, mit den bei reinen Hirnkrämpfen üblichen Sedativmitteln (Luminal) oder auch ohne sie in kurzer Zeit überwunden. In Einzelfällen gestaltet sich der Verlauf jedoch bedeutend langwieriger.

Pathogenese. Über die Pathogenese der Neugeborenentetanie herrscht noch keine volle Klarheit. Entsprechend dem Doppelgesicht, das sie trägt, wird neben der cerebralen eine rein endokrine Genese erwogen. Die Schwierigkeit besteht darin, beide Anschauungen miteinander in Einklang zu bringen. Läßt sich die ätiologische Rolle geburtstraumatischer Einflüsse angesichts des fast regelmäßigen Zusammenhanges mit einem komplizierten Geburtsverlauf, der Bevorzugung der Frühgeborenen, sowie der Beimischung cerebraler Erscheinungen nicht übergehen, so bietet sie allein doch keine ausreichende Erklärung für eine Kalkstoffwechselstörung so ausgesprochen parathyreopriven Charakters. Die Brücke zu den E.K. könnte über die Annahme einer zentral-vegetativ gestörten Regulation der E.K.-Funktion führen unter Hinweis auf die Abhängigkeit der E.K.-Funktion von vegetativen Zentren, wie sie an dem Beispiel der klimatischen Beeinflussung der Erwachsenen tetanie (Frühlingskrise) deutlich wird.

Der Versuch einer rein endokrinen Deutung geht nicht von der Annahme geburtstraumatisch-hämorrhagischer E.K.-Veränderungen im Sinne von YANASE aus, wofür die histologische Untersuchung an Fällen von Neugeborenentetanie keine Unterlagen geliefert hat, sondern erwägt Störungen funktioneller Natur, die sich direkt von dem hormonalen Austausch zwischen Mutter und Kind vor der Geburt herleiten. Diesem interessanten Gedankengang liegen verschiedene Beobachtungen zugrunde. Die histologisch festgestellte E.K.-Hyperplasie Schwangerer, sowie der Nachweis kalksteigernder Substanzen in ihrem Blut haben eine Hyperfunktion der mütterlichen E.K. während der Schwangerschaft wahrscheinlich gemacht (RITTER, HOFFMANN). Daß dieser mütterlichen Überproduktion an Parathormon ein Ruhen oder eine Unterfunktion der fetalen E.K. gegenübersteht, die nach der Geburt noch fortwirkt, wird aus dem regelmäßigen Abfall des Blutkalkes der Neugeborenen in den ersten Tagen nach der Geburt geschlossen. Durchschnittlich sinkt hier

das Serum-Ca von 11 mg-% in den ersten 3—5 Lebenstagen im Mittel auf 9,76 mg-% herab, um dann wieder auf einen dauernden Mittelwert von 10,36 mg-% anzusteigen, während die Serumphosphate im gleichen Zeitraum die umgekehrte Bewegung von 5,98 mg-% auf 6,84 mg-% und wieder zurück machen. Dieses reziproke Verhalten von Ca und P ließe sich noch anders erklären und zwar durch die reichliche Überschwemmung des Organismus der Neugeborenen mit Phosphaten, die aus dem mit dem ersten Atemzug einsetzenden beträchtlichen Zerfall phosphatreicher und Ca-freier Blutkörperchen hervorgehen und durch den Gewebszerfall des zunächst hungernden Neugeborenen noch verstärkt werden. Das Neugeborene reagiert auf die Zufuhr großer Mengen sekundären Natriumphosphates mit einem Anstieg der Serumphosphate auf die ungewöhnlich hohen Werte von 12—18 mg-% unter gleichzeitigem Abfall der Ca-Werte um 2—3 mg-%. Hierin erblickte BAKWIN, der diese Versuche machte, einen weiteren Beweis für das Bestehen eines Inaktivitätshypoparathyreoidismus, wobei allerdings unerklärt bleibt, warum die unter solche Versuchsbedingungen gestellten Neugeborenen von einer Phosphattetanie verschont blieben.

Eine besonders interessantes Licht auf die Beziehungen zwischen mütterlichem Hyperparathyreoidismus und postnatal fortdauernder E.K.-Unterfunktion beim Kinde wirft eine Beobachtung von FRIEDRICHSEN an einem Säugling, dessen Mutter während der Schwangerschaft an latenter Ostitis fibrosa mit Hypercalcämie infolge Nebenschilddrüsenadenoms litt. Der Kalkgehalt der Muttermilch lag mit 0,033 % etwas hoch, aber innerhalb normaler Grenzen. Der Säugling zeigte dank dem Einfluß der mütterlichen Hormonüberproduktion in der Fetalzeit eine vorzeitige Verknöcherung der Handwurzelkerne, die im Alter von 5 Monaten der eines 17monatigen Kindes entsprach. Solange das Kind gestillt wurde, blieb es dank der Phosphatarmut der Muttermilch erscheinungsfrei; mit dem Augenblick der Kuhmilchfütterung aber trat schwerste Tetanie mit Carpopedalspasmen und einer Hypocalcämie von 6,7 mg-% auf, die jeder Behandlung mit D-Vitamin und Kalk trotzend, sich erst unter Kuhmilch-ernährung im Laufe von 2 Monaten allmählich besserte, in welcher Zeit normale Serum Ca-Werte bei noch hohen P-Werten (8 mg-%) erreicht wurden. Dieser Fall zeigt, wie unter den außergewöhnlichen Bedingungen eines mütterlichen Hyperparathyreoidismus sich eine lang dauernde Inaktivitätsatrophie der kindlichen Epithelkörperchen einstellte, die erst unter dem stimulierenden Einfluß einer phosphatreichen Kuhmilch-ernährung langsam ihre volle Funktionskraft erlangten.

In diesem Zusammenhang verdient eine ältere Beobachtung SCHIPPERS über familiäre Tetanie Erwähnung, derzufolge von 5 Brustkindern 3 an Eklampsie zugrunde gingen, das letzte unmittelbar beim Übergang auf kuhmilchhaltige Beikost nach 7 monatelanger Stillzeit. NIEDEREHRE beschreibt schließlich eine rezidivierende Graviditätstetanie bei einer sämtlicher Zähne verlustig gegangenen Mutter, deren 5. Kind mit hochgradigem angeborenen Weischädel in der 4. Lebenswoche beim Übergang auf Zwiemilch-ernährung an Tetanie erkrankte, wobei an eine gemeinsame rachitische Grundlage zu denken ist.

Neben diesen episodischen, nichtrachitischen Tetanien der Neugeborenen- und frühen Säuglingszeit (Baar) gibt es noch eine selten vorkommende Dauertetanie, die nichts mit Rachitis zu tun hat, auf anti-rachitische Behandlung nicht anspricht und sich ins spätere Leben

Puerile und
juvenile
Tetanie.

fortsetzt, die *puerile und juvenile Tetanie* (ESCHERICH). Sie entspricht der idiopathischen Tetanie der Erwachsenen und tritt mit dem gesamten Syndrom latenter und manifester Zeichen, wie Chvostek, Trousseau, Erb, Allgemeinkrämpfen und lebensgefährlichem Laryngospasmus, eventuell auch Linsenkatarakt und Schmelzveränderungen der bleibenden Schneidezähne in Erscheinung. Die Serumwerte für Ca liegen niedrig, bis 4 mg-%, die Phosphatwerte sehr hoch bis 12 mg-%. Die Manifestationen stehen in starker Abhängigkeit von der Nahrung; sie werden gemildert durch reine Milchkost, dagegen hochgradig bis zu allgemeinen Krämpfen gesteigert durch Fleisch. Die azidotische Wirkung der Fleischkost als antitetanisches Moment tritt demnach vollständig hinter ihrer hyperphosphatämischen zurück.

An Stelle weiterer Beschreibung sei eine mit FALKENHEIM gemachte eigene Beobachtung mitgeteilt:

3 $\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe ohne sonstige besondere Merkmale. Milchzähne o. B. Seit einem Jahr gehäuftes, von Witterung und psychischen Erregungen etwas abhängiges Auftreten sehr heftiger und bedrohlicher Laryngospasmusanfälle. Sehr lebhafter Chvostek, starke galvanische Übererregbarkeit, Pfötchenstellung, manchmal Konvulsionen. Keinerlei Rachitiszeichen. Lebertran und Höhen Sonne ohne jede Wirkung. Serum-Ca bei 4,5 mg-%, Phosphate zwischen 9—11 mg-%. Auch in anfallsfreien Zeiten Ca 5 mg-%, so daß eine gewisse Gewöhnung an diese Werte angenommen werden konnte. Bei reiner Milchdiät Rückgang aller manifesten Erscheinungen, Erhöhung des Ca bis 9 mg-% ohne wesentliche P-Senkung. Fleischkost führte wie im Experiment zu schwersten Manifestationen. Mit 4 Jahren Tod im laryngospastischen Anfall. Den Einfluß der Diät gibt die folgende Tabelle wieder.

Ernährung	Serum		Galvanische Erregbarkeit	Chvostek	Ziehen
	Ca	P			
Fleischfrei, Vollmilch . .	5,3	9	K. Ö. Z. 5,0	(+)	(+)
250 g Fleisch, milchfrei .			K. Ö. Z. 1,8	++	++
1 Liter Vollmilch			K. S. Tet. 3,6	(+)	(+)
Fleisch, gemischte Kost .	5,7	11,0	K. Ö. Z. 0,8	++	++
Fleischfrei, Milch	8,9	9,5	K. S. Tet. 2,8	+	(+)
Milchfrei, etwas Fleisch .	5,9	12,0	K. Ö. Z. 1,0	++	++

Rachitogene
Tetanie.

Auf die Haupttetanieform des Säuglingsalters, die sich auf der Grundlage der Rachitis entwickelt, braucht hier nicht näher eingegangen zu werden, da sie in den wesentlichen Zügen in der FREUDENBERGSCHEN Abhandlung dargestellt ist. Die Anschauung, daß diese Tetanie zumeist einer der Rachitis entgegengesetzten Stoffwechsellage durch sich anbahnende oder unvollständig bleibende Heilungsprozesse oder, wie es ROMINGER treffend ausgedrückt hat, einer Heilkrise ihre Entstehung verdankt, hat durch zahlreiche klinische und tierexperimentelle Erfahrungen eine weitere Festigung erfahren, bei denen auch die wichtige Rolle der Phosphate klar zum Ausdruck kommt. Parathormonmangel und D-Vitamin haben das gemeinsam, daß sie im Sinne einer Phosphatdichtung auf die Zellen und damit jedes auf seine Weise den Blutkalk vermindern tetanigen wirken. D-Mangel und Parathormon wirken in umgekehrtem Sinne und antitetanigen durch verstärkten P-Abstrom aus Blut und Geweben. Beide Tetaniearten bieten die merkwürdige Erscheinung, wie ein Organismus, hier durch das Fehlen eines adäquaten Hormonreizes, dort durch einen brüskten Vitaminstoß, von seinem gewaltigen, im Skelet aufgestapelten Kalkdepot abgesperrt wird, eine Sperre, die in beiden Fällen mit Säuren aufgeschlossen werden kann. Die erste Folge einer antirachi-

tischen Beeinflussung des rachitischen Stoffwechsels, die Hebung der P-Fixierung, schafft die Möglichkeit zu einer Ca-P-Ablagerung in den Knochen, wobei das Ca zunächst einmal bis zur Stabilisierung der veränderten Gleichgewichtslage zwischen Gewebe und Knochen zum Teil dem Serum entrissen wird. Es braucht dies bei unvollkommen bleibenden Heilvorgängen nicht bis zur röntgenologischen Nachweismöglichkeit der Heilung oder bis zur Normalisierung der Serumphosphate zu gehen. Die D-Wirkung auf das P antizipiert dabei, wie FREUDENBERG feststellte, diejenige auf das Ca. Selbst bei der Vitaminstoßbehandlung kommt es mit dem Anstieg des Serum-P auf normale oder überhöhte Werte zunächst zu einer gewissen Senkung des Serum-Ca, aber in solchen Grenzen, daß eine Tetanie nicht zur Entstehung gelangt (HARNAPP).

Bei der *Neugeborenentetanie* ist die Kalktherapie meist von prompter Wirkung. Der rasche therapeutische Erfolg bestätigt geradezu die Diagnose. Schwere und hartnäckigere Zustände werden besser mit intravenöser oder intramuskulärer Kalkanwendung bekämpft, die durch Luminal oder Chloralhydratklysmen zu ergänzen ist. Dem Alter entsprechend soll die Kalkdosis nicht zu hoch gewählt werden und etwa 3—5 ccm nicht überschreiten. Nach intramuskulärer Anwendung großer Dosen von Calciumgluconat, die noch dazu durch Parathormon, D-Vitamin und perorale Zufuhr von Calciumphosphat oder Lactat verstärkt waren, wurden mehrfach umfangreiche Kalkablagerungen beobachtet, nicht nur an der Injektionsstelle selbst, sondern darüber hinaus in entfernt liegenden Geweben, wie Lunge, Arterien und Weichteilen. Obwohl diese als Calciumphosphat erwiesenen Niederschläge, die sich im Laufe von 4 Wochen nach der Injektion ausbildeten, nach Monaten wieder durch Resorption verschwanden, bietet ihr Vorkommen genügend Anlaß, vor einer zu intensiven Überschwemmung des Körpers der Neugeborenen mit Ca-Salzen zu warnen. Ob Parathormon ein besserer Ersatz ist, bleibt dahingestellt. Bei vorsichtiger Dosierung lassen sich derartige Kalkschäden wohl sicher vermeiden. Der ebenfalls erwogene Gebrauch von A.T. 10 dürfte hier wegen seiner erst langsam eintretenden Wirkung nicht in Frage kommen.

Für die Behandlung der puerilen oder juvenilen Tetanie ist dagegen das A.T. 10 von HOLTZ das Mittel der Wahl. Die mit einer einzigen Kur zu erreichenden therapeutischen Erfolge sind ausgezeichnet und von beträchtlicher Dauer. Das Präparat wird unter Kontrolle der Blutkalkwerte in täglichen Gaben von 1—2 ccm oder in einer einzigen massiven Dosis verabfolgt. Die gewünschte Wirkung tritt langsam im Laufe von 2—3 Wochen ein und führt zur Normalisierung der Ca- und P-Werte des Blutserums. Bei einem von GERLOCZY beobachteten 14jährigen Mädchen mit juveniler Tetanie waren 39 ccm A.T. 10, innerhalb von 36 Tagen verabfolgt, erforderlich, um eine Heilwirkung zu erzielen, die nach 1 Jahr noch unverändert fortbestand.

Literatur.

Geschichtliches.

- BEUMER: Z. Kinderheilk. **37**, 105 (1924).
 GLISSON: De Rachitide. London 1650.
 KASSOWITZ: Z. klin. Med. **7**, 36 (1884). — KELLET: Lancet **2**, 612 (1934).
 PFAUNDLER, v.: Wien. klin. Wschr. **1930 I**.
 WENDELSTADT: Neues J. prakt. Arzneikde **12**, 90 (1801).
 ZUCKER, BARNETT and PAPPENHEIMER: (a) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **19**, 167 (1922). (b) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 136 (1922).

D-Vitamin.

- BILLS: Physiologic. Rev. **1935**. — BROCKMANN: Erg. Physiol. **40**, 292 (1938).
 HEYMANN: (a) Amer. J. biol. Chem. **118**, 371 (1937). (b) Amer. J. biol. Chem. **122**, 249 (1937).
 MAI: Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk. Würzburg **1936**.
 NITSCHKE: Z. Kinderheilk. **61**, 385 (1940).
 SABRI u. FIKRI: Arch. Dis. Childh. **10**, 377 (1935).
 THATCHER: Lancet **1**, 20 (1936).
 VOLLMER: Amer. J. Dis. Childr. **57**, 343 (1939).
 WINDAUS: (a) Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. **1**, 59 (1935).
 (b) Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. **1**, 175, 185 (1936). — WINDAUS u. BOCK: Z. physik. Chem. **250**, 258 (1937). — WINDORFER: Klin. Wschr. **1938 I**, 228.

Pathogenese.

- DEGKWITZ: Klin. Wschr. **1934**.
 FREUDENBERG: Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 285.
 GERSTENBERGER: (a) Amer. J. Dis. Childr. **56**, 694 (1938). (b) Amer. J. Dis. Childr. **58**, 668 (1939). — GREENBERG and LARSEN: Amer. J. biol. Chem. **109**, 105 (1935).
 HAMILTON and DEWAR: Amer. J. Dis. Childr. **54**, 548 (1937). — HESS and BENJAMIN: Amer. J. biol. Chem. **100**, 27 (1933). — HESS, A. F., WEINSTOCK and GROSS: Amer. J. biol. Chem. **87**, 37 (1930). — HEUBNER: Lehrbuch für Kinderheilkunde, 1910. — HOTTINGER: Mschr. Kinderheilk. **52**, 204 (1932).
 KRAMER, SHEAR and SIEGEL: Amer. J. biol. Chem. **91**, 271 (1931).
 LAMBSIEKTE: Lancet **2**, 275 (1937).
 NIKOLAYSEN: Biochemic. J. **31** (1937).
 PFAUNDLER, v.: Jb. Kinderheilk. **60**, 123 (1904).
 SCHABAD: Arch. Kinderheilk. **54**, 83 (1910). — SHOL and BUTLER: Ref. Amer. J. Childr. **59**, 629 (1940). — STEARNS: Physiologic. Rev. **1939**, 413. — STEENBOCK and SCHNEIDER: Amer. J. biol. Chem. **123**, 105 (1938).
 ULLRICH: Z. Kinderheilk. **47**, 105, 581 (1929).

D-Resistenz.

- ALBRIGHT, BUTLER and BLOOMBERG: Amer. J. Dis. Childr. **54**, 529 (1937).
 BORNSCHEUER: Z. Kinderheilk. **51**, 56 (1931). — BOYD: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **1928**.
 LIEBE: Mschr. Kinderheilk. **78**, 221 (1939). — LIGHTWOOD: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 276 (1932). — LINDER and VADAS: Lancet **2**, 1124 (1931).

Prophylaxe, Behandlung.

- GRASER: Z. Kinderheilk. **61**, 716 (1940).
 HARNAPP: Dtsch. Med. Wschr. **1939 II**, 1414.

Tetanie.

- BAAR: Mschr. Kinderheilk. **71**, 321 (1937). — BAKWIN: Amer. J. Dis. Childr. **54**, 1211 (1937). — BEUMER u. FALKENHEIM: Münch. med. Wschr. **1926 I**, 118.
 DOLLINGER: Erg. inn. Med. **31** (1927).
 ESCHERICH: Mschr. Kinderheilk. **7**, 771 (1908).
 FRIEDERICHSEN: Lancet **1**, 85 (1939).
 HOFFMANN: Arch. Gynäk. **153**, 181 (1933).
 KEHRER: Arch. Gynäk. **99**, 372 (1913).
 NIEDEREHE: Arch. Gynäk. **116**, 360 (1923).
 REUSS: (a) Arch. Gynäk. **166**, 426 (1938). (b) Mschr. Kinderheilk. **75**, 54 (1938). —
 RITTER: Frankf. Z. Path. **24**, 137 (1920). — ROMINGER, BOMSKOV u. MEYER: Klin. Wschr. **1931 II**, 1342.
 SCHIPPER: Mschr. Kinderheilk. **9**, 474 (1910). — SHANNON: Amer. J. Dis. Childr. **56**, 1046 (1938).
 WILLI: Mschr. Kinderheilk. **80**, 309 (1939).
 YANASE: Jb. Kinderheilk. **67**, 57 (1908).

Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe.

Von

HANS OPITZ-Berlin.

Mit 2 Abbildungen.

In den letzten Jahren ist die Hämatologie durch eine diagnostische Methode bereichert worden, die sich als sehr wertvoll erwiesen hat, die von ARINKIN eingeführte *Knochenmarkspunktion in vivo*, die sich aus der Tibia- bzw. Sternaltrepanation entwickelt hat (SCHULTEN, ROHR, HENNING und KEILHACK). Während man früher auf Knochenmarksausstriche anlässlich der Sektion oder auf Markschnitte angewiesen war, wobei die Zellen vielfach schon so schwere Veränderungen erfahren hatten, daß eine einwandfreie Beurteilung nicht möglich war, können wir uns heute bereits beim Lebenden einen Einblick in die Knochenmarkstätigkeit verschaffen. Dazu erhalten wir Bilder von einer Klarheit, wie man sie früher bei den Autopsiepräparaten nie gesehen hat. Außerdem ist die Methode ungefährlich und kann beliebig oft wiederholt werden.

Knochenmarks-
punktion.

Die *Technik* ist sehr einfach. Zur Punktion verwendet man eine gewöhnliche, am besten auf 5—6 cm gekürzte, trocken sterilisierte Lumbalpunktionsspritze oder eine unten geschlossene Kanüle mit seitlicher Öffnung, ferner eine trockene 10 ccm-Rekordspritze zum Ansaugen. Das Anbringen eines Reiterchens in einer Entfernung von $1\frac{1}{2}$ cm von der Spitze ist empfehlenswert. Haut, Unterhaut und Periost werden nach der üblichen Desinfektion anästhesiert. Bei Säuglingen und dürftigen Kleinkindern wählt man zur Punktion die Tibia in ihrem oberen Drittel und zwar an der medialen Fläche. Bei älteren Kindern ist die Sternalpunktion vorzuziehen, die in der Höhe des 2. oder 3. Interostalraumes in der Mitte des Sternums durchgeführt wird. Unter bohrenden Bewegungen und unter Anwendung eines gleichmäßigen Druckes durchstößt man den Knochen und gelangt so in den Markraum, was man am Nachlassen des Widerstandes erkennt. Nun wird mit der Spritze kräftig aspiriert, wobei man einige Tropfen blutiger mit Markbröckeln versetzter Flüssigkeit erhält, die dann auf einen Objektträger wie ein Blutpräparat ausgestrichen und gefärbt wird.

Technik.

Es versteht sich von selbst, daß im Knochenmarkspunktat, ebenso wie im peripheren Blute, die Zellzusammensetzung sehr erheblichen Schwankungen unterworfen ist. Auch ist es nötig, mindestens 500 Zellen auszuzählen. Man wird also sehr viel Untersuchungsmaterial von normalen Kindern sammeln müssen, um Richtwerte für die einzelnen Altersstufen aufzustellen. Nach JOPPICH und LIESSENS scheint allerdings das beim Erwachsenen gefundene Verhältnis zwischen kernhaltigen roten und weißen Zellen, das etwa 1:3 beträgt, auch beim Säugling zu bestehen. Ebenso treten nach diesen Autoren die Myeloblasten und Promyelocyten nicht wesentlich hervor. Das Gros der Granulocyten bilden, wie beim Erwachsenen, Jugendformen, Stab- und Segmentkernige. Ein wesentlicher Unterschied besteht aber gegenüber dem Erwachsenen: wir haben nämlich im Knochenmark des jungen Kindes erheblich mehr Lymphocyten bzw. lymphocytoide Zellen. Während ROHR beim Erwachsenen einen

Hämomyelo-
gramm.

Durchschnitt von 11 % angibt, findet man beim Kinde das 2—3fache oder noch mehr. Das größte bisher veröffentlichte Untersuchungsmaterial stammt von PACHIOLI, der 104 gesunde Kinder von 0—12 Jahren untersuchte und folgende Werte fand:

	Neugeborene	Von 1 Monat bis 3 Jahren	Von 4—6 Jahren	Von 7—12 Jahren
Hämocytoblasten	1,11	1,96	2,13	1,66
Myeloblasten	1,50	0,72	0,70	1,29
Promyelocyten:				
a) neutrophile	2,59	1,69	1,91	2,08
b) eosinophile	0,10	0,08	0,11	0,18
Myelocyten:				
a) neutrophile	9,87	10,52	11,66	11,54
b) eosinophile	1,22	0,93	1,56	1,70
c) basophile	0,02	—	—	0,01
Metamyelocyten:				
a) neutrophile	17,11	11,98	12,70	15,42
b) eosinophile	1,81	1,04	1,34	1,57
Granulocyten:				
a) neutrophile	17,94	11,02	11,37	15,81
b) eosinophile	0,57	0,85	0,92	1,15
c) basophile	—	0,01	0,02	0,04
Proerythroblasten	0,85	1,00	0,70	0,81
Normoblasten:				
a) neutrophile	6,40	2,23	2,93	2,28
b) polychrom	14,78	5,68	5,33	6,50
c) orthochrom	9,05	10,21	9,74	7,03
Megakaryocyten	0,07	0,05	0,03	0,04
Lymphoide Zellen	9,02	36,60	33,28	27,59
Monocyten	1,43	1,90	1,87	1,46
Histiocyten	4,48	1,32	1,47	1,43
Plasmazellen	0,08	0,21	0,23	0,41

Im Hinblick auf die erhebliche Schwankungsbreite der einzelnen Zellarten muß man sich vor übereilten Schlüssen hüten. Das Knochenmarksbild (Hämomyelogramm) gibt ja, ebenso wie das Blutbild, die derzeitigen Verhältnisse an der Punktionsstelle wieder. Man muß also unter Umständen wiederholte Punktionen und zwar an verschiedenen Stellen vornehmen, und man muß vor allem die morphologische Blutdiagnostik beherrschen. Unter diesen Voraussetzungen und bei Bewertung nur wesentlicher Abweichungen erhalten wir aber wichtige Einblicke in die Knochenmarkstätigkeit. Wir erkennen bei den Anämien, um nur einige Beispiele anzuführen, gesteigerte oder verminderte Erythropoese, wir können die Diagnose der Leukämie stützen bzw. ausschließen, was besonders im Hinblick auf die zahlreichen lymphatischen Reaktionen im peripheren Blute bei Kindern sehr wichtig ist, Agranulocytose und Panmyelophthise feststellen, kurz wir sind imstande, die Tätigkeit und die Zusammensetzung des Knochenmarks bereits in vivo und zwar vielfach noch eindeutiger als in autopsia zu beurteilen.

I. Die Anämien.

Eisern-
stoffwechsel.

Mit dem *Eisenstoffwechsel* hat man sich von jeher bei den verschiedenen Anämieformen beschäftigt. Im allgemeinen war man aber nur auf die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchungen angewiesen gewesen. Es lag nahe, sich auf Grund der im Körper nachweisbaren

Eisendepots eine Vorstellung von dem Eisenbedarf und von der Größe des Blutzerfalls zu machen, und die experimentellen Untersuchungen von M. B. SCHMIDT stützen auch diese Annahme. LEPEHNE und EPPINGER lehnen jedoch quantitative Beziehungen zwischen Organhämosiderose und Blutuntergang ab, da sich die klinischen Beobachtungen mit den pathologisch-anatomischen Befunden keineswegs immer in Einklang bringen lassen. Das trifft auch für die Anämien des Kindesalters zu. Bei der Ziegenmilchanämie z. B., die vielfach als hyperchrome Anämie auftritt und hämatologisch Anklänge an die perniciöse Anämie zeigt, wird die für die Perniciosa charakteristische Leberhämosiderose meist vermißt, und auch die Eisenablagerung in den anderen Organen kann sehr gering sein (LETTERER). Auf der anderen Seite findet man bei der meist hypochromen und dann auf Eisenmangel beruhenden Kuhmilchanämie mitunter erhebliche Organ-siderose. Man hat daher die Vermutung ausgesprochen, daß das Organ-eisen vielleicht überhaupt nicht oder nur beschränkt zum Wiederaufbau des Hämoglobinmoleküls Verwendung findet (SCHULTEN).

Unsere recht lückenhaften Kenntnisse über den Eisenstoffwechsel haben eine wertvolle Erweiterung erfahren durch die Bestimmung des *Serumeisens*. Nach THOENES und ASCHAFFENBURG beträgt der Mittelwert für das zirkulierende Serumeisen beim jungen Säugling bis zum 2. Lebensmonat 129 γ %, für den älteren Säugling 80 γ % und für das ältere Kind 121 γ %, was etwa dem Durchschnittswert des erwachsenen Mannes entspricht, während bei Frauen nur etwa 90 γ % gefunden werden (HEILMEYER und PLÖTNER). Die Werte für Frühgeborene stimmen mit denen gleichalter ausgetragener Kinder überein. SCHÄFER, der die Angaben von THOENES und ASCHAFFENBURG im wesentlichen bestätigen konnte, fand in der Kindheit bis zur Pubertät bei Knaben und Mädchen keinen Unterschied in der Höhe des Serumeisenspiegels. Wir sehen also, daß die anfänglich sehr hohen Serumeisenwerte im Laufe des ersten Lebensjahres beträchtlich absinken, und zwar scheint die Dauer der Erniedrigung diejenige der physiologischen Hämoglobin- und Erythrocytenverminderung erheblich zu überschreiten, so daß die Annahme berechtigt ist, daß zwischen Serumeisen Spiegel und dem Blutfarbstoff keine direkten Beziehungen bestehen (HEILMEYER und PLÖTNER, SCHÄFER). Es geht auch nicht an, auf Grund einer Verminderung des zirkulierenden Serumeisens zu schließen, daß im Körper keine Eisendepots vorhanden wären; man kann nur sagen, daß in solchen Fällen mit verwertbaren Eisenspeicherungen nicht zu rechnen ist.

THOENES und ASCHAFFENBURG machten nun die interessante Feststellung, daß sich eine Verminderung des Serumeisens nicht nur bei alimentären, posthämorrhagischen und Frühgeborenenanämien feststellen läßt, sondern auch bei Anämien im Gefolge von Scharlach, Diphtherie und Masern. Diese Angaben wurden von HEILMEYER und PLÖTNER, BUCHMANN und HEYL, SCHÄFER u. a. bestätigt und erweitert. Während aber THOENES und ASCHAFFENBURG die Senkung des Eisenspiegels als Hemmung des Hämoglobinabbaues durch den Infekt deuten, geben HEILMEYER und PLÖTNER eine andere Erklärung. Nach ihnen wandert das Eisen aus der Blutbahn ab nach dem reticuloendothelialen System, wo es vermutlich als Katalysator bei der Infektabwehr beteiligt ist; durch die Fixation des Eisens an die Zellen wird es dem Hämoglobinaufbau entzogen. Das therapeutisch verabfolgte Eisen wandere zunächst immer

wieder an die Zellen des reticuloendothelialen Systems und falle daher für die Bildung des Blutfarbstoffes aus. So würde sich die Erfolglosigkeit der Eisentherapie bei den postinfektiösen Anämien erklären. Lediglich die bei Infekten zu findende Anisocytose, die im wesentlichen eine Mikrocytose ist, wird beseitigt bzw. verhütet (SCHÄFER). Ob nun eine übermäßige Eisenavidität des reticuloendothelialen Systems vorliegt — eine Hemmung des Hämoglobinabbaues dürfte wenig wahrscheinlich sein, — oder, wie SCHÄFER annimmt, eine verminderte Fähigkeit des Knochenmarks, das Eisen zu verarbeiten, muß offen gelassen werden. Auf jeden Fall ist aber auch bei den postinfektiösen Anämien auf Grund der vorliegenden Untersuchungen eine Eisentherapie indiziert.

Außer bei den erwähnten Anämieformen findet sich noch eine Verminderung des Serumeisens bei essentieller hypochromer Anämie und bei der Tumoranämie (HEILMEYER und PLÖTNER), während die perniciose Anämie und die Kugelzellenkrankheit eine Vermehrung aufweisen.

Mit der Bestimmung des Serumeisens war auch ein Weg gewiesen, die resorptive Wirkung der einzelnen Eisenpräparate festzustellen. Ferrostabil hatte nach THOENES und ASCHAFFENBURG einen ausgezeichneten Einfluß auf die Höhe des Serumeisens; dagegen ließ Ferrum reductum nur in großen Dosen oder in Kombination mit verdünnter Salzsäure eine geringe Wirkung erkennen. Mit Ascorbinsäure stabilisiertes Eisen wird gleichfalls gut resorbiert (HEILMEYER und PLÖTNER). Nach den letztgenannten Autoren wirken hemmend auf die Eisenresorption Citronensäure, gastrischer Magenschleim und Beschleunigung der Magen-Darmpassage.

Einteilung.

Die *Einteilung der Anämien* nach ätiologischen Gesichtspunkten, die im I. Band dieses Handbuches durchgeführt wurde, scheint mir auch heute noch die gegebene zu sein. Dabei ist es zweckmäßig, auf Grund unserer derzeitigen Kenntnisse eine Gruppe von Anämien zusammenzufassen, bei denen die Anlage für die Manifestation der Erkrankung entscheidend ist. Zwar darf bei den meisten Anämien des Kindesalters das konstitutionelle Moment für das Auftreten einer Anämie überhaupt oder für ihre besondere klinische oder hämatologische Erscheinungsform nicht unterschätzt werden, es bedarf aber doch immer der Einwirkung besonderer Noxen, damit es zu dieser oder jener Form der Anämie kommt, wie das z. B. bei der alimentären Anämie ausgeführt ist. Bei der hier zu erörternden Gruppe kommt es aber auf rein konstitutioneller Grundlage ohne erkennbare äußere Einflüsse zu Anämie. FANCONI spricht von primären Anämien, KLEINSCHMIDT von erblichen und konstitutionellen Anämien des Kindesalters, ich möchte sie unter dem erweiterten Begriff der kongenitalen Anämien und Anämiebereitschaften zusammenfassen, denn die Anämie manifestiert sich vielfach erst in den späteren Lebensjahren, mitunter sogar überhaupt nicht, während natürlich die abwegige Konstitution bereits bei der Geburt vorhanden ist.

Hierher gehören:

1. die *sog. kongenitalen Anämien* (S. 855)¹ oder besser *Neugeborenenanämien* (LEHNDORFF);
2. die *Kugelzellenkrankheit (kongenitale hämolytische Anämie)* (S. 873);
3. die *Sichelzellenkrankheit* (S. 877);
4. die *Ovalocytenkrankheit*;
5. die *COOLEY-Anämie*;
6. die *Marmorknochenkrankheit*;
7. die *familiäre infantile perniciosoartige Anämie* (FANCONI) (S. 885);

¹ Die eingeklammerten Seitenzahlen verweisen auf das Kapitel in Bd. I der 4. Auflage dieses Handbuches.

8. die *Anämie bei allgemeiner Minderwertigkeit* (S. 857);
9. die *kongenitalen Fälle von aregeneratorischer und hyporegeneratorischer Anämie*;
10. die *essentielle hypochrome Anämie* (SCHULTEN) und vielleicht
11. nach ULLRICH die *idiopathischen Fälle von aplastischer Anämie* (S. 882).

Dagegen dürfte die *Frühgeborenenanämie*, bei der gleichfalls eine primäre Hypofunktion der Blutbildungsstätten angenommen wird, die sich nach LICHTENSTEIN und MORDENSON sowie nach WILLI übrigens auch durch Untersuchung des Knochenmarkspunktates nachweisen läßt, streng genommen, nicht hierher gehören; denn die vorzeitige Unterbrechung der Schwangerschaft und die für diese Entwicklungsstufe unphysiologischen Umwelteinflüsse, insbesondere der vorzeitige Wegfall des fötalen Reizes der Anoxämie auf die Blutbildung (THOENES), dürften für das Zustandekommen dieser Anämieform verantwortlich zu machen sein. Die Insuffizienz des Knochenmarks läßt sich auch durch Bluttransfusionen nicht beheben, denn die auf diese Weise geschaffenen Normalwerte sinken sehr bald immer wieder ab (JÜLKE). Im Widerspruch zu der unzureichenden Tätigkeit des Knochenmarks steht die Erhöhung der Reticulocytenwerte, die auf eine gesteigerte Erythropoese schließen läßt. Nach MAGNUSSON sinkt die bei der Geburt hohe Reticulocytenzahl bis zur 2. Woche ab, um dann bis zum Beginn des 3. Monats wieder erheblich anzusteigen. Wir fanden während der Entwicklung der Anämie Werte von 10—30‰, die sowohl überschritten wie auch unterschritten wurden.

Von den Eisenpräparaten, die man bei Frühgeborenen gern prophylaktisch anwendet, wird nach unseren Erfahrungen am besten Campoferron (3mal tgl. 1—2 ccm) vertragen. Von einer einigermaßen zuverlässigen antianämischen Wirkung von Lactoflavin (B₂) und Nicotinsäureamid (Nicobion, Antipellagrascchutzstoff) konnten wir uns entgegen den Angaben von GÖBELL nicht überzeugen.

Von dieser Frühgeborenenanämie ist, wie WALLGREEN besonders betont hat, die *Anämie bei Frühgeborenen* zu trennen, deren Entstehung auf irgendeine anämisierende Noxe, insbesondere Infekte oder unzureichende Ernährung, zurückzuführen ist.

Die im 1. Band der 4. Auflage kurz erwähnte *kongenitale Anämie* ist in den letzten 10 Jahren sehr eingehend studiert worden. Dabei zeigte es sich, daß die Erkrankung keineswegs so extrem selten ist, wie man ursprünglich angenommen hatte. Es handelt sich um reife Neugeborene, bei denen schon in den ersten Lebenstagen eine Anämie festgestellt wird, und zwar ist diese meist so hochgradig, daß es fraglich erscheinen muß, ob sie erst nach der Geburt entstanden ist. Vielfach wird auch angegeben, daß die Kinder schon bei der Geburt ungewöhnlich blaß ausgesehen haben. Freilich hat man nur ausnahmsweise unmittelbar post partum den objektiven Nachweis einer Verminderung von Hämoglobin und Erythrocyten führen können; in der Mehrzahl der Fälle wurde die Anämie erst am Ende der ersten Lebenswoche festgestellt. Es läßt sich also für diese Fälle nicht mit Sicherheit entscheiden, ob es sich um eine bereits intrauterin begonnene Erkrankung handelt. In Übereinstimmung mit LEHNDORFF spricht man daher besser von einer *Neugeborenenanämie* und nicht von einer kongenitalen Anämie. Klinisch und hämatologisch können wir 2 Formen unterscheiden:

1. Die *hypochrome Neugeborenenanämie*, bei der morphologische Besonderheiten vermißt werden. Der Färbeindex liegt unter 1 oder nahe bei 1, Normoblasten pflegen zu fehlen oder kommen nur ganz vereinzelt

vor, die Reticulocyten sind in mäßigen Grenzen erhöht. Der Leukocyten- und Plättchenapparat ist im wesentlichen intakt. Der klinische Untersuchungsbefund ergibt keine Besonderheiten. Anomalien der Magensekretion konnten wir nicht feststellen. Diese Anämieform, die gutartig ist und sich durch Bluttransfusionen rasch heilen läßt, ist prinzipiell von der folgenden abzugrenzen, da sie nicht im Zusammenhang mit den dort genannten Erkrankungen auftritt. MINOT will für einen Teil der Fälle eine eisenarme Ernährung der Mutter während der Gravidität verantwortlich machen; doch kommt für die Mehrzahl der Erkrankungen eine derartige Ätiologie nicht in Frage.

Hyperchrome
Form.

2. Die *hyperchrome Neugeborenenanämie mit Erythroblastose*, der man zweckmäßigerweise das Epitheton *gravis* beilegt. Diese Form verdient sehr viel mehr Interesse als die hypochrome. Die Blutarmut kann mit universellem Hydrops oder auch mit Ikterus kombiniert sein und geht meist mit einer erheblichen Vermehrung der kernhaltigen Erythrocyten im Blute einher. Je nachdem ob das eine oder andere Symptom dominiert, spricht man daher von *Anaemia neonatorum*, *Hydrops universalis* oder *Icterus neonatorum gravis*. Man hat diese 3 Erkrankungsformen unter dem übergeordneten Begriff der kongenitalen Erythroblastose zusammengefaßt. Gegen die Erythroblastose als Einteilungsprinzip lassen sich jedoch wichtige Einwände erheben. Einmal pflegt die Vermehrung der kernhaltigen Roten nur in den ersten Tagen nachweisbar zu sein; besonders bei den in Heilung ausgehenden Fällen verschwindet sie sehr schnell. Und dann findet man keineswegs in allen Fällen zahlreiche Normoblasten im kreisenden Blut, auch nicht bei frühzeitiger Untersuchung, sondern mitunter nur vereinzelte Zellen. Das gilt besonders für den Icterus gravis, der auch allein ohne nennenswerte Anämie vorkommt. Immerhin ist es berechtigt, für diese 3 Krankheitsbilder innere Zusammenhänge anzunehmen, da ihr Auftreten in ein und derselben Familie einwandfrei nachgewiesen ist.

Erythro-
blastose.

Über den Hydrops universalis und den Icterus neonatorum gravis wird in dem Abschnitt über die Erkrankungen des Neugeborenen berichtet (v. REUSS S. 77 ff.), während hier nur die Anämie abgehandelt werden soll.

Im Vordergrund steht also bei dieser Form der Neugeborenenanämie, wie bereits erwähnt, eine hochgradige Verminderung der Erythrocyten und des Hämoglobins mit erhöhtem Färbeindex und der Nachweis von kernhaltigen roten Blutkörperchen im peripheren Blut. Die Zahl der Normoblasten kann sehr beträchtlich sein, wir zählten bis zu 54 auf 100 Leukocyten. In anderen Fällen wieder findet man nur einige wenige Zellen; hier bleibt allerdings die Frage offen, ob eine frühzeitigere Blutuntersuchung nicht erheblich höhere Werte aufgedeckt hätte. Die Reticulocyten sind gleichfalls erheblich vermehrt; die weitere Blutuntersuchung ergibt, daß nicht nur das rote System in Mitleidenschaft gezogen ist, sondern auch die beiden anderen Knochenmarkselemente. Neben einer Erhöhung der Gesamtleukocytenzahl lassen sich Myelocyten und toxische Granulationen nachweisen, und für die Thrombocyten konnten wir eine deutliche Verminderung feststellen.

Blut.

Hämo-
myelogramm.

Erwartungsgemäß fanden einzelne Autoren (Lit. LEHDORFF und HATTLER) mit Hilfe der Knochenmarkspunktion eine stark gesteigerte Erythropoese (auch eigene Beobachtungen), während JOFFICH nur eine schwache Regeneration feststellen konnte. Doch handelt es sich erst um

einige wenige in vivo ausgeführte Untersuchungen, so daß eine endgültige Stellungnahme noch nicht möglich ist.

Die klinische Untersuchung ergibt keine nennenswerte Schwellung der peripheren Lymphknoten, dagegen meist eine erhebliche Vergrößerung von Milz und Leber. Entsprechend der hochgradigen Anämie sind akzidentelle systolische Herzgeräusche häufig. Fieber und Blutungen gehören nicht zu dem Bilde dieser Anämieform. Stuhl und Urin pflegen normal zu sein. Nicht ganz selten findet man bei derartigen Kindern Mißbildungen.

Klinisches
Bild.

Knaben und Mädchen werden etwa gleich häufig befallen.

Geschlecht.
Obduktions-
befunde.

Die Zahl der verwertbaren pathologisch-anatomischen Untersuchungen ist noch gering. Teils fand man hochgradige Leber- und Milzschwellung mit zahlreichen Blutneubildungsherden, die sich auch in den Lymphknoten nachweisen ließen, teils wurde jeder greifbare pathologische Organbefund vermißt.

Die *Diagnose* ist auch ohne entsprechende Familienanamnese im allgemeinen leicht. Differentialdiagnostisch kommen Lues, Sepsis und allenfalls kongenitale hämolytische Anämie in Frage. Die Lues läßt sich leicht durch die serologischen Reaktionen bei der Mutter ausschließen, außerdem spricht das Fehlen von röntgenologischen Knochenveränderungen (Osteochondritis und Periostitis luetica) dagegen. Bei Sepsis wären Temperatursteigerungen und positive Blutkulturen zu erwarten. Die Abgrenzung gegenüber der hämolytischen Anämie ist durch das Fehlen der Mikrosphärocytose und der Resistenzverminderung der Erythrocyten gegeben.

Differential-
diagnose.

Die ursprünglich ungünstige Prognose ist durch Anwendung der Bluttransfusion erheblich besser geworden. Meist kommt man jedoch mit einem einfachen Auffüllen der Blutwerte auf die Norm nicht aus, denn nicht selten sinken Hämoglobin- und Erythrocytenwerte wieder ab, so daß mehrfach wiederholte Blutzufuhren erforderlich sind. Unterstützend kommen Leber- (Campolon) und Eisenpräparate in Frage. Eine Campolonbehandlung der Mutter während der 2. Hälfte einer neuen Gravidität ist prophylaktisch zu versuchen. Ist die Anämie einmal überwunden, so entwickeln sich die Kinder normal, insbesondere ist keine spätere Krankheitsbereitschaft in hämatologischer Hinsicht zu erwarten.

Prognose und
Therapie.

Um dem Wesen dieser eigenartigen Erkrankung näher zu kommen, ist sehr viel Material gesammelt worden. Fest steht, daß sowohl Neugeborenenanämie wie Icterus gravis und Hydrops universalis in ein und derselben Familie vorkommen, mitunter sogar in einer Geschlechterfolge alternierend. Und zwar ist meist das erste Kind gesund, während mitunter sämtliche später geborenen erkranken. Dabei handelt es sich nicht etwa um schwächliche unreife Früchte, sondern im Gegenteil um kräftige ausgetragene Kinder. Die größte Häufung der Erkrankung liegt nach *PACHE* zwischen dem 30.—35. Lebensjahr der Mutter zur Zeit der Geburt. Derselbe Autor fand in den beschriebenen Familien 17 % Aborte, 56 % kranke und nur 27 % gesunde Kinder. Die mehrfach gemachte Beobachtung, daß Kinder derselben Mutter, die aber aus verschiedenen Ehen stammten, erkrankten, läßt das ursächliche Moment bei der Mutter suchen; man denkt dabei an eine *Schwangerschaftstoxikose* (*CORNELIA DE LANGE*), für die eine vorschnelle Abnützung des mütterlichen Organismus in ihrer Erbmasse vielleicht die Vorbedingung ist (*PACHE*). Aber auch gegenteilige Beobachtungen liegen vor, daß nämlich sämtliche Kinder eines

Ätiologie.

Vaters, die er mit verschiedenen Frauen hatte, krank wurden. Es ist nahelegend, an eine *Heredität* zu denken. Zwar lehnt PACHE auf Grund der Feststellung, daß 18 Zwillingspaare ein konkordantes Verhalten zeigten, unabhängig von Ein- oder Zweieiigkeit, den Einfluß von Erbfaktoren für das Gros der Fälle ab, aber für eine kleine Gruppe hat er selbst eine direkte Vererbung nachgewiesen. Auch KLEINSCHMIDT hat einiges Material beigebracht, das an die Möglichkeit einer regressiven Vererbung denken läßt. Es werden weiter als Ursache das *temporäre Fehlen des antianämischen Prinzips während der Schwangerschaft*, auch ein B_2 -Mangel oder ein *besonderer Allergiezustand* des Kindes diskutiert. Auf eine Tatsache muß jedoch hingewiesen werden, daß die Eltern, insbesondere die Mütter, vollkommen gesund erscheinen und keinerlei Neigung zu Blutkrankheiten aufweisen, ebenso daß irgendwelche rassenmäßige Gebundenheit nicht in Frage kommt.

Während also bei der Neugeborenenanämie die Heredität strittig ist, ist sie bei einer Gruppe von Anämiebereitschaften, die sich durch eine besondere Form der Erythrocyten auszeichnet, erwiesen. Es handelt sich um

- a) die *Kugelmzellenkrankheit* (kongenitale hämolytische Anämie),
- b) die *Sichelzellenkrankheit*,
- c) die *Ovalocytenkrankheit*.

Über die beiden erstgenannten Erkrankungen ist im Bd. I der 4. Auflage bereits alles Wesentliche gesagt. Es seien hier nur einige neue Auffassungen über die Pathogenese der Kugelmzellenkrankheit mitgeteilt:

Kugelmzellen-
krankheit.

SCHULTEN ist der Ansicht, daß sich die Sphärocyten erst im Blut entwickeln, da nach der Milzexstirpation die Kugelmzellenform zurückgehe. Demgegenüber ist zu betonen, daß dies für das Kindesalter nicht zutrifft, wie denn auch HERZ trotz der Entfernung der Milz eine Vererbung der Zellanomalie nachweisen konnte. HEILMEYER kommt auf Grund vergleichender Untersuchungen des Milzarterien- und Milzvenenblutes zu dem Ergebnis, daß die Mikrocytose und die Resistenzverminderung der Erythrocyten die Folge einer pathologischen Milztätigkeit seien. Wenn auch dieser Autor die Abwegigkeit von den Zellen hinweg in das reticuloendotheliale Gewebe verlegt, so kommt er doch um die Annahme eines konstitutionellen Faktors nicht herum.

In diesem Zusammenhang sei noch eine Mitteilung von DEBLER erwähnt, der bei 2 Geschwistern eine langsam sich entwickelnde Krankheit beobachtete, die durch hypochrome Anämie mit Erythroblastose, Unterentwicklung und großen Milz- und Lebertumor gekennzeichnet ist. Die Mikrocytose und die Bilirubinämie, die Resistenzverminderung der Erythrocyten, die Urobilinurie lassen an eine kongenitale hämolytische Anämie denken. Aber das Erythrocytenvolumen war nicht normal wie bei den Sphärocyten, sondern herabgesetzt; außerdem bestand eine vermehrte Porphyrinausscheidung. Nach Splenektomie wurden die Werte für Hämoglobin und Erythrocyten normal; dagegen blieb die Mikrocytose. Es wird eine Anämie infolge primärer Hypersplenie diskutiert. Trotz der Abweichungen möchten wir die Erkrankung der Kugelmzellenanämie zurechnen.

Mit wenigen Worten sei noch der *Ovalocytenkrankheit* gedacht, die in dem früheren Kapitel nicht erwähnt ist. LAMBRECHT hält den von den ersten Beobachtern geprägten Ausdruck Elliptocytose für treffender. Sie ist an keine Rasse gebunden wie die Sichelzellenkrankheit (Neger) und auch in Deutschland in den letzten Jahren vereinzelt beobachtet worden. Die roten Blutkörperchen sind oval, schmalelliptisch, zum Teil geradezu stäbchenförmig. Klinisch hat diese Krankheit weitgehende Ähnlichkeit mit der hämolytischen Anämie; doch sind die Manifestationen im allgemeinen weniger hochgradig, so daß sich eingreifende therapeutische

Maßnahmen in der Regel erübrigen. Gegebenenfalls ist die Milzexstirpation zu empfehlen, die in gleicher Weise wirksam ist wie bei der Kugelzellenkrankheit; die Anomalie wird dominant vererbt und kommt bei beiden Geschlechtern vor.

Eine weitere konstitutionell bedingte Anomalie ist gleichfalls erst in den letzten Jahren näher erforscht worden, nämlich die *nach COOLEY benannte Anämie*, die auch als *Mediterranean Anaemia oder Thalassoanaemia* bezeichnet wird. Wie der Name besagt, handelt es sich um eine Erkrankung, die nur Angehörige der Mittelmeervölker, insbesondere Italiener, Griechen, Syrier usw., befällt. Und zwar ist die Erkrankung nicht an den Aufenthalt im Mittelmeergebiet gebunden; vielmehr können die Angehörigen dieser Völker auch in anderen Ländern erkranken. Die Krankheit hat große Ähnlichkeit mit dem sog. JAKSCH-HAYEMschen Symptomenkomplex; es handelt sich also um eine Anämie mit Erythroblastose und großem Milz- und Lebertumor. Dazu kommen Veränderungen am Skelettsystem, die übrigens nach GÄNSSLEN bei sämtlichen konstitutionellen hämolytischen Anämien vorkommen, die sich im Entwicklungsalter manifestieren. Die Kinder haben einen eigenartigen Gesichtsausdruck: Die Jochbögen sind stark verdickt; dadurch wirkt das Gesicht breit, und zusammen mit dem gelblichen Hautkolorit entsteht die als Asiatengesicht bezeichnete Facies. Charakteristisch ist der Röntgenbefund: Der Knochen, besonders im Bereich der Rippen und der Metacarpalia, erscheint wie durchlöchert, die Corticalis ist stark verdünnt. In schweren Fällen findet man am Schädel senkrecht zur Tabula interna stehende Knochenlamellen der Diploe, wobei die Tabula externa so stark verdünnt ist, daß sie röntgenologisch gar nicht mehr in Erscheinung tritt. Auf diese Weise erscheint der Schädel wie von Bürstenhaaren bedeckt oder von einem Heiligenschein umgeben. FANCONI führt die Knochenveränderungen auf die enorm gesteigerte Tätigkeit des Knochenmarks zurück: das vorhandene Mark reicht für die vermehrten Anforderungen nicht aus; es hypertrophiert auf Kosten der Knochensubstanz. Nennenswerte Lymphknotenschwellungen sind nicht nachweisbar. Im Urin, der nach FANCONI auffallend dunkelgrünlichbraun gefärbt ist, zeigt sich eine stark erhöhte Urobilinausscheidung.

COOLEY-Anämie.

Skelettsystem.

Asiatengesicht.

Urobilinurie.

Hämatologisch findet man in ausgeprägten Fällen eine schwere Anämie mit einem unter 1 liegenden Färbeindex und mit mehr oder weniger zahlreichen kernhaltigen roten Blutzellen aller Reifestadien. Charakteristisch ist eine hochgradige Aniso- und Poikilocytose sowie eine Polychromasie. Die Reticulocyten sind meist in mäßigen Grenzen erhöht. Vielfach besteht auch eine beträchtliche Leukocytose mit Linksverschiebung bis zu den Myeloblasten, während die Plättchenzahl normal ist.

Blut.

Das Serumbilirubin ist erhöht, mitunter so hochgradig, daß klinisch ein Ikterus in Erscheinung tritt. Es kann nämlich auch hierbei, wie bei der Kugelzellenanämie, zu hämolytischen Krisen kommen (FRONTALI).

Die Krankheit kommt ausgesprochen familiär vor; meist werden mehrere Geschwister betroffen. Dabei sind die Eltern völlig gesund; ebenso lassen sich bei den gesunden Geschwistern keinerlei latente Krankheits-symptome nachweisen. Das Leiden beginnt schleichend und verläuft um so rascher, je jünger das Kind ist. Die Krankheitsdauer beträgt bei Säuglingen kaum mehr als $\frac{1}{2}$ Jahr, bei älteren Kindern bis zu 4 Jahren. Die Prognose ist infaust; kein Kind erlebte die Pubertät.

Familiäres Vorkommen.

Therapie. Als einzige Therapie kommt die Splenektomie in Frage, die bei der ungeheuren Größe der Milz einen schweren Eingriff darstellt und auch nur eine Lebensverlängerung um wenige Jahre bewirkt.

Pathogenese. Über die Pathogenese dieser Anämieform ist noch nichts Sicheres auszusagen. Im Knochenmark findet man eine enorm gesteigerte Erythropoese, wie sich denn auch extramedulläre Blutbildungsherde, besonders in Milz und Leber, weniger in den Lymphknoten, nachweisen lassen. Am ehesten dürfte es sich um eine konstitutionell bedingte Dysplasie der Erythrocyten handeln. Die Erythrocyten haben zwar keine wesentlich herabgesetzte Resistenz gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen, gehen aber in übergroßer Zahl zugrunde. Und zwar kommt die Hämolyse bei der COOLEY-Anämie nicht durch einen vermehrten Untergang der roten Blutkörperchen in der Milz zustande, sondern im Plasma, wo FRONTALI einen hämolysierenden Faktor nachweisen konnte. CHOREMIS und SPILIOPIULOS sehen in der COOLEY-Anämie keine besondere Erkrankung, sondern nur eine besondere Reaktion des Organismus auf verschiedene Reize; am häufigsten kommt Malaria ätiologisch in Betracht. Dabei wirke eine vererbte konstitutionelle Minderwertigkeit des roten Blutapparates bodenbereitend.

**Marmor-
knochen-
krankheit.**

In diesem Zusammenhang sei die sehr seltene, ausgesprochen familiär vorkommende *Marmor-knochenkrankheit* (ALBERS-SCHÖNBERG), die gleichfalls mit Anämie und Erythroblastose einhergehen kann, kurz gestreift. Hier kommt es im Gegensatz zur COOLEY-Anämie zu einer enormen Vermehrung der Knochensubstanz auf Kosten des blutbildenden Knochenmarks, das daher den normalen Anforderungen nicht gerecht werden kann. Diese Divergenz kann nur in einem Teil der Fälle durch die extramedullären Blutbildungsherde ausgeglichen werden, in einem anderen Teil kommt es zu Anämie. Ein absoluter Parallelismus zwischen dem Grad der Osteosklerose und der Anämie besteht allerdings nicht. Daher lehnt HARNAPP eine Abhängigkeit der Anämie von der raumbeschränkenden Knochenverdickung ab; vielmehr führt er die Blutarmut auf eine neben der Osteosklerose bestehende Minderwertigkeit des Knochenmarkes zurück.

**Infantile
Perniciosa.**

Die bereits im ersten Bande erwähnte *familiäre infantile pernicioso-artige Anämie*, die erstmals von FANCONI beschrieben worden ist, müssen wir wohl gleichfalls zu den konstitutionell bedingten Anämien rechnen; denn die Erkrankung wurde bei 3 Brüdern beobachtet, die zudem neben der Blutarmut noch Mißbildungen aufwiesen. Neben dem pernicioso-artigen roten Blutbild fand sich eine Thrombo- und zum Teil auch eine Leukopenie. Erhöhung des Serumbilirubins und der Urobilinausscheidung fehlten, ebenso ein Milztumor. Die vorhandene hämorrhagische Diathese war nicht so hochgradig, daß sie die schwere progrediente Anämie hätte erklären können, die sich durch nichts beeinflussen ließ, auch nicht durch Bluttransfusionen. Die Prognose scheint infaust zu sein. Das blutbildende Knochenmark ähnelte in keiner Weise dem Befunde bei Pernicioso-kranken; es war zwar nicht aplastisch, aber doch weitgehend durch Fettmark ersetzt, so daß man eher an eine besondere Form einer aregeneratorischen Anämie denken muß. So faßt auch EMILE-WEIL auf Grund zweier eigener Beobachtungen dieses Krankheitsbild auf. Übrigens sind auch nicht-familiäre Fälle beobachtet worden (UEHLINGER, VAN LEEUWEN). Übereinstimmend fanden alle Autoren bei ihren Patienten Mißbildungen, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer konstitutionellen Grundlage unterstrichen wird.

Von der hypochromen Form der Neugeborenenanämie sind die *aregeneratorischen bzw. hyporegeneratorischen Formen der Säuglingsanämien* abzugrenzen, die man gelegentlich antrifft. Im Gegensatz zu jener Erkrankung, die gut reparabel ist und in der Folgezeit nicht wiederkehrt, handelt es sich hier um eine mangelhafte Funktion der Blutbildungsstätten, die anscheinend von Dauer ist. So berichtet KLEINSCHMIDT über 2 Säuglinge, die von der 5.—6. Lebenswoche an eine zunehmende Blässe zeigten und im Alter von 10—11 Wochen einen Hämoglobingehalt von 20 % hatten. Trotz wiederholter Bluttransfusionen sank der Blutstatus immer wieder ab, und erst nach langer Zeit blieb er einigermaßen konstant. Das Blutbild wies keine nennenswerten Regenerationserscheinungen auf, und damit stimmte auch das Ergebnis der Knochenmarkspunktion überein. Eins der Kinder hatte mit fast 2 Jahren wieder eine hochgradige Anämie und jetzt außerdem eine erhebliche Leuko- und Thrombopenie. Neben einigen kasuistischen Mitteilungen der älteren Literatur ist ein von WILLI unlängst beschriebener Krankheitsfall bei einem 19 Tage alten Säugling bemerkenswert, der dem eben angeführten gleicht, nur daß der Leukocyten- und Thrombocytenapparat intakt war. Im Knochenmarkspunktat fanden sich neben einer annähernd normalen Zahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen 51 % lymphoide Zellen. KLEINSCHMIDT nimmt eine isolierte Störung der Erythropoese auf konstitutioneller Basis an. Die Zusammenhänge sind aber für diese Fälle noch nicht eindeutig geklärt. Die später hinzugetretene Schädigung der Leuko- und Thrombopoese läßt an eine universelle Störung der Knochenmarksfunktion im Sinne der idiopathischen aplastischen Anämie denken, die von ULLRICH ebenfalls als konstitutionell bedingt angesehen wird. Aber diese pflegt nur bei älteren Kindern aufzutreten und vor allem sehr viel schneller zu verlaufen.

Aregeneratorische Säuglingsanämie.

Gänzlich anders war der anfängliche klinische und hämatologische Befund bei einem Kinde eigener Beobachtung, bei dem sich erst nach einigen Wochen das Bild der aregeneratorischen Anämie entwickelte.

Es handelt sich um ein 33 Tage altes Mädchen mit einem Geburtsgewicht von 3250 g, das bei der Aufnahme das Bild der Anaemia neonatorum gravis mit hochgradiger Erythroblastose und Milz- und Lebertumor bot. 3 Geschwister und der Zwillingsbruder sind gesund. Im weißen Blutbild eine Leukocytose von 24900 mit Linksverschiebung bis zu den Promyelocyten, ferner eine Thrombopenie. 85⁰/₁₀₀ Reticulocyten. In den folgenden Wochen schwanden die Erythroblasten bis auf gelegentlich nachweisbare einzelne Zellen aus dem Blut, ebenso die Reticulocytose, so daß zeitweise überhaupt keine Reticulocyten mehr gefunden wurden. Dagegen wurde die Thrombocytenzahl normal. Therapeutisch erwiesen sich Campolon, Eisen und Nicobion als unwirksam. Lediglich die Zufuhr von Blut, das dem Kinde im Verlaufe von 7 Monaten in einer Gesamtmenge von 1185 ccm verabfolgt wurde, vermochte den Blutstatus zu bessern, aber immer nur vorübergehend. Sehr auffallend war das Ergebnis der Knochenmarkspunktion, das gänzlich unabhängig von dem Befund im peripheren Blut immer — also auch im aregeneratorischen Stadium — eine enorme Vermehrung der kernhaltigen roten Elemente ergab (57—73 auf 100 Knochenmarkszellen). Diese Inkongruenz zwischen dem Fehlen der Regenerationserscheinungen im kreisenden Blute und der gesteigerten erythropoetischen Tätigkeit des Knochenmarks gibt eine Stütze für die ROHRsche Hypothese, nach der das Knochenmark nur reife Zellen abgibt und die im peripheren Blut auftretenden Normoblasten aus den extramedullären Blutbildungsherden stammen.

Daß es sich bei dem eben angeführten Falle nicht um eine einfache Neugeborenenanämie mit Erythroblastose handelt, dürfte, wenigstens nach unseren heutigen Kenntnissen, außer Zweifel stehen, denn diese pflegt auf Blutzufuhr zu heilen, während sich hier allmählich das Bild der aregeneratorischen

Anämie entwickelte, für deren Entstehung wir konstitutionelle Faktoren verantwortlich machen müssen. Immerhin scheinen die hier zusammengefaßten Beobachtungen keineswegs einheitlicher Genese zu sein.

Essentielle
hypochrome
Anämie.

Noch nicht eindeutig fest steht die Eingruppierung der *essentiellen hypochromen Anämie* (SCHULTEN), die KAZNELSON als *achylische Chloranämie* bezeichnet hat. Daß konstitutionelle Momente eine Rolle spielen, kann man auf Grund der Sippenforschung als erwiesen erachten. So berichten McCULLAGH und ALLEN über das Vorkommen bei 3 Geschwistern im Alter von 8 und 10 Jahren. Vorzugsweise trifft man sie allerdings im mittleren Lebensalter an und besonders beim weiblichen Geschlecht. Im deutschen pädiatrischen Schrifttum haben nur SPÖRL und GARSCHÉ darüber berichtet. Wie der Name sagt, handelt es sich um eine hypochrome Anämie; Normoblasten fehlen oder kommen nur in geringer Zahl vor. Auffallend ist eine erhebliche Mikrocytose. Die Leukocyten- und Plättchenzahlen sind nicht verändert. Es besteht keine Bilirubinämie. Als charakteristisch galt eine Achylie oder auch nur eine Achlorhydrie, die nicht immer histaminrefraktär ist. Die Zunge zeigt teils eine Atrophie der Papillen, teils Neigung zu apthösen Entzündungen; häufig sind Durchfälle vorhanden. Ferner kann man mitunter eine beschleunigte Dünndarmperistaltik und Dysphagie mit Oesophagospasmus feststellen (GARSCHÉ). Neben einer geringen Milzvergrößerung, die nicht selten beobachtet wird, finden sich häufig charakteristische Veränderungen an den Nägeln; diese sind abgeflacht oder sogar leicht gedellt und spröde. Nicht selten werden nervöse Störungen, wie das Gefühl des Einschlafens in den Extremitäten oder auch regelrechte Parästhesien, angegeben.

Therapie.

Auf Eisenzufuhr schwindet die Anämie; doch besteht eine Neigung zu Rezidiven, so daß bei manchen Fällen ständig Eisen gegeben werden muß. Salzsäurezufuhr kann man meist entbehren (SCHULTEN). Man hatte das Zustandekommen der Blutarmut damit erklärt, daß das Eisen nicht zur Resorption gelangt, da es infolge der Achlorhydrie nicht zur Bildung von resorbierbarem Ferroeisen kommt. Heute stimmen aber die meisten Autoren darin überein, daß dem Salzsäuremangel keine dominierende ätiologische Bedeutung zukommt, da nämlich die Achylie nicht konstant ist, sondern daß allgemein eine Behinderung der Eisenresorption im Magen-Darmkanal vorliegt. GARSCHÉ schlägt daher den Namen Eisenmangelkrankheit vor mit der Zusatzbezeichnung essentiell, um damit die Unkenntnis der pathogenetischen Faktoren zum Ausdruck zu bringen.

Pathogenese.

Alimentäre
Anämie.

Die außerordentlich umstrittene Pathogenese der *alimentären Anämie* ist durch Tierversuche, die besonders auf ROMINGER und seine Mitarbeiter zurückgehen, unserem Verständnis näher gebracht worden. Es sei daher auf dieses interessante Problem etwas ausführlicher eingegangen. Vorgeschiedt mag werden, daß die wenigen bisher ausgeführten Knochenmarksuntersuchungen in vivo unsere Erkenntnisse für die alimentäre Anämie noch nicht wesentlich gefördert haben. WILLI fand bei hypochromen Anämien eine verminderte Regeneration und eine erhebliche Lymphocytose, bei Ziegenmilchanämien Markbilder, die durchaus den Befunden der Anaemia perniciosa der Erwachsenen entsprachen, während ich bei letzterer Anämieform normale Werte für die kernhaltigen Erythrocyten feststellte, dagegen eine starke Verminderung der Granulocyten. Die Ergebnisse sind also zunächst noch ebenso widersprechend wie die in Autopsia gewonnenen Markbefunde (Lit. bei LETTERER).

Knochenmarks-
unter-
suchungen.

Man kann die aufgestellten Theorien in 2 Gruppen zusammenfassen (PFAUNDLER): Pathogenese.

1. *Schädigungen infolge irgendwelcher Nahrungsbestandteile*, 2. *Mangeltheorien*.

1. Die ursprünglich von CZERNY und KLEINSCHMIDT aufgestellte Hypothese, daß das Milchlipp hämolysierend wirke, hatte durch in vitro angestellte Versuche teils eine Bestätigung, teils eine Widerlegung gefunden. In eingehenden Tierversuchen haben ROMINGER-BOMSKOV und ihre Mitarbeiter sowie OCHSE nachgewiesen, daß dem in der Kuh- oder Ziegenmilch enthaltenen Fett keine Bedeutung für das Zustandekommen der alimentären Anämie zuzuerkennen ist.

Fett-
schädigung.

Eisenmangel.

Unter den Theorien, die einem Nahrungsdefizit eine Rolle zumessen, steht die Eisenmangeltheorie an erster Stelle. CZERNY hatte die ursächliche Bedeutung eines Eisenmangels deswegen abgelehnt, weil Eisenzulagen zu der bisherigen Ernährung keine Besserung der Anämie brachten. Dieser Einwand ist in der heutigen Form nicht mehr stichhaltig, nachdem wir wissen, daß die Art und Dosierung des Eisenpräparates von ausschlaggebender Bedeutung sind. Wirksam erwiesen sich nur die Ferrosalze und zwar auch nur in großen Mengen (s. Bd. I, 4. Aufl., S. 851). Mit Rücksicht auf die hohen Dosen glauben manche Autoren, die alimentäre Anämie als ferri-prive Anämie schlechthin ablehnen zu müssen, da zur Deckung des Eisenbedarfs nur sehr kleine Mengen erforderlich seien. Demgegenüber ist allerdings zu bemerken, daß wir ja nicht wissen, wie groß der Anteil ist, der tatsächlich resorbiert wird, und daß es außerdem neuerdings gelungen ist, wirksame Eisenpräparate herzustellen, die einen Bruchteil der früher als erforderlich erachteten Mengen enthalten. Während man von Ferrum reductum für einen Säugling 0,5—1 g benötigt, genügen von Ferro-stabil etwa 100—200 mg und von Ferro 66 25—50 mg. In Übereinstimmung hiermit stehen die Serumeisenuntersuchungen von THOENES und ASCHAFFENBURG. Es kommt eben nur darauf an, das Eisen in leicht ionisierbarer Form anzubieten. Damit rückt die Annahme eines Eisenmangels bei manchen Formen der alimentären Anämie wieder in den Vordergrund. In erster Linie dürfte ein solcher eine Rolle spielen bei den allerdings nicht häufigen Fällen, die auf Grund jahrelanger ausschließlicher Milchernährung eine Chloranämie erworben haben. Dann kämen die hypochromen Formen der Kuhmilch- und der Ziegenmilchanämie in Frage, auf die wir weiter unten noch eingehen werden. Wir dürfen auch nicht den Erfolg einer Eisenbehandlung lediglich vom Standpunkt der Substitutionswirkung aus betrachten; vielmehr ist auch eine Reizwirkung in Rechnung zu stellen, die sich durch den Reticulo-cytenanstieg nachweisen läßt. Außerdem kommt auch den in jedem Eisenpräparat vorhandenen Spuren von Kupfer eine ähnliche Reizwirkung wie dem Eisen zu.

Von den Vitaminmangeltheorien kann die Annahme eines Mangels an Vitamin C als erledigt betrachtet werden. Eine andere Theorie hat GYÖRGY aufgestellt, die eine Verbindung der Ziegenmilchanämie mit der Anaemia perniciosa anstrebt. Nach ihm sprechen nur die hyperchromen Anämien, d. h. die Ziegenmilchanämien, auf Leber oder Leberpräparate an. Da außer der Leber auch Stoffe, die Vitamin B₂ enthalten, die Ziegenmilchanämie heilen, käme ursächlich nur das Fehlen des extrinsic Faktors in Frage. Diese Behauptung GYÖRGYS von der Wirksamkeit des Vitamin B₂ ist inzwischen durch die Klinik (eigene Versuche) und durch den Tier-versuch widerlegt worden. Dasselbe gilt übrigens auch für die Vitamine B₁ und A. Aber auch auf Leber bzw. Leberpräparate reagieren die Fälle von Ziegenmilchanämie nicht einheitlich. Ich habe neben guten Wirkungen völlige Versager erlebt.

Vitamin-
mangel.

Zu sehr interessanten Ergebnissen haben die Tierversuche von ROMINGER-BOMSKOV und ihren Mitarbeitern geführt, die das ganze Problem der alimentären Anämie noch einmal zusammenfassend bearbeitet haben. Als Versuchstiere wurden junge weiße Ratten verwandt. Mit Kuhmilch konnte immer nur eine hypochrome Anämie erzielt werden, ganz gleich ob die Tiere ganz jung oder älter waren; Ziegenmilch bewirkte bei 8 Wochen alten Ratten eine hypochrome Anämie wie die Kuhmilch, bei 4 Wochen alten Tieren eine hyperchrome Anämie mit einem Blutbild vom Perniciosotyp. Die Kuhmilchanämie, aber auch die hypochrome Form der Ziegenmilchanämie ließ sich durch Eisen heilen, dagegen nicht durch Leberpräparate; diese erwiesen sich dagegen bei der hyperchromen Form der Ziegenmilchanämie als wirksam im Gegensatz zu Magenpräparaten. Bei den Fütterungsversuchen ergaben sich jedoch Widersprüche insofern, als z. B. Ziegenmilch, in Form von Griesbrei verfüttert, eine hypochrome, durch Fe heilbare Anämie hervorrief. In Fortführung seiner ausgedehnten Versuche hat ROMINGER erkannt, daß es immer dann zu einer hyperchromen Anämie kommt, wenn sich unter Auftreten von Fettdiarrhöen ein Symptomenkomplex entwickelt, der weitgehend mit der

ROMINGERS
Theorie.

Sprueartiges
Krankheits-
bild.

tropischen Sprue übereinstimmt: nämlich Kugelbauch, hyperchrome Anämie, Leukopenie und relative Lymphocytose, Verminderung der anfänglich vermehrten Reticulocyten auf normale oder subnormale Werte, ferner Entwicklungshemmung, Lähmungen, Lipämie, Hypoglykämie, Urobilinurie, Glykogenarmut der Leber. Aminosäuren dem Futter zugesetzt, waren ebenso unwirksam wie Verabfolgung von Lactoflavin (B₂). Ausheilen der Diarrhöe durch Zufütterung von geröstetem Weißbrot brachte nicht nur die sprueartigen Erscheinungen zum Schwinden, sondern auch die Anämie. Andererseits ließ sich auch bei bestehender Fettdiarrhöe durch Injektion von Leberpräparaten die hyperchrome Anämie beheben in Übereinstimmung mit den Angaben von CASTLE über die Wirksamkeit von Leberextrakten bei tropischer Sprue.

Kommt es nun nicht zu der sprueartigen Stoffwechselstörung, so entsteht nur eine hypochrome Anämie. So würde es sich erklären, daß OCHSE bei Nachprüfung der ROMINGERSchen Versuche immer nur eine hypochrome Anämie erzeugen konnte; bei seinen Tieren traten nämlich keine Fettstühle auf.

ROMINGER schließt mit Recht aus diesen Versuchen, daß infolge der Diarrhöen die Resorptionsbehinderung eines für die Blutregeneration wichtigen Faktors in Frage kommt. Es würde sich also dann bei der hyperchromen Ziegenmilchanämie nicht um einen exogen bedingten Mangelzustand handeln, sondern um einen endogen bedingten, abhängig von den Resorptionsbedingungen im Organismus. Daneben hat der Fe-Mangel noch eine Bedeutung. Welcher Faktor von der Resorptionsstörung betroffen ist, entzieht sich noch unserer Kenntnis. Es mag dahingestellt bleiben, ob es sich lediglich oder überhaupt um den extrinsic Faktor handelt, oder ob nicht die Synthese des Leberschutzstoffes dadurch gestört ist, daß der an sich vorhandene intrinsic Faktor (Magenpräparate erwiesen sich ja als unwirksam) nicht in genügender Menge verwertet wird.

Dieser Erklärungsversuch der Ziegenmilchanämie hat sehr viel für sich.

1. Wird dadurch wieder die Bedeutung des konstitutionellen Faktors in den Vordergrund gerückt (die einen Tiere bekommen eine hyperchrome, die anderen eine hypochrome und wieder andere überhaupt keine Anämie).

2. Läßt es sich zwanglos erklären, warum wir sowohl bei der Kuhmilchanämie wie bei der Ziegenmilchanämie bald eine hypo-, bald eine hyperchrome Form beobachten können. Denn wenn wirklich eine durch die einseitige Ernährung bedingte Resorptionsbehinderung eine Rolle spielt, so kann diese durch die Kuhmilch in gleicher Weise zustande kommen wie durch die Ziegenmilch. Die von mir auf Grund der klinischen und hämatologischen Beobachtungen stets verfochtene Identität der Kuh- und Ziegenmilchanämie findet also auch pathogenetisch ihre Bestätigung. Man könnte einwenden, daß die hyperchrome Anämie bei einseitiger Ziegenmilchernährung ungleich häufiger auftritt als bei Kuhmilch. Das erklärt sich damit, daß es bei Ziegenmilchernährung ungleich häufiger zu Ernährungs- und Entwicklungsstörungen kommt als bei Kuhmilch.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die alimentäre Anämie bei besonders disponierten Kindern zustande kommt durch einen Fe-Mangel der Nahrung und ferner durch eine ungenügende Resorption für die Blutbildung wichtiger Stoffe. Je nachdem ob sich nun der eine oder der andere Faktor ausschließlich oder nur teilweise auswirkt, bekommen wir reine hypochrome oder hyperchrome Anämien oder Mischformen.

Aufgabe der Klinik wird es sein, diese auf Grund von Tierversuchen gewonnene Auffassung nachzuprüfen, was allerdings schwierig sein wird, da schwere alimentäre Anämien heutzutage eine Seltenheit sind.

Anämie bei
Zöliakie.

Die von ROMINGER durchgeführten Tierversuche haben auch eine andere Anämieform unserem Verständnis näher gebracht, nämlich die *Anämie bei Zöliakie*. Diese Erkrankung ist bekanntlich durch neuropathische Stigmata, Unterentwicklung, Abmagerung, großen Bauch, Fettunverträglichkeit und große schaumige Stühle charakterisiert. Nach FANCONI kann die Blutarmut gering sein, sie kann aber auch im Vordergrund stehen und hyperchromen Charakter haben. In neuester Zeit hat man auf die engen Zusammenhänge zwischen dem klinischen Bilde der Zöliakie und dem von HESS-THAYSEN aufgestellten Krankheitsbild der

einheimischen Sprue aufmerksam gemacht (HANSEN, ROMINGER, RIETSCHEL). Wir hätten also hier, spontan entstanden, dasselbe Bild vor uns, das ROMINGER durch seine Fütterungsversuche mit Ziegenmilch bei Ratten hervorrufen konnte. Und zwar besteht nicht nur in klinischer, sondern auch in hämatologischer Hinsicht Übereinstimmung. Demnach wäre die Anämie bei Zöliakie durch Resorptionsstörungen wichtiger Stoffe und wohl auch durch exogen bedingte Mangelzustände infolge der meist einseitigen Ernährung zu erklären.

Unter den durch einen Infekt ausgelösten Anämien (Bd. I, 4. Aufl., S. 868) ist die *akute hämolytische Anämie* (Typ LEDERER) ergänzend anzuführen. Es handelt sich zwar um eine seltene, aber doch gut charakterisierte Erkrankung. Die meisten Publikationen stammen aus dem Auslande; in der deutschen pädiatrischen Literatur sind erst 2 Fälle von ALTMANN und von BRENNER, dessen Darstellung wir im wesentlichen folgen, beschrieben worden. LEDERER selbst berichtet über 6 Fälle, die Weltliteratur über weitere 11. Das Schulalter scheint bevorzugt zu erkranken, doch bleiben auch Säuglinge und Erwachsene nicht verschont. Das männliche Geschlecht überwiegt.

Akute hämolytische Anämie (LEDERER).

Nach ziemlich akutem Beginn entwickelt sich eine schwere hyperchrome Anämie infolge eines rapiden Blutzerfalls, der durch eine gute Markregeneration nicht ausgeglichen werden kann; im kreisenden Blute sind Erythroblasten nachweisbar.

Klinisches Bild.

Die Leukocytenzahl pflegt vermehrt zu sein; der Plättchenapparat ist intakt. Weiter finden wir anhepatischen Ikterus, Fieber, oft Milz- und Leberschwellung, Leibschmerzen, Erbrechen, Durchfälle. Im Urin konnte mitunter Bilirubin oder Urobilin oder auch Hämoglobin nachgewiesen werden.

Die Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen erwies sich meist als normal, vereinzelt vermindert oder erhöht.

Ätiologisch kommt wohl in erster Linie eine Infektion in Frage. So trat in dem von BRENNER beschriebenen Fall nach Tonsillektomie und Adenotomie eine rasche Wendung zum Besseren ein. Daneben diskutiert dieser Autor noch die Bedeutung einer allergischen Komponente, da bei einzelnen Patienten oder ihren Angehörigen Urticaria, Ekzem oder Asthma festzustellen war. Außerdem dürften auch hier endogene Faktoren eine Rolle spielen. So hatte der von BRENNER beobachtete Fall einen Turmschädel.

Ätiologie.

Die Diagnose wird nicht immer ganz leicht sein. Differentialdiagnostisch sind andere hämolytische Anämien in Erwägung zu ziehen. Vor allem dürfte die Kugelzellenkrankheit wegen der großen Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit einer hämolytischen Krise in Frage kommen. Das Fehlen der Sphärocyten, der Resistenzverminderung sowie das Fehlen der charakteristischen Merkmale bei anderen Familiengliedern sprechen dagegen. Die im Kindesalter äußerst seltene perniciöse Anämie kann durch das Blutbild (Fehlen von Megaloblasten und Megalocyten), die Leukocytose und die normale Plättchenzahl ausgeschlossen werden.

Differentialdiagnose.

Die Prognose ist gut. Remissionen kommen vor. So fand BRENNER eine 10 Wochen anhaltende Besserung, dann eine Wiederholung des Anfalles.

Verlauf.

Leichte Fälle können ohne jede Therapie ausheilen; bei schweren Formen kommt man durch Bluttransfusionen im Verlaufe von 3—6 Wochen zum Ziel. In jedem Fall wird man aber nach dem infektiösen Herd suchen und diesen nach Möglichkeit entfernen.

Therapie.

Aplastische
Anämie — hä-
morrhagische
Aleukie — akute
Leukämie
(ULLRICH'S
Theorie).

Mit den vielfach synonym angewandten Begriffen *aplastische Anämie* — *Aleucia haemorrhagica* — *Panmyelophthise* setzt sich ULLRICH auseinander und liefert gleichzeitig einen Beitrag zu den *unklaren Anämien* (Bd. I, S. 885) *jenseits des Säuglingsalters*.

Da ein aregeneratorisches Blutbild sowohl auf einer erbkonstitutionellen Leistungsschwäche der blutbildenden Organe wie auf einer Lähmung normaler Marktätigkeit durch exogene Einwirkung beruhen kann, sollen die Bezeichnungen aplastische Anämie und hämorrhagische Aleukie nicht als Synonyma gebraucht werden, sondern zur Unterscheidung der beiden Entstehungsweisen dienen. Die Bezeichnung aplastische Anämie soll demnach nur den idiopathischen Formen vorbehalten bleiben, die nach ULLRICH konstitutioneller Natur sind. Der Ausdruck Panmyelophthise ist lediglich eine pathologisch-anatomische Diagnose und soll nicht als klinischer Begriff verwandt werden, denn die bei der Autopsie festgestellte Beschaffenheit des Markes stimmt keineswegs immer mit der klinischen Erwartung überein.

Sehr interessant ist ULLRICH'S Erklärung für die schweren nicht rubrizierbaren Anämieformen, denen man gelegentlich begegnet, und die in vivo bald als pernicioso-artige oder aplastische Anämie oder als Leukämie imponieren. Und zwar kann bei ein und demselben Krankheitsfall hämatologisch bald die eine, bald die andere Form im Vordergrund stehen. Nicht selten sind diese Erkrankungen mit schweren septischen Erscheinungen kombiniert, von denen vielfach nicht zu entscheiden ist, ob sie primärer oder sekundärer Natur sind. Dabei fehlt mitunter das eine oder andere Hauptkriterium; auch mehrwöchige klinische und hämatologische Remissionen kann man sehen; für deren Zustandekommen dürfte allerdings den therapeutisch ausgeführten Bluttransfusionen eine große Bedeutung zukommen. Auch die Autopsie bringt keineswegs immer die gewünschte Aufklärung.

ULLRICH hält nun auf Grund eigener und der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen den Übergang von infektiös-toxisch bedingter Aleukie in akute Leukämie für erwiesen (s. auch CONEN) und lehnt daher eine scharfe Trennung von *Aleucia haemorrhagica*, Sepsis und akuter Leukämie ab. Nach seiner Ansicht trifft die Noxe in erster Linie nicht die Zellen des peripheren Blutes, auch nicht die blutbildenden Organe, sondern eine übergeordnete Stelle, die für die Blutregulation maßgebend ist. Diese dürfte weniger in den innersekretorischen Drüsen als im reticuloendothelialen System zu suchen sein. Die angeführten Krankheitsbilder sind also als verschiedene Reizbeantwortungen gleichsinnig wirkender Noxen aufzufassen, wobei konstitutionelle Faktoren eine Rolle spielen.

Ich möchte mich damit begnügen, diese heuristisch zweifellos sehr wertvolle Auffassung ULLRICH'S wiederzugeben, ohne selbst dazu Stellung zu nehmen, da hier nicht der Ort ist, eingehende Erörterungen anzustellen. Es steht zu erwarten, daß gerade bei diesen Krankheitsbildern die intravitale Knochenmarkspunktion wichtige Aufschlüsse geben wird, besonders wenn man mehrfache Punktionen und zwar an verschiedenen Stellen vornimmt. Nach den bisherigen Untersuchungen pflegen bei der aplastischen Anämie die reiferen Zellen und die Megakariocyten zu fehlen (SCHULTEN).

Therapeutisch sollte man einen Versuch mit Bluttransfusionen machen, die immer wieder dann zu wiederholen sind, wenn sich der Blutstatus verschlechtert. BIRK hat auf diese Weise ein $\frac{5}{4}$ Jahre altes Kind gerettet, das im Laufe von 9 Monaten 40 Transfusionen mit insgesamt 3133 cem Blut erhielt.

II. Die Leukämie.

Hämomyelo-
gramm.

Auf die große Bedeutung der *intravitale Knochenmarkspunktion* für die Diagnose der Leukämie sei auch hier noch einmal hingewiesen. WILLI hat in seiner schönen Monographie über die Leukosen im Kindesalter das vorliegende Material zusammengestellt. Besonders zur Abgrenzung der zahlreichen gutartigen lymphatischen und myeloischen Reaktionen von echten leukämischen Erkrankungen ist diese Methode von großem Wert. Das gleiche gilt für die sub- und aleukämischen Formen, wo das periphere Blutbild nicht immer ohne weiteres eine sichere Diagnose gestattet. Bei der lymphatischen Leukämie wird das Hämomyelogramm

vollkommen von lymphatischen Zellen beherrscht, so daß das sonst so bunte Zellbild einen sehr eintönigen Charakter bekommt. Die Granulozyten und ihre Vorstufen sind, ebenso wie die kernhaltigen roten Blutzellen, bis auf wenige Prozent reduziert. Diese Verminderung der Erythroblasten findet sich auch bei der myeloischen Form, bei der naturgemäß die Myeloblasten bzw. Promyelozyten und Myelozyten dominieren.

Die im I. Bd. der 4. Auflage, S. 889 kurz erwähnte *Monocytenleukämie* ist in den letzten Jahren Gegenstand eingehender Untersuchungen geworden. Es handelt sich jedoch um eine außerordentlich seltene Erkrankung, denn unter 532 aus der Literatur zusammengestellten Leukämiefällen fanden sich nur 5% Monocytenleukämien. Wir möchten daher hier nur einige allgemeine Angaben machen und im übrigen auf die monographische Darstellung von W. SCHULTZ und E. KRÜGER verweisen.

Monocyten-
leukämie.

Echte Monocytenleukämien sind im Kindesalter überhaupt noch nicht beschrieben worden mit Ausnahme vielleicht eines Falles von KLUMPP und EVANS (12jähriger Knabe). SCHULTZ und KRÜGER machen mit Recht darauf aufmerksam, daß man Krankheitsbilder, die nur histopathologisch eine generalisierte Wucherung des reticuloendothelialen Systems erkennen lassen, ohne den entsprechenden Blutbefund vorerst von der Monocytenleukämie abtrennen müsse (Fälle von LETTERER und KRAHN). Charakteristisch ist das Vorherrschen monocytärer Zellen im Blute, deren Differenzierung erhebliche Schwierigkeiten bereiten kann. Diese können aber auch mit einer myeloischen Reaktionsform kombiniert sein oder auch in eine myeloische Leukämie übergehen. Das klinische Bild gleicht dem der akuten Leukämie überhaupt; nur scheinen bei der Monocytenleukämie spezifische und unspezifische Hauterscheinungen relativ häufig zu sein.

Die histologischen Untersuchungen ergeben übereinstimmend eine ausgedehnte Wucherung großer einkerniger Zellen im Gebiete des Reticulums, besonders in der Nähe von Gefäßen auf Kosten des lymphatischen Gewebes; in erster Linie sind daran Knochenmark, Leber, Milz und lymphatische Organe sowie die äußere Haut beteiligt. Die Mehrzahl der Autoren sieht hierin einen Aktivierungsvorgang des reticuloendothelialen Systems, das wieder zur Blutbildung befähigt wird, und dessen so mobilisierte Zellen als Monocyten in das kreisende Blut abgegeben werden. Welcher Reiz letzten Endes zu dieser Aktivierung führt, ist noch völlig in Dunkel gehüllt.

Die intensive Forschungsarbeit über die *Pathogenese der Leukämien* überhaupt, die vorwiegend auf Tierversuchen basiert, haben die Tumor-natur dieser Erkrankungen wieder in den Vordergrund gerückt (ENGELBRETH-HOLM). Eine einheitliche Auffassung konnte aber trotzdem noch nicht erzielt werden, wie die 2. Deutsche hämatologische Tagung in Pyrmont 1939 ergab. Daher sei auf die Wiedergabe von Einzelheiten verzichtet.

III. Die Blutungsübel (hämorrhagische Diathesen).

Auf diesem Gebiete ist, wenn auch nicht alles, so doch vieles noch im Fluß. Immerhin hat das letzte Jahrzehnt wichtige Teilerkenntnisse gebracht. Immer mehr hat man erkannt, daß sich, ebenso wie bei den Anämien, die Gruppe der hereditär-konstitutionellen Erkrankungen vergrößert, so daß wir jetzt manche unklare Krankheitsbilder hier unterbringen können. Das gilt, wie CATEL und JÜRGENS mit Recht betonen, besonders für die pseudohämophilen Zustände. Ich gebe ohne weiteres

Einteilung.

zu, daß die Zusammenfassung einer Anzahl von Krankheitszuständen, die zum Teil nur infolge einer abnormen Blutungsneigung, zum Teil aber auch auf Grund der verzögerten oder gar fehlenden Blutgerinnung Anklänge an die echte Hämophilie aufweisen, eine Zwangslösung war, aber welche der verschiedenen Einteilungen der hämorrhagischen Diathesen hätte überhaupt den Autor restlos befriedigt? Ich habe auch ausdrücklich als Pseudohämophilie im engeren Sinne die Formen bezeichnet, wo tatsächlich eine dauernde oder vorübergehende schwere Gerinnungsstörung des Blutes vorlag. Im wesentlichen waren aber in meiner früheren Darstellung die klinischen Erscheinungsformen für die Einteilung maßgebend. CATEL hat den Versuch gemacht, auf Grund unserer heutigen Kenntnisse eine Einteilung von ätiologischen Gesichtspunkten aus vorzunehmen, was vieles für sich hat. Dabei erscheint es zweckmäßig, als übergeordneten Begriff den Ausdruck „Blutungsübel“ (PFAUNDLER) zu wählen und die Bezeichnung hämorrhagische Diathese nur für die Formen zu gebrauchen, bei denen erbliche oder zum mindesten angeborene Zustände für die Blutungsbereitschaft ausschlaggebend sind. Daß auch bei den symptomatischen Formen der Blutungsübel konstitutionelle Faktoren eine Rolle spielen, ebenso wie bei den Anämien, dürfte außer Zweifel stehen.

Einteilung der (kindlichen) Blutungsübel nach CATEL.

A. Hämorrhagische Diathese.

1. Familiäre hereditäre Hämophilie.
2. Sporadische Hämophilie (v. BERNUTH).
3. Essentielle Thrombopenie FRANK (essentieller Morbus Werlhofi).
4. Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie (GLANZMANN).
5. Konstitutionelle Thrombopathie (WILLEBRAND-JÜRGENS).
6. Typus *Naegeli*.
7. Typus *Jürgens*.
8. Afibrinogenämie.

B. Blutungsübel infolge perinataler Unreife.

1. Geburtsblutungen (z. B. traumatische Pachymeningosis haemorrh. int.).
2. Melaena neonatorum.

C. Blutungsübel infolge von angeborenen Gefäßanomalien.

1. Hereditäre hämorrhagische Telangiektasie OSLER.
2. Leptomeningosis haemorrhagica interna.
 - a) Als Folge von Gefäßmißbildungen (besonders Telangiektasien, Angioma racemosum arteriale und venosum, STURGE-WEBERSche Krankheit).
 - b) Als Folge allgemeiner konstitutioneller Minderwertigkeit der Gefäße oder (auf der Basis von Medialücken?) sich entwickelnder kleinerer Aneurysmen.

D. Erworbene Blutungsübel.

1. Veränderungen ausschließlich der Gefäßwand.
 - a) Infolge avitaminotischer Schädigung.
MOELLER-BARLOW.
Pachymeningosis haemorrhagica interna.
 - b) Infolge infektiös-toxischer Schädigung.
Purpura *Schoenlein-Henoch*.
Sepsis (einschließlich der symptomatischen Panmyelophthie und des WATERHOUSE-FRIDERICHSENSchen Syndroms).
Pachymeningitis haemorrhagica interna (z. B. bei Lues).
Leptomeningitis haemorrhagica interna (z. B. bei tuberkulöser oder Meningokokkenmeningitis).
 - c) Infolge von Blutkrankheiten (Leukämie).
 - d) Infolge von hormonalen Einflüssen.
Zunahme der Blutungsbereitschaft bei Knaben im Pubertätsbeginn (etwa im 13. Lebensjahr), vgl. JÜRGENS.

2. Veränderungen auch in der Blutzusammensetzung.

- a) Infolge infektiös-toxischer Schädigungen.
(Symptomatischer) *Morbus Werlhofi* (Thrombopenie).
(Symptomatische) Afibrinogenämie.
- b) Infolge unbekannter Ursache.
Idiopathische Panmyelophthise (Thrombo-, Leuko- und Erythropenie).
Purpura fulminans (Fibrinopenie?).

Im einzelnen möchte ich zu dieser Einteilung folgendes bemerken:

A. Die Formen 4—7 bilden eine Gruppe, die folgende Merkmale gemeinsam hat: Erbllichkeit, Minderleistung der Plättchen bei normaler Plättchenzahl und eine Gefäßstörung. JÜRGENS faßt daher diese 4 Erkrankungen unter dem Sammelnamen „erbliche Thrombopathien“ zusammen. Diese an sich zweckmäßige Vereinigung hat den Nachteil, daß der Sammelbegriff mit der Einzelform 5 konstitutionelle Thrombopathie, „identisch ist. Es ist auch nicht recht einzusehen, warum man die essentielle Thrombopenie nicht auch in diese Krankheitsgruppe mit einbeziehen sollte; denn hereditäre bzw. familiäre Erkrankungen sind hier gleichfalls beobachtet worden, wenn auch die Mehrzahl der Fälle sporadisch auftritt. Aber auch bei den anderen hier zusammengefaßten Krankheitsbildern sind ja singuläre Erkrankungen beschrieben worden. Man könnte also den übergeordneten Namen „konstitutionelle Erkrankungen des Thrombocytensystems“ wählen und demnach die hämorrhagischen Diathesen folgendermaßen einteilen:

1. Familiäre hereditäre Hämophilie.
2. Sporadische Hämophilie.
3. Konstitutionelle Erkrankungen des Thrombocytensystems.
 - a) Essentielle Thrombopenie.
 - b) Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie.
 - c) Konstitutionelle Thrombopathie.
 - d) Typus *Naegeli*.
 - e) Typus *Jürgens*.
4. Afibrinogenämie.

Dabei findet die allerdings erst einmal gemachte Beobachtung, daß ein Calciummangel die Ursache einer „Pseudohämophilie“ war, keine Berücksichtigung.

B. Ein Teil der Blutungsübel infolge perinataler Unreife dürfte auf Grund neuester Untersuchungen auf einen Prothrombinmangel zurückzuführen sein. So haben DAM, PLUM und TAGE-HANSEN gefunden, daß die Ursache der Blutungsneigung bei Neugeborenen meistens in einem Prothrombinmangel zu suchen ist, der sich durch Injektion von Vitamin K prompt beheben läßt. Der Vitamin K-Mangel ist nach Untersuchungen von PLUM durch mangelnde Darmfäulnis in den ersten Lebenstagen bedingt.

D.—1a). Ob es erlaubt ist, die Pachymeningosis haemorrhagica interna zu den Gefäßwandschädigungen auf avitaminotischer Grundlage zu rechnen, dürfte strittig sein. CATEL sah nach 6 Wochen langer Behandlung mit Citrin Heilung. Wir konnten gleichfalls einen Fall nach 6wöchiger Zufuhr von insgesamt 620 mg Citrin heilen, hatten aber in einem Fall trotz Anwendung erheblich größerer Vitamin K-Gaben über 12 Wochen hin (insgesamt 1850 mg) einen glatten Versager. Ein Erfolg ist also nicht in allen Fällen zu verzeichnen, und wenn er eintritt, so immer erst nach sehr langer Dauer. Aber gerade diese wochenlang notwendige Behandlung läßt es zweifelhaft erscheinen, ob hier eine echte Avitaminose vorliegt; denn für

Pachymeningosis haemorrhagica interna.

alle Vitaminmangelkrankheiten ist es charakteristisch, daß sich der Erfolg prompt, innerhalb weniger Tage nach Zufuhr des fehlenden Stoffes, einstellt.

Bei der Purpura fulminans dürfte es sich im wesentlichen gleichfalls um infektiös-toxische Schädigungen handeln. Nicht berücksichtigt sind in der Gruppe D die Fälle, wo eine temporäre Gerinnungsstörung vorliegt (Gruppe 3 der von mir als pseudohämophile Zustände bezeichneten Erkrankungen). Zweifellos handelt es sich um seltene Vorkommnisse, die man aber bei der sonst sehr ins einzelne gehenden CATELSchen Aufstellung berücksichtigen sollte. Freilich würde damit das ganze Schema noch länger und damit noch weniger übersichtlich. Und so sehr diese Auf-
führung seltener und seltenster Blutungsübel für Forschungszwecke zu begrüßen ist, so sehr müssen wir doch für didaktische Zwecke eine mög-
lichste Vereinfachung anstreben, wie es die Einteilung von v. PFAUNDLER und v. SEHT und meine frühere bezwecken. Darin liegt bei den heutigen unvollkommenen Kenntnissen die Schwierigkeit. CATEL weist ja selbst immer wieder auf die Lückenhaftigkeit der bisherigen Untersuchungen, besonders in hämatologischer und erbbiologischer Hinsicht hin. Und ich bin überzeugt, daß eine in 10 Jahren vorgenommene Einteilung der Blutungsübel wesentlich anders aussehen wird als die heutige.

Untersuchungs-
methoden.

Zu den auf S. 929, Bd. I der 4. Auflage genannten Blutuntersuchungsmethoden treten 2 neue hinzu, die der Prüfung der Plättchenfunktionen dienen:

1. Die Bestimmung der Thrombosezeit mittels des Capillarthrombometers von MORAWITZ und JÜRGENS; der Apparat ermöglicht es, die Neigung zur Thrombenbildung unter völliger Ausschaltung des Gefäßfaktors zu prüfen. Die Thrombosezeit steht in Beziehung zum Plättchenmangel und zur Blutungszeit, dagegen nicht zur Gerinnungszeit.

2. Die Bestimmung der Agglutinationsfähigkeit der Plättchen nach JÜRGENS und NAUMANN.

Diese beiden zusätzlichen Prüfungsmethoden sind von Wichtigkeit, um feinere Funktionsstörungen der Plättchen aufzudecken. Mit ihrer Hilfe ist es gelungen, die unter 3c—e aufgeführten Krankheitsbilder aufzustellen.

Konstitutionelle
Erkrankungen
des Thrombo-
cytensystems.

3b. Bei der hämorrhagischen Thrombasthenie liegt eine Minderwertigkeit der in normaler oder sogar erhöhter Zahl vorhandenen Plättchen vor, die morphologisch ihren Ausdruck findet in Kleinheit und Hinfälligkeit der Thrombocyten, ferner in einer Armut und Verklumpung der Granula (Granulolyse und Pyknose). Die die Retraktivität des Blutgerinnsels bedingende Plättchenfunktion fehlt.

3c. Die konstitutionelle Thrombopathie ist von v. WILLEBRAND und JÜRGENS auf den Aalandsinseln und dem finnischen Festlande als ausgesprochen familiäres und vererbbares Leiden festgestellt worden. Die Blutungsneigung manifestiert sich besonders während der Pubertät unter Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes. Die Plättchenzahl ist mitunter vermindert, aber nie so stark wie bei der essentiellen Thrombopenie. Morphologisch finden sich zahlreiche Mikroplättchen, Altersformen und Pyknose der Granulationen. Blutungszeit und Thrombosezeit sind verlängert, Agglutinationsfähigkeit der Plättchen herabgesetzt.

3d. Der *Typus Naegeli* ist bisher nur in einigen wenigen Fällen in der Schweiz beobachtet worden. Das klinische Bild und die Morphologie der Plättchen stimmen weitgehend mit der GLANZMANNschen Thrombasthenie überein; im Gegensatz dazu stehen die verlängerte Blutungszeit und die verringerte Agglutinationsfähigkeit der Plättchen.

3e. Beim *Typus Jürgens* handelt es sich in erster Linie um eine Störung der Gefäßfunktion. Die Thrombocyten sind der Zahl und ihrem Aussehen

nach normal; lediglich die Thrombenbildung und die Agglutination der Plättchen sind im Sinne einer Verzögerung verändert.

Ausführlicher soll auf diese konstitutionellen Störungen der Plättchenfunktionen nicht eingegangen werden, da es sich mit Ausnahme vielleicht von dem Typus *Jürgens* um sehr seltene Vorkommnisse handelt. Zudem scheint es mir keineswegs sicher, ob sich bei einer weiteren gründlichen Erforschung der Blutungsbereitschaften mit modernen Untersuchungsmethoden diese Gruppierung in vollem Umfange aufrechterhalten läßt. So bestehen offenbar zwischen der GLANZMANNschen Thrombasthenie und dem Typus *Naegeli* sehr enge Beziehungen, wenn es sich nicht überhaupt um identische Erkrankungen handelt. Und bei dem Typus *Jürgens* steht der Gefäßfaktor so im Vordergrund, daß es fraglich erscheint, ob hier überhaupt von einer Thrombopathie als dominierendem Faktor gesprochen werden kann.

Zur Ergänzung dieser nur sehr kurzen Angaben über die erwähnten Krankheitsbilder sei folgende Tabelle von CATEL wiedergegeben, in der die differentialdiagnostischen Merkmale der verschiedenen Formen der hämorrhagischen Diathesen zusammengestellt sind. Lediglich die Rubrik 13 ist nach JÜRGENS ergänzt.

C. Von den Blutungsübeln infolge von angeborenen Gefäßanomalien sei nur kurz auf die *Leptomeningosis haemorrhagica interna* (CATEL) eingegangen, weil sie in diesem Handbuch bisher keine Berücksichtigung gefunden hat. Wie der Name sagt, handelt es sich um eine nichtentzündliche Erkrankung; in der Literatur wird sie als akute idiopathische Meningealblutung oder als Subarachnoidealblutung bezeichnet. Gewöhnlich erkranken Erwachsene im 3.—5. Jahrzehnt, Kinder sehr selten und nur ganz ausnahmsweise im Vorschulalter (SECKEL, HUBER). Die Erkrankung setzt meist apoplektiform ein mit schweren cerebralen Erscheinungen. Der Liquor ist blutig und mehr oder weniger xanthochrom. Das meist vorhandene Fieber dürfte zentralen Ursprungs oder die Folge von Blutresorption sein. Netzhautblutungen kommen vor. Eingehende hämatologische Untersuchungen stehen noch aus; CATEL fand bei 2 Patienten normale Werte für die Plättchenzahl, die Blutungs-, Gerinnungs- und Retraktionszeit. Trotz des recht bedrohlich aussehenden Krankheitsbildes gehen die meisten Fälle in Genesung aus, ohne daß eine andere Therapie als lediglich symptomatische Behandlung angewandt wird. Ein Verlauf in Schüben ist beobachtet worden.

Leptomeningosis haemorrhagica interna.

Apoplektiformer Beginn.

Bei einer anderen Gruppe von Erkrankungen stehen epileptische Anfälle vom JACKSON-Typ mit Lähmungen, Exophthalmus und anderen Augensymptomen im Vordergrund, und zwar anscheinend dann, wenn schwere Gefäßmißbildungen die auslösende Ursache sind (CATEL).

Epileptische Anfälle.

Ätiologisch kommen außer Gefäßmißbildungen eine vasoneurotische Konstitution, oder Gefäßwandschwächen, die zu aneurysmatischen Ausbuchtungen führen können, in Betracht. Es kann aber auch jede nachweisbare Ursache fehlen.

Eine sehr interessante Purpuraform, die wir in die Gruppe der erworbenen Blutungsübel auf infektiöstoxischer Basis (D 1b) einreihen möchten, hat kürzlich SEIDLMAYER aus PFAUNDLERs Klinik unter dem Namen *frühinfantile postinfektiöse Kokardenpurpura* beschrieben. Sie wurde bei Kindern im späten Säuglingsalter und frühen Kindesalter beobachtet, und zwar ging meist ein

Frühinfantile postinfektiöse Kokardenpurpura.

	Familiäre hereditäre Hämophilie	Sporadische Hämophilie	Essentielle Thrombopenie
1. Führende klinische Symptome	Haut- und Schleimhautblutungen nach geringsten Traumen, Gelenkblutungen häufig	Haut- und Schleimhautblutungen	Petechien und Ekchymosen in regelloser Verteilung. Alarmierende Blutungen nur aus Schleimhäuten
2. Milz	Nicht vergrößert		Kann vergrößert sein
3. Familiär-hereditär	ja	nein	nein
4. Erbgang	Recessiv geschlechtsgebunden		
5. Blutungszeit	normal	normal oder verkürzt	verlängert
6. Thrombosezeit	normal		stark verlängert
7. Gerinnungszeit	verlängert	verlängert	normal
8. Retraktion	normal	normal	verlängert
9. Blutplättchen			
a) quantitativ	normal	normal oder vermehrt	vermindert
b) morphologisch			Jugendformen, Riesenplättchen
10. Rumpel-Leede	negativ	negativ	stark positiv
11. Capillarmikroskopie	normal	Capillaren bleiben offen und durchgängig	normal
12. Albumin-Globulin-Quotient	normal	normal	Albuminvermehrung
13. Thrombocytanagglutination	gut	gut	schlecht

Klinisches Bild.

mehrwöchiger grippaler Infekt voraus. In Schüben treten pfennig- bis markstückgroße Purpuraefflorescenzen auf. Primär zeigt sich zunächst eine erbsen- bis linsengroße Papel, in die es sekundär zu einer flohstichartigen zentralen Blutung kommt. Wachsen die Efflorescenzen, so entstehen hochrote, etwas erhabene Flecke, die peripher fast immer einen anämischen Hof zeigen, so daß das Bild der Kokarde entsteht. Die Blutungen sind meist symmetrisch lokalisiert und zwar mit Vorliebe an den Streckseiten der oberen und unteren Extremitäten und im Gesicht, selten am Hals und fast nie am Stamm. Nur ausnahmsweise kommt es zu Schleimhautblutungen. Das RUMPEL-LEEDESche Stauungsphänomen fällt negativ aus, Blutungs-, Gerinnungszeit und Retraktion sind regelrecht. Die Plättchenzahl kann normal, aber auch mehr oder weniger vermindert sein. Allerdings handelt es sich bei der Thrombopenie nur um eine vorübergehende Erscheinung, die mit dem Auftreten der Purpuraschübe zusammenzuhängen scheint, aber nie länger als 24 Stunden anhält.

Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie	Konstitutionelle Thrombopathie	Typus Nägeli	Typus Jürgens	Angeborene Afibrinogenämie
Haut- und Schleimhautblutungen (Nasenbluten). Fehlende Gelenkblutungen Nicht vergrößert	Hautblutungen, vor allem Schleimhautblutungen (Nasenbluten). Gelenkblutungen sehr selten Nicht vergrößert	Haut- und Schleimhautblutungen Nicht vergrößert	Hautblutungen Nicht vergrößert	Haut- und Schleimhautblutungen Kann vergrößert sein
ja	ja	ja	ja	nein
dominant	dominant, wahrscheinlich geschlechtsgebunden	dominant	dominant	
normal	stark verlängert	stark verlängert	normal	verlängert bzw. aufgehoben
normal	stark verlängert		verlängert	
normal	normal	normal	normal	aufgehoben
verlängert bzw. aufgehoben	normal	sehr verlängert	normal	aufgehoben
normal	normal	normal	normal	normal
Anisocytose, Granulolyse, Pyknose, basophile Granula stark positiv	normal (Riesenzellen vermehrt) schwach positiv	Degenerationsformen positiv	normal stark positiv	normal schwach positiv
	normal		normal	
gut	sehr schlecht	sehr schlecht	wenig verzögert	

Außer einer leichten Hämaturie bei einem von 10 Fällen konnte keine Blutungsneigung der inneren Schleimhäute festgestellt werden, also auch nicht im Bereich des Magen-Darmtractus.

Fast allen Fällen gemeinsam war eine Neigung zu Ödembildung, die sich nicht nur im Bereich der Efflorescenzen zeigte, sondern auch an den Unterschenkeln, an Hand, Fußrücken und manchmal im Gesicht. Daneben fanden sich häufig typische Urticariaquaddeln mit und ohne Hämorrhagien. Schwellungen oder Schmerzhaftigkeit der Gelenke wurden in jedem Falle vermißt (s. Abb. 1 und 2).

Ödem und Urticaria.

Die Blutungen treten meist in mehreren Schüben auf und sind nach einer Woche, längstens nach 2 Wochen wieder geschwunden. Auffallenderweise wurden später nie wieder Hämorrhagien beobachtet, auch nicht, wenn von neuem grippale Infekte auftraten.

Verlauf.

Die Angaben SEIDLMEYERs können wir auf Grund von 5 eigenen Beobachtungen bestätigen und ergänzen; das gilt sowohl bezüglich des klinischen Bildes wie des hämatologischen Befundes. Die Schwellungen waren,

Eigene Beobachtungen.

besonders auch am Kopf und im Gesicht, recht beträchtlich und führten zu sehr erheblichen Lidödemen, so daß die Augen nicht geöffnet werden konnten. Charakteristisch sind nach unseren Beobachtungen besonders auch symmetrische Blutungen in beide Ohrmuscheln (in 4 von 5 Fällen), was übrigens — den Lichtbildern nach zu urteilen — auch für die Fälle von SEIDLMEYER zuzutreffen scheint. Schleimhautblutungen sind offenbar doch nicht so selten; so sahen wir Conjunctival-, Nieren- und Darmblutungen je einmal, Blutungen in der Mundhöhle zweimal.



Abb. 1.



Abb. 2.

(Erklärungen siehe Text, S. 225).

Den Blutungen gingen auch bei vier von unseren Patienten grippale Infekte voraus, aber nur 8 Tage und nicht wochenlang. In einem Fall trat die Erkrankung aber aus vollem Wohlbefinden heraus auf und zwar bei einem $4\frac{1}{3}$ Monate alten Säugling. Bei der 2 Tage später erfolgten Aufnahme bestand 39° Fieber, das 14 Tage anhielt. Auch 3 weitere Fälle fieberten während der ersten 8—14 Tage.

Dreimal erfolgte die Einweisung wegen WERLHOFScher Krankheit.

Ätiologisch wird von SEIDLMEYER eine allergisch-anaphylaktische Genese diskutiert, obwohl sonst keine Häufung von allergischen Erscheinungen bei den Patienten festgestellt werden konnte. Auch wir haben bei unserer ersten Beobachtung im Jahre 1937 die Diagnose „allergisch-toxische Purpura“ gestellt. In einem Fall zeigte sich insofern eine erbliche Belastung, als der Großvater väterlicherseits an universellem Ekzem gelitten hatte, während SEIDLMEYER keine allergische Erkrankungen in der Ascendens nachweisen konnte.

Literatur.

- ARINKIN: Fol. haemat. (Lpz.) **38**, 233 (1929).
- BIRK: Münch. med. Wschr. **1930 I**, 575. — BRENNER: Z. Kinderheilk. **60**, 405 (1938) (akute hämolytische Anämie). — BUCHMANN u. HEYL: Klin. Wschr. **1939 I**, 990.
- CATEL: (a) Mschr. Kinderheilk. **68**, 181 (1937). (b) Fol. haemat. (Lpz.) **63**, 328 (1940) (Blutungsübel). — CHOREMIS u. SPILIOPOULOS: Mschr. Kinderheilk. **74**, 18 (1938). — CONEN: Arch. Kinderheilk. **112**, 150 (1937).
- DAM: Klin. Wschr. **1940 I**, 729 (Vitamin K). — DEBLER: Z. Kinderheilk. **61**, 198 (1939).
- EMILE-WEIL: Ref. Mschr. Kinderheilk. **77**, 280 (1939). — ENGERBRETH-HOLM: Erg. inn. Med. **56**, 267 (1939).
- FANCONI: Mschr. Kinderheilk. **68**, 129 (1937). — FRONTALI: Mschr. Kinderheilk. **68**, 217 (1937).
- GÄNSSLEN: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1940**, 238. — GARSCHÉ: Z. Kinderheilk. **61**, 302 (1939). — GÖBELL: Dtsch. med. Wschr. **1939 II**, 1319.
- HANSEN u. v. STAA: Die einheimische Sprue. Leipzig: Georg Thieme 1936. — HARNAPP: Mschr. Kinderheilk. **69**, 1 (1937) (Marmorknochenkrankheit). — HATTLER: Z. Kinderheilk. **62**, 16 (1940). — HEILMEYER: (a) Klin. Wschr. **1939 I**, 661. (b) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1940**, 276. — HEILMEYER u. PLÖTNER: (a) Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena: Gustav Fischer 1937. (b) Klin. Wschr. **1936 II**, 1669. — HENNING u. KEILHACK: Erg. inn. Med. **56**, 372 (1939). — HERZ: Mschr. Kinderheilk. **29**, 224 (1925).
- JOPPICH u. LIESSENS: Mschr. Kinderheilk. **71**, 382 (1937). — JÜLKE: Behandlung der Frühgeburten mit Bluttransfusionen. Diss. Berlin 1938. — JÜRGENS: Erg. inn. Med. **53**, 795 (1937) (Blutungsübel).
- KLEINSCHMIDT: Med. Welt **1939 II**, 1291 u. 1313.
- LAMBRECHT: Erg. inn. Med. **55**, 295 (1938). — VAN LEEUWEN: Fol. haemat. (Lpz.) **49** (1933). — LEHNDORFF: (a) Erg. inn. Med. **50**, 568 (1936) (COOLEY-Anämie). (b) Erg. inn. Med. **52**, 611 (1937) (Neugeborenenanämie). — LETTERER: Jb. Kinderheilk. **130**, 1 (1931). — LICHTENSTEIN u. NORDENSON: Kinderärztl. Prax. **1939**, 91.
- MAGNUSSON: Acta paediatr. (Stockh.) **18**, Suppl., 1 (1935). — MINOT: Ref. Mschr. Kinderheilk. **70**, 123 (1937).
- OCHSE: Z. exper. Med. **97**, 252 (1935).
- PACHE: (a) Z. Kinderheilk. **59**, 73 (1937). (b) Z. Kinderheilk. **61**, 86 (1940). — PACHIOLI: Ref. Zbl. Kinderheilk. **36**, 2 (1939). — PLUM u. DAM: Klin. Wschr. **1940 I**, 853 (Vitamin K).
- RIETSCHÉL: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 73. — ROHR: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1940. — ROMINGER: Mschr. Kinderheilk. **68**, 156 (1937) (Alimentäre Anämie). — ROMINGER-BOMSKOV: Klin. Wschr. **1935 I**, 148.
- SCHÄFER: Klin. Wschr. **1940 I**, 590. — SCHULTEN: (a) Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig: Georg Thieme 1937. (b) Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig: Georg Thieme 1939. — SCHULTZ, W. u. E. KRÜGER: Erg. inn. Med. **56**, 56 (1939). — SEIDLMEYER: Z. Kinderheilk. **61**, 217 (1939). — SPÖRL: Arch. Kinderheilk. **111**, 43 (1937).
- THOENES: Klin. Wschr. **1934 I**, 658. — THOENES u. ASCHAFFENBURG: Beih. Jb. Kinderheilk. **1934**, Nr 35.
- UEHLINGER: Klin. Wschr. **1929 II**, 1501. — ULLRICH: Z. Kinderheilk. **53**, 486 (1932).
- WALLGREN: Kinderärztl. Prax. **1939**, 91. — WILLI: (a) Die Leukosen im Kindesalter. Beih. Jb. Kinderheilk. **1936**, Nr 43. (b) Jb. Kinderheilk. **141**, 3 (1938).

Pathologie der Nebenniere.

Von

ERWIN THOMAS-Duisburg.

Nebennieren-
rindenhormon. In den letzten Jahren ist das Hormon der Nebennierenrinde, das Desoxykortikosteron, ein Sterinderivat durch REICHSTEIN gefunden und synthetisch aufgebaut worden. Möglicherweise bestehen noch andere Rindenhormone. Das Desoxykortikosteron ist die einfachste Verbindung, der an nebennierenlosen Tieren Rindenwirkung, d. h. Verlängerung der Lebensdauer um einen bestimmten Betrag zukommt.

Nebennieren-
rindenhormon
im Stoff-
wechsel. Durch die genaue Analyse der Behandlungsversuche bei ADDISONscher Krankheit und bei experimenteller Nebenniereninsuffizienz mittels wirksamer Rindenextrakte wurden Einblicke in die Stellung der Nebennierenrinde im Stoffwechsel gewonnen. Sie scheint ähnliche Bedeutung für die Regulation des Natrium-Kalium-Elektrolythaushaltes zu besitzen wie die Epithelkörper für den Calcium-Phosphorhaushalt (RYNARSON, SNELL, HAUSNER, Literatur).

Nach VERZAR und Mitarbeiter bildet die Nebennierenrinde aus einem an und für sich unwirksamen Körper, dem Laktoflavin durch Kuppelung mit Phosphorsäure das Vitamin B₂, die Laktoflavinphosphorsäure (s. S. 53).

Bei der Regelung des Schwefelhaushaltes spielt die Nebenniere, welche bei Pellagra verändert ist, eine wichtige Rolle. Auch zu Vitamin B₁ bestehen Beziehungen. Nach SZENT-GYÖRGY weist die Nebenniere einen großen Reichtum an Vitamin C auf. Bekannt ist die Rindenhypertrophie bei C-Avitaminose. Nach LOCKWOOD und HARTMANN fördern Rindenextrakte die Ausnutzung des Vitamin C in dem Maße, daß durch Rindensubstanz allein experimenteller Skorbut verhütet werden kann.

Umbildung der
Nebenniere. Untersuchungen, welche Veränderungen des Blutchemismus in dem Alter nachweisen sollten, wo die eigenartige Umbildung der Säuglingsnebenniere vor sich geht, zeigten kein deutliches Ergebnis.

Nebennieren-
zergwuchs. Zweifellos bestehen noch Beziehungen der Nebennierenrinde zum Wachstum (LUCKE: „Nebennierenzergwuchs“), vielleicht auf Grund des Zusammenwirkens mit dem interrenotropen Hormon der Hypophyse.

Untersuchungen über den Cholesteringehalt der Nebennieren bei Kindern bis zu 4 Jahren veröffentlichen HERMANN und ZUR LAGE.

Akute
Insuffizienz. **Akute Insuffizienzen.** Es lag nahe, bei den anatomischen Veränderungen in der Nebenniere *Diphtherie*- und anderer Infektionskrankter und den damit übereinstimmenden Tierversuchen die neuen, als wirksam erkannten Rindenpräparate anzuwenden. Da aber die Erfolge ausblieben, wurde diese Therapie mit der Darreichung von Ascorbinsäure verbunden, weil die akuten Infektionen mit einem vermehrten Verbrauch von C-Vitaminen einhergehen. Auch damit konnte indessen kein besonderer Erfolg erzielt werden (BAUMANN) (s. bei *Diphtherie* usw.). Im Tierversuch wirkt die

erwähnte Kombination nur, wenn sie gleichzeitig mit dem Toxin eingespritzt wird.

Bei *Verbrennungen* spielt die Insuffizienz der Rinde, wie auch aus den anatomischen Veränderungen bekannt, eine bedeutende Rolle. EINHAUSER und KISIMA begründeten diese Insuffizienz durch eingehende Untersuchungen. EINHAUSER empfahl Rindensubstanz mit mittleren Mengen Ascorbinsäure als besonders wirksame Therapie.

Verbrennungen.
Behandlung.

Das Syndrom von MARCHAND-WATHERHOUSE-FRIEDRICHSEN, zum ersten Male von F. MARCHAND 1880 als „*Akuter Morbus maculosus Werlhofii mit Hämorrhagien in beiden Nebennieren*“ beschrieben, hat schon auf die früheren Autoren den Eindruck einer perakuten Sepsis gemacht. ANDREWES hat 1906 in einem derartigen Fall Meningokokken durch Blutausschrieb und kulturell aus dem Blut nachgewiesen. In der neueren Zeit (s. KAMBER, Lit.) ist dieser Nachweis öfters geglückt, in einer Anzahl von Fällen aber wurden Strepto- und Pneumokokken nachgewiesen. Von sonstigen Veränderungen fanden sich deutliche Hypoglykämie wie bei akuter Nebenniereninsuffizienz (BAUMANN, MAGNUSSON, MIDDETON und DUANE), vielleicht erhöhter Gehalt an N-haltigen Stoffen im Serum, schwere degenerative Veränderungen der Leukocyten (GLANZMANN). Der Tod ist zu erklären durch die schwere septische Allgemeininfektion: Toxische Wirkung auf die lebenswichtigen Teile des Gehirns, vereint mit den Folgen der Nebenniereninsuffizienz. Es ist ohne Zweifel, daß an dem Krankheitsbild noch andere Umstände mitwirken, da sonst bei Nebenniereninsuffizienz keine Blutungen in der Haut auftreten, überdies die Dauer der Insuffizienz bei dem genannten Syndrom etwas zu kurz ist, um Erscheinungen zu machen. Es dürfte sich vorwiegend um septische Symptome handeln, denen sich aber vielleicht schon solche der Nebenniereninsuffizienz beigesellen.

Syndrom von
MARCHAND-
WATHERHOUSE-
FRIEDRICHSEN.

Der klinische Verlauf ist der einer hochfieberhaft, mit abdominalen Symptomen und verbreiteten Hautblutungen in 1—2 Tagen tödlichen Sepsis.

Verlauf.

Bei der Stellung der *Diagnose* muß auch an Ileus, Peritonitis, Pankreasapoplexie, an Purpura fulminans, schließlich an Meningokokkensepsis mit eitriger Meningitis ohne Nebennierenapoplexie (GLANZMANN) gedacht werden. Die *Prognose* ist fast immer letal (MAGNUSSON), die *Therapie* machtlos.

Diagnose,
Prognose.

Chronische Insuffizienz. ADDISONSCHE Krankheit ist im Kindesalter selten. ATKINSON faßt 40 Fälle zusammen, von denen 25 bei Knaben, 15 bei Mädchen beobachtet wurden. Nur 5 von ihnen waren jünger als 10, die übrigen standen zwischen 10 und 14 Jahren. Sonderheiten gegenüber dem späteren Alter wurden nicht festgestellt. Es kommen noch hinzu der 12jährige Knabe von RENSHAW und MANNING, sowie ein 12jähriges Mädchen von SCHARFF mit Vitiligo. Die klinischen und experimentellen Feststellungen der MAJO-Institute gibt WILDER wieder. Behandlung mit Rindenextrakten leistet auf die Dauer wenig. Einen großen Fortschritt bedeutet die Mineraltherapie, Anreicherung mit Na, Ka-arme Kost (entsprechende Kochvorschriften und Speisezetteln sind bei RYNARSON, SNELL und HAUSNER abgedruckt).

ADDISONSCHE
Krankheit.

Von Interesse ist, daß SCHWARTZER in Anwendung der Ergebnisse VERZARs rasche Besserung einer Erkrankung an Cöliakie bei 13monatigem Mädchen sah, als er Nebennierenhormone und Vitamin C gab.

Cöliakie.

CUSHING-Syndrom.

Das CUSHINGSche Syndrom, manchmal schon beim Kinde beginnend, zeigt als anatomisches Substrat oft ein basophiles Adeom der Hypophyse. Ebenso oft aber sind Nebennierenrinden-Vergrößerungen gefunden. In einem Fall J. COMBY waren die typischen Veränderungen dieser Erkrankung mit dem Nebennieren-Hirsutismus, Bartbildung, Klitorishypertrophie vereinigt.

Nebennierentumoren.

Bezüglich der von Mark und seinen Vorstufen ausgehenden *Nebennierentumoren* sei bemerkt, daß eine scharfe Trennung der *Sympathicoblastome* mit häufigen Schädelknochenmetastasen (*HUTSCHINSON-Typ*) und derer mit häufigen Lebermetastasen (*PEPPER-Typ*) sich oft nicht durchführen läßt (KATO und WACHTER, STERN und NEWNE, LIPSET und GLANZMANN).

Literatur.

- ATKINSON: Brit. J. Childr. Dis. **35**, 96, 165 (1938).
 BAUMANN: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1938**. — BERGMANN, v.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1938**.
 COMBY: J. Arch. Med. Enf. **40**, 173 (1937).
 EINHAUSER: Münch. med. Wschr. **1939 I**.
 HENNING, MAGNUSSON: Acta pediatr. (Stockh.) **15**, 4 (1934). — HERMANN: Mschr. Kinderheilk. **82**, 76 (1940).
 KAMBER: Mschr. Kinderheilk. **71**, 351 (1937). — KATO and WACHTER: J. of Pediatr. **12**, 449 (1939). — KISIMA: Acta med. Stockholm **31**, Nr 5.
 LIPSCH u. GLANZMANN: Kinderärztl. Prax. **6**, 417 (1935). — LOCKWOOD and HARTMANN: Endocrinology **1933**, Nr 5. — LUCKE: NAUNYN-SCHMIEDEBERG's Arch. **187**, 409 (1937).
 MIDDETON, DUANE: Amer. J. med. Sci. **177** (1929).
 REICHSTEIN: Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 394 (1938). — RENSCHAW and MANNING: Lancet **1939 I**, 392. — RYNARSON, SNELL, HAUSNER: Z. klin. Med. **134**, 11 (1938).
 SCHARFF: Arch. Kinderheilk. **118**, 97 (1939). — SCHWARTZER: Med. Klin. **1939 I**, 207. — STERN and NEWNE: Arch. Dis. Childh. **12**, 267 (1937). — THOMAS: s. S. 232.
 VERZAR: Schweiz. med. Wschr. **1941 I**, 569, 823.
 ZUR LAGE: Mschr. Kinderheilk. **82**, 91 (1940).

Allgemeines über die Pathologie der endokrinen Organe.

Von

ERWIN THOMAS-Duisburg.

Die in der vierten Auflage gegebene Darstellung der bei der embryonalen Entwicklung wirkenden Kräfte kann aufrecht erhalten werden und bedarf keiner wesentlichen Ergänzung. Die endokrinen Organe des Fetus reifen beim Menschen in der zweiten Hälfte der Embryonalzeit, ohne auf das Werden der fetalen Formen und Organe merklichen Einfluß zu gewinnen. Der wesentliche Impuls liegt in der Verwirklichung des chromosomal gegebenen Bauplanes, wobei Protektion der mütterlichen endokrinen Organe in den späteren Monaten des Fetallebens einen zweifellosen Einfluß ausübt. Es ist aber möglich, daß gegen Schluß der Schwangerschaft bei Insuffizienz der mütterlichen fetale endokrine Organe eintreten. Hormonale Beziehungen allgemeiner Art, die nicht von den innersekretorischen *Organen* ausgehen, sind natürlich schon früher vorhanden. Wenn in einer Zelle irgendwelche Stoffe entstehen, welche eine andere beeinflussen, so kann man das bereits als hormonale Wirkung bezeichnen; solche Wirkungen können sogar schon angenommen werden, wenn an einem Punkt A einer Zelle Stoffe entstehen, welche einen Punkt B derselben Zelle beeinflussen. Solche Wirkungen sind natürlich schon sehr früh vorhanden und außerordentlich verbreitet, können hier aber nicht besprochen werden.

Endokrine
Organe in der
Entwicklung.

Die von besonders differenzierten Organen, eben den innersekretorischen Drüsen ausgehenden hormonalen Wirkungen beginnen in der aufsteigenden Tierreihe erst spät. Die Verpuppungshormone bei Insekten gehen vom Gehirn aus, ohne daß da ein besonders differenziertes Gewebe gefunden wurde. Nur bei den Anneliden finden sich bestimmte Zellen, welche den Markzellen der Nebenniere gleich zu setzen sind, ferner lebenswichtige, vermutlich inkretorische Bestandteile (Internephridialorgane). Der Satz, daß innersekretorische Organe erst bei den Wirbeltieren nachweisbar sind, gilt im Ganzen noch weiter.

Phylognese.

Gegen die Untersuchungen von BILLMANN und ENGEL, welche Eintreten der fetalen Nebenniere nach Exstirpation der mütterlichen bei einer Hündin feststellten, lassen sich gewichtige Einwände erheben. Beim Menschen hat TAPFFER gezeigt, daß bei 10 ADDISON-Schwangeren 5mal der Ausgang tödlich war (s. auch ELERT). Für die Epithelkörper zeigten die Untersuchungen von FRIEDRICHSEN und SCHWARTZER einen überragenden Einfluß der *mütterlichen Epithelkörper* bis zur Geburt.

Neuere Unter-
suchungen.

Durch die neueren Untersuchungen sind die Beziehungen zwischen *Hormonen und Vitaminen* (sowie den Enzymen) hervorgehoben, die bisher angenommenen Unterschiedsmerkmale verwischt worden (s. Beitrag E. MÜLLER, S. 42ff.). Es möge hier auf die Ausführungen von SCHRÖDER und WENDT in dem Lehrbuch von STEPP über Ernährung verwiesen sein.

Hormone
und Vitamine.

Die innersekretorischen Organe zeigen nahe Beziehungen zu verschiedenen Vitaminen, so die Schilddrüse zu Vitamin A, die Epithelkörper zu Vitamin D, die Nebenniere zu den B-Vitaminen und zu C usw. (s. dort).

Vitamine und
Hormone
beim Fetus.

Die Vitamine der Mutter können die Placenta unverändert passieren, wie auch hochkomplizierte Immunkörper und die Hormone. Offenbar ist der menschliche Fetus nicht imstande, Vitamine zu synthetisieren, wie neuere Untersuchungen zeigen. Alles, was der Fetus an Vitamin C gebraucht, wird ihm durch das Blut der Nabelvene über die Placenta zugeführt (MULLER). Wenn der menschliche Fetus, besonders die innersekretorischen Organe Vitamine synthetisieren könnten, wäre es überflüssig, der Mutter vitaminreiche Nahrung zu verabreichen. Auch bezüglich der Vitamine scheint somit der Fetus von der Mutter abhängig zu sein.

Geschwülste
mit endokrinen
Veränderungen

Einen zusammenfassenden Überblick über *Geschwülste* im Kindesalter, welche *endokrine Veränderungen* bedingen, mit instruktiven Abbildungen gibt R. GROSS.

Literatur.

- BILLMANN u. ENGEL: Klin. Wschr. 1939 I.
 ELERT: Klin. Wschr. 1940 I.
 FRIEDRICHSEN: Mschr. Kinderheilk. 75, 146 (1938).
 GROSS, ROBERT E.: Amer. J. Dis. Childr. 59, 579 (1940).
 JORES: Klinische Endokrinologie. Berlin 1939.
 MULLER: Klin. Wschr. 1939 I.
 SCHWARTZER: Klin. Wschr. 1940 I. — STEPP: Ernährungslehre. Berlin 1939 (Kapitel von WENDT u. SCHROEDER).
 TAPFFER: Wien. klin. Wschr. 1934 II, 1043. — THOMAS: (a) Mschr. Kinderheilk. 64, 390 (1936). (b) Mschr. Kinderheilk. 69, 280 (1937). (c) Mschr. Kinderheilk. 72, 117 (1938). (d) Mschr. Kinderheilk. 77, 104 (1939). (e) Mschr. Kinderheilk. 83, 118 (1940).

Pathologie der Schilddrüse.

Von

EMIL WIELAND-Basel.

Die früher übliche und auch in der vierten Auflage dieses Handbuches befolgte Einteilung der Schilddrüsenkrankheiten in solche von vorwiegend *lokaler* und in solche von vorwiegend *funktioneller* Bedeutung legen wir der Übersichtlichkeit wegen auch gegenwärtiger Ergänzung zugrunde, obwohl sich mit fortschreitendem Einblick in das Wesen der verschiedenen Schilddrüsenaffektionen örtliches und funktionelles Geschehen je länger je weniger scharf auseinanderhalten lassen. Unter den vorwiegend lokalen Krankheitsprozessen der Schilddrüse (Entzündungen, Anschwellungen, umschriebene Neubildungen) hat der *Kropf* auch im letzten Jahrzehnt wiederum am meisten Beachtung gefunden.

A. Lokale Krankheitsprozesse der kindlichen Schilddrüse.

Das Kropfproblem.

Unter *Kropf* verstehen wir eine einfache Volumenvergrößerung der Schilddrüse (Hypertrophie und Hyperplasie) unter Wahrung ihrer äußeren Form, so daß sie im Gegensatz zum völlig normalen Schilddrüsenkörper, der zufolge seiner Weichheit und Kleinheit weder deutlich palpabel noch meßbar ist, gut palpiert und gemessen werden kann.

Eine exogene
Drüsen-
wucherung.

Man pflegt zweierlei Kategorien von Kropf auseinanderzuhalten:

1. Den *sporadischen* Kropf: Eine nicht häufige, meist mäßige Schilddrüsenvergrößerung, die eine oft erblich bedingte (PFAUNDLER) Eigenart bestimmter Individuen darstellt und wahllos zerstreut über die ganze Erde vorkommt.

2. Den *endemischen* Kropf: Eine auf ganz bestimmte Landesgegenden beschränkte, hier aber ungemein verbreitete und in ihrer leichtesten Form fast universelle Schilddrüsenvergrößerung, hier zudem oft in Verbindung mit einem eigenartigen Kümmerzustand (Kretinismus). (Vgl. später 2. Abschnitt.)

Der Kropf oder die „große Schilddrüse“ (WAGNER v. JAUREGG, HUNZIKER 1915) ist vom morphologischen Standpunkte aus zunächst ein *Wachstumsproblem* (ASCHOFF).

Er stellt eine Steigerung dar der physiologischen Wachstumszunahme der Schilddrüse zur Zeit vermehrter körperlicher Entwicklung (Neugeborenenkropf, Schulkropf, Pubertätskropf, Greisenkropf), sowie während der Krisen des weiblichen Sexuallebens (Schwangeren-, Menstruationskropf). Eine Steigerung, die namentlich in Gebirgs- und Hügelgegenden, wo Kropf und Kretinismus seit Jahrhunderten endemisch d. h. ortsgelunden ist, sehr auffällig ist und daselbst eine sozusagen universelle Schilddrüsenhyperplasie zur Folge hat (Alpen- oder Gebirgskropf), während sie in kropffreier oder kropffarmer Gegend zu mehr nur unbedeutender

sporadischer Schilddrüsenvergrößerung Anlaß gibt (Tieflandkropf: Struma diffusa bald parenchymatosa und follikulär seu colloides = häufigste Form des jugendlichen Kropfes, bald desquamativa seu proliferans, d. h. mit Epitheldesquamation und Kolloidschwund = Basedowschilddrüse; schließlich Struma nodosa).

Der Kropf, speziell der endemische Kropf (die endemische Thyreopathie DE QUERVAIN) weist zahlreiche geographische, regionale und zeitliche Schwankungen der Kropfintensität auf, sowie des morphologischen und funktionellen Charakters. Die wichtigste und häufigste Form des endemischen Kropfes ist der sog. umschriebene oder *Knoten*kropf. Er gehört im Kindesalter zu den Ausnahmen. In gewissen Endemiegebieten (Schweiz, Steiermark, Süddeutschland usw.) wird er schon bei Schulkindern, ferner bei den meisten infantilen Formen des Kretinismus angetroffen (endemische Hypothyreosen, SIEGERT, WIELAND u. a.). Mit fortschreitendem Lebensalter nimmt der Knotenkropf bei der Gesamtbevölkerung an Häufigkeit und Bedeutung zu. Die Großzahl der jodrefraktären, zu mechanischer Atmungsbehinderung und operativen Eingriffen führenden Kröpfe der Erwachsenen sind Knotenkröpfe.

Der morphologisch und funktionell wechselnde Charakter der einzelnen Kropfendemien (Alpenkropf, holländischer, amerikanischer, indischer, norwegischer, deutscher Küstenkropf usw.) legt die Annahme ungleicher ätiologischer Momente nahe: Neben endogenen, anscheinend zum Teil hereditär bedingten (PFAUNDLER, SIEMENS, BING, MCCARRISON) spielen exogene Kropfursachen, die aber in den verschiedenen Endemien zu wechseln scheinen, eine Hauptrolle, nach EUGSTER die ausschlaggebende Rolle. Mit ASCHOFF und mit WEGELIN faßt man heute die strumöse Vergrößerung der Schilddrüse als einen Kompensationsvorgang auf, bestimmt die durch die *exogene* Kropfnoxe in ihrer Funktion geschädigte Drüse für ihre Aufgabe wieder tauglich zu machen.

Leistung als
Jodverarbeiter.

Für die Bestimmung der Leistungsfähigkeit oder Aktivität einer Struma bzw. der Stoffwechsellage ihres Trägers (ob eu-, hypo- oder hyperthyreot) haben sich eine Reihe klinischer (Bestimmung des Grundumsatzes, des Cholesterin- und Kreatinspiegels) und biologischer (Kaulquappenversuch GUDEBNATSCH und ROMEIS am verfütterten Kropfgewebe, Rattenversuch nach ASHER und STREULI, am Venenblut und am Kropfgewebe) Methoden brauchbar erwiesen, von denen namentlich die Bestimmung des Grundumsatzes heute Gemeingut aller Kliniken geworden ist.

Auf die Größe und den Kolloidgehalt der Struma kommt es dabei weniger an, als auf deren Jodgehalt bzw. auf die Ausscheidung des spezifischen durch Jod aktivierten Inkrets (DE QUERVAIN, BREITNER) in das Blut. Dessen Jodspiegel ist direkt abhängig von der Schilddrüsenfunktion, bzw. vom Jodbindungsvermögen der betreffenden Struma (DE QUERVAIN). Grundumsatz und Blutjodspiegel sind dementsprechend beim Hyperthyreoten (Basedow) erhöht (VEIL und STURM, BREITNERs Hyperrhōe), beim Euthyreoten normal (8—12 γ -%) und beim Hypothyreoten (endemischer Knotenkropf, Kretin) verschieden stark erniedrigt (DE QUERVAIN, BREITNERs Hyporrhōe). Bei Hyperthyreose oder Hyperrhōe (Basedow) kann der Organismus an Glykogen, Fett, Wasser, Salzen, namentlich an Jod verarmen, so daß es infolge der erhöhten Jodabgaben zu *Jodunterbilanz* kommt (SCHEFFER, CURTIS und PUPPEL 1937, vgl. ABELIN 1939).

Umgekehrt schloß unlängst NITSCHKE (Freiburg, Berlin) aus der gleichsinnigen Erniedrigung des Grundumsatzes und des Blutjodspiegels bei gewissen hypothyreoten Strumen wie bei der Rachitis auf eine, neuerdings auch von MCCARRISON bestätigte verwandte Wirkung des Tyroxins mit dem D-Vitamin und auf enge Beziehungen der Schilddrüsentätigkeit zur *Rachitis*.

Während man bisher *Hypothyreose* und *Rachitis* als gegensätzliche, nach SIEGERT sogar als zwei einander direkt ausschließende Krankheiten auffaßte, kommt NITSCHKE zu dem Ergebnis, daß die Schilddrüse nicht nur eine regulierende Wirkung ausübe auf den Phosphorstoffwechsel, sondern daß Schilddrüsenhypofunktion zu Kalk- und

Phosphorverlusten führe und direkt rachitogen wirke. Und zwar steigere Tyroxin ähnlich wie D-Vitamin den erniedrigten Grundumsatz, verbessere die Kalkbilanz und heile die betreffende Rachitis.

Doch ist diese Auffassung von anderer Seite (TÖPFER, FASOLD, THÖNES, RIETSCHL, PAFFRAHT) bestritten worden und steht heute noch zur Diskussion.

Verschiedenes zeitliches Einsetzen der Kropfbildung (angeborener Kropf, Schul- und Pubertätskropf, Knotenkropf), Variabilität und wechselndes funktionelles Verhalten der einzelnen Kropfformen.

a) Neonatenkropf.

Von großem praktischen Interesse, speziell für das Verständnis der endemischen Kropfgenese, sind die Ergebnisse der vergleichenden Messungen und Wägungen der Schilddrüsen gewesen in den verschiedenen Lebensaltern im eigentlichen Endemiegebiet (Schweiz, Süddeutschland) und in kropffreien oder kropffarmen Gegenden (Norddeutschland, alle Küstengegenden, speziell Hollands, Belgiens, Frankreichs und der meerspülten skandinavischen Länder). Das Durchschnittsgewicht schon der *Neugeborenschilddrüse* im Endemiegebiet des gebirgigen Binnenlandes der Schweiz und Süddeutschlands (etwa 2—5 g) beträgt ein Mehrfaches desjenigen der Neugeborenschilddrüsen in der norddeutschen Tiefebene und in allen erwähnten Küstengegenden (bloß 1—2 g). Und nach PULASKI gilt das gleiche schon für die *fetale* Schilddrüse. Dementsprechend ist das lokale Kulminationsprodukt dieser frühinfantilen Thyreopathie, die *Struma congenita*, hierzulande häufig — (40 % der Neugeborenen im Endemiegebiet haben *Struma congenita*, und in 10 % davon bildet sie nach ASCHOFF die Todesursache!) —, während sie im Norden Deutschlands, überhaupt an den Meeresküsten kaum vorkommt.

Im Endemiegebiet: Kind wie Mutter.

Morphologisch ist der Neonatenkropf eine parenchymatöse *Struma diffusa* von spärlichem Kolloid- und Jodgehalt, funktionell (Kaulquappenversuch!) wenig aktiv, eine sog. euthyreotische *Struma* (WEGELIN, DE QUERVAIN, VON FELLEBERG u. a.).

Außer den bekannten mechanischen Störungen (Erstickungsgefahr, Schluckbeschwerden) sind im Zentrum der Endemie gelegentlich auch Herzvergrößerung und sogar funktionelle (thyreotoxische?) Folgeerscheinungen von *Struma congenita* nachgewiesen worden (sog. *Kropfherz*, FEER, GUGGISBERG, LUST), die freilich anderwärts (*Basel, Freiburg*) nur radiologisch (VIETHEN und NITSCHKE), vereinzelt neuerdings aber auch anatomisch (WEGELIN, GUGGISBERG) bestätigt werden konnten. Bemerkenswert ist die von WEGELIN, RÖSSLE, SEITZ und GERDA LIEHR (*Freiburg*) betonte häufige Rückständigkeit der Ossifikation und des Wachstums bei derartigen Früchten, was auf die bestehende thyreogene Minusfunktion bezogen wird, und der in gleicher Richtung weisende Umstand, daß *Struma congenita* ohne Kropf der Mutter fast nie vorkommt. Letzteres wird auch von BAADER (1937) bestätigt, der bei seinen vielen kropfigen Neonaten, die aber im Durchschnitt eine größere Körperlänge aufwiesen als nichtkropfige, niemals erhöhte Aktivität, wohl aber stärkere Atmungsstörungen fand (vgl. auch KASPER 1936 und GUGGISBERG 1938 und 1939).

b) Der Schul- und Pubertätskropf. Die Variabilität der Kropfformen.

Ganz ähnlich wie mit der Schilddrüsenanschwellung zur Zeit der Geburt im Endemiegebiet und im kropffreien Gebiet verhält es sich mit den periodischen Schilddrüsenanschwellungen während der Schulzeit und während

der Pubertät, um nur diese zwei für den Kinderarzt wichtigsten Wachstumsperioden anzuführen.

Die Unterschiede sind bloß gradueller Natur. — Die Lebenskurve der Schilddrüse in einer Kropfgegend verläuft auf einem höheren Niveau als diejenige der kropffreien Gegenden (ASCHOFF). Nach den Erhebungen FINKELSTEINs, NOBELs, SCHLESINGERs, FRANKs, EGGENBERGERs u. a. in *kropffreien* Gebieten finden sich, aber nicht vor dem Schulalter, bei etwa 5—10% der Mädchen und bei etwa 1—2% der Knaben leichte, eben palpable Schilddrüsenvergrößerungen zur Zeit des regsten Wachstumstriebes, die spontan wieder zurückgehen. Subjektiv und objektiv ohne alle Beschwerden, ließen gelegentlich damit einhergehende vasculäre Symptome (Tachykardie, unmotiviertes Schwitzen, hier und da selbst Andeutung von Exophthalmus) an thyreotoxische Folgezustände denken (sog. Pubertäts-Basedowoid, FRANK, POTOTZKI), ein Analogon zu dem sog. toxischen Kropfherzen bei Erwachsenen (KRAUS, HIS, ZONDEK, CHVOSTEK). Doch konnten FINKELSTEIN, BREITNER u. a. bei Kindern keine erhöhte Jodempfindlichkeit, sondern im Gegenteil rasches Schwinden dieser Schwellungen auf Jod feststellen. Ebenso bewies ECKSTEIN durch zahlreiche Gas- und Jodstoffwechselversuche bei derartigen jugendlichen Kropfträgern im Endemiegebiet das Fehlen aller hyperthyreotischen Erscheinungen. Hier freilich, d. h. unter der Einwirkung der zur physiologischen (endogenen) Wachstumsanschwellung hinzutretenden exogenen lokalen Kropfnoxe kommt es nun zum eigentlichen Schul- und Pubertätskropf: d. h. zu zahlreichen, sehr oft bleibenden und progredienten „Kröpfen“, die unter Umständen sogar mechanische Störungen (Dyspnöe) zur Folge haben können. Die leichteren Grade können spontan wieder zurückgehen oder sind durch Jod zurückbildbar. In *Bern* haben schon beim Schuleintritt fast alle Kinder, und zwar gleichgültig ob Knaben oder Mädchen, vergrößerte Schilddrüsen; mit 10 Jahren konnte DE QUERVAIN bei 80%, mit 16 Jahren bei über 90% ausgesprochene Schulkropfe nachweisen, vorwiegend noch vom Charakter der Struma parenchymatosa, in 3% bzw. 15% aber bereits Knotenkropf (vgl. später).

Manche Schulkropfe knotenförmig.

Ähnliche Verhältnisse, aber ein leichtes Überwiegen der Kropfhäufigkeit bei Mädchen fanden BÜRKLE-DE LA CAMP, ferner PFLÜGER und ECKSTEIN bei den 6- bis 15jährigen Volksschulkindern in *Freiburg i. B.* (90% Struma diffusa und 9% Struma nodosa bei 13—14 $\frac{1}{2}$ jährigen Mädchen), KÄTHE LANG für *Pforzheim*, NOBEL und ROSENBLÜTH in verschiedenen Kropfgegenden *Österreichs*, ADLERKREUZ für *Finnland*, SCHITTENHELM und WEICHHARDT für *Bayern*.

Von der vielfach behaupteten, auf die eiweißarme oder defekte Kriegsernährung (KIRSCH) zurückgeführten Zunahme gerade dieser Kröpfe während der Kriegszeit (GOLD und ORATOR, KIRSCH, KISSINGER, SOMMERFELD, HEIMANN, SAMELSON, NOBEL, BIRK u. a.) haben wir uns in *Basel* so wenig überzeugen können, wie ASCHOFF und PFAUNDLER in *Freiburg* bzw. *München*. Doch mögen auch da, wie beim Kropf überhaupt, regionäre Verhältnisse mitspielen (vgl. „Der Kropf als Mangelkrankheit“, STINER 1927, H. ABELS 1931, BRUMAN 1936 u. a.).

Es handelt sich beim Pubertätskropf vom *morphologischen* Standpunkt aus um diffuse Schwellung von bald mehr parenchymatösem, bald mehr follikulärem Charakter und im letzteren Falle mit erhöhter Kolloidbildung (Struma diffusa colloides micro- und macro-follicularis). *Funktionell* (im Kaulquappenversuch) zeigt er normale, selten gesteigerte Aktivität. Dementsprechend ist auch der Jodspiegel des Blutes und der Gaswechsel normal. Insuffizienzerscheinungen sind selten und noch am ehesten beim Knotenkropf zu erwarten, wenn Menge und Qualität des

neben den Knoten vorhandenen Restgewebes ungenügend sind, was speziell im Zentrum des Endemiegebietes gelegentlich vorkommt (DE QUERVAIN). Der Knotenkropf wird mit steigendem Lebensalter immer häufiger. Er kann sich zurückbilden, meist aber geht er direkt über in den Kropf des Erwachsenen, der gleichartiges morphologisches und funktionelles Verhalten zeigt.

Er beruht auf sekundären, geschwulstartigen oder degenerativen Wucherungen der gewöhnlichen Schilddrüsenhyperplasie (umschriebene Adenom-, Cysten-, Fibrombildungen im Innern der Struma), die als aphysiologische Bildungen das periodische Schilddrüsenwachstum nicht mitmachen und von letzterem scharf zu trennen sind (LANGHANS, WEGELIN, ASCHOFF). Wegen ihren mechanischen Folgen (Trachealkompression, Atmungsschädigungen) interessieren sie mehr den Chirurgen als den Endemiologen. Sekundäre Basedowifizierung ist beim adenomatösen Knotenkropf seltener als bei der Struma diffusa, ganz besonders bei Kindern. Dafür geht der Knotenkropf häufig, speziell im Endemiegebiet, mit *verminderter Aktivität* einher (Hypothyreose). So ist er z. B. die gewöhnliche Form der beim Kretinismus, speziell auch beim *kindlichen Kretin* und *Halbkretin* im Zentrum der Endemiegebiete angetroffenen Schilddrüsenvergrößerungen.

Das funktionelle Gegenstück der Kretinenstruma ist die morphologisch scharf charakterisierte (Epithelwucherung, Kolloidschwund) *Basedow-Schilddrüse*, die aber mit dem Problem des endemischen Kropfes nichts zu tun hat (ASCHOFF, JOSSELIN DE JONG u. a.). Morbus Basedow kommt überall vor, außerhalb der Endemie häufiger als in deren Bereich. Seine spezifische Note erhält er durch die überragende Rolle, welche das stets mit affizierte Nervensystem, speziell das vegetative Nervensystem (OSWALD, BIEDL, ZONDECK, CHVOSTEK jun.) dabei spielt, vielleicht auch durch das freilich noch nicht allgemein anerkannte Mitwirken anderer endokriner Drüsen (Thymus — HECHT, KLOSE, LIEBESNY, HABERER; Hypophyse — ABELIN; Nebennieren — CHAUFFARD, CRIELE; Keimdrüsen — KLOSE, LIESEGANG, BANSI).

Kretinenstruma
und Basedow-
drüse, Gegen-
stücke.

Auch beim Morbus Basedow steht die Schilddrüse und nicht die begleitende Übererregung des vegetativen Nervensystems im Mittelpunkt des Geschehens. Das beweist schon der Rückgang der Hyperthyreose durch Jod (PLUMMER, BOOTBY, *Mayo Klinik*, BREITNER), der möglicherweise hier auf dem Umwege über eine Aufbesserung der Jodunterbilanz (CURTIS, ABELIN) zustande kommt, sowie ihre definitive Heilung durch operative Reduktion der gereizten Basedowstruma. Funktionell liegt die Bedeutung des Morbus Basedow jedenfalls darin, daß er im Gegensatz zum hypothyreoten Charakter der endemischen Thyreopathie ein ausgesprochen *hyperthyreotisches* Krankheitsbild ist.

Ob außer hyperthyreotischen Funktionsstörungen, d. h. ob außer quantitativen auch *qualitative* Veränderungen des Schilddrüsensekrets, eine *Dysthyreose* vorkommt, wie DE QUERVAIN und BRANOWACKI in gewissen Fällen von Kretinismus, KLOSE, LAMPÉ und LIESEGANG auf Grund experimenteller Tierversuche bei gewissen Basedowfällen, PLUMMER und WILSON beim sog. toxischen Adenom (einem an das Krankheitsbild der Struma basedowificata im Endemiegebiet erinnernden thyreotoxischen Symptomenkomplex) annehmen, ist noch unentschieden (KOWITZ).

Spontanes, d. h. von der endemischen Kropfnoxe unabhängiges Wuchern des Kropfgewebes (histologisch oft vom Charakter einer epithelialen Umwandlung der kolloidhaltigen Follikel (ASCHOFF), ferner therapeutischer Jodgebrauch können nun, speziell bei älteren Trägern von Pubertätskröpfen, gelegentlich aber auch schon bei Schulkindern, im Endemiegebiet einen eigenartigen nervösen Symptomenkomplex im Gefolge haben (Zittern, Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Erregungszustände und Abmagerung bald mit, bald ohne gesteigerten Grundumsatz), der an Morbus basedowii erinnert. Man pflegt diesen Zustand, der wahrscheinlich nur bei nervösen, vegetativ-stigmatisierten (OSWALD-TOBLER) Individuen vorkommt, als *Thyreotoxikose* aufzufassen. Und zwar bedingt durch gesteigerte Sekretbildung und Sekretabfuhr (BREITNERS Hyperrhōe) aus der gereizten Struma (sog. *Struma basedowificata* oder im Falle eines vorgängigen ursächlichen Jodabuses sog. *Jodbasedow* [KOCHER]).

Jod hilft bei
allen Kinder-
kröpfen.

Bei kindlichen Kropfträgern spielen, wenigstens nach meiner Erfahrung, diese thyreotoxischen Zustände noch keine große Rolle. Kinder jeden Alters, und zwar mit und ohne Kropf, sind gegen Jod überhaupt weniger empfindlich als Erwachsene. Das gilt übrigens auch für die *Struma congenita*, bei der wohl häufig Atmungsbehinderungen, selbst Erstickungstod (ASCHOFF, KAISER, GUGGISBERG) vorkommt, bei dem aber NOEGGERATH, BIRK, FEER, BERNHEIM-KARRER, HOTZ selbst bei therapeutischer Jodzufuhr nie Jodschädigung gesehen haben. Umgekehrt beobachteten HAMBURGER, LUST, THOMAS bei Neugeborenen bereits nach kleinsten Joddosen (1 mg) schwere tödliche Jodüberempfindlichkeit (HAMBURGER), so daß sie höchstens noch eine einmalige Joddose von $\frac{1}{10}$ mg Jod (HAMBURGER, LUST) zulassen. WIELAND und GLANZMANN konnten die guten Erfahrungen der ersteren Autoren im allgemeinen bestätigen. Immerhin erlebten auch sie nach intensiven J.K.-Salbeneinreibungen einmal einen, nur durch Jodwirkung erklärbaren Gewichtssturz und andauernde Anorexie. Ist somit auch an der gelegentlichen, wenn auch seltenen und nach Ort und Zeit wechselnden Überempfindlichkeit gegen Jod auch bei Neugeborenen und Kleinkindern nicht zu zweifeln, so kann doch die Jodbehandlung dieser Kropfformen auf innerlichem Wege, besser aber noch mittels einiger Einreibungen der gewöhnlichen offizinellen (1 %igen) Jodkalisalbe als zuverlässige und rasch zum Ziele führende Methode der Wahl bezeichnet werden. Der Kropf, sowohl der Neugeborenen, als auch der Schul- und Pubertätskropf in verschiedenen Gegenden und Ländern ist also nichts einheitliches, sondern zeigt starke *geographische* und *regionäre* Schwankungen. Deren Ursachen sind noch unklar. Zweifellos weisen diese Schwankungen hin auf wechselnde *exogene* Faktoren. Sie lassen sich aber nicht auf den gleichen Nenner, z. B. auf bestimmte Ernährungsschäden oder auf Jodmangel zurückführen.

c) Ätiologie und Genese des Kropfes.

Familiäre An-
lage.

Eine familiäre Anlage zu Kropf ist unverkennbar und namentlich im Endemiegebiet durch Kropfstammbäume erwiesen (SIEMENS, TAUSSIG, neuerdings DIETERLE und EUGSTER u. a.). Es scheint jedoch nicht, daß diese familiäre Anlage durch Inzucht vermehrt werden kann, wie bisher angenommen (KOCHER, PFAUNDLER, RÜDIN u. a.). Aus den sorgfältigen Nachuntersuchungen EUGSTERs und DIETERLEs der kropfigen Familien in den von diesen Autoren 20 Jahre früher registrierten schweizerischen Kropfgegenden, sowie aus einer jüngsten Arbeit EUGSTERs im Verein mit Prof. LENZ (Berlin) geht das Fehlen eines kropfverstärkenden Einflusses durch Inzucht deutlich hervor. Dagegen zeigte sich aufs neue die starke Abhängigkeit der kindlichen von der elterlichen, speziell von der mütterlichen Kropfhäufigkeit, die sich am ausgeprägtesten bei den unter 5 Jahren alten Kleinkindern findet, was auf „eine an allen Orten gemeinsame Kropfursache der Umwelt für die Zeit vor und unmittelbar nach der Geburt hinweist“. — (EUGSTER: „Zur Erblichkeitsfrage der endemischen Struma“.)

Gar nicht selten sieht man jugendliche Personen und Kinder, die aus kropffreier Gegend in ein Endemiegebiet auswandern, kropfig werden (VIRCHOW, FODÉRE, KOCHER, MCCARRISON, OSWALD, HUNZIKER, NOBEL, ECKSTEIN u. a.); oft sogar innerhalb kürzester Frist, sog. „Sommerfrischekröpfe“ PFAUNDLERs. Den Umstand, daß süddeutsche Kinder eine beträchtlich größere Neigung dazu zeigen als norddeutsche, führt PFAUNDLER auf eine regionär bedingte, anlagemäßige Kropfbereitschaft bei ersteren zurück. EGGENBERGER freilich, als überzeugter Anhänger der Jodmangeltheorie, erblickt im „Sommerfrischekropf“ einfach ein Manifestwerden, d. h. Palpabelwerden einer schon vorher leicht hypertrophischen Schilddrüse unter dem Einfluß des intensiveren lokalen Jodmangels am Orte der Sommerfrische.

Im gleichen Sinne wie das Kropfigwerden bei Einwanderung in ein Kropfgebiet spricht die allbekannte, schon von VIRCHOW, neuerdings

namentlich von McCARRISON und EUGSTER (1938) betonte Tatsache für die exogene Kropfgenese, daß Kropfige beim Übergang in ein kropffreies Gebiet ihren Kropf verlieren; sowie die Abhängigkeit des Kropfes von geographischen und regionären Verhältnissen.

Aufenthalt im Kropfgebiet entscheidet.

Der verschiedene Charakter der einzelnen Kropfendemien (Alpenkropf, holländischer, amerikanischer, norwegischer Küstenkropf, Himalajakropf usw.) legt die Annahme nahe ungleicher exogener Kropfmomente, die nach den einzelnen Endemien zu wechseln scheinen. Die alte BIRCHER-KOCHERsche *Trinkwassertheorie* von der Abhängigkeit des Kropfes vom Wasser bestimmter geologischer Formationen hat sich nicht bestätigen lassen. Die betreffenden Kropfwässer erwiesen sich sowohl in biologischer als bakteriologischer und chemischer Hinsicht als völlig indifferent. Dem Trinkwasser kommt höchstens als Träger und Vermittler der hypothetischen Kropfnoxe eine gewisse Bedeutung zu. In erster Linie als Vermittler chronischer Darminfektionen (McCARRISON, LÉON BÉRARD, MESSERLI), ferner gewisser radioaktiver Substanzen (PFAUNDLER, neuerdings auch RÜDIN, FUCHS und THEO LANG). Neben der Qualität des Wassers wird neuerdings der wechselnden Ernährungsweise, speziell vielleicht einem gewissen Vitaminmangel (HÖJER, Schweden; STINER, BUMAN, Schweiz; WAGNER VON JAUREGG, Österreich; McCARRISON, Indien) ein maßgebender Einfluß auf die Kropfgenese zugeschrieben.

Exogene Faktoren verschiedener Art.

Speziell beim Gebirgskropf darf nach den Untersuchungen von VON FELLEBERG (Schweiz) und McCLENDON (Amerika) und HERKUS (Neuseeland) *Jodmangel* in der Nahrung und im Wasser als ein wichtiges exogenes *Hilfsmoment* angenommen werden. Wenigstens ließ sich nachweisen, daß die Intensität der Verkropfung im großen und ganzen umgekehrt proportional ist dem regionären Jodmangel in Nahrung, Wasser und Boden. Nach der Auffassung HUNZIKERs, EGGENBERGERs und anderer Anhänger der *reinen Jodmangeltheorie des Kropfes* hypertrophiert die über Gebühr beanspruchte Drüse (echte Arbeitshyperplasie) behufs Erzielung eines gleichmäßigen Jodtiters. Sie paßt sich der jodarmen Umwelt an (MARINE, KIMBALL, GAYLORD), wobei es zu Kropf und schließlich zur „Dysfunktion“ kommt.

Nun läßt sich aber Jodmangel deshalb nicht ausschließlich als Ursache der Verkropfung hinstellen, weil Kropf, speziell Tieflandkropf auch in jodreicher Umgebung und bei notorisch reichhaltigem Jodgehalt (Fischnahrung) vorkommt (HOLST, LUNDE, LIEK, PIGHINI, LÉON BÉRARD, UCKO u. a.), und weil selbst für stark verkropfte Gebirgsgegenden wie das Hima'ajagebiet keinerlei Abhängigkeit der Kropfintensität vom Jodgehalt der Nahrung und des Bodens, wohl aber von der Qualität der Nahrung nachgewiesen werden konnte (McCARRISON). Nach den neuesten sorgfältigen Tierexperimenten von McCARRISON, die weitgehend von PIGHINI bestätigt und ergänzt wurden (vgl. die betreffenden Referate von McCARRISON und PIGHINI an der zweiten Internationalen Kropfkonferenz in Bern 1933, sowie vgl. auch UCKO 1932 und DE QUERVAIN „Das Kropfproblem“, 1933) wird Kropf durch die allerverschiedenartigsten organischen und anorganischen Faktoren in der Nahrung und im Trinkwasser ausgelöst. Und zwar zum Teil durch ein Übermaß, zum Teil durch ein Manko an gewissen Stoffen oder kropfwidrigen Körpern, wie z. B. an Jod, Phosphaten, gewissen Vitaminen usw. Die kropferzeugende Wirkung all dieser Substanzen wird durch von außen zugeführtes Jod neutralisiert (DE QUERVAIN, BREITNER, McCARRISON, PFAUNDLER, FINKELSTEIN, G. PIGHINI) und die hyperplastische Schilddrüse zur Rückbildung gebracht. Das Jod ist kein „kryptotropher Nährstoff“ (EGGENBERGER), sondern bloß die Peitsche (PFAUNDLER), welche das müde Pferd, d. h. die durch anderweitige Schäden zur Hyperplasie gezwungene und funktionell minderwertige Schilddrüse zu vermehrter Arbeit anspornt. Hieraus

Organische und anorganische Nahrungsstoffe.

erklären sich die unzweifelhaft guten Erfolge der seit Jahrhunderten empirisch angewandten Jodtherapie (Schwammmasche, Jodkali innerlich und äußerlich, Jodtabletten usw.) und der modernen systematischen Jodprophylaxe in den Ländern mit Gebirgskropf.

d) Therapie und Prophylaxe des Kropfes.

Jod, das Kropf-
mittel.

In *therapeutischer* Hinsicht verdient die individuelle Jodzufuhr in flüssiger oder in Tablettenform, oder auch in Gestalt von Thyreoidin bei allen euthyreotischen (parenchymatösen) Strumen — und das ist die große Mehrzahl aller Kinderstrumen — in erster Linie Anwendung. Wohl überwacht und sorgfältig dosiert ist sie ungefährlich. Dagegen wäre nach B. BREITNER (1935) die von Röntgenologen vielfach empfohlene Röntgenbestrahlung bei dieser Kropfform als sinnlos, wenn nicht als gefährlich zu verwerfen, während umgekehrt bei Hyperthyreose eine vorsichtige Strahlenbehandlung zu Beginn, angesichts der beim Basedow niemals völlig ungefährlichen Operation wohl indiziert sein kann. Am wertvollsten ist nach allgemeiner und eigener Erfahrung die von WAGNER VON JAUREGG (Wien) und von HUNZIKER (Schweiz) vor 15 Jahren inaugurierte *Jodkochsalzprophylaxe der ganzen Bevölkerung eines Endemiegebietes*. Sie ist die einzige Methode, welche die ins Fetalleben zurückgehende Schilddrüsenhyperplasie im Endemiegebiet rechtzeitig, d. h. auf dem Umweg über die schwangere Mutter zu bekämpfen erlaubt und dadurch den kongenitalen Kropf und den späteren Schul- und Pubertätskropf verhütet (EGGENBERGER). Über eventuell noch weiter reichende, vielleicht auch den tiefer verankerten Kretinismus günstig beeinflussende Wirkung der Jodkochsalzprophylaxe vgl. später Prophylaxe des Kretinismus.

Aus allen Kropfländern und Kropfgebieten, wo die „Vollsalzprophylaxe“ in den letzten Jahren eingeführt worden ist, liegen bereits übereinstimmende Nachrichten vor über Rückgang des Kropfes, und zwar am stärksten in den jüngeren Jahrgängen. So wurde allenthalben von den *Schulärzten* über die Abnahme des früher häufigen Schulkropfes berichtet. In den genau und systematisch kontrollierten *Berner* Schulen ging z. B. der eigentliche Kropf in 9 Jahren von 79 auf 17% zurück. Noch wertvoller waren die Angaben über das Schwinden der *Kleinkinder-* und *Neugeborenenkröpfe*, wie sie von DIEUDONNÉ aus dem bayerischen *Allgäu*, von EGGENBERGER aus dem Kanton *Appenzell*, von STEINMANN aus dem Kanton *Bern* gemeldet wurden, und zwar in Verbindung mit einem gleichzeitigen starken Rückgang des durchschnittlichen Gewichts der Neonatenschilddrüsen bei Neugeborenen von Müttern, welche während der Schwangerschaft regelmäßig Jodkochsalz genommen hatten (EGGENBERGER, NEUMANN).

B. Funktionelle Begleit- und Folgezustände gegensätzlicher Natur bei Kropf- und anderweitigen Schilddrüsenaffektionen (Hyperthyreosen und idiopathische Hypothyreosen) und deren moderne Therapie.

Die zwei gegensätzlichen (KOWITZ) *funktionellen* Begleit- und Folgeerscheinungen gewisser Kröpfe, die bald unter dem Bilde einer thyreogenen *Überfunktion*, bald unter demjenigen einer *Unterfunktion* verlaufen und dem betreffenden Kropfübel seine individuelle Note verleihen, können

nun auch in Gestalt zweier selbständiger, klinisch und morphologisch scharf charakterisierter, vom oft unbedeutenden Kropf scheinbar unabhängiger Krankheitsbilder in Erscheinung treten: 1. Die sog. *Hyperfunktionskrankheiten* oder *Hyperthyreosen*, wozu das toxische Kropfherz, die Struma basedowificata, das toxische Adenom und als Kulminationspunkt der genuine Morbus Basedow gehören.

2. Als *Hypofunktionskrankheiten* oder *Hypothyreosen*, die einerseits enge Beziehungen zum Knotenkropf in Endemiegebieten aufweisen, daselbst lokal gehäuft vorkommen und im Kretinismus kulminieren (sog. *endemische* Hypothyreosen, vgl. später sub C) und die andererseits, unabhängig von endemischen Einflüssen auf andersartiger (teratologischer oder entzündlich degenerativer) Basis als seltene, thyreogene Kümmerzustände essentieller oder idiopathischer Natur wahllos zerstreut in aller Herren Länder vorkommen (sog. *idiopathische* oder *sporadische* Hypothyreosen und Athyreosen).

Morphologie, Klinik, Ätiologie und Pathogenese dieser beiden funktionellen thyreogenen Krankheitszustände dürften in der vierten Auflage hinlänglich gekennzeichnet worden sein. Höchstens bezüglich der immer noch etwas umstrittenen Ätiologie der *idiopathischen* Form der Hypothyreose (sog. *idiopathische* Athyreose und Hypothyreose im Gegensatz zur *endemischen* Form, gleichgültig, ob angeboren oder erworben) wäre nachzutragen, daß nach den sorgfältigen neueren anatomischen Untersuchungen von STUBENRAUCH (1934) und nach einem von NOBEL (1935) mitgeteilten fibrös-atrophischen Schilddrüsenbefund bei einem im Alter von 5 Monaten verstorbenen Säuglingsmyxödem die betreffenden anatomischen Schilddrüsenveränderungen sich völlig decken mit den früheren Schilderungen der narbigen Schilddrüsenverödung bei Frauen mit *spontanem Myxödem* (BUCHANAN, PONFICK, HADDEN, SIMMONDS und englisches *Myxödem-Committee*). Den nämlichen chronisch entzündlichen fibrösen Parenchymschwund wies BASTENIE (1937) kürzlich nach in einer ungewöhnlich großen Zahl (10!) histologisch untersuchter atrophischer Schilddrüsen myxödematöser Erwachsener. Im Gegensatz zur bisher allgemeingültigen Auffassung erblickt aber BASTENIE Ursache und Ausgangspunkt für die Schilddrüsenatrophie beim Myxödem nicht in infektiös toxischen Momenten, sondern in primären Epitheldegenerationen konstitutioneller, zum Teil avitaminotischer Natur.

Chronische Entzündung und Gewebsverödung.

Daß andererseits einer vorausgehenden *Thyreoiditis*, die nach englischen und amerikanischen Autoren in *Amerika, Japan, Indien* nicht selten ein Myxödem zur Folge haben, hierzulande nur ganz ausnahmsweise eine ätiologische Bedeutung zukommt, beweisen DE QUERVAIN und sein Schüler GIORDANENGO (1936), die unter 62 selbstbeobachteten Fällen von subakuter, nichteitriger Thyreoiditis bloß zweimal Myxödem beobachtet haben.

Das Krankheitsbild der *Hyperthyreose*, worunter außer dem klassischen „Voll-Basedow“ heute eine Reihe verschieden stark ausgesprochener Überfunktionszustände der Schilddrüse — „Basedowoid“ (STERN), toxisches Kropfherz (KRAUS), toxisches Adenom (*amerikanische* Autoren, MERKE), Struma basedowificata (KOCHER), endlich „einfache Thyreosen“ bis zum vegetativ neurotischen Konstitutionstyp (JAGIÉ und FELLINGER) — verstanden werden, ist im Kindesalter noch selten. Nach ASCHOFF (1940) entwickeln sich die eigentlichen Symptome der Basedow-Schilddrüse immer erst vor und nach der Pubertätszeit. Vorher spielen sie nie die überragende

Hyperthyreose bei Kindern selten.

Rolle, wie später beim Erwachsenen, wo sie nicht nur immer häufiger, sondern auch in besonders schweren Formen (akute und chronische Thyreotoxikosen, toxisches Koma) auftreten und eine hohe Letalität aufweisen — 9% bei konservativer, 3—6,2% bei operativer Therapie (vgl. SAUERBRUCH, CHVOSTEK, MACÉVAN, BANSI 1939). Wir verweisen diesbezüglich auf die ausführlichen Schilderungen des Morbus Basedow und der Hyperthyreose in den gebräuchlichen Hand- und Lehrbüchern, speziell auf die neuesten knappen Darstellungen NOTHMANNs (1937), sowie JAGIÉs und FELLINGERs (1938) und begnügen uns hier mit der Anführung einiger praktisch wichtiger *therapeutischer Neuerungen*, die vom früher geübten und geschilderten medikamentösen Verfahren stark abweichen und sich allgemein bewährt haben.

1. Die moderne Therapie der Hyperthyreose.

Drosselung der
Drüsenarbeit.

Da heute eine gesteigerte Schilddrüsentätigkeit beim Basedow und bei den Hyperthyreosen feststeht und es sich bloß fragt, ob die Schilddrüse primär erkrankt oder ob sie erst infolge einer krankhaft veränderten Steuerung (Hypophysenvorderlappen, Zwischenhirn, Hirn) abnorm funktioniert, so stellt die moderne Behandlung der Hyperthyreose nicht mehr wie früher die Bekämpfung der *nervösen* Komponente in den Vordergrund, vielmehr gipfelt sie in der *Regulierung der Schilddrüsentätigkeit*, in der *Reduktion der Hormonorrhöe* (BANSI). Das sucht man auf verschiedenem Wege zu erreichen. Außer der stets und in erster Linie erforderlichen langen und absoluten körperlichen und seelischen Ruhekur, womöglich in einer Klinik oder Sanatorium und eventuell in Verbindung mit Höhenlage über 1000 m (HECHT, DURIG) und mit calorienarmer lacto-vegetabiler Kost (BIRCHER-BENNER, KÖNIG) stehen eine Reihe zum Teil wirksamer innerer Mittel zur Verfügung. An die Stelle der bisher gebräuchlichen und schon in der vierten Auflage aufgeführten Mittel (Natrium phosphoricum KOCHER, Arsen, Antithyreoidin, Rodagen, Brompräparate) ist heute die Therapie mit dem energischen Sympathicusdämpfer *Gynergen* (ADLERSBERG und PORGES), mit Bellerгал (SANDOZ, FELLINGER) einer praktischen Kombination von Ergotin, Belladonna und Luminal, mit Kalkpräparaten (KLEIN), mit Kupfer (HESSE, GOLDZIEHER), namentlich aber mit dem früher bei Hyperthyreose perhorreszierten *anorganischen Jod* getreten. Letztere Therapie, bald in Form einer vorsichtig überwachten Dauerbehandlung mit kleinsten Joddosen (NEISSER, ZONDEK), bald kurzfristig in Gestalt rasch steigender Joddosen in Form der Lugollösung (3×5 bis 30 Tropfen täglich — PLUMMER, BOOTBY), speziell behufs kurzer präoperativer Einwirkung auf die Schilddrüse, wirkt in dämpfendem, d. h. die Aktivität des Inkrets herabsetzenden Sinne. Besonders aber scheint sich in den letzten Jahren die Behandlung mit *Dijodthyrosin* eingebürgert zu haben (MORAWITZ und KOMMERELL, SCHÜRMEYER, WISSMANN, FALTA, BANSI u. a.). Und zwar sowohl in Form einer chronischen Dauerbehandlung, als auch zur Vorbereitung auf die immer mehr an Bedeutung gewinnende *operative* Therapie (SAUERBRUCH, MORAWITZ, HENSCHEN, HOLST, E. SCHNEIDER u. a.). Das *Dijodthyrosin* ist neben Thyroxin als zweiter jodhaltiger Körper im Schilddrüsensekret vorhanden: es ist eine Kombination von Jod mit einer Aminosäure, die auch außerhalb der Schilddrüse in Schwämmen vorkommt (ABELIN, KOMMERELL). Obwohl zum

Dauerbehand-
lung mit
Dijodthyrosin.

Teil von ähnlicher, bloß viel schwächerer stoffwechsel-beschleunigender Wirkung wie Thyroxin (SALTER, LEERMAN, FALTA 1937) wirkt Dijodthyrosin umgekehrt bei Basedow und Hyperthyreose stoffwechsel-herabsetzend, beruhigend, ähnlich wie Lugol (SCHÜRMEYER 1932, BAYLEY 1934, FALTA 1937, MACÉVAN 1938). Vielleicht auf dem Umwege über eine Hemmung des zuerst von LOEB (1932) in der Hypophyse entdeckten, von STURM, VEIL, ANSELMINO später auch in den übrigen endokrinen Drüsen nachgewiesenen „thyreotropen Hormons“ (FOSTER, LOESER u. a., zit. nach FALTA 1937), das speziell vom Hypophysenvorderlappen sezerniert wird. Dijodthyrosin gilt daher heute vielfach als Antagonist des Thyroxins (SCHÜRMEYER, WISSMANN, FALTA 1937). In kleinsten Dosen — $\frac{1}{2}$ Tablette pro Tag — intermittierend mit 14tägigen Pausen wochenlang gegeben, eignet es sich besonders für die *Dauerbehandlung* (BANSI, FELLINGER): Der erhöhte Grundumsatz und Blutjodspiegel sinkt, Tachykardie, Herzklopfen, die Lymphocytose treten zurück und die bei der gewöhnlichen therapeutischen organischen oder anorganischen Jodzufuhr keineswegs seltenen und gefürchteten, plötzlich einsetzenden thyreotoxischen Erscheinungen (sog. Jodhyperthyreoidismus und speziell der bei älteren Kropfträgern häufige Jodbasedow!) werden dabei anscheinend viel seltener als früher beobachtet. Neben der Dämpfung der Toxikose mittels Jod kann man mit Vorteil noch Gebrauch machen von leichten Beruhigungsmitteln (Howaletten, Sedormit, Neodorm, Brompräparaten). Speziell die Sedativa vom Charakter der Barbitursäureabkömmlinge (Luminal und Prominal) bewähren sich gut; möglicherweise weil sie eine ähnliche erhöhte Affinität zu den Zwischenhirnzentren besitzen (KEESER), wie sie auch für das Schilddrüsenhormon festgestellt worden ist (SCHITTENHELM).

Die *operative* Behandlung des Morbus Basedow und der Hyperthyreosen (Unterbindung der Schilddrüsenarterien, Reduktion der Struma durch partielle, eventuell zweizeitige Resektionen) hat erst seit der Einführung der Jodvorbehandlung ihre früheren großen Gefahren verloren: Operationsschock mit enormer Tachykardie, Überschwemmung des Organismus mit Thyroxin (KLOSE), teils infolge der seelischen Aufregung bei und während der Operation, teils infolge der mechanischen Auspressung der kranken Schilddrüse, oft mit tödlichem Ausgang an rasch fortschreitender Herz- und Kreislaufschwäche. Dadurch ist gleichzeitig die von röntgenologischer Seite empfohlene Röntgentherapie von Basedow eingeschränkt worden (RIEDER 1901). Heute wird wohl fast jeder Basedow vor der Operation prophylaktisch kurze Zeit (etwa 10 Tage) mit Jod, Lugol oder Dijodthyrosin behandelt und die Strumektomie erst nach Eintritt des erwarteten Beruhigungs- oder relativen Inaktivitätsperiode ausgeführt. Die Kunst des modernen Kropfoperateurs besteht heute beim Basedow nicht zum wenigsten darin, den richtigen Zeitpunkt für den chirurgischen Eingriff abzapassen, bevor nämlich der vorübergehend durch Jod gesenkte Grundumsatz, Blutjodspiegel, Cholesterinspiegel des Patienten wieder ansteigt und erneute Unruhe, stärkeres Schwitzen, zunehmende Pulsfrequenz das Herannahen einer erneuten thyreotoxischen Krise anzeigen (BAYLEY, MACÉVAN, BANSI). Im allgemeinen gibt die partielle, eventuell zweizeitige Strumektomie beim Basedow gute, freilich nicht ganz selten durch Rezidive unterbrochene Dauerresultate. Führt die stets zunächst einzuschlagende und in leichten Fällen oft erfolgreiche interne Therapie mit Ruhekur, Röntgen- oder Radiobehandlung (GUDZENT) nach Jahr und Tag nicht zu einem greifbaren Ziel, so sollte daher heutzutage jeder ausgesprochene Morbus Basedow dem Chirurgen vorgeführt und gemeinsam mit diesem die Frage einer eventuellen operativen Behandlung ins Auge gefaßt werden (SAUERBRUCH, MORAWITZ). Da das ausschlaggebende Moment im Krankheitsvorgang des Morbus Basedow letzten Endes die „hyperhormonale“, toxisch wirkende Komponente und kein bloßer neurogener Erregungszustand ist (KLOSE, BANSI, BAYLEY, SAUERBRUCH), so darf die Reduktion dieser krankhaften Hyperaktivität durch den operativen Eingriff am kranken Schilddrüsengewebe als die Therapie der Wahl

Operation
gegen
Hyperthyreose.

bezeichnet werden. Und zwar schon beim *Kinde* in allen, hier zum Glück sehr seltenen, schweren und progredienten Basedowfällen (vgl. BRAM ISRAEL 1937, CRILE GEORGE und LEWIS BLANTON 1937, HALBERTSMA u. a. über gute Erfolge der operativen Behandlung kindlicher Basedowfälle).

2. Die moderne Therapie der Hypothyreose (Substitutionstherapie).

Schilddrüsen-
verfütterung
bei Hypo-
thyreosen.

Die Schilddrüsenbehandlung der Hypothyreose erfolgt heute wohl ausschließlich und am zweckmäßigsten mittels frisch getrockneter Schilddrüse (MUCH) in Tablettenform. Welches getrocknete Präparat man bevorzugt, ist Geschmackssache. Uns haben sich die von *Burroughs Wellcome & Co.* in den Handel gebrachten Thyreoidintabletten stets sehr gut bewährt. Sie werden in zweierlei Stärken (zu 0,1 und 0,3 g Trockensubstanz) fabriziert und erfreuen sich mit Recht allgemeinen Zutrauens (vgl. auch SIEGERT 1928). Kaum weniger gut ist das „Thyreoidinum siccum“ (*Merck*), das österreichische Thyreoid (*Sanabo*), das Thyreoglandol (*Roche*), das Thyrakrin, das Thyraden (*Knoll*), die Thyreoidtabletten (von PARKE, *Davis & Co.*), das Elityran (*Bayer*), das Thyreoid-Dispert (REID, HUNT), Thyreoidea (*Richter*) oder die Endotiroidina instituto Sieraterapico Milanese.

Das wirksame Prinzip aller dieser getrockneten und komprimierten Schilddrüsenpräparate ist das von BAUMANN im Jahre 1896 entdeckte, bis 10% krystallinisches Jod enthaltende Thyrojodin oder Thyreoglobulin (OSWALD), bzw. das Thyroxin (KENDALL). Auch mit diesen Reinprodukten lassen sich fast die nämlichen Heilresultate erzielen (BAUMANN und ROOS), wie mit den erst erwähnten Trockenpräparaten (Tabletten) der Gesamtschilddrüsen.

Außer dem Thyroxin sind für die Schilddrüsentätigkeit wahrscheinlich noch andere Produkte maßgebend. Namentlich ein zweiter jodhaltiger Körper, das bereits genannte neue Basedowmittel *Dijodthyrosin* ist neuerdings genau studiert worden.

So interessant diese neuesten Untersuchungen über *Dijodthyrosin* und namentlich über das biologische Verhalten des thyreotropen Hormons der Hypophyse und der übrigen Drüsen mit innerer Sekretion sind, und zwar nicht nur für das Verständnis der Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Blutdrüsen, sondern auch der pathogenetischen Beziehungen zwischen Myxödem und zwischen Basedow (FALTA, STURM u. a.), so hat doch der Nachweis dieser Vielheit der Wirkungsstoffe für die Praxis und für die Therapie speziell der Hypothyreosen bis jetzt noch keine große Bedeutung erlangt.

Um so wichtiger ist hier das *Thyroxin*. Das Thyroxin ist ein krystallisierbarer, in Wasser und vielen organischen Medien unlöslicher, in verdünnten Säuren wenig löslicher Körper, leicht löslich in Alkohol, dem Alkali oder ein saures Salz zugesetzt wurde. Es hat die chemische Formel $C_{15}H_{11}O_4NJ_4$ und ist seiner Struktur nach ein p-Hydroxy-di-jod-phenyläther des *Dijodthyrosins* (vgl. MAURER). Wahrscheinlich vermag das Thyroxin, dessen Jodgehalt 65% beträgt, die Gesamtschilddrüsen-substanz mit ihrer komplexen Wirkung zu ersetzen (ASCHNER, J. BAUER 1930, NOBEL 1935). Die Prüfung der verschiedenen Schilddrüsenpräparate auf ihre Wirksamkeit geschieht teils auf biologischem Wege (Acetonitrilmethode REID-HUNTS bei weißen Mäusen, Amphibienmetamorphose GUDERNATSCH, ROMEIS, oder Meer-schweinchenmethode). Neuerdings sind Bestrebungen im Gange, die Wirkungsstärke der einzelnen Präparate auf Grund ihres Gesamtjodgehalts zu bestimmen und miteinander zu vergleichen, da die biologische Wirkung im wesentlichen dem Jodgehalt proportional ist (*Société des Nations* „Deux conférences internationales pour la standardisation biologique de certains médicaments“, Genève 1925, A. STASNIAK 1929, HARRINGTON und RANDALL 1933, ROTTER und MECZ 1932).

Da es sich um Ersatz eines mit der Schilddrüse zugrunde gegangenen, für den Stoffwechsel notwendigen spezifischen Hormons handelt, muß die Therapie eine dauernde, meist *lebenslängliche* sein. Es existieren zwar vereinzelte Beobachtungen in der Literatur, wo *Dauerheilungen* trotz

Aussetzen der Organtherapie konstatiert wurden. Doch das sind Ausnahmen, die auf leichten, unvollständigen Ausfall der Schilddrüsensekretion und Restitutionsprozesse in der Drüse selbst (*erworbene* Athyreose, bloße Hypothyreosen) hinweisen. *Die Regel ist raschestes Rezidivieren aller Ausfallssymptome, sobald die Organtherapie aus irgendeinem Grunde ausgesetzt wird.* Das Heilresultat der spezifischen Therapie ist speziell beim Kinde abhängig vom Grad und von der Dauer der bestehenden *progressiven* Ausfallssymptome. Es ist im allgemeinen um so besser, je geringgradiger die Athyreose ausgesprochen ist und je kürzer die Ausfallssymptome in einem gegebenen Falle schon bestehen.

Die besten, manchmal geradezu wunderbaren Erfolge feiert die Schilddrüsentherapie bei der *erworbenen* Athyreose und Hypothyreose, beim einfachen Myxödem der Kinder und Erwachsenen. Die Heilung dieser meist *frühzeitig diagnostizierten und entsprechend frühzeitig behandelten* Fälle pflegt eine vollständige, gelegentlich sogar, wie eben bemerkt, selbst *bleibende* zu sein, auch nach Aussetzen der Organtherapie (Fälle von QUINKE, FUCHS, STÖLTZNER). Nicht so gut und von etwas wechselndem Charakter sind die Resultate der spezifischen Therapie bei den sog. *frühinfantilen* und ebenso bei den *angeborenen* Athyreosen und Hypothyreosen, die klinisch oft nicht scharf voneinander unterschieden werden können. Je früher die Behandlung einsetzt, desto besser die Heilchancen. Vergehen dagegen Jahre bis zum Einsetzen der Substitutionstherapie, darf man sich nicht wundern, wenn die Einbuße speziell auf intellektuellem Gebiet nur noch unvollständig oder gar nicht mehr behoben werden kann. Trotz energischer Frühbehandlung *schlecht* sind die Aussichten in den seltenen Fällen von *Kombination der Athyreose mit neurologischen (spastisch-cerebralen) Symptomen*. Der therapeutische Mißerfolg muß hier bedingt sein durch eine, neben der thyreopriven einhergehende *selbständige, cerebrale* Quote (WIELAND 1940). Spätformen
leichter heilbar.

NOBEL und ROSENBLÜTH (1925) machen neuerdings die vielfach ungleichwertigen Schilddrüsenpräparate, sowie deren unzweckmäßige Dosierung verantwortlich für den oft ungleichen Heilerfolg. Auch geben sie eine originelle, das jeweilige Körpergewicht bzw. das Sitzhöhequadrat als Maßstab für die optimale Thyreoidintagesdosis verwertende genaue Dosierungsmethode an, welche nach späteren Angaben (1928) auch für das moderne, synthetisch dargestellte *Thyroxin* gültig sei. KENDALL hatte seinerzeit den täglichen Bedarf eines Menschen an Jod (Thyroxin) auf 0,5 bis 1 mg veranschlagt. Nach NOBEL bedarf ein hypothyreotisches Kind von 50 cm Sitzhöhe $\frac{1}{4}$ mg, ein Kind von 70 cm Sitzhöhe $\frac{1}{2}$ mg Thyroxin täglich.

Nach *unseren eigenen* Erfahrungen lassen sich keine bestimmten Regeln aufstellen für die Dosierung des Thyroxins (vgl. auch SEGERT 1928 und VOGT 1935). Angesichts der individuell und sogar zeitlich wechselnden Empfindlichkeit des Organismus gegenüber dem Schilddrüsenhormon tut man am besten mit schwachen Dosen ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Tablette Thyroxin täglich) zu beginnen und je nach dem Grade der eintretenden Reaktion die Thyreoidindose allmählich zu erhöhen oder wieder herabzusetzen. Bei hypothyreotischen *Säuglingen* riskiert man sonst schwere, mit Dyspnoe und Kollaps einhergehende Störungen (vgl. 3. Nebenerscheinungen der Schilddrüsentherapie).

Behufs fortlaufender *Kontrolle des therapeutischen Effekts* bei kindlicher Hypothyreose hält man sich zunächst am besten an den rasch eintretenden Umschwung im *psychischen* Verhalten der Patienten (Erwachen aus der Lethargie mit steigender Lebhaftigkeit und Reaktion auf die früher kaum beachtete Umwelt). Im weiteren Verlauf der Behandlung hat sich *uns* und *anderen* bei Kindern die regelmäßige *röntgenologische Kontrolle der Handwurzel* als ein zuverlässigeres Mittel erwiesen, um über Grad und

Tempo der Heilung Aufschluß zu erlangen, als die fortlaufende Bestimmung des Grundumsatzes (vgl. auch L. WILKINS 1938). Und was die Erfolge der Schilddrüsenbehandlung speziell auf *intellektuellem* Gebiete betrifft, so hängen dieselben noch viel mehr als auf *somatischem* Gebiete ab von der *Form* der Hypothyreose (ob angeboren oder erworben), von deren Grad, vom *rechtzeitigen Einsetzen* und *konsequenter Durchführung* der Substitutions-therapie (SIEGERT, WIELAND, NOBEL, KORNFELD, BROWN, BRONSTEIN und KAINES u. a.). Jeder Fall hat wieder seine Eigenart und reagiert auch gegenüber Thyreoidin auf seine individuelle Weise.

3. Nebenerscheinungen der Schilddrüsen-therapie (Thyreotoxikose).

Im allgemeinen ist der Genuß von Schilddrüsenpräparaten in frischer oder in getrockneter (pulverisierter und komprimierter) Form ungefährlich. Bei längerem Genuß hochwertiger Schilddrüsen-tabletten kommt es dagegen nicht selten zu *thyreotoxischen Symptomen* (*Mobilisierung des Schilddrüsenjods*).

Während der Körper nur Spuren von Jod (aus Nahrung und Trinkwasser) aufnimmt und dieselben rasch durch den Urin wieder ausscheidet (v. FELLENERG), so daß der Blutjodspiegel (8—12 γ -% oder $\frac{1}{1000}$ mg nach VEIL und STURM) ganz minimal ist, enthält die normale Schilddrüse große Mengen Jod (2—8 mg). Sie ist das jodreichste Organ, ein eigentlicher *Jodspeicher*, dessen Jodgehalt an bestimmte Partien des Gewebes (vorwiegend Kolloid) gebunden ist. Das aus der Nahrung gespeicherte Jod ist nicht nur für die Konstitution und für die physiologische Wirkungsweise des Schilddrüsenhormons ausschlaggebend, sondern es reguliert zugleich den Jodstoffwechsel des Körpers. Und zwar ist die Schilddrüsenfunktion und deren graduelle Abänderung (Hypo-Eu-Hyperfunktion) abhängig vom Jodgehalt bzw. vom *Jod-verarbeitungsvermögen* der Schilddrüse (DE QUERVAIN).

Künstliche
Hyperthyreose
und Jod-
basedow.

Zum Teil infolge *übermäßiger Dosierung* der gebräuchlichen Thyreoideapräparate, zum Teil infolge wenig kritischer und vielfach *allzu weiter Fassung der klinischen Indikationsstellung zur Schilddrüsen-therapie* stellten sich anläßlich dieser spezifischen Behandlungsweise bei manchen Patienten (meistens bei älteren *Kropfträgern* bei *Frauen*) Störungen ein, die von leichten Kopfschmerzen, Schwindel, Herzklopfen variierten bis zu schweren gastrischen Erscheinungen, Diarrhöen, Abmagerung und Kräfteverfall, d. h. Symptome, die an *Morbus Basedowii* erinnerten. Man mußte diese Symptome zurückführen auf eine *Überschwemmung* des betreffenden Organismus mit den wirksamen Schilddrüsenhormonen, d. h. auf eine echte artifizielle (oder „alimentäre“) *Hyperthyreosis* (LANZ, KOCHER), eine Mobilisierung des Schilddrüsenjods. Ganz das nämliche, einem echten *Morbus Basedowii* sehr ähnliche Bild einer chronischen *Vergiftung durch Schilddrüsenprodukte* oder von *Hyperthyreoidismus* bewirkt nun auch anhaltende Jod-, speziell *innerliche Jodkalithherapie* bei manchen Menschen, speziell bei älteren Kropfträgern. Unter Rückbildung der Struma wird das anorganische Jod in der Schilddrüse verankert (OSWALD), wodurch gleichzeitig das *Jodthyreoglobulin* mobilisiert und mit dem Schilddrüsensekret massenhaft in das Blut abgestoßen wird. Das bei empfänglichen Individuen hieraus resultierende schwere hyperthyreotische Krankheitsbild wird etwa auch als *Jodhyperthyreoidismus* (OSWALD) oder direkt als „*Jodbasedow*“ (KOCHER, BREUER) bezeichnet. Bei *Hyperthyreosis*, beim sog. „*Jodbasedow*“, wie beim echten *Morbus Basedowii* finden wir konstant Abmagerung, nicht selten ephemeres Fieber, profuse Schweiß, Heißhunger, Erbrechen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhöen. Bei allen drei verwandten Krankheitszuständen ist ferner der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureabgabe gesteigert, oft um mehr als 50%. Der Eiweißumsatz ist vermehrt (MAGNUS-LEVY). Nicht selten findet sich alimentäre Glykosurie (KRAUS, LUDWIG), Erhöhung des *Blutjodspiegels*, Herabsetzung des Cholesterinspiegels (FENZ). Ferner ist Tachykardie, Herzklopfen, Tremor, im Blutbild Leukopenie und Mononukleose (KOCHER, FALTA) *beiden* Symptomenkomplexen eigen. *Jodmedikation steigert* diese Krankheitserscheinungen bei allen drei Zuständen durch Mobilisierung des Jodthyreoglobulins, ist daher bei allen hyperthyreotischen (thyreotoxischen) Prozessen kontraindiziert

(KOCHER, KREHL, OSWALD, BREUER u. a.), oder höchstens in bestimmten Krankheitsphasen in vorsichtiger Dosierung und unter beständiger Kontrolle des Grundumsatzes und der kardiovaskulären Reaktion der betreffenden Patienten indiziert.

Alle diese Krankheitserscheinungen hängen nach LANZ, ROOS, KOCHER, OSWALD, KREHL, NOBEL, VERMEHREN, ASHER, DE QUERVAIN ebensosehr von zu hohen *Thyreoidindosen* bzw. *Joddosen* (KOCHER, OSWALD 2 bis 6 Tabletten pro die) ab, als von der *subjektiven Empfindlichkeit*, speziell von gesteigerter Labilität des vegetabilen Nervensystems (J. BAUER, BINSWANGER, OSWALD) des behandelten Individuums gegenüber Thyreoidin- oder Jodpräparaten, vielleicht auch (KRAUS, ZONDEK, J. BAUER, BANSI) von der ungleichen konstitutionell bedingten, eventuell *pathologisch veränderten Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane*, speziell des Gefäßnervensapparats und der verschiedenen anderweitigen Drüsen mit innerer Sekretion, welche zu der Schilddrüse in engen wechselseitigen Beziehungen stehen. Nach Aussetzen der Schilddrüsenjodzufuhr gehen diese hyperthyreotischen Symptome rasch zurück.

Drüsenzufuhr
stoppen!

Da nach neuesten experimentellen Untersuchungen von E. PICK, GHALJOUNGUI, FENZ und ZELL diese toxischen (hyperthyreotischen) Symptome durch *Narkose des Zwischenhirns* (bei BASEDOW speziell durch *Prominal*) verhindert werden können, wobei es zur Senkung des Stoffwechsels, der Tachykardie, des Tremors, der Schweißbildung, des Blutjodspiegels mit Hebung des Cholesterinspiegels und zu allgemeiner Beruhigung kommt, kann man heute als sicher betrachten, daß das Schilddrüsenhormon unter physiologischen Verhältnissen zwar in *allen Geweben* des Körpers angreift, daß aber die *toxischen* auf Überfunktion beruhenden Störungen hauptsächlich im *Zwischengehirn* zustande kommen (SCHITTENHELM, FALTA 1937).

Rolle des
Zwischenhirns.

Augenscheinlich wird die Schilddrüse, wie alle anderen Blutdrüsen, vom Zwischenhirn aus gesteuert. *Veronal*, *Prominal* bewirken eine *Dämpfung* des bei Hyperthyreose (Thyreotoxikose) übererregten, die Schilddrüsensekretion (Thyroxinbildung) regulierenden Zentrums im Zwischenhirn („*Zwischenhirnnarkose*“ FENZ). Bei anhaltenden Aufregungszuständen infolge „therapeutischer Thyreotoxikose“ wird man daher mit Vorteil Gebrauch machen können von *Veronal* und *Prominal* (HOFF, GENTZ und KLEMM, zit. nach BÜRGER). Freilich wird man hierzu bei ausgesprochener *Hypothyreose* nur ganz ausnahmsweise bei grober Überschreitung der angezeigten täglichen Thyroxindosen Gelegenheit finden. Denn zum Glück ist die Neigung der Hypothyreotiker zu therapeutischer, d. h. artifizieller Hyperthyreose selbst *bei sehr hohen Thyreoidindosen* nur gering. Das ist begreiflich und unmittelbar erklärlich aus der bestehenden *pathologischen Hypofunktion* der Schilddrüse. Damit entfallen die Gefahren der Schilddrüsen- oder Jodmedikation für den Hypothyreotiker im Gegensatz zum Hyperthyreoten nach unseren Erfahrungen ganz von selbst oder reduzieren sich, wenigstens bei andauernder ärztlicher Kontrolle auf vorübergehende, jederzeit leicht durch Reduktion oder Unterbruch der Behandlung behebbare Unannehmlichkeiten. Eine Ausnahme machen hypothyreotische *Säuglinge*. Wir haben bei Kindern im ersten Lebensjahr mehrmals schon auf kleine Tagesdosen Thyreoidin (0,05 Thyreoidin Bourrogh-Wellcome, $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Tablette Elithyran, Thyreoglandol, Thyrakrin oder Tyroxin pro die) hartnäckige Durchfälle mit beängstigenden Gewichtsstürzen, einmal sogar mit einem an Intoxikation erinnernden hoch fieberhaften Zustande gesehen, der nicht nur schleunigste Unterbrechung der Schilddrüsenzufuhr erforderte, sondern auch eine wochenlange Retablierungszeit zur Folge hatte. Und das nämliche beobachtete man auch im Verlaufe der Substitutionstherapie bei Kretinen.

Sobald eben noch etwas funktionierendes Schilddrüsenewebe vorhanden ist, wie das bei den meisten Kretinen neben ihrer atrophischen Schilddrüse, wahrscheinlich aber auch bei gewissen idiopathischen Hypothyreoten der Fall ist, darf mit dessen Aktivierung durch die eingeleitete Schilddrüsentherapie und voraussichtlich auf diesem Wege auch mit der

Möglichkeit einer gelegentlichen *Thyreotoxikose* gerechnet werden. Die Kenntnis derartiger, wir wiederholen ausdrücklich, ganz ausnahmsweiser Vorkommnisse im Verlaufe der Substitutionstherapie darf natürlich niemals von deren konsequenter Durchführung abhalten, denn an diese beiden Momente bleibt der Heilerfolg geknüpft.

C. Die endemische Hypothyreose oder der Kretinismus.

Ätiologie, Pathogenese, Therapie und Prophylaxe des Kretinismus auf Grund neuerer Forschungen.

Die in der vierten Auflage dieses Handbuches gebrachte einschlägige Darstellung ist heute zum Teil überholt, besonders durch eine Reihe wichtiger Forschungsergebnisse der *Berner Chirurgischen Schule* und EUGSTERS (*Zürich*) aus den letzten 6 Jahren, so daß eine zusammenfassende Übersicht über dieses dunkelste und gleichzeitig vom volkswirtschaftlichen Standpunkte aus bedeutsamste Gebiet der Hypothyreose geboten erscheint.

In Gegenden, wo Kropf endemisch herrscht, wird auch vielfach ein eigenartiger geistiger und körperlicher Degenerationszustand angetroffen, der von alters her als *Kretinismus* oder wohl auch als *endemischer Kretinismus* (von Kreta = Kreide, kreidiger Teint oder von Chrétien = Sündloser, Unschuldiger) bezeichnet wird. Die Hauptcharakteristika des Kretinismus sind Zwergwuchs, Idiotie und eine kropfige oder anderweitig entartete Schilddrüse. Letzterer Befund, zusammen mit der unverkennbaren Ähnlichkeit vieler Kretinen (meist Brachycephalen mit breitem gedunsenem, bei Erwachsenen faltigem Gesicht, kleiner aufgeworfener Nase, großem Mund, blaßbräunlicher trockener Haut, Hör- und Sprachstörung) mit dem eben besprochenen Krankheitsbild der idiopathischen experimentellen und operativen Athyreose und Hypothyreose, wie es schon im sog. „Report“ des *englischen Myxödemkomitees* Ausdruck fand, bewogen KOCHER zur Aufstellung des Begriffs des sog. *endemischen Myxödems* oder nach heutigem Sprachgebrauch der *endemischen Hypothyreose*.

Die nie fehlende kretinistische Entartung der Schilddrüse (WEGELIN) findet sich gelegentlich schon frühzeitig. SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG haben sie bei einem 4jährigen Kretinen in seiner normal großen Schilddrüse nachgewiesen, MACCARRISON, namentlich aber WEGELIN kürzlich bei mehreren jungen Kretinen im ersten Lebensjahrzehnt. EUGSTER (1938) schon bei *Neugeborenen*. Sie scheint einherzugehen mit einer funktionellen Beeinträchtigung der Kretinenschilddrüse.

Die Prüfung der verschiedenen Kropfformen mittels des ASHER-STREULISCHEN Rattentestes (GRAHAM, WEGELIN und ABELIN) ergab eine Abstufung der biologischen Aktivität des Schilddrüsengewebes vom Basedowkropf abwärts zum „euthyreoten“ Kropf, zum diffusen Kolloidkropf bis zu dem am wenigsten aktiven Kretinenkropf (HARA, BRANOWACKY). Die gleiche biologische Inaktivität der Kretinenstruma geht auch hervor aus dem gegenüber der Norm erniedrigten Jodspiegel im Blut beim Kretin (SÄGESSER). Im Gegensatz zum Athyreoten, freilich nicht zum bloßen Hypothyreoten, besitzt der Kretin stets noch etwas funktionsfähiges Schilddrüsengewebe. Dessen Menge und Qualität mag für Art und Grad der Störung maßgebend sein. Sein Vorhandensein dürfte auch die vielfach, namentlich von GAMPER und SCHARFETTER hervorgehobenen *spontanen* Besserungen erklären (Stimulierung vorhandener Schilddrüsenreste?), von denen wir uns freilich, so wenig wie DE QUERVAIN, zu überzeugen vermochten. Wir haben bisher ausschließlich im Gefolge der *Substitutionstherapie* eine wirkliche Besserung der kretinösen Zustände eintreten sehen.

Alles spricht dafür, daß die Kretinenschilddrüse in der Tat ein funktionell minderwertiges Organ ist. Und die neuesten histologischen Befunde EUGSTERS, noch mehr vielleicht die gleich zu erwähnenden *Hirnveränderungen* bei Kretinen und Athyreoten LOTMARs weisen auf eine sehr frühzeitig einsetzende Schädigung hin und erhärten dadurch die von der neueren *Berner Schule* in Bestätigung der alten KOCHERSchen Hypothese angenommene *intrauterine* Genese des endemischen Kretinismus.

Kretinenschilddrüse durch pränatalen Schaden minderwertig.

1. Symptomatologie des Kretinismus.

Die Symptomatologie des endemischen Kretinismus ist eine überaus mannigfaltige und muß hier vorausgesetzt werden. Neben leichten, eben erkennbaren Formen von gewöhnlichem Schwachsinn finden sich alle Übergänge zu schwerster geistiger Degeneration, die oft aber keineswegs immer mit thyreopriven, manchmal auch mit anderweitigen körperlichen Defektzuständen vergesellschaftet sind (einfach *degenerative Idioten* endemischen Ursprungs, *endemische Taubstummheit*). Der *Stoffwechsel* ist in ausgesprochenen Fällen ähnlich verändert wie bei Athyreose (MAGNUS-LEVY, SCHOLZ, DE QUERVAIN, MERKE, BREITNER). Der *Grundumsatz* ist erniedrigt, aber nicht so stark wie beim Myxödem. Ferner ist die Herabsetzung bei den kropftragenden Kretins im Durchschnitt weniger stark (— 8) als bei den kropffreien, wo sie im Durchschnitt — 11 beträgt. Damit stimmt überein das obenerwähnte abweichende *funktionelle* Verhalten der verschiedenen Kropfformen, speziell der Kretinenstruma und die Erniedrigung des *Blutjodspiegels* bei kretinoiden Zuständen (SÄGESSER).

Bei Kretinismus auch andere Defekte.

Umgekehrt ist das *Fibrinogen* im Blut hier vermehrt (STARLINGER). Und zwar sowohl bei Kretinen mit als ohne Kropf. Auch zeigt das *Blutbild* ähnliche Verhältnisse (Oligocythämie, Oligochromämie, relative Lymphocytose, SCHOLZ, KIND, NIEDERBERGER, WYDLER, *eigene nicht publizierte Beobachtungen*) wie bei Hypothyreose. Und zwar nach WYDLER speziell bei Zwergkretinen ohne Kropf. Wichtige Veränderungen zeigt das *Gehirn*. Die früher vielfach beschriebene Atrophie und der Hydrocephalus internus (RÖSCH, SCHOLZ und ZINGERLE) konnten WEGELIN und sein Schüler F. LOTMAR unlängst zwar nicht bestätigen. Dagegen wies letzterer in verschiedenen Partien der Groß- und Kleinhirnrinde kretinischer Hirne mikroskopisch *Entwicklungsstörungen* (Abweichungen des Schichtenbaues, Verlagerung und Verkleinerung von Ganglienzellen) nach neben regressiven Erscheinungen (Pigmentatrophie, Verfettung von Ganglienzellen), die auf eine Störung schon in der *Mitte der Fetalzeit* hinweisen: Veränderungen, die LOTMAR in ähnlicher Weise auch im Gehirn von Athyreoten fand und auf hypothyreotische Einflüsse zurückführt.

Meist, aber nicht konstant sind die Keimdrüsen, speziell die *Hoden* klein, hypoplastisch und atrophisch. Und zwar oft unabhängig vom Zustand der Schilddrüse. Leichtere Grade der nämlichen thyreopriven Formen, sowie anderweitige mehr erethische Varianten der kretinistischen Degeneration, ebenso die große und wichtige Kategorie der endemisch *Taubstummen* vertragen sich aber sehr wohl mit geschlechtlicher Fortpflanzung.

a) Der erwachsene Kretin.

Bei *erwachsenen* Kretins kommt es, im Gegensatz zu den kretinistischen Jugendformen und zur idiopathischen Athyreose und Hypothyreose mit ihrer gleichmäßigen Wachstumshemmung und ihrem *proportionierten* Zwergwuchs, recht häufig zu ungleichmäßigem Wachstum der einzelnen Körperteile und Knochen und zu einem *unproportionierten* Zwergwuchs. Dem entspricht an den statisch am stärksten belasteten Skeletteilen von erwachsenen Kretinen (Wirbelsäule, EGGENBERGER; Hüftgelenk Coxa vara cretinosa, KLEBS, H. SCHOLZ, und E. BIRCHER, SANDOZ, HIRSCHFELDER,

SEEMEN, LOOSER, SCABELL, FEISTMANN) eine Reihe von charakteristischen Verbildungen; und an der oberen Extremität das Auftreten eines *Humerus varus*, dem wegen seines häufigen Vorkommens in Kretinengegenden neuerdings geradezu diagnostische Bedeutung zukommt (E. BIRCHER). Sie bedingen die eigenartigen Gehstörungen der älteren Kretinen, den schlürfenden watschelnden Gang infolge der zunehmenden Verbildung und Versteifung der Hüftgelenke.

Die *Psyche* der Kretinen zeigt die nämliche charakteristische Verlangsamung und Hemmung aller geistigen Vorgänge wie deren *körperliche* Entwicklung. Aber auch auf geistigem Gebiete ergeben sich Ungleichheiten und Dissoziationen unter sich und zwischen der Schwere der körperlichen Störungen, so daß für den aufmerksamen Beobachter ein ebenso wechselvolles Bild der geistigen wie der somatischen Hemmung beim Kretinismus entsteht.

b) Die Jugendformen des Kretinismus.

Verkennung
der Früh-
zeichen.

Obwohl alles darauf hinweist, daß der Kretinismus eine *angeborene, schon intrauterin sich entwickelnde Störung* ist, so ist doch die *Erkennung der Störung in der ersten Lebenszeit* nach übereinstimmenden Angaben erfahrener Kretinismusforscher äußerst schwierig, ja sogar angeblich kaum möglich. Die meisten Kretins kommen gesund zur Welt, wie die kongenitalen Athyreoten und Hypothyreoten. Vereinzelt haben eine vergrößerte Schilddrüse, Regel ist das keineswegs. Meist erscheinen die charakteristischen Symptome nach einer gewissen *Latenzzeit*. Kaum freilich erst nach 1—2 Jahren (DE QUERVAIN, früher auch WAGNER v. JAUREGG), oder gar erst nach 4 Jahren (E. BIRCHER). Alle diese früheren Angaben sind unseres Erachtens heute überholt und sehr zweifelhaft geworden. Die klinische Diagnose des *Kretinismus im Säuglingsalter* macht eben große Schwierigkeiten (WIELAND). Das hängt nicht nur mit dem ganz allmählichen Einsetzen der Veränderungen zusammen, sondern auch mit der ungleichen Schwere des kretinösen Zustandes und mit der Vielgestaltigkeit der betreffenden Symptome. *Makroglossie und auffällige Hautblässe* darf nach den bereits oben zitierten Angaben und systematischen Untersuchungen der *Neugeborenen* und *Kleinkinder im Endemiegebiet von ROMAN DIVIAK* und WAGNER v. JAUREGG, die wir bestätigen können, als eines der ersten Symptome des endemischen Kretinismus bezeichnet werden. (Vgl. auch SIEGERT, NOTHMANN, SEXTON, namentlich EUGSTER 1938, der auch FEER als Kronzeugen anführt für den nicht seltenen Kretinismus bei Säuglingen.)

Selbst dem erfahrenen *Pädiater* fällt es freilich in der Regel schwer, vor Ablauf der ersten Lebenswochen Kretinismus mit Sicherheit klinisch zu diagnostizieren.

Gerade als *Pädiater* stehen wir anderseits der modernen Lehre EGGENBERGERS von einer sog. „*thyreogenen Adynamie*“ bei vielen *Neugeborenen* im Zentrum gewisser Endemiegebiete (*Appenzell a. Rh.*) skeptisch gegenüber. Diese Anschauung EGGENBERGERS vom Bestehen einer sog. „*thyreogenen Adynamie*“, welche die Schuld trage an den vielen Früh-todesfällen der ersten Lebenswoche im Endemiegebiet, stützt sich weder auf zuverlässige klinische, noch pathologisch anatomische Befunde. Und der versuchte *statistische* Beweis für deren Vorhandensein, nämlich die angebliche Erniedrigung der Frühsterblichkeit im ersten Lebensmonat *ex juvantibus*, d. h. infolge der neuerlichen systematischen Durchführung der allgemeinen *Jodkochsalzprophylaxe* im *Kanton Appenzell a. Rh.* ist nicht stichhaltig (WIELAND). Am Rückgang der früher häufigen *Struma congenita* und der gleichfalls häufigen großen Neonatenschilddrüsen auf ein Drittel ihres früheren Volumens (ZELLER und EGGEN-

BERGER) im *Kanton Appenzell* seit Einführung der obligatorischen Jodkochsalzprophylaxe besteht zwar keinerlei Zweifel. Das gleiche haben WEGELIN und STEINMANN und GUGGISBERG (1938) für *Bern*, und BERNARD kürzlich auch für *Basel* festgestellt: Eine günstige Beeinflussung des Fetus durch Aufbesserung der Jodversorgung der Mutter ist beim Mensch wie bei gewissen Haustieren nachgewiesen (DE QUERVAIN). Allein „die *Frühsterblichkeit im ersten Lebensmonat*“ hat damit kaum etwas zu tun. Vielmehr zeigt die Frühsterblichkeit, die ja auf sehr verschiedenartigen und überall identischen Ursachen beruht, im *Appenzeller* Endemiegebiet *vor und seit Einführung der Jodprophylaxe dasselbe Verhalten, wie die Frühsterblichkeit anderwärts* und in endemiefreien Gegenden der *Schweiz* (WIELAND, BERNHEIM-KARRER). Der von EGGENBERGER vermutete, an sich gewiß bestechende und daher leider auch bereits in die Literatur übergegangene Zusammenhang zwischen angeblich erhöhter Adynamiefrequenz der Neonaten im Endemiegebiet mit der kretinischen Degeneration ist *nicht* erwiesen, sondern bedarf noch weiterer, speziell *pathologisch-anatomischer* Beweise (vgl. auch NOBEL 1935 und THOMAS 1937).

c) Schwierige Unterscheidung zwischen idiopathischer und endemischer Hypothyreose im Endemiegebiet. Der „versprengte“ endemische Kretinismus.

Die Übereinstimmung zwischen gewissen Krankheitsbildern der *idiopathischen* und der *endemischen* Hypothyreose ist trotz ihrer verschiedenen Ätiologie eine verblüffende. Wo es sich gleichzeitig um deutlich nachweisbare Struma oder um ähnliche Erkrankungs Zustände bei *Geschwistern* oder *Verwandten*, also um *familiäre Häufung* handelt, endlich auch bei Abkömmlingen kropfiger oder endemisch degenerierter Eltern, liegt die Diagnose *endemischer Kretinismus* auf der Hand, selbst außerhalb des eigentlichen Endemiegebietes. Die Bezeichnung „*sporadischer Kretinismus*“ für solche Fälle von echtem Kretinismus in endemiefreier Gegend ist freilich *unrichtig*, weil sie zu Irrtümern Anlaß gibt: Seinerzeit wurde der Ausdruck „sporad. Kretinismus“ in *England* geprägt zur Kennzeichnung der schwersten angeborenen Myxödemform (Thyreoplasie PINELES), von der wir heute im Gegensatz zur damaligen Annahme (ORD, *Myxödemcommittee*) wissen, daß sie mit dem echten Kretinismus nichts zu tun hat, sondern auf einer ätiologisch und anatomisch ganz andersartigen Schilddrüsenaffektion beruht.

Statt „sporadischer Kretinismus“: angeborene Hypothyreose“.

Durch die Übernahme der seither im *deutschen* und im *französischen* Sprachgebrauch üblich gewordenen und in vorstehender Abhandlung konsequent durchgeführten Scheidung aller Schilddrüsenhypofunktionskrankheiten in solche *spontaner (idiopathischer)* und in solche *endemischer* Natur, unter Verzicht auf die überholte Bezeichnung „sporadischer Kretinismus“ zugunsten des einheitlichen *funktionellen* Begriffs der Hypothyreose, wobei der gute alte Name Kretinismus ausschließlich für die *endemische* Form dieser Hypothyreose reserviert bleibt, ließe sich die erwünschte allgemeine Verständigung über die Einteilung und Charakterisierung der verschiedenen Myxödemformen inskünftig am besten bewerkstelligen.

Zur Kennzeichnung von Fällen von Kretinismus in endemiefreier Gegend, wie in den eigenartigen Beobachtungen von SHELTON, ZÖPFEL, ELLER, wahrscheinlich auch THOENES, RUPILIUS usw., die in ihren leichten Graden keineswegs so selten sind, wie heute noch vielfach angenommen wird, schlagen wir die von uns schon 1923 gebrauchte Bezeichnung „*versprengter*“ Kretinismus (*versprengte endemische Hypothyreose*) vor. Ein Ausdruck, den auch NOBEL in seiner jüngsten Monographie aufgegriffen hat und der jede Mißdeutung ausschließt.

Der „versprengte“ Kretinismus.

Handelt es sich freilich um eine klinische Beobachtung mit vereinzelt hypothyreotischen Zügen im *Endemiegebiet* oder in dessen nächster Umgebung, und betrifft die Störung, wie so häufig in *Süddeutschland* und in der *Schweiz*, ein *kropffreies* Kind mitten aus einer zahlreichen Familie mit ganz normalem Nachwuchs und unverdächtiger Ascendenz, so wissen wir einstweilen kein zuverlässiges Mittel, um im Endemiegebiet idiopathische und *endemische* Hypothyreose bei *Kindern* sicher auseinanderzuhalten.

Außer den eben skizzierten und vielfach in der Literatur abgebildeten *Jugendformen* des Kretinismus mit *exquisit ausgesprochenen kretinistischen* bzw. „*hypothyreotischen*“ Zügen, welche die Merkmale ihrer vorwiegend oder rein *thyreotischen Genese* keinen Augenblick verleugnen und eben deshalb so große Ähnlichkeit mit dem Krankheitsbilde der idiopathischen Hypothyreose aufweisen, gibt es nun aber im Endemiegebiet noch eine Kategorie von kretinistischen Individuen, die zwar meist Kropfträger sind, jedoch in der Regel keine anderweitigen körperlichen, gelegentlich selbst keine geistigen Defekte aufweisen, als eine *angeborene Taubstummheit* (sog. *endemisch Taubstumme*).

Bei der richtigen *endemischen Taubstummheit*, die im Gegensatz zur peripheren Schwerhörigkeit beim Myxödem auf einem viel tiefer verankerten und andersartigen anatomischen Prozeß beruht, hat sich die *Organtherapie* bisher nach den Aussagen kompetenter Otologen und Fachleute (HABERMANN, NAGER, SIEBENMANN, ALEXANDER, SCHLITTLER, OPPIKOFER) leider fast immer noch völlig wirkungslos erwiesen.

2. Pathogenese des endemischen Kretinismus.

Das Wesen des endemischen Kretinismus fällt jedenfalls teilweise (H. und E. BIRCHER), nach vielen ausschließlich (*Berner Schule*, B. BREITNER, WAGNER v. JAUREGG, EUGSTER) zusammen mit demjenigen des endemischen Kropfes (sog. endemische Thyreopathie DE QUERVAIN).

Schilddrüse
allein maß-
geblich?

Ob außer endemischer Schädigung der Schilddrüse, sei dieselbe kropfiger oder anderweitiger zu Atrophie und Entartung führender Natur (sog. *unitarische* Auffassung, KOCHER, DE QUERVAIN, WEGELIN), noch eine Mitschädigung anderer Organe oder Organsysteme, z. B. des Zentralnervensystems, des Gehörorgans durch die endemische Noxe stattfindet, d. h. ob es sich beim Kretinismus nicht bloß um eine isolierte Organschädigung, sondern um eine *endemische Schadenhäufung* (GAMPER und SCHARFETTER) handelt, wie es der *dualistischen* Auffassung (BIRCHER, EWALD, v. KUTSCHERA, DIETERLE, v. PFAUNDLER) entspricht, steht noch zur Diskussion.

Trotz aller Dissoziation in der klinischen Symptomatologie der *endemischen* Thyreopathie stimmen deren Hauptmerkmale so auffallend überein mit dem Krankheitsbilde der *idiopathischen* Thyreopathie bei experimenteller, operativer und spontaner Hypothyreose, daß nach Ansicht der *Berner Schule* keine zwingenden Gründe bestehen, die bei beiden Affektionen neben der Schilddrüsenstörung vorkommenden übrigen Organveränderungen anders aufzufassen, denn als ausschließlich *sekundär* bedingt.

Selbst den eigenartigen und schwierig zu beurteilenden anatomisch histologischen Veränderungen im *Kretinengehirn* (SCHOLZ, ZINGERLE, WEYGANDT, BAYON, WEGELIN), die bisher neben der Taubstummheit dem Kretin noch am ehesten eine Sonderstellung gegenüber dem einfachen Hypothyreoten zu gewährleisten schienen, ist durch die jüngsten histologischen Untersuchungen LOTMARs ihre Spezifität entzogen worden. Denn die gleichen oder doch weitgehend übereinstimmenden und auf eine früh-fetale Schädigung hinweisenden Rindenanomalien, die LOTMAR bei einigen der 14 von ihm durchforschten Kretinengehirne feststellen konnte, und die nach dessen Ansicht eine genügende morphologische Unterlage bilden für das Verständnis der den Kretinen eigentümlichen Geistesverfassung, konnte LOTMAR auch bei angeborenem Schilddrüsenmangel (kongenitalem

Myxödem) nachweisen. Die beiden nach DE QUERVAIN und seiner Schule wichtigsten Momente für das Verständnis der Eigenart des Kretinismus und seiner Stellung zur Schilddrüsenfunktion sind:

1. Die heute als erwiesen anzusehende *intrauterine* Hypofunktion der Schilddrüse.

2. Die Wahrscheinlichkeit einer neben Hypofunktion bestehenden *Dysfunktion*.

Beide Momente schließen das Mitspielen konstitutioneller Faktoren nicht aus, aber sie beschränken dieselben auf die Schilddrüse und auf einzelne vermehrt empfindliche Organe gegenüber der funktionellen Störung (WEGELIN) oder gegenüber der Noxe selbst (GAMPER und SCHARFETTER).

3. Hilfsmomente der kretinischen Degeneration.

Syntropie von Kropf und Kretinismus. Kropf in der Ascendenz. Ortsgebundenheit, Konnatalität, fragliche Erblichkeit des Kretinismus.

Bisher hatte man vielfach, nach DE QUERVAIN freilich mehr gefühlsmäßig angenommen, daß außer der Schilddrüsenentartung noch eine Reihe weiterer schädigender Faktoren als Ursache des Kretinismus in Frage kämen. Man dachte an eine krankhafte Gesamtkonstitution in den Familien mit kretinösem Nachwuchs, bald infolge von Blutsverwandtschaft, Inzucht (KUTSCHERA, SCHOLZ, EWALD, BIRCHER, FALTA, FINKBEINER, v. PFAUNDLER, GAMPER und SCHARFETTER), bald von Alkoholismus (SCHOLZ, WAGNER v. JAUREGG). Ferner wurden bestimmte *örtliche* Faktoren [Feuchtigkeit und Kälte des Bodens — H. und E. BIRCHER, unsaubere, dürftige, speziell vitaminarme — McCARRISON, STINER, Nahrung, Unreinlichkeit, Verwahrlosung, schlechtes Trinkwasser — GALLI VALERIO, MESSERLI (Lausanne), McCARRISON (Indien), MARANNON (Spanien)], schlechte häusliche Verhältnisse (sog. „Kretinennester“, FONIO) als ursächlich beschuldigt. DIETERLE und EUGSTER (1933), namentlich neuerdings EUGSTER (1934 bis 1938) kommt demgegenüber auf Grund langjähriger sorgfältiger Untersuchungen in einem umschriebenen *Schweizer* Kropfkretinismusgebiet (BLUMENSTEIN bei THUN) zum Ergebnis, daß allen genannten Faktoren nur eine nebensächliche Bedeutung zukomme. Es sind zum Teil fragliche Hilfsmomente, zum Teil bestehen sie nicht zu Recht. Am ehesten vermöge noch eine schlechte, speziell feuchte (nicht unterkellerte) Behausung zur endemischen Thyreopathie beizutragen, was EUGSTER durch instruktive Abbildungen derartiger Hütten nebst ihren kretinösen Bewohnern illustrierte (EUGSTER, 1938).

Ein übler Einfluß der Blutsverwandtschaft, also der Inzucht, die von jeher als wichtiger erbbedingter Faktor des ortsgebundenen endemischen Kretinismus angesehen worden war, und die bei der abgeschlossenen Bevölkerung des verkehrsarmen *Berneroberrländer* Dorfes a priori nahegelegen hätte, ließ sich nicht nachweisen. Die Aufstellung von *Familienstammbäumen* zeigte keine größere Häufigkeit von Verwandtenehen bei den Eltern von Kretinen. Jedenfalls überstieg die Häufigkeit von Verwandtenehen keinesfalls den Durchschnitt in der Gesamtbevölkerung. EUGSTER lehnt daher, wie schon vor ihm SCHWALBER, HÖYER, RÜDIN und wie auch kürzlich wieder THEO LANG (1938), wenn auch im Gegensatz zu den früheren Angaben von FINKBEINER, FLINKER, v. PFAUNDLER und

GAMPER und SCHARFETTER, die Inzucht ab als wesentliches ätiologisches Moment des Kretinismus.

Außer der engen Syntropie von endemischem Kropf und Kretinismus (v. PFAUNDLER) stand vielmehr die Tatsache der *elterlichen*, speziell *mütterlichen* (TAUSSIG, FLINKER, v. PFAUNDLER) *Schilddrüsenschädigung* mit oder ohne Kropf überall an erster Stelle unter den Ergebnissen der *erbbiologischen* Untersuchungen EUGSTERS. Daneben sprach der Nachweis von leichtem Kretinismus bei manchen Eltern jugendlicher Kretinen, ferner die häufigen Geschwistererkrankungen an Kretinismus, sowie das Zurückreichen der ersten Symptome des Kretinismus bis in die erste Kindheit, d. h. die augenscheinliche, von EUGSTER ausdrücklich bestätigte *Konnatalität* (FLINKER, WIELAND, v. PFAUNDLER, GAMPER und SCHARFETTER) des *Kretinismus* für eine konstitutionelle, möglicherweise erbliche Bedingtheit der Entartung.

Syntropie und Konnatalität von endemischem Kropf und Kretinismus.

Die schon FODÉRE (1792) und IPHOFEN (1817) wohlbekannt und seither von allen Kretinismusforschern hervorgehobene *Ortsgebundenheit* der kretinischen Degeneration, deren überragende Bedeutung für das Verständnis der Pathogenese neuerdings wieder von DE QUERVAIN in den Vordergrund der Diskussion gestellt wurde, ging aus den EUGSTERSchen Untersuchungen wiederum mit aller Deutlichkeit hervor. Die ortsgebundene *exogene* (aktinische? v. PFAUNDLER, neuerdings namentlich auch THEO LANG) *Noxe* schädigt augenscheinlich nicht nur die Schilddrüse der Mutter, sondern gleichzeitig auch diejenige der *Frucht*, sowie auf *placentarem Wege die Frucht selbst*.

Besonders interessant sind die Feststellungen EUGSTERS über das *Verlorengehen der Disposition zu Kretinismus und zu Kropf nach Auswanderung in eine endemiefreie Gegend*: Von 2 Familien mit Kretinismus im Endemiegebiet konnte EUGSTER in der ersten und zweiten Filialgeneration keine kretinistischen Nachkommen mehr auffinden seit ihrer Ansiedlung im endemiefreien Gebiet. Die Disposition geht verloren oder (Kropf) äußert sich nur noch kurze Zeit, d. h. für das erste im kropffreien Gebiet geborene Kind. Die *späteren Kinder bleiben kropf- bzw. kretinismusfrei*. Umgekehrt tritt nach Einwanderung normaler kropffreier Individuen ins Endemiegebiet Erkrankung nicht sogleich auf (das gilt höchstens für Kropf), sondern erst in der *ersten oder zweiten Filialgeneration werden Fälle von Kretinismus beobachtet*. Erkrankung an Kretinismus bei einem gesund in das Endemiegebiet eingewanderten Kinde hat EUGSTER so wenig beobachtet, wie vor ihm MAFFEI, v. KUTSCHERA, v. PFAUNDLER, GAMPER und SCHARFETTER, WIELAND. Der Kretinismus ist augenscheinlich eine, wie CAMPER und SCHARFETTER sich ausdrücken, „in ihren Grundbedingungen bereits bei der Geburt festgelegte Entwicklungsstörung“. *Es gibt keinen postnatal erworbenen Kretinismus*. Diese moderne Anschauung stimmt gut überein mit unseren oben rekapitulierten *klinischen Erfahrungen über die Frühstadien des Kretinismus*; übrigens auch mit kürzlichen histologischen Untersuchungen der Kröpfe eines kretinoiden Geschwisterpaares (WILLER 1937). Sie läßt aber die Frage offen nach der *Erblichkeit* dieses ortsgebundenen Schadens. Diese Frage wird verschieden beantwortet. FODÉRE, RÖSCH, später TAUSSIG, FLINKER, namentlich v. PFAUNDLER vertreten die Ansicht, daß beim Kretinismus ein *Erbfaktor* (neben sog. Paraphorie) im Spiele sei, der nach v. PFAUNDLER schon beim endemischen Kropf mitwirkt („Sommerfrischekröpfe“). Die neuesten *erbbiologischen*, auch von LENZ (München) nachgeprüften Untersuchungen EUGSTERS liefern jedoch keinen Anhaltspunkt für das Bestehen eines echten, d. h. geno- oder idiotypisch bedingten Erbschadens bei Kretinismus. Ein *dominanter* Erbgang kommt nicht in Frage wegen des häufigen Kretinismus bei Kindern ganz gesunder Eltern. Aber auch ein *recessiver* (v. PFAUNDLER), der durch dieses Faktum ja nicht ausgeschlossen wäre, ist unwahrscheinlich:

1. wegen des Freibleibens einzelner Kinder bei Erkrankung beider Eltern,
2. wegen der geographischen Abstufung der Krankheit nach der Intensität der Kropfendemie,
3. wegen des Ausbleibens von Kretinengeburten im endemiefreien Gebiet.

Die *Zwillingsforschung* weist in derselben Richtung: stärkste Diskordanz der Anfälligkeit für endemischen Kropf (Kretinismus) bei zweieiigen, minimale bei ein-eiigen Zwillingen (VERSCHUER, EUGSTER). Außer der direkten individuellen Schädigung der Frucht durch die endemische Noxe käme nach EUGSTER im Hinblick auf die Nachwirkung der *Noxe* bei weggezogenen Müttern aus dem Endemiegebiet (gelegentliche Erkrankung der *Erstgeborenen* außerhalb des Endemiegebietes an Kropf, anscheinend aber nicht mehr an Kretinismus) höchstens noch die Möglichkeit einer rasch abklingenden *paraphorischen* Schädigung des Cytoplasmas der mütterlichen Keimzellen durch die anhaltende Umweltschädigung im Endemiegebiet in Frage: also die oben erwähnte Annahme v. PFAUNDLERS, der auch WAGNER v. JAUREGG und GAMPER und SCHARFETTER zuneigen.

Die Ablehnung einer echten genotypischen Heredität im Sinne von WEISMANNs beim Kretinismus hat in gegenwärtiger Zeit auch eine *praktische* Spitze: Auf Grund der bei Kretinen und Kropfigen, so gut wie bei anderen psychischen und somatischen Störungen und Entwicklungshemmungen nachgewiesenen, also nicht spezifischen *Hemmung der Capillarentwicklung*, die ihre Entdecker JAENSCH und HOEPENER als eine erblich bedingte, der Schilddrüsenstörung koordinierte Entwicklungshemmung des mittleren Keimblattes ansprechen, während EGGENBERGER u. a. darin bloß eine Folge der endemischen Hypothyreose, d. h. eine erworbene Eigenschaft erblicken, haben JAENSCH und HOEPENER neuerdings zur Sanierung von Kropfgegenden eine *Sterilisierungsgesetzgebung* als notwendig erklärt. Abgesehen davon, daß eine solche sich bei *Vollkretinen* erübrigt, da hier, wie DE QUERVAIN sich ausdrückt, „die Natur das Nötige besorgt bzw. das Unerwünschte von selbst verhindert“, müßte diese Sterilisierung sich auf alle kropftragenden Mütter im Endemiegebiet beziehen. Denn die Großzahl der Kretinen stammt ja von solchen und nicht von halbkretinen Eltern. Das käme einer Dezimierung der Bevölkerung gleich, ohne die nachfolgende Generation, die dem ortsbedingten Faktor den nämlichen Tribut entrichten müßte, vor dem gleichen Schaden zu bewahren. „Die Sterilisation ist deshalb aus den für die Sanierung einer Kropfgegend zweckmäßigen Maßnahmen zu streichen (DE QUERVAIN 1936)“.

Soweit wir beurteilen können, hat der eben referierte moderne Standpunkt von EUGSTER und von DE QUERVAIN überall die verdiente Beachtung gefunden (LIEBENAM, KURT HOFMEIER u. a.). *Das Reichsdeutsche Gesetz „zur Verhütung erbkranken Nachwuchses“* (vgl. GÜTT, RÜDIN, RUTKE, zit. nach LIEBENAM 1936) enthält den Passus: „Handelt es sich um angeborene Schwachsinnformen, deren Träger in der Regel nicht fortpflanzungsfähig werden, sei es, weil sie in der Hauptsache früh sterben, oder weil sie vor Eintritt in das fortpflanzungsfähige Alter so hochgradig siech werden, daß Fortpflanzung nicht in Betracht kommt, so soll in der Regel auf Unfruchtbarmachung verzichtet werden“.

Kretinismus
nicht geno-
typisch, sondern
paraphorisch.

Nach allgemeiner Annahme und im Gegensatz zur idiopathischen Hypothyreose (Myxödem) ist beim Kretinismus eine Verschlimmerung der Symptome nach abgeschlossenem Wachstum kaum mehr zu erwarten. Ob andererseits bei Kretinismus *Spontanbesserungen* vorkommen, d. h. ohne Therapie, wie von Einzelnen, z. B. von GAMPER und SCHARFETTER gemeldet wird, ist noch umstritten. Desto befriedigender sind die Erfolge *der Schilddrüsentherapie*. Aber auch nur, wenn sie *frühzeitig*, d. h. in den *ersten Lebensmonaten*, oder noch besser wenn sie schon *intrauterin* einsetzt.

4. Die Schilddrüsentherapie der endemischen Form (Kretinismus).

Je nachdem in einem Fall von endemischem Kretinismus die *Symptome der Schilddrüsenstörung* (die endemische *Hypothyreose*) *vorherrschen*, scheinen auch die Erfolge der Organtherapie entsprechend bessere zu sein. Wo wir dagegen die *hypothyreotische Quote* ganz oder nahezu ganz vermissen, wie bei den Fällen von reiner endemischer Idiotie und bei den angeborenen Taubstummen, bei denen nach neuesten Untersuchungen eine besonders frühzeitige irreversible Schädigung gewisser *Zentren des Zentralnervensystems*

durch die endemische Noxe oder durch den Funktionsausfall der Schilddrüse stattgefunden hat (LOTMAR), da läßt auch die Organotherapie augenscheinlich im Stich. Auf solche Unterschiede im Wesen und im klinischen Verhalten der vorwiegend zur Behandlung gelangten Fälle von endemischem Kretinismus dürften die zur Zeit noch sehr widerspruchsvollen Angaben verschiedener Beobachter über den Wert der Schilddrüsentherapie beim Kretinismus aller Voraussicht nach zurückzuführen sein.

Frühzeitig
behandeln!

Nach den Beobachtungen MAGNUS-LEVYs, v. KUTSCHERAs, WAGNER v. JAUREGGs, EGGENBERGERs u. a. ist die Organotherapie beim Kretinismus sehr wirksam und berechtigt zu den größten Hoffnungen. Umgekehrt haben sich SCHOLZ und BIRCHER (Vater und Sohn) bisher nicht von einem günstigen Einfluß der Schilddrüsentherapie bei Kretinen überzeugen können.

Nach unseren *eigenen* Erfahrungen sind die Erfolge der Schilddrüsentherapie bei allen Kretins mit deutlich thyreoopriver Quote ganz unverkennbare, selbst noch in vorgeschrittenen und alten Krankheitsstadien. Bei *jugendlichen* Kretinen haben wir noch bessere, ja sehr gute Heilresultate gesehen. Die allerbesten aber bei kretinösen *Säuglingen*. Man erlebt hier die nämlichen guten Erfolge der Schilddrüsentherapie wie bei idiopathischer Hypothyreose im Säuglingsalter, muß aber auch die nämliche Vorsicht gebrauchen bei der *Dosierung* des Thyreoidins: Beginn mit $\frac{1}{2}$ Tablette Tyroxin oder Elityran täglich oder jeden zweiten Tag unter Kontrolle von Gewicht und Stuhlgang zur Vermeidung von Dyspepsie und von Toxikose. Namentlich in den ersten 2—3 Lebensjahren und bei gewissenhafter Durchführung der Therapie blühen die Kinder körperlich und geistig geradezu auf. Das bei Kretinen regelmäßig und mehr als bei idiopathischer Hypothyreose gestörte *Hörvermögen* wird scharf. Im Gegensatz zur endemischen *Taubstummheit*, die nach allgemeiner Erfahrung therapeutisch nicht beeinflussbar ist, so wenig wie die endemische *Idiotie*.

Allmählich macht sich aber auch beim jungen Kretin trotz anfänglicher Erfolge ein gewisser Stillstand geltend, und zwar mehr auf geistigem als auf körperlichem Gebiet. Während die Wachstumsstörung sich im Laufe der Jahre oft überraschend oder doch befriedigend ausgleicht, die sekundären Geschlechtsmerkmale rechtzeitig oder wenig verspätet eintreten und es bei Mädchen zur Menstruation, bei Knaben zu Hoden- und Peniswachstum und gelegentlich sogar zu Erektionen kommt, tritt das Manko auf intellektuellem Gebiet immer deutlicher zutage. Die Kinder haben trotz Schilddrüsenzufuhr Mühe in der Schule mitzukommen, bleiben zurück und erlernen später nur langsam irgendein einfaches Gewerbe, Handlangerdienste, am ehesten noch eine landwirtschaftliche Beschäftigung oder Gartenarbeit. Die Mädchen sind im Haushaltsgeschäft, als Zeitungsträgerinnen, auch als Dienstmädchen gut zu gebrauchen, wenn die Anforderungen nicht zu hoch gestellt werden. Auf alle Fälle werden viele Kretins durch die frühzeitig einsetzende Therapie zu *brauchbaren zufriedenen Menschen, die sich einen bescheidenen Lebensunterhalt selbst verdienen können*.

Auch von der *Substitutionstherapie* des Kretinismus gilt, was von der *Klinik* und von der *Symptomatologie* dieser eigenartigen Störung gesagt werden muß. Es gibt hier keine Regel und kein Schema, so wenig wie es einen „crétin étalon“ gibt. Dementsprechend sind auch die Erfolge der Substitutionstherapie hier sehr ungleiche. Nicht nur je nach Art und Grad der vorliegenden Hypothyreose, sondern auch je nach dem verschiedenen zeitlichen Einsetzen der Therapie und deren mehr oder weniger konsequenter Durchführung. Daß neben der Substitutionstherapie den *hygienischen* und *wirtschaftlichen* Verhältnissen, speziell den einzelnen *Wohnungsgemeinschaften* und der *Wasserversorgung* in endemisch verseuchten Orten gebührend Rechnung zu tragen, speziell das Wohnen in feuchten, nicht unterkellerten Erdgeschossen zu verbieten, das Trinkwasser als mutmaßlicher Träger oder Vermittler der endemischen (aktinischen?) Noxe zu sanieren, endlich die Gesamtbevölkerung systematisch auf einen höheren Jodtiter umzustellen ist durch Einführung der obligatorischen Jodprophylaxe, bedarf nach den Darlegungen von BIRCHER, KOCHER, KUTSCHERA, MCCARRISON, v. PFAUNDLER, WAGNER v. JAUREGG, DIETERLE und EUGSTER u. a. wohl keiner besonderen Bemerkung mehr.

Dagegen käme auf Grund der neuesten *erbbiologischen* Untersuchungsergebnisse EUGSTERs der alten, neuerdings wieder von FINKBEINER, TAUSSIG, v. PFAUNDLER,

GAMPER und SCHARFETTER aufgestellten Forderung nach Vermeidung konsanguiner Ehen nicht mehr die große, ihr bisher allgemein zuerkannte Bedeutung zu für die Verhütung des Kretinismus.

5. Die Prophylaxe der endemischen Thyreopathie.

Die Syntropie von Kropf und Kretinismus und die Beschränkung des Kretinismus auf die Gegenden schwerster Verkropfung wiesen den Bestrebungen zur Prophylaxe der beiden endemischen Übel von jeher die gleichen Bahnen. Wir verweisen daher auf das hierüber weiter oben beim *Kropf* Gesagte, speziell bezüglich der Bedeutung der exogenen Umweltfaktoren und des Jods für dessen *Ätiologie*, sowie der systematischen Jodkochsalzzufuhr für dessen *Prophylaxe*.

Die *systematische Jodkochsalzprophylaxe* ist nicht nur die beste Methode der Kropfsanierung, sie ist auch die einzige Methode, von der man sich angesichts der *intrauterinen Genese des Kretinismus* einen gewissen Erfolg versprechen darf auch gegenüber dem *Kretinismus*, und zwar auf dem Umwege über die systematische Aufwertung der Jodzufuhr auf 1—2 γ pro Kilogramm Körpergewicht (= etwa 60—120 γ Jod pro Tag) bei den kropfigen *schwangeren Müttern* im Endemiegebiet.

Systematische
Jod-Kochsalz-
prophylaxe.

Nur unter diesen Umständen ist auf dem komplexen Gebiet des endemischen Kretinismus ein Erfolg der Jodprophylaxe und im Laufe der Jahre eine richtige Beurteilung dieses Erfolges denkbar. Entsprechend der heutigen Anschauung von der intrauterinen Genese der endemischen Hypothyreose wird sich ein solcher Erfolg frühestens nach etwa 20 Jahren, d. h. bei der *Filialgeneration* auswirken können.

Einstweilen lauten die Angaben über den Nutzen der Jodprophylaxe beim Kretinismus noch sehr widersprechend. EUGEN BIRCHER läßt einen Einfluß des Jods überhaupt nicht gelten, sondern nach ihm, sowie nach FINKBEINER, STINER u. a. wandert der endemische Kropf und mit ihm der Kretinismus ganz unabhängig von menschlichen Vorkehrungen, lokal-geographisch in ganz bestimmten Gebieten. So treffe man heute die noch vor 25 und 30 Jahren im *Aargauer* Endemiegebiet häufigen, ganz schweren Kropf- und Kretinismusformen nur noch selten und in Anstalten an. Während man früher manche kretinoide Familien, ja Dorfteile kannte, halte es heute schwer, mittelschwere Kretinen freilebend anzutreffen (BIRCHER 1937). Nun ist längst bekannt, daß der Kretinismus vor allen möglichen äußeren Einflüssen zurückweicht, nicht nur vor verbesserter Wohnungs-, Nahrungs- und Trinkwasserhygiene, sondern auch vor Verkehrsanschluß und Industrieinzug (Eisenbahn, Auto). In dieser überall eingetretenen Verbesserung der hygienischen Verhältnisse vermag EUGEN BIRCHER höchstens einen der Gründe für den Rückgang des Kretinismus zu erblicken, den alleinigen sicher nicht. Noch weniger habe das Jod bei diesem *sontanen* Schwinden eine Rolle gespielt.

Umgekehrt haben RUPILIUS und HAMBURGER (1934 und 1936) bei ihren ausgedehnten Nachuntersuchungen in den von früher her bekannten Kretinenzentren *Steiermarks* eine bemerkenswerte *Abnahme* der Fälle von Kretinismus speziell im *Kindesalter* feststellen können. Auch nach H. WILLER ist die Ausbreitung des Kretinismus in *Unterfranken* gegenüber VIRCHOWS Zeiten beträchtlich zurückgegangen und E. THOMAS stellt neuerdings eine Abnahme des Kretinismus in *Westdeutschland* fest. Dasselbe meldet DE QUERVAIN aus dem Kanton *Bern*, wo der „*Nachwuchs*“ an jüngeren Kretinen in den Armenanstalten im letzten Jahrzehnt abgenommen hat, möglicherweise zum Teil infolge der seit 12 Jahren hier systematisch durchgeführten Jodkochsalzprophylaxe. Ferner wird überall in der *Schweiz* ein beträchtlicher Rückgang der früher hohen Frequenz der *Taubstummenanstalten* festgestellt, der mit der Jodkochsalzprophylaxe in Verbindung gebracht wird.

Wir selbst haben uns in *Basel* bisher noch von keiner nennenswerten Abnahme der Fälle von *kindlichem Kretinismus* überzeugen können. Es

Erfolge der
Prophylaxe.

ist nicht ausgeschlossen, daß unsere abweichenden Erfahrungen zusammenhängen mit der Herkunft unseres Krankengutes und mit ungleicher Durchführung der Jodkochsalzprophylaxe im Einzugsgebiet der *Basler Kinderklinik*. Dieses erstreckt sich nämlich nicht nur auf die *Schweiz*, speziell die Juragegend, sondern auch auf den angrenzenden Teil des *Elsasses* (Vogesen) und *Südbadens* (Schwarzwald), lauter Gegenden, wo Gebirgskropf endemisch ist (MAGNUS LEVY, ASCHOFF, BÜRKLE-DE LA CAMP, WIELAND, PFLÜGER, JAHN), Kretinismus nicht selten ist, wo aber unseres Wissens die Jodprophylaxe noch nicht überall *obligatorisch* ist, wie im Zentrum der *österreichischen* und *schweizerischen* Endemie, d. h. wie in *Steiermark* und in den Kantonen *Bern*, *Aargau*, *Appenzell* und *Wallis*. Es wäre möglich, daß mit strafferer Handhabung der Jodprophylaxe im *Einzugsgebiet der Basler Kinderklinik* auch bei uns die Fälle von Kretinismus im ersten Kindesalter verschwinden würden. Vorderhand brauchen wir leider die Befürchtung von E. THOMAS „der Kretinismus möchte verschwinden, ohne pathogenetisch geklärt zu sein“ (s. E. THOMAS, 1937) kaum zu teilen.

WAGNER v. JAUREGG, der schon 1898 als erster die Jodierung des Kochsalzes zur Bekämpfung der endemischen Verkropfung vorgeschlagen hatte und der seither in *Steiermark* unermüdlich für die Einführung der allgemeinen Jodkochsalzprophylaxe tätig gewesen ist, setzt sich neuerdings (1938) außer für das Jodsaltz noch speziell ein für die *prophylaktische Behandlung der Schwangeren im Endemiegebiet mittels Thyreoidea*, also für eine Kombination der *intrauterinen* Jodkochsalzprophylaxe des Kretinismus mit *intrauteriner* Thyreoidinprophylaxe.

Dieser naheliegende und angesichts der *guten Heilerfolge der Substitutionstherapie bei frühkindlichen Kretins* a priori Erfolg versprechende Vorschlag WAGNER v. JAUREGGs, die Substitutionstherapie schon *intrauterin* zur Anwendung zu bringen, ist aller Beachtung wert und verdient in Endemiegebieten ernsthaft geprüft und als Ergänzung der Vollsalzprophylaxe gelegentlich in die Tat umgesetzt zu werden, etwa bei Schwangeren mit stark kropfiger oder sonstwie suspekter Ascendenz, ein Vorgehen, das freilich nicht nur eine systematische Aufklärung der Bevölkerung, sondern auch die verständnisvolle Mitarbeit aller Ärzte und Hebammen, sowie den Konsens der betreffenden Ehemänner zur selbstverständlichen Voraussetzung hat.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen.

KOWITZ: Die Funktion der Schilddrüse und ihre Prüfung. *Erg. inn. Med.* 27 (1925).

WEGELIN: Schilddrüse. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, herausgeg. von HENKE und LUBARSCH, Bd. 8. 1926.

FALTA: Die Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion. *Handbuch der inneren Krankheiten*, herausgeg. von MOHR und STAEHELIN, Bd. 4. 1927.

EGGENBERGER: Kropf und Kretinismus. In HIRSCHs *Handbuch der inneren Sekretion*, Bd. 3. 1928.

ABELIN: Die Physiologie der Schilddrüse. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, herausgeg. von BETHE, 1932.

NOBEL, KORNFELD und RONALD: *Schilddrüsenerkrankungen im Kindesalter*. Wien 1935.

DE QUERVAIN u. WEGELIN: *Der endemische Kretinismus*. Standardwerk über Kretinismus mit erschöpfenden Literaturangaben bis 1936. Berlin und Wien 1936.

NOTHMANN: Endokrine Störungen. Handbuch der Neurologie, herausgeg. von BUMKE und FÖRSTER, Bd. 15. 1937.

JAGIÉ u. FELLINGER: Die endokrinen Erkrankungen, ihre Klinik, Pathologie und Therapie. Berlin und Wien 1938.

WIELAND, E.: Die Athyreose und Hypothyreose im Kindesalter. Der endemische Kretinismus. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiete der Inneren Sekretion von Prof. BERBLINGER, Bd. 7. Leipzig 1940.

A. Kropfproblem und Hypothyreosen.

ABELIN: Thyroxin und Thyroidin. Biochem. Z. **228** (1930). — ABELIN u. DE QUERVAIN: Die experimentelle Prüfung der Schilddrüsenfunktion. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN, 1932. — ASCHOFF: Über das Kropfproblem. Münch. med. Wschr. **1940 I**.

BAADER: Untersuchungen über die Struma congenita. Z. Geburtsh. **5** (1937). — BASTENIE: Etude anatomo-clinique et experim. des inflammations chroniques des scléroses du corps thyroïde. Arch. internat. Méd. expér. **12** (1937). — BAYARD: Ergebnisse der Kropfprophylaxe im Kanton Wallis. Ref. Z. Kinderheilk. **1938**. — Bericht über die internationale Kropfkongress in Bern, August 1927. Bern 1928. 1. *Pathologische Anatomie der endemischen Struma*. Ref. von L. ASCHOFF (Freiburg i. Br.), C. WEGELIN (Bern), D. MARINE (New York). 2. *Pathologische Physiologie der Struma*. Ref. von PLUMMER (Rochester USA.), B. BREITNER (Wien), F. DE QUERVAIN (Bern). 3. *Ätiologie, Epidemiologie und Prophylaxe der endemischen Struma*. Ref. von BÉRARD (Lyon), McCARRISON (Indien), GALLI VALERIO (Lausanne), E. BIRCHER (Aarau), C. WAGNER v. JAUREGG (Wien), MUGGIA (Italien), SILBERSCHMIDT (Zürich), STINER (Bern). — BIRCHER, EUGEN: Das Kropfproblem. Med. Prax. **23** (1937). — BREITNER, BURGHARD: (a) Die Erkrankungen der Schilddrüse. Wien 1928. (b) Zur Vollsalzfrage. Wien. med. Wschr. **1935**. — BRANOVACKI: Die biologische Wirksamkeit verschiedener Kropfformen im Kaulquappenversuch. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39** (1926). — BRUMAN: Untersuchungen zur Funktion der Schilddrüse. Helvet. med. Acta **3** (1936). — BÜRGER, M.: Fortschritte auf dem Gebiete der inneren Sekretion. Jkurse ärztl. Fortbildg **1938**, H. 3 (vgl. GENTZ u. FENZ: Klin. Wschr. **1937**, sowie HOFF u. KLEMM: Klin. Wschr. **1937**, zit. nach BÜRGER).

DIETERLE u. EUGSTER: Über den Verlauf der Kropfepidemie in einigen Schweizer Dörfern nach 20 Jahren. Arch. f. Hyg. **111** (1933).

ECKSTEIN, A.: (a) Zur Kropfprophylaxe der Schulkinder. Arch. Kinderheilk. **75** (1926). (b) Zur Behandlung des Kropfes im Säuglingsalter. Arch. Kinderheilk. **76** (1926). — EGGENBERGER: Die Jodmangeltheorie und ihre Erfolge. 2. internat. Kropfkongress Bern 1933. — EUGSTER: Zur Erblichkeitsfrage der endemischen Struma. Arch. Klaus-Stiftg **9** u. **10** (1934/25).

FASOLD: Über die Blutjodwerte rachitischer Säuglinge. Z. Kinderheilk. **56** (1934).

GOLD u. ORATOR: Virchows Arch. **252** (1924). — GUGGISBERG: (a) Neugeborenenkropf. Arch. Gynäk. **67** (1938) u. Z. Kinderheilk. **1939**. (b) Die Beeinflussung der Entwicklung und des Wachstums der Schilddrüse des Kindes im Mutterleib. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1** (1939).

HUNZIKER: Die Prophylaxe der großen Schilddrüse, 1924.

JAENSCH u. GUNDERMANN: Klinische Rassenhygiene und Eugenik. Veröff. Med. verw. **43** (1934). — JAHN: Der Jodstoffwechsel im Gebiet der badischen Kropfepidemie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**. — JORDI: Kropfhäufigkeit und soziale Lage. Schweiz. med. Wschr. **1939 I**.

KAYSER: Struma congenita beim Neugeborenen. Diss. Freiburg 1936. — KIRSCH: Zur Frage der Hypothyreosis. Der Ernährungsfaktor in der Ätiologie des Kropfes. Z. Kinderheilk. **42** (1926). — KORNFELD u. NOBEL: (a) Myxödemstudien. Klin. Wschr. **1927 II**. (b) Thyroxinstudien. Klin. Wschr. **1928**.

LINNEWEH: Zur Frühdiagnose der kongenitalen Hypothyreose. Mschr. Kinderheilk. **77** (1939). — LOEB: Schilddrüse, Jod und Hypophysenvorderlappen. Klin. Wschr. **1932**.

MÜHE, ILSE: Über Jodschäden mit besonderer Berücksichtigung von Vollsalzschäden. Dtsch. Arch. klin. Med. **1935**.

NITSCHKE: Schilddrüse und D-Vitamin. Klin. Wschr. **1933 II**. — NOBEL u. RONALD: Über rationelle Myxödemtherapie. Klin. Wschr. **1933**. — NOBEL u. ROSENBLÜTH: Thyreoidinstudien an myxödematösen Kindern. Z. Kinderheilk. **1924, 1938**.

PFAUNDLER, M.V.: Über die Entstehungsbedingungen von Kropf und Kretinismus. Jb. Kinderheilk. **105** (1924) und FEERS Lehrbuch. — PFLÜGER: Die geographische Verbreitung des Kropfes in Europa. Dtsch. Arch. klin. Med. **180** (1937).

QUERVAIN, DE: (a) Der Stand der Kropfbekämpfung in der Schweiz. Münch. med. Wschr. **1934 I**. (b) Le Goitre. Beiträge zur Pathologie der Schilddrüse. Dasselbst Literaturverzeichnis der wichtigsten Arbeiten über Kropf bis 1922/23. Jena 1926. — QUERVAIN, DE u. GIORDANENGO: Die akute und subakute nichteitrig Thyreoiditis. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **44** (1936).

ROTTER u. MECZ: Zur Standardisierung von Thyreoideapräparaten. A. f. exper. Path. **166** (1932). — RUPILIUS: Der Säuglingskropf und seine Behandlung mit kleinsten Jodmengen. Arch. Kinderheilk. **91**, H. 3 (1930).

STEINMANN: Über den Einfluß der Jodprophylaxe auf die Schilddrüse der Neugeborenen. Endokrinol. **16** (1936). — STUBENRAUCH: Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüsenbefunde beim erworbenen Myxödem. Beitr. path. Anat. **1934**.

THOENES: (a) Zur Kenntnis des sporadischen Kretinismus. Jb. Kinderheilk. **110** (1925). (b) Schilddrüse und Rachitis. Jb. Kinderheilk. **145** (1935). — THOMAS, E.: Drei sehr gute und erschöpfende Übersichtsreferate über Drüsen mit innerer Sekretion. Mschr. Kinderheilk. **64** (1936); **69** (1937); **83** (1940). — TÖPFER, D.: Entgegnung auf die Bemerkungen von NITSCHKE. Z. Kinderheilk. **56**, 693 (1934).

VOGT, H.: Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen im Kindesalter. Z. ärztl. Fortbildg **32** (1935).

WAGNER v. JAUREGG: (a) Der Kampf um das Vollsalsz. Wien. klin. Wschr. **1931**. (b) Kropfbekämpfung und Kropfverhütung in Österreich, unter Benutzung amtlicher Quellen bearbeitet. Wien 1938. — WIELAND: Das Kropfproblem im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **105** (1935). [Vgl. Arch. Kinderheilk. **105** (1935). Die sog. thyreogene Adynamie EGGENBERGERS und ihr angeblicher, statistischer Beweis.] — WILLER: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1937**.

B. Hyperthyreosen.

ABELIN, J.: Thyreogenes und nichtthyreogenes Jod. Schweiz. med. Wschr. **1939**, H. 49. — ADLERSBERG u. PORGES: Med. Klin. **1930**. — ANDERSON and COLLIP: Thyreotropic Hormon of anterior Pituitary. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30** (1933).

BANSI: (a) Die Hyperthyreosen. In Neue Deutsche Klinik, Erg.-Bd. **3**. 1935. In Klin. Fortbildg **1935**. (b) Die thyreotoxische Krise. Erg. inn. Med. **56** (1939). — BAYLEY, R. H.: Thyroid crisis. Surg. etc. **54** (1934). — BIRCHER-BENNER: Ther. Gegenw. **1934**. — BRAM, ISRAEL: Exophthalmic goiter in children. Arch. of Pediatr. **54** (1937). — BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt, Bd. 2. 1934 und Bd. 3. 1939.

CHVOSTEK, F. (jr.): Morbus Basedow und die Hyperthyreosen. Berlin 1917. — CRILE, GEORGE and LEWIS BLANTON: Exophthalmic goiter in a boy two and 1½ year of age. Amer. J. Dis. Childr. **53** (1937).

FALTA: Aus der Schilddrüsen-Pathologie. 3. internat. med. Woche Interlaken-Basel. Verlag Benno Schwabe 1937. — FALTA u. HÖGLER: Studien über den Wasserhaushalt bei Myxödem und Basedow. Arch. inn. Med. **13** (1927).

GIRAUD, PAUL: Basedow bei 8jährigem Mädchen durch Thyreoideotomie geheilt. Zbl. Kinderheilk. **1939**. — GOLDZIEHER: Practical Endocrinology. New York 1935.

HABERER, v.: Dtsch. Z. Chir. **242** (1934). — HECHT: Z. Bäderkde **1930**, H. 9. — HENSCHEN: Zur Chirurgie des Morbus Basedow. Arch. klin. Chir. **167** (1931). — HOLST (Oslo): Über die therapeutische Jodwirkung beim Basedow. Arch. klin. Chir. **167**, 94 (1931).

KEESER: Arch. f. exper. Path. **1927**. — KLEIN: Ann. int. Med. **7** (1934).

LIEBE, L.: Thyreosen im Kindesalter. Med. Klin. **1937 I**, 365—368.

MACÉVAN: Clinical problems of thyreotoxicosis. Brit. med. J. **1938**. — MERKE: Die Bedeutung der Grundumsatzbestimmung für Diagnose und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. Dtsch. Z. Chir. **102** (1928). — MORAWITZ: Morbus Basedow. Arch. klin. Chir. **167** (1931). — MORAWITZ u. KOMMERELL: Arch. klin. Chir. **1931**.

NOTHMANN: Die Basedowsche Krankheit. Handbuch der Neurologie, Bd. XV. 1937.

PAYR, v.: Die Erkrankungen der Schilddrüse. Handbuch der gesamten Therapie. 1928. — PLUMMER and BOOTBY: Amer. J. Physiol. **55** (1921).

QUERVAIN, DE: Schilddrüsenforschung in den letzten 50 Jahren. Bern 1938.

RIEDER: Über die Röntgenbestrahlung des Basedowkropfes. Arch. klin. Chir. **167** (1931).

SÄGESSER: Schilddrüse, Kropf, Jod. Basel 1938. — SAUERBRUCH: Der Morbus Basedow. Arch. klin. Chir. **167** (1931). — SCHEFFER, CURTIS u. PUPPEL: Zit. nach J. ABELIN, s. S. M. W. S. 1244, 1939. — SCHITTENHELM u. EISLER: Z. exper. Med. **61**, **68** u. **89** (1928) und Klin. Wschr. **1932**. — SCHNEIDER, E.: Die Rolle des Jodes in der Behandlung des Morbus Basedow. Arch. klin. Chir. **167** (1931). — SCHÜRMEYER u. WISSMANN: Klin. Wschr. **1932**.

WALLIS: Der Morbus Basedow beim Kinde. Mschr. Kinderheilk. **61** (1935).

C. Endemischer Kretinismus.

BIRCHER, EUGEN: Das Kropfproblem. Med. Prax. **23** (1937). — BRONSTEIN, J. B.: Hypothyroidism and Cretinism in Childhood. Amer. J. Dis. Childr. **49** (1935); **57** (1939).

EUGSTER, J.: (a) Beobachtungen von Kretinismus an 24 Zwillingspaaren. Erb- arzt **5** (1937). (b) Zur Erbliehkeitsfrage des endemischen Kretinismus. Arch. Klaus-Stiftg **13** (1938). (c) Beobachtungen über die Entwicklung des klinischen Bildes beim endemischen Kretinismus. Schweiz. med. Wschr. **1938**.

FEISTMANN: Die Kretinenhüfte (Osteoarthrosis kretinosa). Helvet. med. Acta **4** (1937). — FLINKER: Studien über Kretinismus. Leipzig und Wien 1930. — FUCHS, R.: Beobachtungen über die Schilddrüsenentwicklung im Allgäu. Münch. med. Wschr. **1940**, Nr 51.

GAMPER u. SCHARFETTER: Das Myxödem und der endemische Kretinismus. Handbuch der Geisteskrankheiten, herausgeg. von BUMKE. Berlin 1928.

KUTSCHERA, v.: Kropf und Kretinismus, endemische Dystrophie. Wien. klin. Wschr. **1926 I**.

LANG, THEO: (a) Ergebnisse einer ersten, zweiten, dritten und vierten Messungs- serie zur Frage des Zusammenhangs zwischen Radioaktivität und Kropf. Z. Neur. **141** (1932); **144** (1933); **152** (1935). (b) Ergebnisse einer siebten Messungs- serie zur Frage des Zusammenhangs zwischen Radioaktivität und Kropf. Z. Neur. **162** (1938). (c) Der Kreis Schwaben und die Erforschung und Bekämpfung von Kropf, Kretinis- mus und Schwachsinn. Schwabenland **1938**, H. 5. — LIEBENAM: Bedeutung der Erb- biologie für den Kinderarzt. Arch. Kinderheilk. **112** (1937). — LOTMAR: Entwick- lungsstörungen in der Kleinhirnrinde beim endemischen Kretinismus. Z. Neur. **136** (1931).

NAGER: Die Beziehungen des endemischen Kretinismus zum Gehörorgan. Hand- buch der Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkunde, herausgeg. von DENKER und KAHLER, Bd. 6. 1926.

PFAUNDLER, M. v.: Über die Entstehungsbedingungen von Kropf und Kretinis- mus. Jb. Kinderheilk. **105** (1924).

REILLY, W. A. and F. L. SMYTH: J. of Pediatr. **11** (1937). — RUEDIN: Über Ursachen des endemischen Kropfes und Kretinismus. Münch. med. Wschr. **1932 I**. — RUPILIUS: (a) Verschiedene Schwachsinnformen mit besonderer Berücksichtigung des Kretinismus in Steiermark. Wien. klin. Wschr. **1934 I**. (b) Demonstration in der Vereinigung sächs.-thüring. Kinderärzte, Leipzig 1935. Mschr. Kinderheilk. **65** (1936). — RUPILIUS u. FRANZ HAMBURGER: Diskussionsbemerkung in der Vereini- gung sächs.-thüring. Kinderärzte, Leipzig 1935. Mschr. Kinderheilk. **65** (1936).

SCHWALBER: Untersuchungen der Herkunft der Vorfahren und Häufigkeit von Verwandtenehen in den Familien von Allgäuer Kretinen. Z. Neur. **132** (1931).

WAGNER v. JAUREGG: Ist das Entstehen des Kretinismus durch intrauterine Behandlung der Frucht zu verhüten? Schweiz. med. Wschr. **1938**. — WILKINS, J.: Rates of Growth osseous Development and mental Development in Cretins as a Guide to thyroid treatment. J. of Pediatr. **12** (1938). — WILLER: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**.

Krankheiten der Hypophyse.

Von

HANS BEUMER-Göttingen und KURT SCHWARTZER-Göttingen.

Mit 12 Abbildungen.

I. Hypophysenhormone.

Die Vorderlappenhormone.

Außer dem schon längere Zeit bekannten Wachstums- und gonadotropen Hormon hat die experimentelle Forschung im Laufe der letzten Jahre die Existenz einer weiteren Anzahl von Hypophysenvorderlappenhormonen nachgewiesen. Es sind deren so viele geworden, daß es der Vorstellung Schwierigkeiten bereitet, wo ihre Produktionsstätten liegen könnten; kennen wir doch nur die zwei unterschiedlichen Zellarten der chromophilen Zellen, denen eine Hormonbildung zugeschrieben wird, die acidophilen und basophilen Zellen, während die chromophoben Hauptzellen wahrscheinlich keine inkretorischen Fähigkeiten haben. Wenigstens ist kein Krankheitsbild bekannt, wo ein Hauptzellenadenom mit einer Hormonüberproduktion einhergeht, vielmehr war in einem Fall von KYLIN ein Hauptzellenadenom Ursache einer SIMMONDSSchen Kachexie. Einzelne Autoren vertreten die Ansicht, daß auch die eosinophilen und basophilen granulierten Zellen nur als fortschreitende Entwicklungsstadien der nicht granulierten Hauptzellen anzusprechen sind, doch hat diese Annahme nur geringe Wahrscheinlichkeit für sich, da unter anderem niemals gemischtzellige Tumoren beobachtet wurden. In der letzten Zeit sind daher Versuche gemacht worden, die Zahl der unterschiedenen Hypophysenvorderlappenhormone wieder zu vermindern.

Glandotrope Hormone.

Nach ihrer funktionellen Bedeutung lassen sich die Hormone des Vorderlappens einordnen in die Gruppe der glandotropen Wirkstoffe und in die Stoffwechselhormone. Unter den Wirkstoffen, die Beziehung zu anderen Drüsen mit innerer Sekretion haben, ist die Existenz des thyreotropen Hormons aus den eosinophilen Zellen und des gonadotropen und corticotropen Hormons aus den basophilen Zellen gesichert. Weiterhin kann an einer hypophysären Beeinflussung der Lactation nicht gezweifelt werden. Ob auch der Nachweis eines parathyreo-, thymo-, adrenalo- und pankretotropen Hormons der Kritik standhalten wird, bleibt abzuwarten. Funktionsstörungen dieser innersekretorischen Drüsen, die bei Hypophysenerkrankungen auftreten, können sehr wohl durch indirekte Rückwirkungen zustande kommen, wie sie bei jeder endokrinen Erkrankung den Gesamtkörper und damit auch die übrigen Inkretdrüsen beeinflussen, ohne daß eine direkte Beziehung zu bestehen braucht. Die bei der Akromegalie und in noch stärkerem Grade bei M. Cushing auftretende Osteoporose ist z. B. nur unter Vorbehalt als Wirkung eines in der Hypophyse vermehrt gebildeten parathyreotropen Hormons anzusehen, denn obwohl bei dieser Erkrankung die Epithelkörperchen vergrößert sind, bietet der kalkarme Knochen nicht den Befund, wie er bei reinen Nebenschilddrüsen-

adenomen gefunden wird. Trotzdem bleibt die Tatsache unerschüttert, daß die gesamten *Korrelationen* des endokrinen Systems über den Hypophysenvorderlappen verlaufen und zwar über die glandotropen Hormone (JORES).

Korrelationen.

In noch stärkerem Maße ist die Existenz der Stoffwechsellormone in Frage gestellt, und es bleibt abzuwarten, ob wir mit zunehmender Kenntnis die Annahme beibehalten dürfen, daß Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel einer direkten hypophysären Steuerung unterworfen sind; liegt doch die Möglichkeit sehr nahe, daß z. B. die diabetogenen und ketogenen Wirkungen der Vorderlappenextrakte über die Nebennierenrinde zustande kommen, und daß auf den Fettstoffwechsel vornehmlich das Zwischenhirn Einfluß hat. Selbst die Steuerung des Wachstums durch das von EVANS nachgewiesene Vorderlappenhormon wurde in Zweifel gezogen und dem Zusammenwirken verschiedener glandotroper Hormone zugeschrieben (RIDDLE und Mitarbeiter), obwohl die Akromegalie eindeutig auf die Wirkung eines eosinophilen Vorderlappenadenoms hinzuweisen scheint.

Stoffwechsellormone.

Das zahlenmäßige Verhältnis der drei verschiedenen Zellenarten untereinander ist in den einzelnen Altersstadien nicht konstant. So fehlen beim Neugeborenen die basophilen granulierten Zellen fast ganz und vermehren sich erst allmählich im Verlauf der Kindheit, während sie im Greisenalter besonders zahlreich gefunden werden.

Ein *Zwischenlappen* in der anatomischen Differenziertheit, wie er im Tierreich gefunden wird, ist nur noch beim menschlichen Embryo und Neugeborenen nachweisbar, beim Erwachsenen fehlt dieser Hirnabschnitt. Seine Funktion, die Produktion des erythrophoren und melanophoren Hormons wird von den basophilen Zellen des Vorderlappens übernommen. Über die Bedeutung dieses Hormons bei höheren Tieren und beim Menschen ist nichts Sicheres bekannt. JORES vermutet in ihm den Überträger von Lichtreizen auf das endokrine System, der damit eine wichtige Mittlerrolle für die Wirkungen des Lichtes auf viele Lebensvorgänge spielt. Darüber hinaus hat das Pigmenthormon wahrscheinlich noch einen direkten Einfluß auf den Sehsakt, indem seine Vermehrung die Dunkeladaptation verkürzt. Zusammenhänge mit der Ausbildung der Retinitis pigmentosa bei der LAWRENCE-BARDET-BIEDLSchen Krankheit sind hypothetisch.

Aus den *Hinterlappenextrakten* lassen sich drei untereinander chemisch verwandte, in den Wirkungen aber unterschiedliche Hormone isolieren, das *Oxypressin*, das den Uterus unter der Geburt zur Kontraktion bringt, das *Vasopressin*, das durch Capillarkontraktion eine Blutdrucksteigerung bewirkt, und das *Adiuretin*, dem durch Einfluß auf die Wasserausscheidung die Steuerung des Wasserhaushaltes obliegt.

Die Hormone der Hypophyse stehen in engsten Beziehungen zum Zwischenhirn. Diese Abhängigkeit ist aber wechselseitig, indem nicht nur die Zwischenhirnzentren die hormonalen Reize der Hypophyse benötigen, sondern auch der Hirnanhang auf die nervöse Stimulierung durch die Zwischenhirnzentren angewiesen ist. Die funktionelle Einheit der Hypophyse mit dem Zwischenhirn zeigt sich auch in der Pathologie insofern, als krankhafte Prozesse in der Hypophyse, in den Zentren oder auf dem Wege zwischen beiden das gleiche Bild erzeugen können.

II. Morbus Cushing (basophiler Hyperpituitarismus).

Im Jahre 1932 beschrieb CUSHING ein eigenartiges Krankheitsbild, das charakterisiert ist durch eine mit der Ausbildung breiter Striae einhergehende Fettsucht, Hypertonie, Osteoporose und mäßigen Hirsutismus

Definition.

Pathologische Anatomie. ohne Hypergenitalismus. Der Krankheit, die CUSHING *basophilen Pituitarismus* nannte, liegt eine pathologische, geschwulstartige Vermehrung der basophilen Hypophysenvorderlappenzellen zugrunde, meist in der Form eines oder multipler Adenome. Jedoch ergibt eine Durchsicht der weiteren Beobachtungen über die pathologisch-anatomischen Ursachen des M. Cushing, daß dies nur für etwa 60 % der zur Obduktion gelangten Fälle zutrifft, während sich bei den übrigen entweder anderweitige Veränderungen der Hypophyse fanden, oder aber bei völlig intakter Hypophyse das typische Bild vor allem durch Nebennierentumoren erzeugt worden war. Durch letztere entsteht das genito-adrenale Syndrom, das dem basophilen Hyperpituitarismus sehr ähnelt. Immer besteht primär oder sekundär eine Überfunktion der Nebennierenrinde. BAUER definiert daher den M. Cushing als einen von der Hypophyse durch Überproduktion des corticotropen Hormons hervorgebrachten sekundären Interrenalismus. Sicher ist, daß mehrere Komponenten des innersekretorischen Systems an der Ausbildung der einzelnen Krankheitssymptome beteiligt sind; nur fragt es sich, welcher endokrine Faktor im einzelnen Fall den Anstoß gegeben hat.

Beziehungen zum Interrenalismus.

Vorkommen.

Krankheitsdauer.

Der M. Cushing ist eine Erkrankung jugendlicher Menschen. Nach einer Statistik von KESSEL liegt der Krankheitsbeginn für Frauen durchschnittlich im 27., für Männer im 21. Jahr, aber auch im Kindesalter wurden mehrere, zum Teil autoptisch bestätigte Fälle beschrieben. Oft stammen die Kranken aus fettsüchtigen Familien. Das Leiden, bei Frauen und Mädchen häufiger als bei Männern, entwickelt sich langsam in Jahren, gelegentlich aber auch in wenigen Monaten zum Höhepunkt und geht mit erhöhter Anfälligkeit gegen Infektionen (Erysipel, Pneumonie) einher, denen die Patienten häufig nach etwa 4—7jähriger Krankheitsdauer erliegen.

Unter 20 in einer tabellarischen Zusammenstellung von MALAGUZZI-VALERI angeführten jugendlichen Fällen mit Krankheitsbeginn vor dem 16. Lebensjahr wurden bei 5 die ersten Erscheinungen schon mit 10 Jahren deutlich. 8 starben noch in der Kindheit. Bei 12 dieser Kranken liegt der autoptische oder operativ gewonnene Befund vor: 6mal wurde ein basophiles Hypophysenadenom, vergesellschaftet mit Vergrößerung der Nebennieren gefunden, 2mal nur eine Hyperplasie der Nebennieren, 1mal ein eosinophiles Adenom, im übrigen ein Thymuscarcinom, ein Epithelkörperchenadenom und eine Rindenzellgeschwulst des Ovars. Heilung bzw. Besserung konnten durch Entfernung des Nebennierentumors, durch Follikulinbehandlung und 3mal durch Röntgenbestrahlung der Hypophyse herbeigeführt werden.

Unter den Fällen aus dem Kindesalter bietet die ausgezeichnete Beobachtung von JAMIN das Krankheitsbild in besonders charakteristischer und vollständiger Form (Abb. 1 u. 2).

Bei dem bisher gesunden Knaben F. H. entwickelte sich im 13. Lebensjahr unter zunehmender Muskelschwäche, Vergeßlichkeit, unsicherem Gang und Rückenschmerzen eine starke Adipositas. Es entstanden breite rote Striae, Hautblutungen, Megacolon und Osteoporose. Infolge Kyphose der Brustwirbelsäule wurde Patient in 2 Monaten 2,5 cm kleiner. Im *Urin* fanden sich Zeichen geringer Nephritis und vorübergehend Zucker. Blutchemisch ergab sich nach Glucosebelastung eine hyperglykämische Kurve bei normalem Nüchternblutzucker; Cholesterinester und Bilirubin waren vermehrt. Die *Sella turcica* erwies sich bis auf Kalkarmut und Verschmälerung der Proc. clin. post. als normal. Das Herz war sehr stark dilatiert, eine schwere Kreislaufinsuffizienz führte zum Absinken der anfänglichen Blutdrucksteigerung

von 210/130 auf 125/95 mm Hg. Patient war schließlich nach kurzen Perioden der Erholung fast dauernd bettlägerig; Behandlung mit Thyreoidin blieb erfolglos. Mit 14 Jahren wurde eine *Röntgenbestrahlung der Hypophyse* (60% der HED) mit erstaunlichem Resultat durchgeführt. Überraschend schnell verschwanden sämtliche Symptome bis auf die *Kyphose*; auch die hochgradig verschmälerten Wirbel bekamen wieder normale Konturen. Im Wesen wurde der pedantische „spießige“

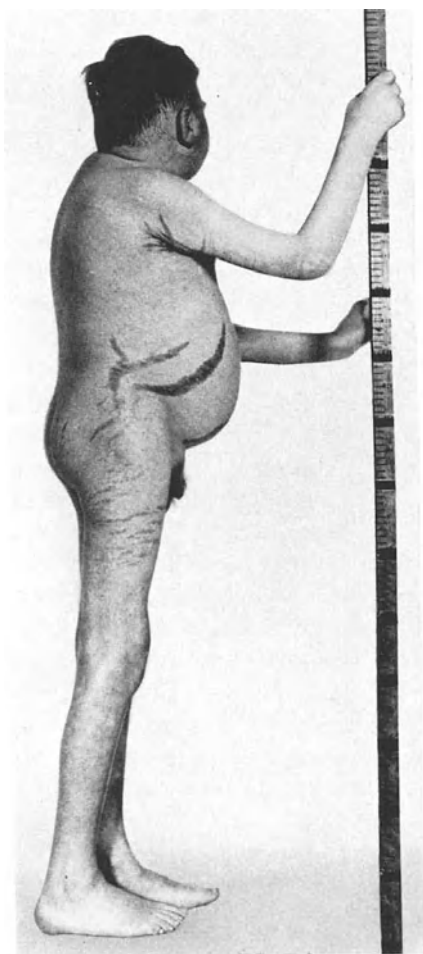


Abb. 1. Morbus Cushing bei einem 14-jährigen Jungen. (Universitätskinderklinik Erlangen, Professor Dr. JAMIN.)

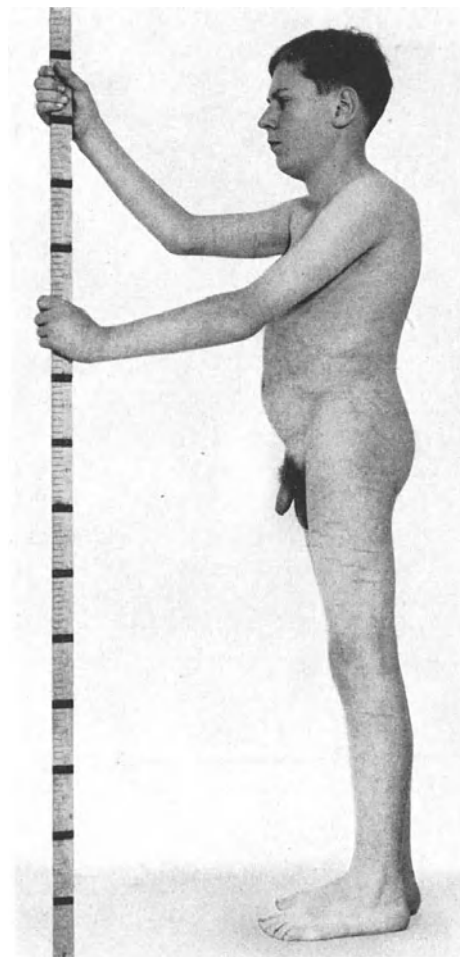


Abb. 2. Derselbe Fall 8 Monate nach Röntgenbestrahlung der Hypophyse.

Kranke wieder zu einem impulsiven Jungen. 3 Jahre nach der Bestrahlung erwarb er, der vorher einer Herzinsuffizienz zu erliegen drohte, ohne jede Einschränkung das SA-Sportabzeichen und war im Arbeitsdienst und während der Militärzeit als Panzerschütze voll tauglich. 1938 ging er, 18-jährig, durch Unglücksfall zugrunde. Bei der *Sektion* fand sich in der Hypophyse ein Herd, dessen histologische Untersuchung noch aussteht. Nebennieren o. B.

Nach ihrem blühenden Aussehen den Eindruck kräftiger Menschen erweckend, fühlen sich die Cushing-Kranken sehr matt und häufig in gedrückter Stimmung. Im Vordergrund steht die *Adipositas*, die sich von der hypophysär-diencephal bedingten durch ihre Lokalisation am Stamm, besonders Bauch, Hals und Gesicht unterscheidet, während im Verhältnis dazu die Hüften schlank, die Extremitäten auch absolut mager sein können,

Symptome.

Adipositas.

mehr dem Bilde der *Obesitas* männlichen Typs gleichend. Dem dicken, vollblütigen, leicht cyanotischen Gesicht mit engen Lidspalten entspricht die Bezeichnung „Vollmondgesicht“. Die starke Vorwölbung des Leibes beruht nicht nur auf Fettansammlung, sondern teilweise auch auf einem durch Darmatonie hervorgerufenen Meteorismus, der bei dem Patienten JAMINS sogar als *Megacolon* imponierte.

Aus einer Fettsucht vom Typ der *Dystrophia adiposo-genitalis* kann sich nach langem Intervall ein *Cushing* entwickeln. Dies beschreibt RUTISHAUSER bei einem Mädchen, das vom 2.—11. Lebensjahr das Bild einer einfachen starken *Adipositas* dargeboten hatte und mit 22 Jahren plötzlich im Koma zugrunde ging. Die Leiche zeigte Kleinwuchs mit abgeschlossenem Epiphysenwachstum, kindliches Aussehen, hochgradige *Adipositas*, *Hypogenitalismus*, kein *Hirsutismus* und ausgeprägteste *Osteoporose*. In der Hypophyse fanden sich neben *Agenesie* des Hinterlappens basophile *Mikroadenome*; die Nebennieren waren vergrößert, besonders die Rinde hypertrophiert, von den Epithelkörperchen drei verfettet, eins vergrößert.

Striae
distensae.

Besonders charakteristisch ist die Ausbildung breiter roter *Striae*, deren Lokalisation nicht von der Fettverteilung abhängt. Meist sind sie an den seitlichen Partien des Rumpfes angeordnet, aber auch an der Innenseite der Oberschenkel, an den Brüsten und um die Achselhöhle herum. Sie verdanken ihre Entstehung nicht mechanischer Überdehnung, sondern einer hormonal bedingten „Weiterstellung der Haut.“ HORNECK gelang ihre experimentelle Erzeugung durch *Nebennierenrindenextrakt*. NIETHAMMER beobachtet ihr gehäuftes Auftreten bei leicht adipösen 18jährigen Arbeitsmädchen und deutet sie als Zeichen der Pubertätskrise. Auch WEBER beschreibt „idiopathische“ *Striae* in der Pubescenz als Symptom vorübergehenden *Hyperpituitarismus*. In den Streifen der *CUSHING*-Kranken liegen dichte Netze erweiterter Hautvenen und Capillaren. Leicht kommt es zu subepithelialen Blutungen, da die Gefäße eine erhöhte Brüchigkeit zeigen. Auch gehäuftes Nasenbluten, Hämaturie, Retinalblutungen wurden beobachtet. Das RUMPEL-LEEDESche Zeichen ist oft positiv.

Blutdruck-
steigerung.

Die *Blutdrucksteigerung* ist ein konstantes Symptom; sie führt durch Herzerweiterung zu kardialer Insuffizienz und geht einher mit Arteriosklerose und Nephrosklerose, die wegen der Möglichkeit apoplektischer Insulte oder *Urämie* eine tödliche Gefahr für den Patienten darstellen. Die Zahl der Erythrocyten ist leicht erhöht (Abb. 3 u. 4).

Osteoporose.

Die Krankheit geht mit einer ausgeprägten *Osteoporose* einher. Besonders befallen sind die Wirbel und Rippen, während die Extremitätenknochen ihren normalen Kalkgehalt bewahren. Die *Osteoporose* der Wirbel führt durch Verschmälerung der Wirbelkörper zu einer charakteristischen Haltung der Patienten, die durch Ausbildung einer cervico-dorsalen *Kyphose* kleiner werden. Oft klagen sie über Rückenschmerzen. Gegen *D-Vitamin* und Kalkzufuhr verhält sich die Knochenentkalkung refraktär. Fälle von Fettsucht mit Kalkarmut der Knochen, von ASKANACY osteoporotische Fettsucht genannt und vordem als atypische Form der *Dystrophia adiposo-genitalis* beschrieben, sind nach unserer jetzigen Kenntnis dem basophilen *Pituitarismus* zuzuordnen. Da die Knochenentkalkung in Schüben verläuft und Zeiten des Fortschreitens durch *Remissionen* unterbrochen werden, fand man unterschiedliche, im einzelnen

stark voneinander abweichende Blutkalk- und Phosphatwerte. Neben Befunden von Hypercalcämie (12—14 mg-%) und Hyperphosphatämie, die den exzessiv hohen Wert von 35 mg-% (HILDEBRAND) erreichen kann, stehen solche mit normalem Phosphatspiegel und gelegentlich erniedrigten Blutkalkwerten. Blutchemisch läßt sich daher die Annahme, daß die Osteoporose durch Nebenschilddrüsenfunktion, etwa als Folge vermehrter Produktion eines parathyreotropen Hormons zustande käme, nicht stützen. Auch röntgenologisch und histologisch findet sich wie bei der Akromegalie mehr das Bild einfacher Entkalkung und nur in den Fällen von SCHMORL und PERO wurden bisher die für Hyperparathyreoidismus charakteristische Ostitis fibrosa und Adenome der Nebenschilddrüse nachgewiesen (Abb. 5 u. 6).

Störungen in der Sexualsphäre fehlen oder sind nur gering; es kann aber zur Amenorrhoe oder bei Männern zum Verlust der Potenz kommen. Die Größenverhältnisse des äußeren Genitales sind nicht verändert. Die Keimdrüsen wurden atrophisch gefunden. Wenn man annimmt, daß beim M. Cushing das gonadotrope Hormon der basophilen Zellen in vermehrtem Maße gebildet wird, läßt sich dies nach ZONDEK als Folge hormonaler Sterilisierung deuten; vielleicht spielt aber auch eine Störung des Verhältnisses zwischen dem follicelreifenden

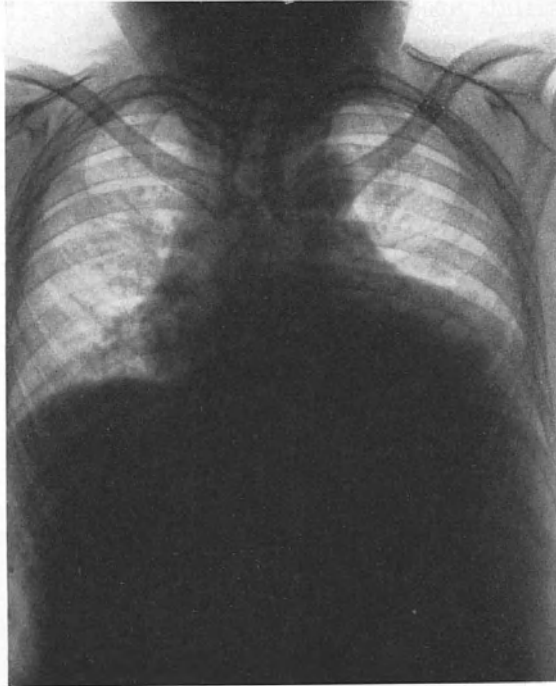


Abb. 3. Hochgradige *Herzdilatation* bei M. Cushing (Fall JAMIN).

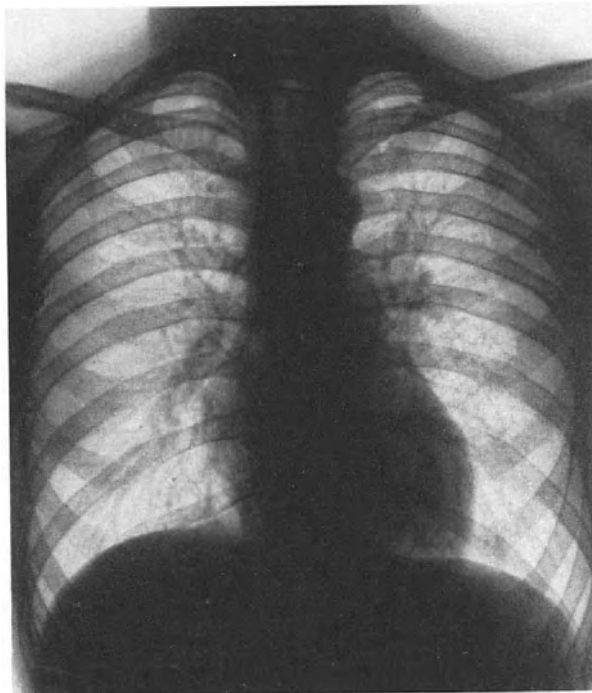


Abb. 4. 8 Monate nach Röntgenbestrahlung.

Genitale.

und luteinisierenden Hormon eine Rolle. Behaarung und Pigmentation der trockenen, gut durchbluteten Haut sind vermehrt, aber nicht so stark wie bei Nebennierenerkrankungen.

Blutchemische
Untersuchung.

Die *blutchemische Untersuchung* deckt außer einer leichten Hypercholesterinämie mit Werten von 200 mg-% auch eine Erhöhung der anderen Lipide, oft um das 3—4fache des Normalen auf. Nach Fettbelastung zeigt der hohe Blutfettspiegel im Gegensatz zum gesunden nur geringe Schwankungen. Die Toleranz für Kohlehydrate ist verringert; dadurch ergibt sich nach Zuckerbelastung eine abnorm hohe Hyperglykämie mit



Abb. 5. Schwere *Osteoporose* bei M. Cushing. Zusammengesunkene fast kalklose Wirbel (Fischwirbel). Bikonvexe Auftreibung der Zwischenwirbelscheiben. (Fall JAMIN.)

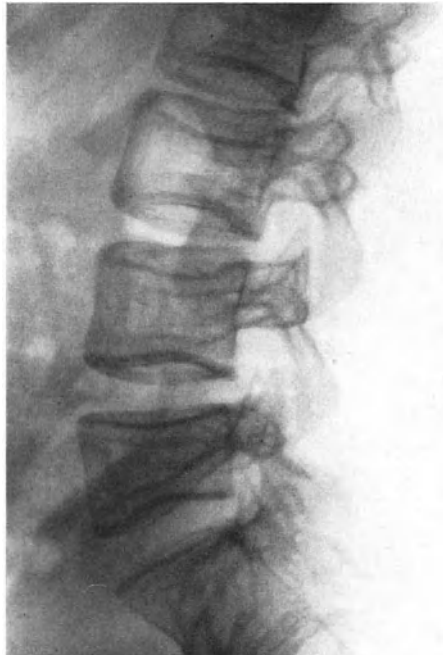


Abb. 6. 8 Monate nach Röntgenbestrahlung der Hypophyse.

Glykosurie und fehlende hypoglykämische Nachschwankung. Gelegentlich treten Störungen des Wasserhaushaltes mit Polydipsie und Polyurie (Nykturie) und infolge Kreislaufstörungen Stauungsödeme auf. Der Grundumsatz ist nicht selten infolge sekundärer Hypothyreose erniedrigt, kann aber auch erhöht sein, ohne auf die Fettsucht Einfluß zu haben. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ist verringert.

Sellabild und Gesichtsfeld sind normal. Dies erschwert die Entscheidung, ob es sich im einzelnen Fall um einen Hypophysentumor oder eine Erkrankung der Nebennieren handelt. Für Nebennierentumor sprechen Blutdrucksteigerung, Nephrosklerose, Hypercholesterinämie und Adynamie; Striae, Osteoporose und fehlender Hypergenitalismus sind eher für ein basophiles Hypophysenadenom zu werten, jedoch läßt sich diese Regel keineswegs verallgemeinern.

Therapie.

Diese diagnostische Unsicherheit wirkt sich nachteilig auf das therapeutische Vorgehen aus, weil Nebennierengeschwülste erfolgreich operiert werden können, die basophilen Hypophysenadenome aber einer Behandlung

viel weniger zugänglich sind. In Zweifelsfällen wird eine Probelaparatomie empfohlen, soweit es das Befinden des Patienten erlaubt. Eine Exstirpation der Hypophysentumoren verbietet sich wegen ihrer Kleinheit. Da es gelingt, durch Follikulin die Tätigkeit der basophilen Zellen zu unterdrücken, wurde mit bemerkenswertem Erfolg von DUNN eine Hormonbehandlung mit hohen Dosen Progynon durchgeführt. Die bisher besten Ergebnisse ließen sich durch die Röntgenbestrahlung erzielen, die im Falle von JAMIN zur völligen Heilung führte, weit häufiger aber versagt, da trotz vorübergehender Besserung tödliche Rezidive nicht verhindert werden können.

III. Hypophysäre Kachexie.

Die hypophysäre Kachexie kann in gewissem Sinne als das Gegenstück zur CUSHINGSchen hypophysären Fettsucht aufgefaßt werden. Dies tritt weniger deutlich in Erscheinung bei jenen tödlich verlaufenden Fällen hochgradiger Zerstörung des Hirnanhanges oder der subthalamischen Zentren (GOEBEL) durch Entzündung oder Tumoren, als bei den häufigeren leichteren, mehr passageren Formen. Hier stehen Magersucht, erniedrigter Grundumsatz und Blutdrucksenkung als Folge des fehlenden thyreotropen und corticotropen Hormons, sowie Hypoglykämie und Hypercalcämie den gegensätzlichen Verhältnissen beim M. Cushing gegenüber. Die Hypophysenbefunde sind nicht ganz einheitlich. KYLIN stellte bei einem dieser Krankheit erlegenen 18jährigen Mädchen in der makroskopisch unverändert erscheinenden, aber sehr kleinen Hypophyse völliges Fehlen der basophilen Zellen bei normalem Gehalt an Haupt- und eosinophilen Zellen fest. In einem zweiten Fall entsprach das Vorkommen der basophilen Zellen zwar der Norm, jedoch war die ganze Hypophyse so exzessiv klein (0,269 g gegenüber 0,75 g der Norm), daß auch hier die Möglichkeit eines Hypobasophilismus vorlag. Eine Ausnahme bildete einer der ersten Fälle von SIMMONDS mit einem basophilen Adenom bei einem 9jährigen Knaben.

Für den Kinderarzt haben jene Fälle von hypophysärer Kachexie eine besondere Bedeutung, wo die Krankheit in der Pubertät ausbricht und vornehmlich Mädchen befällt, so daß KYLIN die „Magersucht in der weiblichen Spätpubertät“ als ein Leiden sui generis abgrenzt. CATEL spricht wegen der Vielseitigkeit der Entstehungsursachen von einem SIMMONDSSchen Syndrom (Abb. 7 u. 8).

Die Krankheit, für die eine familiäre Belastung nicht zu bestehen scheint, setzt ohne Wachstumshemmung mit hochgradiger *Appetitlosigkeit* ein, die zunehmende *Abmagerung* bis zu extremen Graden zur Folge hat. Eine Patientin KYLINS wog schließlich bei einer Körperlänge von 160 cm nur noch 21,6 kg. Besonders fetten Speisen wird unüberwindlicher Widerwille entgegengesetzt, während die Aufnahme leichter, kohlehydrathaltiger Nahrung noch möglich ist. Eßzwang wird mit Übelkeit und Erbrechen beantwortet. Die Kranken sind fernerhin *psychisch* stark *verändert*, teilnahmslos, stumpf, jeder Antrieb fehlt, Selbstmordpläne werden geäußert, aber nicht ausgeführt, so daß nicht selten das Krankheitsbild als Hysterie imponiert. Hinzu kommen Frostgefühl, hochgradige Schlaflosigkeit und wechselnd starke Stirnkopfschmerzen. Die Haut ist trocken rau, die Nägel gerippt und brüchig, das Kopfhaar glanzlos. Die Schambehaarung ist nur spärlich vorhanden. Gelegentlich kommt es zu braun-gelben Pigmentierungen an der Stirn. Die Menarche tritt bei diesen Mädchen zu normaler

Hypophysäre
Kachexie.

Pathologische
Anatomie.

Symptomatik.
Appetit-
losigkeit,
Abmagerung.

Wesens-
änderung.

Zeit ein, nach wenigen Menstruationen bleibt die Periode aber wieder aus; zur Amenorrhoe kommt es erst, wenn die Abmagerung schon sehr ausgeprägt ist.

Allgemeine
Erniedrigung
sämtlicher
Körper-
funktionen.

Die allgemeine Erniedrigung sämtlicher Körperfunktionen zeigt sich auch im Stoffwechsel. Der Grundumsatz ist um 60% vermindert, die

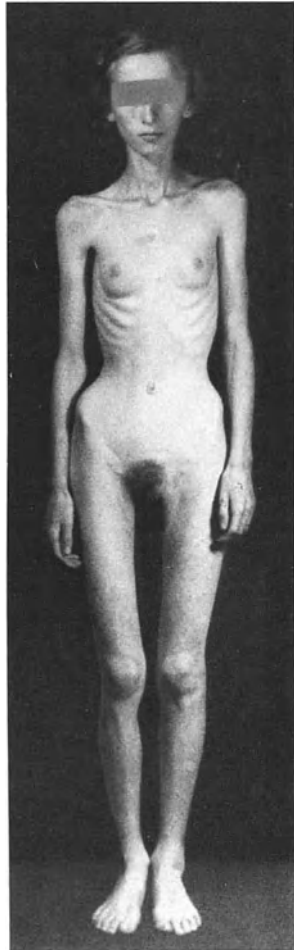


Abb. 7. Hypophysäre Magersucht (SIMMONDSches Syndrom) bei 14jährigem Mädchen. Universitäts-Kinderklinik Leipzig. (Prof. Dr. CATEL.)

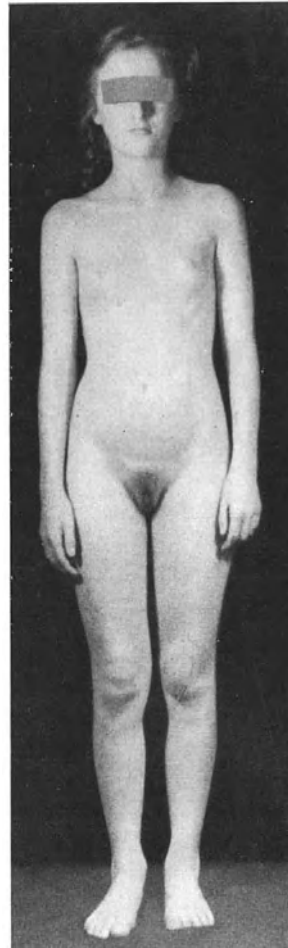


Abb. 8. Dieselbe Patientin, geheilt durch gonadotropes Hormon und Nebennierenrindenextrakt.

Körpertemperatur unternormal, der Nüchternblutzucker erniedrigt; dabei besteht eine hochgradige Adrenalin- und Insulinüberempfindlichkeit, die bei der Durchführung einer Insulinmastkur unangenehme Zwischenfälle auslösen kann; jedoch gibt es Ausnahmen, die Insulin gut vertragen. Schwindel und Ohnmachten mögen hypoglykämisch oder auch vasomotorisch bedingt sein, Motilitätsstörungen des Magen-Darmkanals (Gastroptose) führen zu quälenden Sensationen im Oberbauch. Im Blut findet sich eine Leukopenie. Die Blutkörperchenkung ist verlangsamt, der Eiweißgehalt des Serums erhöht, desgleichen der Blutkalkspiegel, das Gesamtcholesterin normal. Die Krankheit kann sich mit Remissionen lang hinziehen und in tödlichem Koma enden.

Verlauf.

Die *Pathogenese* des Syndroms ist nicht einheitlich. Anscheinend wird die Gesamtgruppe der Vorderlappenhormone nicht produziert. Aber auch die Funktion des Mittel- bzw. Hinterlappens leidet Not, worauf die Verlangsamung der Magen-Darmperistaltik und die Oligurie hinweisen. Eine pluriglanduläre Insuffizienz ist schließlich die Folge des Ausfalls zahlreicher glandotroper Inkrete. Pathogenese.

Ätiologisch kommen mannigfache Ursachen in Frage, die von CATEL in folgender Tabelle zusammengestellt wurden. Ätiologie.

Ursachen des SIMMONDSSchen Syndroms (nach CATEL).

I. Cerebral: 1. Bei organischer Schädigung des Hypothalamus (z. B. Tumor, Encephalitis).

2. Bei funktioneller Schädigung des Hypothalamus.

a) Durch corticale Einflüsse (Affektlage, starke nervöse Beanspruchung, „psychisches Trauma“).

b) Durch mangelhafte Inkretbelieferung (Unterbrechung des Hypophysenganges).

II. Endokrin: 1. Organisch (infolge Entzündung, Tumor, Blutung usw. in der Adenohypophyse): SIMMONDSSche *hypophysäre Kachexie*.

2. Funktionell:

a) Bei Hypofunktion der Hypophyse: *Pituitärer Hypobasophilismus*.

b) Bei Unterfunktion der Nebennierenrinde: *Addisonismus*.

c) Bei Unterfunktion der *weiblichen Keimdrüsen*.

Die Zerstörung der Hypophyse durch Tumor ist demnach nur ein Spezialfall des Syndroms. Eine bedeutende ätiologische Rolle spielen encephalitische Prozesse im Gefolge von Infektionskrankheiten und vor allem bei vorbelasteter Konstitution psychisch-nervöse Faktoren, wie seelische Konflikte, Schreck, Trauer u. dgl., deren Wirkung auf den neuroendokrinen Apparat im Sinne bedingter Reflexe bekannt ist. Ob die Hypophysenerkrankung Ursache oder Folge der schweren Wesensveränderung, das ist in den Fällen ohne nachweisbare Läsionen des Hypophysen-zwischenhirnsystems die oft schwer oder gar nicht entwirrbare Frage.

Die Pubertät bedeutet wie auch die Schwangerschaften Belastung und eine Art Funktionsprobe für die Hypophyse, die gelegentlich nicht bestanden wird. Andere Versuche, die zeitliche Häufung der hypophysären Magersucht in den Entwicklungsjahren zu erklären, gehen davon aus, daß die beginnende Ovarialtätigkeit eine gewisse Hemmung der Hypophysenfunktion bedeute, die sich in verminderter Produktion des gonadotropen Hormons äußert. Gravidität bewirkt andererseits Vermehrung der basophilen Vorderlappenzellen, dem die alte Erfahrung entsprechen könnte, daß nicht selten leichtere Grade in der Pubertät entstandener Magersucht durch eine Schwangerschaft beseitigt werden (KYLIN). Versagen in der Pubertät.

Vorübergehende Unterfunktions- und Erschöpfungszustände werden sich allein durch Ruhe und diätetische Maßnahmen unter verständiger psychischer Leitung bessern lassen. Bei schweren Graden der Kachexie wurde mit Erfolg von Hypophysenpräparaten Gebrauch gemacht, die je nach Lage des Falles mit Sexualhormonen und Extrakten der Nebennierenrinde zu kombinieren sind. Die Implantation einer zerkleinerten Kalbshypophyse wird auch dort die fortschreitende Kachexie, wenn auch nur vorübergehend aufhalten können, wo eine anatomische Läsion das Einsetzen normaler Hypophysenleistung dauernd unmöglich macht. Nach den Angaben von KYLIN, der in der Hypophysenimplantation auch in verzweifelten Fällen das wirksamste Mittel sieht, bleibt das Implantat längere Zeit funktionsfähig. Im allgemeinen muß man darauf gefaßt sein, daß sich ein sichtbarer therapeutischer Erfolg gewöhnlich erst nach Therapie.

mehreren Wochen scheinbar fruchtloser Behandlung einstellt, dann aber die Gewichtsabnahme in zum Teil stürmische Zunahme umschlagen kann. Oft muß man sich aber mit einem Teilerfolg begnügen.

IV. Die Progerie.

Eine gewisse Ähnlichkeit mit der hypophysären Kachexie liegt bei dem von GILFORD 1897 Progerie genannten seltenen Krankheitsbild vor, das im Laufe der Zeit noch mehrmals beobachtet wurde, zuletzt von ZEDER,

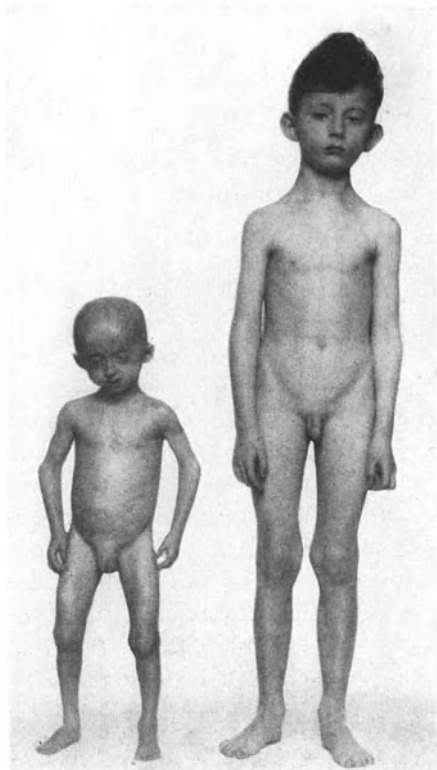


Abb. 9. Progerie, $5\frac{3}{4}$ Jahre alt mit gleichalterigem Vergleichskind. (Kinderklinik Dortmund, Prof. Dr. MEYER zu Hörste).

der es als Form des hypophysären Zwergwuchses beschreibt. Es handelt sich bei dem Leiden um einen mit Vergreisung einhergehenden Kümmerwuchs („Nanisme senile“ nach VARIOT). Auf die jugendlichen Patienten, die zu gleicher Zeit infantil und senil sind, hat sich „wie Meltau ein vorzeitiges Alterswelken gesenkt“ (HARROWER) (Abb. 9).

Die bei der Geburt normal erscheinenden, zum Teil allerdings zu früh geborenen Kranken sehen sich alle mehr oder weniger ähnlich. Sie sind klein; trotz offener Epiphysenfugen bleiben sie in früher Kindheit im Wachstum stehen. Die Haut ist runzelig, pergamentartig; oft besteht daneben eine Sklerodermie. Das Kopfhaar ist dünn, flaumartig, ergraut, es kann sogar vollkommen ausfallen. Die Nägel atrophieren bis zu dünnen bindegewebigen Häuten. Das Milchgebiß bleibt erhalten. Schädelhäute und Fontanellen schließen sich spät. Selbst im 2. Jahrzehnt ist die Schädelkalotte noch nicht vollständig verknöchert, vielmehr sind zum Teil große membranöse Defekte erhalten. Auffällig ist ein deutlicher Exophthalmus. Die

Schädelvenen treten plastisch hervor. Die Knochen sind schlank, haben im ganzen einen verminderten Kalkgehalt, jedoch finden sich neben den Entkalkungsbezirken auch Partien mit vermehrter Kalkeinlagerung. Auch entzündlich wirkende Veränderungen an den Epiphysen werden gesehen. Selbst Knochenerosionen können vorkommen, sie sind besonders auffällig an den Endphalangen, wo röntgenologisch Bilder entstehen, die der hypophysären Akromikrie völlig gleichen. Die Beweglichkeit in den Gelenken ist wegen bindegewebiger oder knöcherner Kontrakturen herabgesetzt. Auch die inneren Organe zeigen hochgradige Altersveränderungen; so sind die stark geschlängelten Gefäße wegen atheromatöser Einlagerungen als derbe Stränge zu tasten. Die Patienten neigen zu apoplektischen Insulten. Das Genitale ist unterentwickelt. Der Tod erfolgt vor dem 20. Lebensjahr an Kachexie. Diese greisenhaften Kinder haben eine

Intelligenz, die dem Alter annähernd entspricht. Sie suchen die Gesellschaft gleichaltriger und erwachsener Personen. Der eine Patient von GILFORD bekam 17jährig eine (senile?) Demenz.

Die Ursache dieses Leidens ist bisher unbekannt geblieben. Symptome, die auf die primäre Erkrankung irgendeines Organes hinweisen, fehlen und pathologisch-anatomische Befunde liegen nur spärlich vor. GILFORD glaubt, daß die Hypophyse als die das Wachstum steuernde Drüse diese Erkrankung verursacht. VARIOT dagegen denkt an eine Unterfunktion der Nebennieren. Bei dem einen Patienten von GILFORD fanden sich degenerierte Nebennieren und ein persistierender Thymus; Schilddrüse, Hypophyse und Epiphyse schienen normal zu sein, wurden aber nicht histologisch untersucht. Dieses Leiden als Äußerung einer pluriglandulären Insuffizienz anzusehen (HALLÉ), ist unbefriedigend, denn viel wahrscheinlicher ist die Erklärung, daß die endokrinen Drüsen an dem schweren Senilitätsprozeß teilnehmen, wie die anderen Organe auch (NASSO). Die Behandlung mit Hypophysenvorderlappenextrakten hatte bei einer 8jährigen Patientin von RAND keinen Einfluß auf die Erkrankung. Das von ZEDER beschriebene Kind wog mit 5 Jahren 10 650 g bei einer Körperlänge von 83 cm (Sollgewicht 18 kg, Solllänge 104 cm), s. Abb. 9; intellektuell war das Kind normal entwickelt. Eine Behandlung mit Nebennieren- und Hodenpräparaten hatte keinen Einfluß auf das Krankheitsbild.

V. Das thyreotrope Hormon.

Einen für die Steuerung des Stoffwechsels bedeutsamen Einfluß übt die Hypophyse auf die Schilddrüse aus, indem das in den eosinophilen Zellen des Vorderlappens gebildete thyreotrope Hormon eine vermehrte Ausschüttung von Thyroxin bewirkt. Normalerweise besteht zwischen den Inkreten ein Gleichgewichtszustand, insofern als ein Thyroxinüberschuß eine verminderte Produktion des thyreotropen Hypophysenvorderlappenhormons zur Folge hat und umgekehrt. Experimentell lassen sich im Tierversuch durch Injektion von thyreotropem Hormon alle Zeichen der Thyroxinvergiftung verfolgen, und auch in vitro ist die Wirkung auf die isolierte Schilddrüse nachzuweisen. Dies macht es erklärlich, daß unter besonderen, allerdings seltenen Bedingungen ein Hypophysentumor infolge Überproduktion von thyreotropen Hormon anfänglich unter dem Bilde eines M. Basedow verlaufen kann (Abb. 10).

So sahen wir ein 3 Jahre altes Mädchen, bei dem eine schwere Hyperthyreose mit Struma, Exophthalmus und Tachykardie durch einen röntgenologisch gesicherten Hypophysentumor verursacht wurde. Die Geschwulst wuchs im Laufe der nächsten beiden Jahre, führte zu Erblindung und einer hochgradig erweiterten Sella. Im Encephalogramm erwies sich der 3. Ventrikel



Abb. 10. 3 $\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen mit Basedowerscheinungen bei Hypophysentumor. (Universitäts-Kinderklinik Göttingen.)

Hypophysen-
tumor unter
dem Bilde eines
M. Basedow.

nach rechts verdrängt und schräg gestellt, der linke erweitert. Eine Röntgenbestrahlung brachte die Basedow-Symptome bis auf den Exophthalmus zum Verschwinden. Wechselnd starke Hirndrucksymptome machten mit 8 Jahren eine erneute Röntgenbestrahlung erforderlich. Der Zustand besserte sich soweit, daß die Patientin schulfähig wurde. Eine zunehmende Opticusatrophie ließ sich jedoch nur vorübergehend aufhalten.



Abb. 11. Sella turcica des Falles (Abb. 10) mit 3 $\frac{1}{2}$ Jahren.



Abb. 12. Derselbe mit 5 Jahren.

SECKEL sah in Amerika einen ähnlichen noch markanteren Fall (persönliche Mitteilung) (Abb. 11 u. 12).

Diabetes
insipidus
occultus.

Den **Diabetes insipidus** hat FANCONI um das Zustandsbild des *Diabetes insipidus occultus* bereichert, den er in Familien mit Diabetes insipidus mehrmals antraf. Es handelt sich hierbei um einen Zustand hochgradiger Kochsalzlabilität ohne Polyurie, bei dem Gaben von Kochsalz nicht nur Fieber, sondern infolge Kochsalzstauung selbst Koma und Tod zur Folge haben können. Die Erscheinungen entsprechen also denen eines Diabetes insipidus Kranken, den man dursten läßt. FANCONI sieht das Wesen des Leidens wenigstens für einen Teil der Fälle in einer primären Kochsalzstoffwechselstörung infolge Versagens der nervös-hormonalen Steuerung

diencephal-hypophysärer Zentren. Später ging die okkulte Form in die manifeste über. Man darf vielleicht die Vermutung äußern, daß bei dem okkulten Diabetes insipidus das Durstzentrum nicht als Wächter in Funktion tritt, um wie beim manifesten durch Anreiz zur Wasseraufnahme die Gefahren der Kochsalzstauung zu beseitigen.

Literatur.

Die Hormone der Hypophyse.

JORES, A.: Klinische Endokrinologie. Berlin 1939.

Morbus Cushing.

CUSHING, H.: Bull. Hopkins Hosp. **50**, 137 (1932).

DUNN, CH. W.: Endocrinology **22**, 374 (1938).

HORNECK, K.: Med. Welt **1936 II**, 1071.

JAMIN, F.: (a) Die hypophysäre Plethora. München 1935. (b) Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1045, 1085.

KESSEL, F. K.: Erg. inn. Med. **50**, 620 (1936).

MALAGUZZI-VALERI, CH.: Erg. inn. Med. **58**, 29 (1940).

NIETHAMMER, M.: Med. Klin. **1939 II**, 1627.

PERO: Zit. nach MALAGUZZI.

RUTISHAUSER: Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 640 (1933).

SCHMORL: Zit. nach MALAGUZZI.

WEBER, F. P.: Lancet **1935 II**, 1347.

SIMMONDSSche Kachexie.

CATEL, W.: Mschr. Kinderheilk. **84**, 36 (1940).

GOEBEL, F.: Z. Kinderheilk. **53**, 575 (1932).

KYLIN, E.: (a) Erg. inn. Med. **49**, 1 (1935). (b) Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 115 (1937).

Progerie.

SCHWARTZER, K.: Erg. inn. Med. **58**, 285 (1940).

ZEDER, E.: Mschr. Kinderheilk. **81**, 167 (1940).

Thyreotropes Hormon.

PETERS, CH.: Z. Kinderheilk. **56**, 14 (1934).

Diabetes insipidus.

FANCONI, G.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1938**, 203.

Diphtherie.

Von

HANS VOGT-Münster i. W.

In diesem Jahre sind 50 Jahre verflossen seit dem Tage, an dem E. v. BEHRING seine Entdeckung eines spezifischen Heilserums gegen die Diphtherie bekanntgab. BEHRINGs Werk ist auch die Planung und Ausarbeitung einer aktiven Schutzimpfung gegen die Diphtherie, deren Bewährung wir jetzt erleben. So erscheint es berechtigt, seinen Namen an die Spitze dieser der Diphtherie gewidmeten Ausführungen zu stellen.

In der 1931 erschienenen 4. Auflage des Handbuches der Kinderheilkunde hat B. SCHICK den damaligen Standpunkt unseres Wissens über die Diphtherie vorzüglich zusammengefaßt. Seine Darstellung kann hier als bekannt vorausgesetzt werden. Seitdem sind alle mit der Diphtherie zusammenhängenden Fragen eifrig durchforscht worden. Über die dabei gewonnenen neuen Erkenntnisse und über die noch offenen Fragen soll hier berichtet werden.

Klinische und bakteriologische Diagnose.

Daß der bakteriologische Nachweis der Diphtheriebacillen beim kranken Kinde, so wertvoll er für uns sein kann, nicht zur Grundlage unseres ärztlichen Handelns gemacht werden kann, wird heute allgemein anerkannt. Die Zeitspanne, die zum gesicherten Bacillennachweis erforderlich ist, darf nicht ungenützt für die spezifische Behandlung verstreichen, wenn deren Vorteile dem Kranken voll zugute kommen sollen. Die Erfahrung lehrt, daß nicht selten erst wiederholte Untersuchung den Nachweis der Bacillen erbringt, wenn die erste Untersuchung ergebnislos geblieben war. Für den Arzt hat der Bacillennachweis die Bedeutung, daß er bei klinisch zweifelhaften Fällen zur Klärung der vorliegenden Krankheit mit beitragen kann. Dabei ist immer zu beachten, daß Bacillennachweis in zweifelhaften Fällen auch die Bedeutung haben kann, daß sich die Krankheitserscheinungen bei einem Bacillenträger entwickelt haben, ohne daß sie deshalb unbedingt auf Infektion mit Diphtheriebacillen zurückzuführen wären. Die ärztliche Behandlung soll, wenn auch nur mit der Möglichkeit der Diphtherie gerechnet werden muß, so eingerichtet werden, wie das für die Diphtherie erforderlich ist.

Bacillennachweis — ein Hilfsmittel zur Diagnose.

Wenn wir der Diphtheriediagnose auf klinische Gesichtspunkte hin — ohne bakteriologische Bestätigung — die für das ärztliche Handeln allein entscheidende Bedeutung beilegen, so wird klar, daß wir sie auf jede Weise zu fördern trachten müssen. Die Erkennung einer Rachendiphtherie kann eine recht einfache Aufgabe sein, es muß aber festgestellt werden, daß sie selbst dann nicht immer befriedigend gelöst wird. Schon gegen die allgemein anerkannte Forderung, eine ärztliche Untersuchung eines Kindes nur dann als vollständig zu betrachten, wenn dabei eine genaue Rachenuntersuchung stattgefunden hat, wird noch gelegentlich verstoßen. Eine

einmalige Rachenuntersuchung im Beginn genügt nicht; auch eine anfangs unverdächtig erscheinende Angina muß in ihrem Verlauf fortlaufend überwacht werden, weil das für Diphtherie kennzeichnende Aussehen erst nachträglich zustande kommen kann. Die richtige Deutung einer kennzeichnenden diphtherischen Angina mit den hellgrauen oder weißlichen, undurchsichtigen, auf der Unterlage fest anhaftenden Belägen, die in wechselnd großer Ausdehnung die Oberfläche der Tonsillen bedecken, bereitet keine Schwierigkeiten. Dies kennzeichnende Bild darf aber weder in jedem beliebigen Zeitpunkt noch überhaupt in jedem Fall von Rachendiphtherie vorausgesetzt werden. Der Belag verbreitert sich zwar meist von einem kleinen Bezirk aus immer weiter auf dessen Umgebung, so daß eine zusammenhängende Pseudomembran gebildet wird, er kann aber im Beginn einer lacunären Angina durchaus ähnlich erscheinen und erst allmählich zu einer unverkennbaren diphtherischen Pseudomembran zusammenfließen. Eine fortlaufende Überwachung läßt auch in solchen Fällen die wahre Natur der Erkrankung bald erkennen.

Zu größeren Schwierigkeiten in der Unterscheidung kommt es bei Fällen von Anginen, die mit der Bildung pseudomembranöser zusammenhängender Beläge einhergehen, wie das bei Infekten durch Streptokokken und Pneumokokken vorkommen kann. Die für solche Fälle aufgestellte diagnostische Regel, daß plötzlicher Beginn und hohes Fieber für unspezifische Natur der Angina sprächen, erleidet so viel Ausnahmen, daß sie als trügerisch bezeichnet werden muß. Auch eine Rachendiphtherie kann mit Fieber von 40 Grad und mehr verlaufen, kann plötzlich einsetzen, mit Erbrechen und selbst mit Krämpfen einhergehen.

Nicht jede
pseudo-
membranöse
Angina ist
diphtherisch.

Daß die nach Tonsillektomie auftretenden Wundbeläge einer diphtherischen Pseudomembran täuschend ähnlich erscheinen können, ist bekannt. Wenn auch die Kenntnis der Vorgeschichte vor einer Mißdeutung des Rachenbefundes in solchen Fällen meist schützen kann, so ist doch immerhin mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Wundfläche nachträglich mit Diphtheriebacillen besiedelt wird. Manche haben vorgeschlagen, vor jeder Tonsillektomie vorbeugend Diphtherieserum zu geben.

Die Mißdeutung eines diphtherischen Schnupfens als syphilitisch könnte dazu verleiten, gleichzeitig bestehende Rachenveränderungen fälschlich als syphilitische zu deuten, eine Fehldiagnose, die bei sorgfältiger Allgemeinuntersuchung nicht vorkommen sollte. Daß sich auf einen syphilitischen Schnupfen einmal eine Nasendiphtherie aufpflanzen kann, ist eine Möglichkeit, mit der immerhin gerechnet werden muß.

Fälle von Rachendiphtherie bekommt der Arzt selten schon im ersten Beginn zu Gesicht, weil ärztliche Hilfe oft erst bei schon weiter vorgeschrittenen Fällen nachgesucht wird. Man hat die Anfangserscheinungen der Rachendiphtherie als „rote Angina“ beschrieben. Vor dem Erscheinen der kennzeichnenden Beläge ist die wahre Natur der Erkrankung nicht feststellbar, auch nicht durch den Nachweis von Diphtheriebacillen, da dieser Nachweis die Bedeutung haben könnte, daß sich bei einem Bacillenträger eine nicht diphtherische Angina entwickelt hat.

Bei den unspezifischen Halsentzündungen sind meist die entzündlichen Veränderungen der an die Beläge angrenzenden Rachenschleimhaut stärker ausgeprägt, womit es wohl zusammenhängt, daß Halsschmerzen und Schluckbeschwerden bei Rachendiphtherie geringfügiger zu sein pflegen als

bei anderen Halsentzündungen. Eine früh auftretende Albuminurie, eine deutliche Blässe und Tachykardie sind verdächtig auf Diphtherie. Auch bei gewöhnlichen Rachenkatarrhen kommt übler Mundgeruch vor, bei Diphtherie fehlt er kaum jemals und ist so kennzeichnend, daß er auch für solche Ärzte, deren Geruchsvermögen nicht ausreicht, um mit ZISCHINSKY eine ganze Reihenfolge von Abarten des diphtherischen Mundgeruchs zu unterscheiden, ein brauchbares Merkmal zur Erkennung der Rachen-diphtherie bildet.

Die
Verkennung
maligner Diph-
therie ist
verhängnisvoll.

Von besonderer Wichtigkeit, dabei besonders schwierig ist die frühzeitige Erkennung der malignen Rachendiphtherie. Sie wird nur allzuoft noch verkannt. Die entzündlichen Ödeme um die Lymphknoten am Halse verleiten zur fälschlichen Annahme einer epidemischen Parotitis — die ödematöse Schwellung der Rachenschleimhaut führt zur Fehldiagnose eines Tonsillarabscesses und womöglich zu dem Versuch, den vermeintlichen Absceß zu spalten. Um vor einer Verwechslung einer malignen Diphtherie mit Mumps zu schützen, dazu sollte die Beachtung der örtlichen Verteilung der Schwellung im Verein mit einer sorgfältigen Rachenbesichtigung hinreichen. Bei einem Tonsillarabsceß sind die Rachenveränderungen im Gegensatz zur Diphtherie zunächst vorwiegend einseitig entwickelt, auch führt der Tonsillarabsceß meist bald zu ausgesprochener Kieferklemme. Der bei maligner Diphtherie so aufdringliche üble Mundgeruch ist beim Tonsillarabsceß längst nicht so hervorstechend.

Bei den schweren Formen der Rachendiphtherie kann die weißliche Farbe der Pseudomembranen durch Beimengung von Blut mehr bräunlich erscheinen. Eine mehr oder weniger starke blutige Durchtränkung der Pseudomembranen bildet bei maligner Diphtherie die Regel, aber auch die Nekrose der Schleimhaut trägt dazu bei, daß die Beläge grünschwärzlich verfärbt aussehen. Es kommen dann ähnliche Bilder zustande wie bei einer nekrotisierenden Scharlachangina, einer agranulocytären Anämie oder einer vorgeschrittenen akuten Leukämie. Eine Verwechslung wird sich durch eine sorgfältige Allgemeinuntersuchung fast immer ohne Schwierigkeiten vermeiden lassen.

Bakteriologi-
sche Prüfung
dient der
Seuchen-
bekämpfung.

Daß die bakteriologische Untersuchung das ärztliche Handeln nicht entscheidend beeinflussen darf, wurde bereits damit begründet, daß eine einmalige bakteriologische Untersuchung mit einer zu großen Unsicherheit behaftet ist, daß auch der für eine verlässliche bakteriologische Entscheidung erforderliche Zeitraum zu groß ist, um nicht einen für den Kranken verhängnisvollen Zeitverlust für die Behandlung herbeizuführen, wenn er abgewartet werden sollte. Die ärztliche Bedeutung der bakteriologischen Untersuchung auf Diphtheriebacillen liegt darin begründet, daß ihr Ausfall als Stützung oder als Gegengrund gegen die Diphtheriediagnose unsere klinischen Feststellungen in erwünschter Weise ergänzt. Man sollte daher die bakteriologische Untersuchung in allen Zweifelsfällen, zumal auch bei allen nicht kennzeichnenden Anginen, mit heranziehen, ihr Ergebnis aber nur im klinischen Zusammenhang verwerten. Die überwiegende Mehrzahl der bakteriologischen Untersuchungen auf Diphtheriebacillen wird heute nicht dem Zwecke der Krankheitserkennung, sondern Aufgaben der Seuchenbekämpfung dienstbar gemacht. Die Zahl der Untersuchungen, die diesem Zweck gewidmet werden, hat einen solchen Umfang angenommen, daß es begründet erscheint, wenn an der Überprüfung und Verbesserung der zum bakteriologischen Nachweis der Diphtheriebacillen

dienenden Verfahren eifrig gearbeitet wird. Das ist um so erwünschter, als hier noch mancherlei Schwierigkeiten zu überwinden sind.

Die bakteriologische Diphtheriediagnose hatte immer mit den erschwerenden Umständen zu kämpfen, daß die Diphtheriebacillen in ihren Eigenschaften sehr unbeständig sind, sowie daß sie mit zahlreichen diphtherieähnlichen Stäbchen verwechselt werden können. Als Merkmale echter Diphtheriebacillen gelten die schlanke Form, die Neigung zur Anordnung in Büscheln oder in gitterähnlichen Figuren, das Vorhandensein von Polkörperchen, die Fähigkeit zu anaerobem Wachstum, zur Vergärung von Traubenzucker, sowie die Virulenz für Meerschweinchen. Keines dieser Merkmale kann für sich allein als unbedingt verlässlich angesehen werden. Manche Forscher wollen die „echten“ und die „Pseudodiphtheriebacillen“ zu einer Art zusammenfassen, andere lehnen die Artgleichheit ab. Die Sicherheit der bakteriologischen Diphtheriediagnose wird nach v. BORMANN von den Ärzten vielfach allzu hoch eingeschätzt.

Kennzeichen
echter Diph-
theriebacillen.

Da der Diphtheriebacillus gegen Kälte und gegen Trockenheit empfindlich ist, hängt das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung auch davon mit ab, unter welchen äußeren Bedingungen sie durchgeführt wird. Auch die Art, wie der Abstrich ausgeführt wird, ist natürlich mit entscheidend für den Ausfall der Untersuchung.

Einen wohl allgemein anerkannten Fortschritt für die Züchtung der Diphtheriebacillen aus Rachenabstrichen brachte die Einführung des Tellurs als Bestandteil der Nährböden, das die Entwicklung von Begleitbakterien anscheinend noch mehr hemmt als der von LÖFFLER angegebene Nährboden. Die von K. W. CLAUBERG angegebenen Nährböden (als Clauberg I, II und III bezeichnet), die den Vorteil haben, das Vorhandensein von Diphtheriebacillen schon dem unbewaffneten Auge erkenntlich zu machen, haben allgemeinen Eingang in die Diphtheriediagnose gefunden.

Typenlehre.

Es bedeutete einen wesentlichen Fortschritt für die spezifische Behandlung mancher Infektionskrankheiten, als der Nachweis erbracht wurde, daß Bakterienarten, die zunächst als einheitliche Arten angesehen wurden, in Wirklichkeit in Untergruppen aufgeteilt werden können, die sich serologisch unterscheiden lassen. Diese neue Erkenntnis hat sich besonders für die spezifische Behandlung von Pneumokokken- und von Meningokokkeninfekten als wesentlich erwiesen. Nun war schon frühzeitig aufgefallen, daß sich unter den Diphtheriebacillen auch gewisse Unterschiede feststellen ließen, die den Gedanken nahelegten, daß man es hier mit verschiedenen Bacillentypen zu tun hätte. Von ärztlichen Gesichtspunkten aus dringlich wurde die Frage nach dem Vorkommen verschiedener Typen von Diphtheriebacillen, als ANDERSON, HAPPOLD, McLEOD und THOMSON berichteten, daß den verschiedenen Bacillentypen eine durchaus verschiedene krankmachende Fähigkeit zukäme. Hätte sich dieser Befund allgemein bestätigen lassen, so wäre damit ein weiterer Hinweis auf die selbständige Bedeutung der verschiedenen Typen erbracht gewesen.

Die Untersuchungen über diese Frage sind noch nicht als abgeschlossen anzusehen — die Ansichten der Forscher gehen noch sehr auseinander. Herrscht doch bisher noch nicht einmal darüber Übereinstimmung, welche Eigenschaften für die Zurechnung eines Diphtheriebacillenstammes als

Typen-
abgrenzung
anscheinend
bedeutsam,
doch noch
unvollkommen.

entscheidend für die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Typ anzusehen sind. Eine sichere serologische Kennzeichnung bestimmter Typen von Diphtheriebacillen liegt bisher nicht vor. Aber auch die Unterschiede in der Wuchsform auf festen Nährböden, wie sie heute meist zur Typenbestimmung herangezogen werden, ermöglichen nur mit Schwierigkeiten eine Entscheidung, wie v. BORMANN betont. Die kennzeichnenden Wuchsformen treten nicht auf jedem zur Züchtung von Diphtheriebacillen geeigneten Nährboden deutlich hervor. Die Einordnung der einzelnen Kolonien in eine bestimmte Gruppe nach der Wuchsform kann schwierig sein, und fast alle Untersucher finden eine bestimmte Zahl von „atypischen“ Stämmen. Noch herrscht keine Übereinstimmung darüber, ob die einzelnen Typen der Diphtheriebacillen ihre kennzeichnenden Eigenschaften dauernd beibehalten und sie nach Wegfall ungünstiger äußerer Einflüsse wiedergewinnen — ob nicht vielmehr die einzelnen Typen ineinander übergeführt werden können. Nach Ansicht mancher Forscher sind die verschiedenen Wuchsformen, die als große rauhe Kolonien bei Wuchsform I, als glänzende glattrandige bei II und als feine flache Kolonien bei III (die Wuchsformen werden auch mit Typ B-A-C oder mit *gravis-mitis-intermedius* bezeichnet) beschrieben werden, weniger kennzeichnend als das Verhalten der verschiedenen Bacillen gegen bestimmte Kohlenhydrate. Die Art des Wachstums in Bouillon und die Fähigkeit zur Hämolyse sind nicht ausreichend beständig, um eine sichere Bestimmung der Typenzugehörigkeit darauf zu begründen. Dagegen fand SCHLIRF die mengenmäßige Ermittlung der aus Glucose und aus Saccharose gebildeten Säure als geeignetes Merkmal der Typenzugehörigkeit.

Wie sich aus diesem kurzen Überblick ergibt, ist die Frage der Typeneinteilung der Diphtheriebacillen noch mit großen Unsicherheiten behaftet. Nicht viel anders steht es mit der sich hieran unmittelbar anschließenden Frage, ob bestimmten Wuchsformen die Sonderstellung in der Wirksamkeit als Krankheitserreger zukommt, die ANDERSON und seine Mitarbeiter ihnen zuschreiben wollten. Nach ihren Angaben hatten Fälle von Diphtherie, die durch den Typ I hervorgerufen waren, eine beträchtliche Sterblichkeit (*typus gravis!*), während alle durch die Typen II und III ausgelösten Erkrankungen in Heilung ausgingen. Zahlreiche Nachuntersuchungen haben die Angaben von ANDERSON und seinen Mitarbeitern nur mit Einschränkung bestätigen können. Bei schweren und tödlich endenden Krankheitsfällen scheinen in der Tat Infektionen mit dem Typ I (*gravis*) zu überwiegen, es kann aber nach den von anderen Forschern beigebrachten Beobachtungen nicht bezweifelt werden, daß auch die als „*mitis*“ bezeichnete Wuchsform II schwere und tödliche Erkrankungen hervorrufen kann. Damit entfällt natürlich auch die Möglichkeit, sich in der Seuchenbekämpfung unter Vernachlässigung der Wuchsform II nur der Bekämpfung der Formen I und III zu widmen, wie das angeregt worden ist (CLAUBERG).

Wenn auch die vielen Untersuchungen, die der Frage nach Vorkommen und Bedeutung selbständiger Typen von Diphtheriebacillen gewidmet worden sind, zu einer Klärung noch nicht geführt haben, so scheint doch die Durchführung weiterer dieser Frage gewidmeter Untersuchungen auch aus ärztlichen Gesichtspunkten erwünscht. Bei Untersuchungen innerhalb geschlossener Anstalten und bei Familienepidemien hat man meist einen bestimmten Typus als Erreger angetroffen — wo sich mehrere Typen

Auch „*mitis*“
kann töten.

ermitteln ließen, konnte gewöhnlich die Möglichkeit zur nachträglichen Ansteckung mit einem ursprünglich nicht vorhandenen Erregertyp erwiesen werden. Bei der Beurteilung der Typenfrage muß stets mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die Eigenschaften der jeweils angetroffenen Erreger durch die Auswirkungen des kranken Körpers mitbedingt sein können. Hat man doch beobachtet, daß Genesende nach Diphtherie, die zunächst regelrechte Diphtheriebacillen beherbergten, allmählich nur noch solche ohne kennzeichnende Eigenschaften und zuletzt nur „Pseudodiphtheriebacillen“ aufwiesen.

Epidemiologie.

Die Rolle von Krankheitserregern spielen die Diphtheriebacillen anscheinend ausschließlich beim Menschen. Außerhalb des Körpers können sie sich bei ihrer Empfindlichkeit gegen Kälte wie gegen Trockenheit nicht lange lebensfähig erhalten. Wenn Tiere unter natürlichen Bedingungen nicht an Diphtherie erkranken, so darf daraus noch nicht gefolgert werden, daß Diphtheriebacillen bei ihnen überhaupt nicht angetroffen würden. Zwar sind die Befunde von virulenten Diphtheriebacillen bei Kühen eines Bauerngehöftes, in dem mehrere Kinder an Diphtherie verstorben waren, bisher vereinzelt geblieben. Wenn KISSKALT und seine Mitarbeiter festgestellt haben, daß bei Meerschweinchen, Kühen und Kälbern Diphtheriebacillen vorkommen können, so hat HELMREICH sie auch bei Pferden, Hunden und Schafen gefunden. Vielleicht geben uns diese immerhin recht spärlichen Befunde noch kein zutreffendes Bild von der wahren Verbreitung der Bacillen bei Nutz- und Haustieren. Da anzunehmen ist, daß spezifisches Diphtherieantitoxin nur bei Anwesenheit von Diphtheriebacillen unter deren Einwirkung auf den Körper gebildet werden kann, so muß der recht häufige Befund von zuweilen sogar ansehnlichen Mengen von Antitoxin im Serum nicht vorbehandelter Pferde auf eine häufige Gelegenheit zur Berührung mit Diphtheriebacillen schließen lassen.

Diphtherie-
bacillen bei
Tieren.

Die Anzahl der innerhalb der Bevölkerung vorkommenden Erkrankungen an Diphtherie ist begrenzt, die Bereitschaft zur Erkrankung ist keineswegs allgemein vorhanden, das Vorkommen der Diphtherie nimmt zeitweilig stark ab. So wäre mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Diphtherie als Seuche ohne besondere Maßnahmen zur Bekämpfung völlig zum Erlöschen kommen könnte, womit aber offenbar nicht gerechnet werden kann. Wie DE RUDDER mit Recht betont, gewinnt dadurch die Annahme eine gewisse Wahrscheinlichkeit, daß neben einem sichergestellten Verlust der Virulenz bei den Diphtheriebacillen auch eine gegensinnige Entwicklung, die selbsttätige Gewinnung von Virulenz, eine Rolle spielen kann, indem aus harmlosen saprophytären Diphtheriebacillen sich gefährliche Krankheitserreger entwickeln.

Virulenz-
schwankungen.

Da die krankmachende Fähigkeit des Diphtheriebacillus nach allem, was wir wissen, nur auf seiner Fähigkeit beruht, Toxin zu erzeugen, wäre es erwünscht, die Menge des abgesonderten Giftes ermitteln zu können. Das ist vorläufig nur möglich mit dem sogenannten biologischen Verfahren, d. h. durch Ermittlung der Giftmenge, die hinreicht, innerhalb einer bestimmten Zeit den Tod von Meerschweinchen eines bestimmten Gewichtes zu verursachen. Da hierbei die verschiedene Widerstandskraft der einzelnen Meerschweinchen mitwirkt, die auch bei gesunden Tieren in

Nur Toxin
macht Diphthe-
riebacillen zu
Krankheits-
erregern.

weiten Grenzen schwanken kann, sind Reihenversuche notwendig, wenn verlässliche Ergebnisse erreicht werden sollen. Die Gifterzeugung eines bestimmten Bacillenstammes ist zudem von äußeren Einflüssen wie der Zusammensetzung des Nährbodens usf. stark abhängig. Selbst wenn wir die Fähigkeit zur Gifterzeugung zahlenmäßig ausdrücken könnten, ist zu bedenken, daß ein bestimmter Stamm, der an sich kein besonderes Giftbildungsvermögen hat, trotzdem eine sehr starke Giftwirkung im Körper entfalten kann, wenn er sich etwa ungewöhnlich schnell vermehren kann. Aus solchen Überlegungen dürfte hervorgehen, auf welchem unsicherem Boden wir uns bewegen, wenn wir den Anteil der Bacillenvirulenz an der Gestaltung der Krankheitserscheinungen im einzelnen Fall mit in Rechnung zu stellen versuchen.

Ein sehr auffälliges Verhalten bietet die Diphtherie als Volksseuche. Wir müssen feststellen, daß bisher weder über die Gründe des eigenartigen Verlaufs des Seuchenganges noch über die zweckmäßigste Art der Bekämpfung der Diphtherie als Seuche ausreichende Kenntnisse vorliegen.

Eine zuverlässige Abgrenzung der Diphtherie von verwandten Krankheitszuständen ist erst seit rund 120 Jahren durch BRETONNEAU geschaffen worden. Zahlenmäßige Unterlagen für die Häufigkeit des Vorkommens liegen erst aus noch späterer Zeit für die meisten Länder vor. Wir wissen heute, daß die Diphtherie nicht zu der Reihe von Seuchen gehört, die sich ähnlich wie die epidemische Grippe von Zeit zu Zeit mit großer Geschwindigkeit über einen großen Teil der bewohnten Erde ausbreiten und auf ihrem Weg nur wenig Menschen verschont lassen. Die Bereitschaft zur Erkrankung ist bei vorhandener Ansteckungsgelegenheit nicht allgemein vorhanden. Wenn uns die Diphtherie hauptsächlich als Kinderkrankheit begegnet, so liegen dafür andere Gründe vor als etwa bei Masern, denen bei fast ausnahmslos gegebener Bereitschaft zur Erkrankung und fast immer vorhandener Ansteckungsgelegenheit in bevölkerten Gegenden kein Kind zu entgehen pflegt.

Eine Zivilisationsseuche.

Wintergipfel.

Die Diphtherie rechnet DE RUDDER zu den sogenannten „Zivilisationsseuchen“, weil sie so wie Masern, Keuchhusten, Scharlachfieber und Grippe auch bei gehobenem Stand der allgemeinen Gesundheitspflege nicht ohne weiteres verschwindet, wie das Typhus, Fleckfieber, Cholera und Pest tun, sondern nach wie vor auch bei gehobenen Lebensbedingungen ihre Opfer findet. Bei längerer Verfolgung des Auftretens der Krankheit ergeben sich starke Schwankungen in der Häufigkeit ihres Vorkommens. Sie lassen sich schon im Verlauf eines einzelnen Jahres feststellen in der Form des (sogenannten) Spätherbst- und Wintergipfels, wie er sich Jahr für Jahr zu wiederholen pflegt. So vertraut uns diese Erscheinung ist, eine ausreichende Erklärung für ihr Zustandekommen fehlt uns bisher. Es liegt nahe, die in der kälteren Jahreszeit durch die gesteigerte Wohndichte bedingte erhöhte Ansteckungsgelegenheit verantwortlich zu machen, doch sieht DE RUDDER darin keine ausreichende Erklärung des Wintergipfels. Man könnte die vermehrten Infekte der Luftwege in der ungünstigen Jahreszeit als Wegbereiter für Diphtherie ansehen, doch pflegt diese früher aufzutreten als die erst im Frühjahr ihren Höhepunkt erreichenden unspezifischen Infekte der Luftwege. Die Diphtherie weist im Winter keinen böseren Verlauf auf als im Sommer, der zu erwarten wäre, wenn eine verminderte Widerstandsfähigkeit des Körpers die Ursache für den Wintergipfel bildete.

In Abständen von mehreren Jahren auftretende Häufungen im Vorkommen der Diphtherie werden als *Verdichtungswellen* bezeichnet. Ihr Auftreten wird damit erklärt, daß die jeweils in der Bevölkerung vorhandene Zahl empfänglicher Menschen Schwankungen unterliegt. Ist die Zahl der Empfänglichen groß, so wird die Erkrankungszahl ansteigen, um wieder abzusinken, wenn die Mehrzahl der Empfänglichen die Krankheit durchgemacht hat. Je größer die Verkehrsdichte, um so schneller wird die Zahl der noch vorhandenen Empfänglichen absinken. So werden die Verdichtungswellen auf dem Lande einen anderen Verlauf zeigen als in der Großstadt, sie werden bei großer Geburtenzahl mit schneller Auffüllung der empfänglichen noch nicht durchseuchten Kinder sich anders gestalten als etwa bei stark sinkender Geburtenzahl. Je reger der Verkehr, je größer die Geburtenzahl, je größer die durchschnittliche Empfänglichkeit, um so stärker werden die Verdichtungswellen ausgeprägt sein, um so schneller aber auch ihr Ablauf.

Verdichtungs-
wellen.

Bei der Diphtherie pflegen sich die Verdichtungswellen in Abständen von etwa 10—15 Jahren zu folgen. Wenn man noch erheblich größere Zeiträume überblickt, so fällt bei der Diphtherie noch eine weitere Art von Wellenbildung auf, die man als „säkulare“ Wellen bezeichnet. Ein solcher Wellengipfel hat anscheinend im Anfang des 19. Jahrhunderts bestanden, dem ein Absinken bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts folgte. Von da ab erfolgte ein erneuter Anstieg, der zu der großen Epidemie in der zweiten Hälfte des Jahrhunderts führte. Der Abfall dieser Welle fiel zeitlich zusammen mit der Einführung der Heilserumbehandlung, ein Umstand, der die Gewinnung eines unbezweifelbaren Urteils über den Wert der Serumbehandlung zu erschweren geeignet war.

Säkulare
Wellen.

Seit rund 15 Jahren erleben wir eine neue Anstiegswelle der Diphtherie, die ihren Gipfelpunkt noch nicht erreicht zu haben scheint. Bei sehr vielen Infektionskrankheiten machen wir die Beobachtung, daß mit einem Anstieg der Erkrankungszahl auch die Häufigkeit bösartiger Verlaufsformen zunimmt. Bei der Diphtherie sind die Änderungen im Verlauf so hervorstechend, daß man geradezu von einer „Pathomorphose“ der Diphtherie spricht.

Pathomorphose

Die Änderung des gesamten Krankheitsbildes beim letzten Ansteigen der Erkrankungshäufigkeit vor etwa 15 Jahren bestand darin, daß die bis dahin weit überwiegenden Fälle von Rachendiphtherie mit der Neigung zum Übergreifen auf den Kehlkopf nunmehr stark zurücktraten, während Fälle von sogenannter maligner (septischer, toxischer) Diphtherie, auch als *diphtheria gravissima* bezeichnet, bei denen schon in den ersten Krankheitstagen schwerste örtliche Rachenveränderungen vereint mit toxischen Allgemeinerscheinungen das Bild beherrschen, mit einer früher nicht gekannten Häufigkeit vorkamen. Hatte früher die Beteiligung des Kehlkopfes mit drohendem Erstickungstod die Hauptgefahr der Erkrankung ausgemacht, so lag diese nunmehr im frühzeitigen Versagen des Kreislaufs oder in der Schädigung des Nervensystems. Zugleich mit dem Wandel in der Art der Krankheitserscheinungen hat sich eine Verschiebung in der Altersverteilung der Fälle eingestellt. Bedrohte früher die Diphtherie in erster Linie das zweite bis fünfte Lebensjahr, so stellte sich mit dem Anstieg der letzten größeren Diphtheriewelle eine auffällige Häufung schwerer Diphtheriefälle bei Kindern des Schulalters ein. Nach E. MEYER ist der erste Anstieg der Diphtheriehäufigkeit bei 6—10jährigen Kindern zu

verzeichnen gewesen und hat erst danach allmählich auch jüngere Jahrgänge mitbeteiligt. In einer Zeit, in der die Sterbefälle an Diphtherie bei Säuglingen und Kleinkindern noch absanken, war die Sterblichkeit der Schulkinder schon auf das Vierfache angestiegen. Die eigenartige Altersverteilung, die zunächst ungleichmäßige Beteiligung verschiedener Länder an der Pathomorphose, der Gestaltswechsel als solcher — all dies sind Feststellungen, die wir zunächst nur zur Kenntnis nehmen, aber nicht erklären können. Nur eine Umschreibung des Tatbestandes bedeutet es, wenn auf einen veränderten *genius epidemicus* verwiesen wird. Wenn manche eine Änderung des Erregers im Sinne erhöhter krankmachender Fähigkeiten oder eine veränderte Konstitution der Bevölkerung im Sinne einer erhöhten Anfälligkeit oder verminderten Widerstandsfähigkeit als Ursache anführen, so handelt es sich auch nur um Vermutungen, für die sich bisher noch keine überzeugenden Unterlagen haben beibringen lassen.

SCHICK-Probe
kein sicheres
Antitoxin-
maß — doch
brauchbar zu
epidemiologi-
schen Unter-
suchungen.

Wer den Standpunkt einnimmt, daß Erkranken oder Freibleiben bei Ansteckung mit Diphtheriebacillen lediglich vom jeweils vorhandenen Gehalt des Blutes an Antitoxin abhängig seien, hat in der Bestimmung des Antitoxingehaltes einen Maßstab für die Diphtheriegefährdung. Für Reihenuntersuchungen über das Vorhandensein zum Schutz ausreichender Mengen von Antitoxin im Blut ist das von RÖMER angegebene, von JENSEN verfeinerte Verfahren zu mühsam und zu kostspielig. Die von SCHICK angegebene Hautprobe mit Diphtherietoxin dagegen ermöglichte es, Reihenuntersuchungen in großem Maßstab durchzuführen. Die Ergebnisse haben zu wichtigen Schlußfolgerungen über die Epidemiologie der Diphtherie geführt. Sie sollen deshalb kurz besprochen werden.

Die intracutane Einführung einer gemessenen kleinen Menge von Diphtherietoxin führt, wie B. SCHICK 1913 gezeigt hat, zu einer Rötung und leichten Infiltration der betreffenden Hautstelle, wenn das eingeführte Toxin nicht etwa durch im Körper vorhandenes Antitoxin seiner Wirksamkeit beraubt wird. Zur Ausführung der Probe wurde eine Toxinlösung so eingestellt, daß 0,1 ccm dem 50. Teil der für ein Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht tödlichen Gabe entsprach. Da die im Diphtherietoxin eingeführten Eiweißstoffe auch schon eine Hautveränderung hervorrufen können, muß bei jeder SCHICK-Probe gleichzeitig eine Probe mit erhitztem Toxin ausgeführt werden. „Pseudoreaktionen“, die vor dem 8. Lebensjahr nicht oft vorkommen, treten schneller in Erscheinung als die echten, sind scharf begrenzt und verschwinden nach etwa 4 Tagen, während die echte Reaktion ihre stärkste Ausprägung erst nach 4—5 Tagen erreicht, erheblich länger bestehen bleibt und eine mehr oder weniger langdauernde Verfärbung hinterläßt.

Mit dem von ihm angegebenen Verfahren haben SCHICK selbst und seine Mitarbeiter, PARK u. v. a. umfangreiche Untersuchungen über die Empfänglichkeit für Diphtherie in verschiedenen Lebensaltern, über ihre Abhängigkeit von Bevölkerungsdichte, Verkehr und Wohlstand durchgeführt, die wichtige Aufschlüsse über die Epidemiologie der Diphtherie gebracht haben.

SCHICK-Kurve
nach Alter.

Die Häufigkeit des Auftretens einer Hautveränderung bei der SCHICK-Probe zeigt eine bemerkenswerte Abhängigkeit vom Lebensalter. Von neugeborenen Kindern sind nur etwa 16% hautempfindlich gegen Diphtherietoxin. Die Zahl der empfindlichen Kinder geht dann steil in die Höhe und erreicht am Ende des ersten Lebensjahres einen Gipfelpunkt

mit etwa 90%. Vom zweiten Lebensjahr ab sinkt die Zahl der Empfindlichen wieder stetig ab, bis mit 16 Jahren etwa der Stand wie bei Neugeborenen erreicht ist.

Die durch die Hautprobe angezeigte Empfänglichkeit gegen Diphtheriegift entspricht, wie man sieht, im allgemeinen der Erkrankungshäufigkeit in den einzelnen Altersstufen.

Über die Zuverlässigkeit der SCHICK-Probe ist viel gestritten worden, worauf kurz eingegangen werden soll.

Die ablehnenden Urteile über die Brauchbarkeit der SCHICK-Probe finden ihre Erklärung zum Teil darin, daß man die Anforderungen anfangs zu hoch gespannt hat. Jede biologische Probe muß mit einer gewissen Schwankungsbreite rechnen. Außerdem besteht eine nicht geringe Schwierigkeit für die SCHICK-Probe darin, daß die Herstellung einer Diphtherietoxinlösung von gleichmäßigem, genau bekanntem Werte durchaus keine einfache zu lösende Aufgabe bildet. Um möglichst vergleichbare Ergebnisse zu gewinnen, wurden internationale Vereinbarungen über die Einstellung des zur SCHICK-Probe verwendeten Toxins getroffen. Die Erfahrung hat jedoch gelehrt, daß es auch mit verschiedenen, möglichst gleichmäßig eingestellten Toxinen nicht gelingt, eine größere Zahl von Kindern in übereinstimmender Weise in empfindliche bzw. unempfindliche einzuteilen. Das Diphtherietoxin behält eine gleichmäßige Wirksamkeit nur bei Aufbewahrung in Trockenform.

Bei Einführung der SCHICKSchen Probe ging man von der Voraussetzung aus, daß ihr Ausfall den Antitoxingehalt des Blutes aufzeige, obwohl doch unmittelbar nur das Verhalten der Haut dem Gifte gegenüber ermittelt wurde. Wenn es auch von vornherein wahrscheinlich ist, daß der Antitoxingehalt des Blutes zu dem der Körpergewebe in gesetzmäßiger Beziehung steht, so muß doch damit gerechnet werden, daß Ausnahmen von diesem Verhalten vorkommen können. Auch war zu erwarten, daß der Ausfall der Probe in ähnlicher Art, wie wir das z. B. von der Tuberkulinprobe bei Maserkrankung kennen, durch unspezifische Einflüsse verändert werden könnte.

Es ist also nicht überraschend, wenn genaue Bestimmungen des Antitoxingehaltes im Blute, die nach dem RÖMERSchen Verfahren durchgeführt wurden, ergeben haben, daß der Antitoxingehalt im Einzelfall von dem nach dem Ausfall der SCHICK-Probe erwarteten Wert erheblich abweichen kann. Außerdem bildet auch der nach dem RÖMERSchen Verfahren ermittelte Antitoxingehalt des Blutes keine beim einzelnen Menschen unveränderliche Größe, er kann vielmehr durch unspezifische Einwirkungen wie körperliche Überanstrengung, starke Schweißabsonderung u. a., geändert werden. Unstimmigkeiten zwischen dem Ausfall der SCHICK-Probe und dem unmittelbar ermittelten Antitoxingehalt des Blutserums haben sich besonders bei Kindern im ersten Lebensjahr herausgestellt. Man hat sie auf eine „Anergie“ der Haut in dieser Altersstufe bezogen. TSCHEKOW und BELGOWSKAJA fanden z. B. bei 24 Säuglingen mit negativer SCHICK-Probe im ersten Lebensvierteljahr 9mal weniger als $\frac{1}{30}$ und 3mal weniger als $\frac{1}{40}$ A.E./ccm. Von 9 Kindern im Alter von 3—6 Monaten waren 7 nach dem Ausfall der SCHICK-Probe als unempfindlich anzusehen, während sie alle weniger als $\frac{1}{60}$ A.E./ccm besaßen. Ebenso hatten 4 im Alter von 6—11 Monaten stehende Säuglinge, die nicht toxinempfindlich waren, weniger als $\frac{1}{60}$ A.E./ccm.

Hautanergie.

Man wird also einräumen müssen, daß die SCHICK-Probe keinen unbedingt verlässlichen Maßstab für den jeweiligen Antitoxingehalt des Blutes abgibt. Trotzdem darf wohl auf Grund sehr umfangreicher Erfahrungen behauptet werden, daß Menschen, die $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{30}$ A.E./ccm im Blut haben, in der Regel keine SCHICK-Probe geben, sich auch als geschützt gegen Diphtherie bewähren. Im Einzelfalle kann aber der Antitoxingehalt des Blutes nicht so hoch sein, wie man dies wegen einer erfolglosen SCHICK-Probe erwarten möchte. Ein Ausfall der SCHICK-Probe, der Empfänglichkeit gegen Diphtherietoxin aufzeigt, läßt mit großer Sicherheit auf Krankheitsbereitschaft des Prüflings schließen.

Stille Feiung
nach stummer
Infektion.

Aus der mit dem Lebensalter ansteigenden Häufigkeit eines negativen Ausfalles der SCHICK-Probe hat man den Schluß gezogen, daß im Laufe der Kindheit die Zahl derjenigen anwächst, die eine spezifische Immunität gegen die Diphtherie erwerben. Die Erkrankungshäufigkeit an Diphtherie ist nicht groß genug, um für sich allein diese spezifische Immunität hervorzurufen. Wir müssen vielmehr annehmen, daß auch die Berührung mit Bacillenträgern diese Auswirkung haben kann [„stumme Infektion“, „stille Feiung“ (PFAUNDLER)]. Unter dieser Voraussetzung wäre zu erwarten, daß die Anzahl der unempfindlichen Kinder mit zunehmender Bevölkerungsdichte früher ansteigt als das bei geringer Bevölkerungsdichte zu erwarten ist. Tatsächlich ergaben die Untersuchungen von ZINGHER in New York, daß von den Kindern der städtischen Bevölkerung, soweit es sich um ärmere Kreise handelte, 53,4 %, von Kindern aus wohlhabenden Kreisen 24,8 % und von Kindern, die vom Lande kamen, nur 11,2 % bis zum Schuleintritt eine Unempfindlichkeit der Haut gegen Diphtherietoxin erworben hatten.

Unter der gleichen Voraussetzung, daß die Bacillenträger für die Ansteckungsgelegenheit mit Diphtherie eine wesentliche Rolle spielen, war zu erwarten, daß sich das Erkrankungsalter an Diphtherie in der Richtung auf die jüngeren Altersstufen verschöbe, wenn durch Wohndichte und lebhaften Verkehr für eine häufigere Berührungsmöglichkeit Gelegenheit gegeben ist. Daß auch diese Voraussetzung zutrifft, konnten DE RUDDER für Würzburg, U. FRIEDEMANN für Dänemark erweisen: Es entfiel in dichtbesiedelter städtischer Umwelt auf die ersten Lebensjahre ein größerer Teil von der Gesamtzahl der Diphtherieerkrankungen als bei aufgelockerter Wohnweise oder auf dem Lande.

Die gegenteilige, besonders von HIRSZFELD vertretene Auffassung, wonach die Zahl der gegen Diphtherie unempfindlichen Menschen infolge einer „biologischen Reifung“ von Jahr zu Jahr zunehmen sollte, hat sich nicht überzeugend begründen lassen.

Inkubations-
dauer.

Verschiedene mit der Diphtherie zusammenhängende Fragen würden sich leichter lösen lassen, wenn wir die *Inkubationszeit* genau bestimmen und im Einzelfall mit einiger Sicherheit in Rechnung stellen könnten. Im allgemeinen schätzt man die Inkubationszeit auf 2—5 Tage. Sie ist besonders für die Beurteilung der sogenannten Heimkehrfälle bedeutungsvoll. Die überwiegende Mehrzahl der Heimkehrfälle bei Diphtherie entfällt auf die ersten 6 Tage nach der Rückkehr eines Genesenden in die Familie. Bei Geschwistererkrankungen, die mit wenigen Tagen Zwischenraum voneinander auftreten, können wir nicht sicher entscheiden, ob eine Ansteckung aus gemeinsamer Quelle oder eine gegenseitige Ansteckung der Geschwister vorliegt. Nach allgemeiner Erfahrung kommen Heimkehrfälle bei Diphtherie nicht entfernt so häufig vor wie bei Scharlach.

Heimkehrfälle.

Da auch mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß einer Ansteckung mit Diphtheriebacillen erst nach geraumer Zeit die Erkrankung nachfolgt, läßt sich keine Grenze ziehen, von der ab die Möglichkeit der Ansteckung durch die Heimkehrer abgelehnt und eine Ansteckung aus anderer Quelle angenommen werden muß.

Die Empfänglichkeit für die Diphtherie ist nicht entfernt so allgemein vorhanden, wie die für Masern oder Pocken. Bei der Diphtherie kommt es häufig vor, daß von einer größeren Zahl von Geschwistern nur eines erkrankt, die anderen aber verschont bleiben. Unter den innerhalb von 2 Jahren in die Kölner Kinderklinik aufgenommenen Diphtheriefällen verzeichnet L. HOLL 930 Einzelerkrankungen, von denen nicht wenige auf Familien mit zahlreichen Kindern entfielen. Zur gleichen Zeit kamen in 110 Familien mit mehreren Kindern 255 Erkrankungen an Diphtherie vor. Sämtliche Kinder wurden in 29 Familien betroffen, während in den übrigen 81 Familien 60mal je 2 Kinder, 17mal je 3 und 2mal je 4 ergriffen wurden.

Beschränkte
Empfänglich-
keit.

Wenn besonders bösartige Epidemien vorherrschen, ist zu erwarten, daß auch innerhalb der Familien mehrere Kinder schwere Formen der Erkrankung aufweisen. Beobachtungen dieser Art hat HOTTINGER bei einer Epidemie von maligner Diphtherie verzeichnet. Es scheinen aber im allgemeinen bei Auftreten eines schweren Diphtheriefalles innerhalb einer Familie die nachfolgenden Geschwister nur leichter betroffen zu werden.

Die Annahme einer familiären Bereitschaft zu gleichartiger Erkrankung wird damit nicht widerlegt. In der Tat konnte DE RUDDER auf statistischem Wege Anhaltspunkte für überwiegend gleichartige Verlaufsweise der Diphtherie bei Geschwistern beibringen.

Familiäre
Bereitschaft.

Von jeher ist aufgefallen, daß sich Todesfälle oder schwerste Erkrankungen an Diphtherie in bestimmten Familien häufen können, während andere kaum betroffen werden. Ein eindrucksvolles Beispiel von familiärer Empfänglichkeit für Diphtherie hat CARRIÈRE mitgeteilt. In einer Familie mit 6 Kindern hatte der Vater bereits 5 Erkrankungen an Diphtherie durchgemacht, die Mutter war verschont geblieben. Von den Kindern erkrankten das älteste 6mal an Diphtherie, das zweite 7mal, das dritte 5mal, das vierte nur einmal, das fünfte 6mal und das sechste 3mal. Auch bei den Enkelkindern stellte sich eine besondere Empfänglichkeit für Diphtherie schon in den ersten Lebensjahren heraus, indem sie mehrfach erkrankten. Ähnliche Beobachtungen sind von L. HOLL, von PFAUNDLER und ZOELCH u. a. mitgeteilt worden. Nach v. VERSCHUER erkrankten von erbgleichen Zwillingen 3mal so oft beide an Diphtherie als von erbungleichen.

Im Verhalten der Diphtherie ist es eine auffallende Erscheinung, daß sich die Abhängigkeit der Erkrankung von der Ansteckung durch einen vorhergegangenen Krankheitsfall verhältnismäßig selten, nur bei etwa 3 % der Fälle nachweisen läßt. Die Übertragungsfähigkeit der Diphtherie ist deshalb nicht so selbstverständlich wie für viele andere ansteckende Krankheiten. Man hat es nicht für überflüssig angesehen, die Übertragbarkeit der Diphtherie durch den Versuch am Menschen unmittelbar zu beweisen, indem Diphtheriebacillen in die Tonsillen eingerieben wurden. Dabei konnte festgestellt werden, daß von den insgesamt 8 Versuchsteilnehmern nur die 4 von der Erkrankung verschont blieben, die vor dem Versuch Antitoxin im Blut aufgewiesen hatten (GUTHRIE, MARSHALL, MOSS).

Diphtherie
ansteckend?

Zum Beweis für die ansteckende Natur der menschlichen Diphtherie lassen sich auch die Heimkehrfälle anführen, sowie die Feststellung, die wir DOULL und seinen Mitarbeitern verdanken, daß die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung für Menschen in der Umgebung von Diphtheriekranken 120mal so groß ist als für die Gesamtbevölkerung. Im gleichen Sinne spricht die Feststellung, daß die Gefährdung für die Umgebung eines Diphtheriekranken meßbar verringert wird, wenn der Kranke durch Unterbringung im Krankenhaus aus der häuslichen Umgebung entfernt wird.

Bacillenträger
als Haupt-
ansteckungs-
quelle nicht
ausmerzbar.

Wie bereits hervorgehoben wurde, kann die nähere Berührung mit einem diphtheriekranken Menschen im Verhältnis zur Gesamtzahl der vorkommenden Erkrankungen nur eine durchaus geringe Rolle spielen. Es muß daher für die überwiegende Mehrzahl der Krankheitsfälle eine andere Art der Entstehung angenommen werden. Man erblickt sie heute allgemein in der Ansteckung durch Bacillenträger.

Daß Bacillenträger eine Erkrankung an Diphtherie hervorrufen können, geht aus der Beobachtung der Heimkehrfälle hervor. Man hat die Forderung gestellt, die Kranken, um Heimkehrfälle zu vermeiden, nicht eher aus dem Krankenhaus zu entlassen, als bis festgestellt ist, daß sie keine Bacillen mehr beherbergen. Leider stellte sich bald heraus, daß die Durchführung dieser Forderung in nicht wenigen Fällen auf große und trotz aller Bemühungen bis heute unüberwindliche Schwierigkeiten stoßen kann. Die Mehrzahl der Diphtheriekranken wird zwar im Laufe einiger Wochen nach der Krankheit bacillenfremd — ein gewisser Teil behält aber die Bacillen durch viele Monate oder gar dauernd. Wir kennen bisher kein Verfahren, das uns mit einiger Sicherheit ermöglichte, einen Genesenden von Diphtherie innerhalb absehbarer Zeit von seinen Bacillen zu befreien. Trotz der nicht endenden Kette von Empfehlungen immer neuer, angeblich zuverlässig wirksamer Verfahren zur Entkeimung von Diphtheriebacillenträgern haben sich bisher bei Nachprüfungen immer nur Enttäuschungen herausgestellt. Wir können uns nicht verhehlen, daß die Bekämpfung der Diphtherie auf dieser Grundlage bislang erfolglos geblieben ist und voraussichtlich auch bleiben wird.

Einen Ausweg aus dieser unerfreulichen Lage hoffte man dadurch zu finden, daß man annahm, die Diphtheriebacillen büßten bei längerem Haften auf den Schleimhäuten ihre Virulenz ein und würden dadurch als Ansteckungsquelle unbedenklich. Auch diese Hoffnung hat sich nicht erfüllt. Abgesehen davon, daß bei einer Untersuchung auf Virulenz ein Einzelergebnis täuschen kann, wenn aus einem Gemisch von virulenten und nicht-virulenten Stämmen bei der Untersuchung nur ein harmloser herausgegriffen wird, ist auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß neben der im allgemeinen zu beobachtenden Virulenzabnahme wohl auch Virulenzschwankungen in umgekehrter Richtung vorkommen können. Ohne diese Möglichkeit müßte, wie DE RUDDER betont, die Diphtherie als Seuche eigentlich längst erloschen sein.

Umgebungsuntersuchungen bei Diphtheriekranken haben erwiesen, daß eine Übertragung von Bacillen vorkommt mit dem Erfolg, daß sie, ohne zu Erkrankung zu führen, auf den Schleimhäuten kürzere oder längere Zeit haften und dann auch auf andere Menschen weiter übertragen werden können. Es sind infolgedessen innerhalb der Gesamtbevölkerung stets eine gewisse Anzahl von Bacillenträgern vorhanden, deren Menge nach dem jeweiligen Vorherrschen der Krankheit, nach Verkehrs- und Wohndichte und anderen Einflüssen schwankt.

In ländlichen Gegenden, in denen längere Zeit hindurch keine Diphtherie-
erkrankungen vorgekommen waren, hat man zuweilen Diphtheriebacillen-
träger in der Bevölkerung nicht aufgefunden; in der näheren Umgebung
von Kranken kann ihre Zahl bis auf 80 % ansteigen.

Bacillenträger-
ziffer.

Wenn in der Gesamtbevölkerung im allgemeinen nur etwa 2—5 %
Bacillenträger sind, von denen überdies nur ein Bruchteil virulente
Bacillen beherbergt, so ist zu bedenken, daß solche Befunde nur ein
Augenblicksbild darstellen. Bei fortlaufender Durchuntersuchung mehrerer
Schulklassen in Innsbruck und in Linz konnten M. KAISER und A. LODE
zeigen, daß bei einer nur bescheidenen Anzahl im gegebenen Augenblick
vorhandener Bacillenträger während einer zweijährigen Beobachtungszeit
doch nur wenige Kinder von der Übertragung ganz verschont blieben.
Nach den Ermittlungen von DOULL bedeutet ein Diphtheriekranker eine
vielfach stärkere Gefährdung für seine Umgebung als ein Bacillenträger.
Trotzdem müssen wir annehmen, daß insgesamt von den Bacillenträgern
mehr Neuerkrankungen herbeigeführt werden als von den Diphtherie-
kranken. Ist doch die Zahl der Menschen, die mit Bacillenträgern in
Berührung kommen, unvergleichlich größer als die Zahl derjenigen, die in
die Lage kommen, unmittelbar von einem Diphtheriekranken angesteckt
zu werden. Die innerhalb einer Bevölkerung vorhandene Gesamtzahl von
Bacillenträgern erreicht jederzeit ein Mehrfaches von der Zahl der gleich-
zeitigen vorhandenen Kranken.

Wenn auch zuzugeben ist, daß die Diphtheriebacillen nicht „ubiquitär“
in dem Sinne sind, daß sie regelmäßig auch bei Gesunden in der Mund-
höhle vorkommen, so wird doch in dichter besiedelten Ländern kaum ein
Kind einer Berührung mit Diphtheriebacillen auf die Dauer entgehen.
Diese Annahme dürfte nicht bloß für die gemäßigte Zone Geltung haben,
in der Erkrankungsfälle an Diphtherie häufiger vorkommen, sondern glei-
chermaßen auch für die Tropen und die Polargegenden, wo Diphtherie-
erkrankungen selten sind. Nach dem Ausfall von SCHICK-Proben erwerben
die Bewohner der Tropen und der Polargegenden in viel früherem Alter
als die der mittleren Zonen Immunität gegen Diphtherie. Die ursprüngliche
Annahme, daß Diphtheriebacillen in tropischen und polaren Ländern
nicht vorkämen, womit man das Fehlen der Erkrankung erklären wollte,
hat sich nicht bestätigt. Welchen Gründen die Bewohner jener Gegenden
ihre frühzeitig vorhandene starke Immunität gegen Diphtherie verdanken,
bleibt noch aufzuklären. Bei den Diphtheriebacillen, die man beispielsweise
bei Eskimos nachgewiesen hat, handelte es sich überwiegend um avirulente
Stämme.

Diphtherie-
bacillen
ubiquitär?

Immune
Völker?

Pathogenese.

Für den Menschen gefährlich wird der Diphtheriebacillus durch seine
Fähigkeit, ein stark wirksames Gift zu erzeugen; beraubt man ihn dieser
Waffe, so sinkt seine Bedeutung zu der eines harmlosen Schmarotzers
herab. Das Diphtheriegift wirkt sich auf die Gewebe aus, mit denen es
am Krankheitsherd in Berührung kommt, es gelangt auch vom Krankheits-
herd aus in den Kreislauf und schädigt dann eine Anzahl von Organen.

Giftbildung.

Das Gift wird anscheinend innerhalb der Bakterienzelle erzeugt.
Man kann es nachweisen in den gewaschenen und dann aufgeschlossenen
Bakterienzellen. Der Giftgehalt der Kulturflüssigkeiten, in denen das Gift
zuerst aufgefunden wurde, entsteht offenbar durch Auflösung absterbender

Bakterienzellen. In der bisher reinsten Form stellt das Diphtheriegift einen kolloiden eiweißartigen Körper dar, der äußerst wirksam ist. Eine 0,07 γ Stickstoff enthaltende Toxinmenge ist ausreichend, den Tod eines Meerschweinchens von 250 g Gewicht zu verursachen.

Fast alle gebräuchlichen Versuchstiere sind für das Gift des Diphtheriebacillus empfänglich. Mäuse und Ratten nehmen ihm gegenüber insofern eine Ausnahmestellung ein, als sie bei der gewöhnlichen Art der Einverleibung etwa die tausendfache Menge Gift vertragen, die bei anderen Tierarten tödlich wirkt. Sie sind aber außerordentlich empfindlich gegen das Gift, wenn es unmittelbar in das Hirn eingespritzt wird.

Giftwirkung.

Die äußere Haut wird durch Diphtheriegift nicht geschädigt. Bringt man Diphtheriebacillen auf die Schleimhaut der Mundhöhle oder die Bindehaut des Auges von Kaninchen oder Meerschweinchen, so entstehen keine Krankheitserscheinungen. Wird die Bindehaut mit sehr starken Giftlösungen behandelt, so entsteht eine eitrige Bindehautentzündung, auch wohl Trübung der Hornhaut, aber keine allgemeine Vergiftung (BIELING und OELRICHS). Die mit wirksamem Diphtheriegift oder durch Verbrennung geschädigte Bindehaut ist für weiteres Diphtheriegift aufnahmefähig, so daß eine Allgemeinvergiftung zustande kommt. Auf der in gleicher Weise geschädigten Bindehaut haften aufgebrachte Diphtheriebacillen und rufen eine eitrige Entzündung hervor.

In einem Selbstversuch hat BINGEL gezeigt, daß Diphtheriegift bei intracutaner Einspritzung am Menschen gleichartige Veränderungen hervorruft, wie im entsprechenden Versuch am Meerschweinchen. Die Veränderungen bestehen in Rötung, Infiltration, in Ödem und Nekrose. Schon länger untersucht waren die Veränderungen, wie sie sich am Menschen im Rachen als dem gewöhnlichen Sitz der Diphtherie entwickeln und dem kennzeichnenden klinischen Bild zugrunde liegen. In Ausnahmefällen können Diphtheriebacillen in Abscessen angetroffen werden, die keine sonstigen Erreger aufweisen. Für die Rachenveränderungen sind neben den bereits erwähnten Befunden starke Fibrinausscheidung und die Schädigung der Gefäßwände mit Blutungsneigung bezeichnend.

Obwohl die Auswirkungen des Diphtheriegiftes immer erst nach einer mindestens mehrstündigen Zwischenzeit erkennbar werden, kommt die Bindung des Giftes an die Gewebszellen fast augenblicklich zustande. In die Bindehaut des Auges aufgeträufeltes Gift läßt sich durch sofortiges Nachspülen nicht mehr unwirksam machen. Wenn das Gift auf dem Wege vom Krankheitsherd zu den Organen kaum jemals im Blut erfaßt werden kann, hat dies seinen Grund offenbar in der schnellen Bindung an die Körpergewebe, wobei zu beachten ist, daß immer nur geringe Mengen Gift auf einmal in den Kreislauf gelangen werden.

Die Auswirkungen des Diphtheriegiftes wurden in erster Linie an Meerschweinchen untersucht, die besonders empfindlich dagegen sind. Es ergab sich dabei eine weitgehende Übereinstimmung mit den von der menschlichen Diphtherie her bekannten Krankheitserscheinungen. Über reine Giftwirkungen beim Menschen haben wir Kenntnis erhalten durch die vereinzelt vorgekommenen unheilvollen Verwechslungen, wo Kindern statt eines zur aktiven Schutzwirkung bestimmten Impfstoffes reines Gift in das Unterhautgewebe eingespritzt wurde.

Beim Meerschweinchen ruft das Diphtheriegift im Gewebe, z. B. bei intracutaner Einspritzung, eine heftige Entzündung hervor, die sich bis zur

Gewebsnekrose steigern kann. Nach tödlichen Gaben von Diphtheriegift findet man bei Meerschweinchen nach dem Tode Ergüsse in der Pleurahöhle und im Herzbeutel, die dem menschlichen Vergiftungsbilde nicht zugehören, ferner Blutungen in den Nebennieren. Mit besonders abgestuften Gaben von Diphtherietoxin hat man beim Meerschweinchen auch periphere Lähmungen erzeugen können.

Welche Umstände es ermöglichen, daß sich die Diphtheriebacillen beim Menschen auf der Rachenschleimhaut festsetzen können, um sich hier mehr oder weniger lange Zeit zu behaupten und gegebenenfalls eine Erkrankung an Diphtherie hervorzurufen, ist nicht ausreichend bekannt. Aus den Versuchen von BIELING und OELRICHS geht wohl hervor, daß die Bacillen durch Absonderung stark wirksamen Toxins sich die Haftfähigkeit auf der Schleimhaut erwerben können. Warum aber die Bacillen beim einzelnen Menschen auf der Schleimhaut festhaften, ohne zur Erkrankung zu führen, bei anderen dagegen die entsprechenden Krankheitserscheinungen hervorrufen, ist noch nicht einleuchtend zu begründen. Man hat wohl eine Auflockerung oder Schädigung der Schleimhaut durch eine unspezifische Entzündung als Ursache für die Entstehung einer Diphtherieerkrankung angeführt, wofür die Erfahrung, daß Scharlach- oder Masernkranke für Diphtherie besonders empfänglich sind, zu sprechen scheint. Rachendiphtherien kommen aber auch ohne solche vorbereitende Schädigungen zur Entwicklung. Eine besondere Bereitschaft von Kindern mit entzündlichen Veränderungen im Bereich des Nasen-Rachenraumes scheint mir klinisch mehr für die Scharlacherkrankung als für die an Diphtherie zu bestehen. Es fehlt bisher auch an einer einleuchtenden Erklärung dafür, warum die Diphtherie in manchen Fällen auf das Gebiet der Tonsillen beschränkt bleibt, während sie sich in anderen Fällen von hier aus auf die umgebende Schleimhaut der Mundhöhle oder gar auf den Kehlkopf und die tieferen Luftwege ausbreitet.

Bis vor nicht langer Zeit herrschte die Vorstellung vor, daß die Diphtheriebacillen nur in den Krankheitsherden, daneben allenfalls noch in den zugehörigen Lymphknoten anzutreffen seien. Soweit Fernwirkungen der Erkrankung im Körper auftraten, wurden sie stets ausschließlich auf das von den Bacillen herrührende Gift zurückgeführt, das sich mit dem Blutstrom im Körper verteilt. Mit dieser Vorstellung stand die Erfahrung im Einklang, daß die Bacillen nur in Ausnahmefällen in der Blutbahn oder in den Organen des Körpers anzutreffen waren. Es scheint aber doch, als wenn die Bacillen häufiger in den Kreislauf gelangen als bisher angenommen wurde. Hat doch GINS nach subcutaner Ansteckung von Meerschweinchen in etwa der Hälfte der Fälle die Bacillen in den inneren Organen nachweisen können. GUNDEL und ERZIN folgerten aus ihren Untersuchungen, daß die Bacillen beim Tier durch Ausscheidung aus dem Blutstrom in die Tonsillen gelangen könnten. Bei Leichenuntersuchungen fanden CLAUBERG und PLENGE Diphtheriebacillen — von den Tonsillen abgesehen — regelmäßig in verschiedenen inneren Organen und unter 23 Fällen 10mal auch im Herzblut. Auch KROEMER fand bei toxischer Diphtherie regelmäßig in verschiedenen Organen, zum Teil auch im Blut, Diphtheriebacillen. Die mikroskopische Untersuchung der Organe deckte aber Organveränderungen auf, deren Schwere den Bacillenbefunden nicht entsprach, wie das auch KIRCH schon früher festgestellt hatte. Anscheinend war es deshalb zur Ausbreitung von Bacillen in die inneren

Bacillen-
ansiedlung.

Diphtherie
des Menschen
eine Allgemein-
infektion?

Organe gekommen, weil es sich um besonders schwere Erkrankungsfälle gehandelt hatte. Wäre der schwere Verlauf ursächlich auf die Verbreitung der Bacillen im Körper zurückzuführen, so sollte man erwarten, daß in den von der Ausbreitung betroffenen Organen auch die anatomischen Veränderungen besonders sinnfällig wären.

Ob die hier angeführten bakteriologischen Befunde im Zusammenhang mit klinischen Beobachtungen die von JÜRGENS, PASCHLAU u. a. entwickelte Vorstellung ausreichend begründen können, wonach die Diphtherie als Allgemeininfektion beginnt und die Bacillen erst durch Ausscheidung zu den Tonsillen oder der Mundschleimhaut gelangen, erscheint mir noch zweifelhaft — hierüber müssen wohl weitere Untersuchungen abgewartet werden.

Wie aus Beobachtungen von ROSEN-RUNGE, CHIARI und KASCHEL hervorgeht, kann die Diphtherie in seltenen Ausnahmefällen unter dem Bilde einer reinen Allgemeininfektion, auch mit diphtherischer Endokarditis, verlaufen.

Antitoxin
heilt nicht,
sondern schützt.

Wenn es gelingt, das Diphtheriegift im Körper unschädlich zu machen durch vorher oder gleichzeitig eingeführtes Antitoxin, so bedeutet dies eine für den Ablauf der Ansteckung entscheidend wichtige Schutzwirkung. keine Heilwirkung im strengen Sinne des Wortes. Von einer Heilwirkung könnte man bei Serumanwendung wohl sprechen, wenn es gelingt, wie das nur für einige Stunden möglich ist, bereits locker an das Gewebe gebundenes Gift durch nachgeschicktes Antitoxin aus seiner Bindung wieder freizumachen und in eine unschädliche Toxin-Antitoxinverbindung überzuführen.

Antitoxingehalt
des Blutes wie
Giffterzeugung
der Bacillen
sind schwankende
Größen.

Die Erfahrungen am Menschen haben gelehrt, daß ein gewisser Gehalt des Blutes an Antitoxin mit weitgehender Sicherheit zu schließen erlaubt, daß sich der Träger als geschützt vor einer Erkrankung an Diphtherie bewähren wird. Man hat in diesem Zusammenhang von einer „BEHRING-Schwelle“ oder einer „SCHICK-Schwelle“ gesprochen. Als ausreichend darf ein Gehalt des Serums von ungefähr 0,01—0,05 A.E./ccm gelten. Man soll sich aber davor hüten, einen solchen Grenzwert allzu formelhaft aufzufassen. Handelt es sich doch bei dem Gehalt des Blutes an Antitoxin nicht um eine unabänderlich feststehende Größe. Bei manchen Menschen lassen sich Schwankungen des Antitoxingehaltes bei fortlaufender Beobachtung feststellen, die entweder im Ablauf längerer Zeiträume, manchmal auch innerhalb kurzer Zeit auftreten. HAMBURGER spricht von „antitoxinlabilen“ Kindern.

Vielleicht könnten solche Schwankungen im Antitoxingehalt des Blutes eine Erklärung dafür bilden, daß vereinzelt Erkrankung an Diphtherie bei solchen Menschen beobachtet wurde, die nach ihrem Antitoxingehalt als geschützt vor Erkrankung angesehen werden konnten (KIRSTEIN, OPITZ, SIEGL u. a.). Man wird aber auch mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß manche Stämme von Diphtheriebacillen eine ungewöhnliche Fähigkeit zu lebhafter Vermehrung im Körper oder zu ausgiebiger Giftherstellung haben, so daß ihnen gegenüber ein sonst ausreichender Antitoxingehalt des Körpers versagt.

Die Schutzwirkung, die ein bestimmter Antitoxingehalt im Körper entfalten kann, mag sich gegen die Entstehung der Krankheit richten, aber auch gegen die Art ihrer Entfaltung und Auswirkung im Körper. Die hohe Bedeutung, die dem Antitoxingehalt offenbar zukommt, darf uns

nicht übersehen lassen, daß nicht der Antitoxingehalt des Körpers allein darüber entscheidet, ob die Erkrankung vom Körper überwunden werden kann. Daß eine Diphtherie auch ohne Versorgung des Körpers mit Antitoxin von außen her in Heilung ausgehen kann, ist aus den Erfahrungen der Vorserumzeit zur Genüge bekannt. Wie aus Krankengeschichten aus jener Zeit hervorgeht, die H. KOCH noch in der Grazer Kinderklinik (unter ESCHERICH) auffinden konnte und veröffentlicht hat, gilt dies auch für Fälle von sogenannter maligner Diphtherie. Von 10 Fällen dieser Art fielen 6 ihrer Krankheit zum Opfer, 4 gingen ohne Serumbehandlung in Heilung aus. Es muß als sehr unwahrscheinlich bezeichnet werden, daß der Körper eine zur Heilung ausreichende Menge von Antitoxin in den ersten Krankheitstagen selbst erzeugen kann. Im allgemeinen betrachtet man den Zeitraum von etwa 10 Tagen als notwendig für die selbsttätige Erzeugung von Antikörpern in nachweislicher Menge. Tatsächlich finden sich, wenn keine Serumbehandlung stattgefunden hat, in der ersten Zeit nach Überstehen einer Diphtherie keine meßbaren Antitoxinmengen im Blut. Wollte man in solchen Fällen die Heilung trotzdem von einer Antitoxinbildung abhängig machen, so müßte man die Hilfsannahme machen, daß sich nur im Gewebe vorhandenes neugebildetes Antitoxin ausgewirkt hätte, ohne daß es zu einem Übertritt des Antitoxins in die Blutbahn gekommen wäre — eine vorläufig unbeweisbare Annahme. Auch in der späteren Erholungszeit nach einer Diphtherieerkrankung hat man häufig noch mit der SCHICK-Probe Toxinempfindlichkeit feststellen können (SIEGL, ROSLING u. a.). H. KLEINSCHMIDT betont ausdrücklich: „Die Antitoxinbildung ist nicht die Voraussetzung für die Heilung einer Diphtherie, sie ist lediglich ein häufiges Nebenprodukt des Heilungsvorganges.“

Antitoxin-
bildung und
Heilung.

Das Schicksal des einzelnen Diphtheriekranken hängt also — vom Einfluß der Behandlung abgesehen — offenbar davon ab, wie seine natürlichen Abwehrkräfte entwickelt sind, wie ausgeprägt die Toxinempfindlichkeit seiner Gewebe ist, wie groß ihre Fähigkeit, die Bacillen in der Entwicklung zu hemmen oder sie abzutöten.

Ein von Jahr zu Jahr wachsender Anteil der Kinder gelangt, wie die Durchprüfungen mit der SCHICK-Probe ergeben haben, zu einem als Schutz gegen Erkrankung hinreichenden Antitoxingehalt des Blutes, ohne eine Erkrankung an Diphtherie durchzumachen. Man erblickt hierin den Erfolg einer sogenannten „latenten Infektion“ oder „stummen Feiung“, d. h. einer Ansteckung, die ohne Krankheitserscheinungen überstanden wurde, dabei aber zur Bildung spezifischer Antikörper gegen Diphtherietoxin geführt hat. Voraussetzung für einen solchen Ablauf der Ansteckung ist doch offenbar das Vorhandensein einer natürlichen Immunität bestimmter Höhe, ohne die ein unterschwelliger Verlauf der Ansteckung in einem durch Antitoxin noch ungeschützten Körper nicht wohl vorstellbar wäre. Es muß deshalb auch anerkannt werden, daß an dem Schutz, den erfahrungsgemäß die gegen Diphtherietoxin nach dem Ausfall der SCHICK-Probe unempfindlich gewordenen Kinder ausweisen, neben dem Antitoxin auch die natürliche Widerstandskraft beteiligt sein muß.

Zur „stummen
Feiung“ gehört
natürliche
Immunität.

Es ist bekannt, daß das Heilserum schon bald nach seiner Einführung mit Begeisterung begrüßt und in seiner Wirksamkeit fast uneingeschränkt anerkannt wurde. Erst die Mitteilungen von BINGEL über Heilerfolge mit antitoxinfreiem Pferdeserum und die Berichte über hohe Sterblichkeit bei frühzeitig behandelten Fällen von bösartiger Diphtherie haben in den

Die mehrfach
angezweifelte
Wirksamkeit
des Heilserums
ist anzuer-
kennen.

letzten Jahrzehnten zu lebhaftem Meinungsstreit über die Wirksamkeit des Heilserums geführt. Man kann zugeben, daß nicht alle Berichte, die den Heilwert der Serumbehandlung bei der Diphtherie belegen sollten, einer strengen Prüfung standhalten können. Die Überzeugung von der Wirksamkeit und Unentbehrlichkeit der Serumbehandlung ist heute unter den Ärzten so vorherrschend, daß sich keiner mehr leicht dazu verstehen wird, auf seine Anwendung ohne zwingenden Grund zu verzichten, lediglich zu dem Zweck, neue Beweise durch Gegenüberstellung behandelter und unbehandelt gebliebener Fälle zu erbringen. Die einzige vergleichende Beobachtungsreihe aus der ersten Zeit nach Einführung des Diphtherieserums von FIBIGER hat einen unbestreitbar günstigeren Verlauf der mit Serum behandelten Fälle erwiesen. Soweit sich einzelne Ärzte noch in neuerer Zeit zu versuchsweisem Verzicht auf Serumanwendung entschlossen haben, sind sie unter dem Eindruck, daß sich der Verzicht zu Ungunsten der Kranken auswirkte, meist doch nachträglich noch zur Serumbehandlung zurückgekehrt.

Die immer wieder gemachte Feststellung, daß die Sterblichkeit der in Krankenanstalten behandelten Diphtheriefälle mit jedem Tag ansteigt, um den die Serumbehandlung verabsäumt wird, hat man nicht allgemein als beweiskräftig anerkannt. Unbestritten ist die allgemeine Erfahrung, daß frühzeitige und auskömmliche Serumbehandlung mit großer Sicherheit das früher so geläufige und gefürchtete Übergreifen einer Rachendiphtherie auf den Kehlkopf und die tieferen Luftwege verhütet. Wenn nach klinischer Beobachtung die Veränderungen im Rachen sich noch kurze Zeit nach der Serumbehandlung auszubreiten oder fortzuentwickeln scheinen, so ist zu bedenken, daß Auswirkungen des Diphtheriegiftes auf die Gewebe für uns zunächst unkenntlich bleiben und erst nach einer gewissen Zeit in Erscheinung treten können. Wie groß dieser Zeitraum der bereits vorhandenen, für uns zunächst nicht nachweisbaren Auswirkungen des Diphtheriegiftes sein kann, dafür sind die postdiphtherischen Lähmungen ein besonders eindrucksvolles Beispiel.

Artfremdes
Serum kein
Ersatz für
Diphtherie-
heils serum.

An den bei Anwendung von Heilserum beobachteten günstigen Wirkungen wollten manche dem artfremden Serum den Hauptanteil zuerkennen. Für die Bedeutung des artfremden Serums sind besonders BINGEL sowie HOTTINGER und seine Mitarbeiter lebhaft eingetreten. Im Lauf der Untersuchungen über diese Frage hat sich herausgestellt, daß Täuschungen möglich sind über den Antitoxingehalt des Serums von Tieren, die nicht mit Diphtheriegift vorbehandelt wurden. Sogenanntes Leer serum von Pferden enthält auffallend häufig kleine Mengen Antitoxin, denen man zunächst eine Wirksamkeit nicht zuerkennen wollte. In einem vom Schlachthof bezogenen Pferdeserum fand v. BORMANN gelegentlich einen Antitoxingehalt von 1 A.E./ccm. Wenn das auch ein Ausnahmefall ist, so dürfen aber die nicht selten in „Leerserum“ vorhandenen Antitoxinmengen von $\frac{1}{100}$ A.E./ccm nicht als bedeutungslos angesehen werden. Serum mit diesem Gehalt an Antitoxin war imstande, das bei der SCHICK-Probe eingeführte Toxin unwirksam zu machen, während diese Wirkung einem Serum mit weniger als 0,005 A.E./ccm nicht mehr zukam. Daß selbst große Mengen Leer serum beim Menschen eine Ansteckung mit Diphtherie nicht verhüten können, hat KARGER berichtet.

Wer dem artfremden Serum einen erheblichen Anteil an der Wirksamkeit des Heilserums zuerkennt, wird die heute verfügbaren sogenannten hoch-

wertigen Heilseren nicht als einen Fortschritt anerkennen und an ihrer Statt das „native“ Heilserum bevorzugen. Auf der anderen Seite ist bekannt, daß mit der Menge des eingeführten Serums die Wahrscheinlichkeit wächst, daß es zu der unerwünschten Serumkrankheit kommt. Daß diese bei Verwendung hochwertigen Serums seltener vorkommt, ist sichergestellt. Jedenfalls dürften die hochwertigen Seren für intravenöse Anwendung den Vorzug verdienen.

Maligne Diphtherie.

Von vielen anderen Infektionskrankheiten unterscheidet sich die Diphtherie darin, daß bei ihr noch viele Wochen nach anscheinender Heilung mit dem Auftreten neuer Krankheitserscheinungen gerechnet werden muß, zu denen der Grund schon im ersten Krankheitsbeginn gelegt wurde. Sowohl die Anfangserscheinungen wie auch der weitere Verlauf können sich durchaus verschieden gestalten, ganz unabhängig von der eingeleiteten Behandlung. Man hat schon lange verschiedene Verlaufsarten unterschieden, deren frühzeitige Erkennung es ermöglichen kann, die Aussichten für den weiteren Ablauf zu beurteilen, bis zu einem gewissen Grade auch die einzuschlagende Behandlung auszuwählen. Die schon erwähnte „Pathomorphose“ der Diphtherie hat es mit sich gebracht, daß die früher vorherrschenden Fälle der örtlich begrenzten Rachendiphtherie an Häufigkeit stark zurückgegangen sind, während die bösartigen Formen der Rachendiphtherie eine ungewöhnliche Verbreitung gewonnen haben. Um ein Beispiel anzuführen: In Budapest betrug der Anteil der reinen Rachendiphtherien an der Gesamtzahl der Diphtherieerkrankungen früher 32,5 %, der Anteil der Fälle von gleichzeitiger Rachen- und Kehlkopfdiphtherie dagegen 61,9 %. In den Jahren 1926—1928 hatte sich das Verhältnis umgekehrt: der Anteil der reinen Rachendiphtherien an der Sterblichkeit war auf 81,9 % der Gesamtzahl angestiegen. Das gehäufte Vorkommen dieser erschreckend bösartigen Form der Rachendiphtherie in den letzten Jahrzehnten veranlaßte dazu, sie eingehender zu untersuchen.

Maligne
Formen
nehmen zu.

Daß man ihre Entstehung in verschiedener Weise gedeutet hat, geht schon aus den für sie gewählten Bezeichnungen hervor; so wurde sie als maligne Diphtherie oder Diphtheria gravissima beschrieben, von anderen als septische oder invasive Diphtherie, vielfach auch als hypertoxische Form der Diphtherie. Auf jeden Fall erscheint es nicht als zweckmäßig, wenn man, wie manche das wollen, alle tödlich ausgehenden Diphtheriefälle zu einer Krankheitsgruppe der hypertoxischen Diphtherie zusammenfaßt. Die einer Kehlkopfstenose erliegenden Fälle sollten ebenso wenig wie tödliche Fälle mit Spätlähmungen zur toxischen Diphtherie gezählt werden, da es sich dabei doch um Fälle mit gänzlich verschiedener Entstehungsweise handelt.

Maligne
Diphtherie
nicht gleich-
bedeutend mit
Mischinfektion.

Die älteste Auffassung sah in der malignen Diphtherie eine Mischinfektion mit Streptokokken, eine Auffassung, die auch heute noch von vielen Forschern vertreten wird. Dabei führte man den schweren Verlauf dieser Fälle darauf zurück, daß die Kranken den Auswirkungen einer Doppelansteckung ausgeliefert waren, oder aber man schrieb den Streptokokken die Rolle zu, daß sie die Virulenz der Diphtheriebacillen erhöhen sollten. Eine derartige Wirksamkeit der Streptokokken ist bislang noch nicht mit Sicherheit erwiesen, und die Krankheitserscheinungen der

malignen Diphtherie sind grundverschieden von denen, die wir sonst bei Streptokokkeninfektionen zu sehen gewohnt sind.

Streptokokken. Da hämolytische Streptokokken im Rachen gesunder Menschen nicht selten vorkommen und bei Insassen von Krankenanstalten erfahrungsgemäß häufiger als in der allgemeinen Bevölkerung, reicht der bloße Nachweis ihrer Anwesenheit im Rachen der Kranken nicht aus, um ihre Bedeutung für die Entwicklung der Krankheitserscheinungen zu begründen. Die Angaben, wie oft sie sich bei maligner Diphtherie im Rachen auffinden lassen, gehen erheblich auseinander, wie das zu erwarten war. SZIRMAI fand sie recht oft auch bei leichten Diphtheriefällen im Rachen. HOTTINGER konnte sie bei den schwersten Fällen nur bei weniger als der Hälfte nachweisen und fand sie nie in der Blutbahn. v. BORMANN hat über auffallend viele Nachweise von Streptokokken bei Diphtheriekranken berichtet, seine Befunde dürfen aber, wie man sieht, nicht verallgemeinert werden. Die Bedeutung der Mischinfektion mit Streptokokken für die Entstehung der malignen Diphtherie wird von HOTTINGER und SZIRMAI abgelehnt, um so mehr als Erscheinungen, die wir sonst bei Streptokokken erwarten, wie Erysipel, Phlegmonen, septische Zeichen wie Schüttelfrost, Milztumor und Metastasenbildung, nicht zum Bild der malignen Diphtherie zugehören.

Für die Bedeutsamkeit einer Mischinfektion mit Streptokokken für die Diphtherie sind bei uns FINKELSTEIN, BAGINSKY, in Frankreich BARBIER, CAILLIÈRE und GRENET lebhaft eingetreten. Über zahlreiche Befunde von Streptokokken auch in der Blutbahn hat v. BORMANN berichtet. Er betrachtet die Mischinfektion mit Streptokokken nicht als ein Vorrecht der malignen Diphtherie, findet sie vielmehr auch bei gutartigen Fällen. Alle Fälle mit Mischinfektion faßt er unter der Bezeichnung der „invasiven“ Diphtherie zusammen. Als klinisches Kennzeichen der Mischinfektion betrachtet er putride oder nekrotisierende Veränderungen im Rachen, da solche nach seiner Meinung nicht vom Diphtheriebacillus herbeigeführt werden können. Es dürfte aber sichergestellt sein, daß Diphtherietoxin zur Gewebsnekrose führen kann. Eine Trennung der Rachenveränderungen in solche, die als Auswirkung der Diphtheriebacillen oder aber anderer in der Mundhöhle vorhandener Keime anzusehen sind, scheint mir klinisch nicht möglich zu sein. Gleiche Überlegungen gelten auch für die von manchen Ärzten vermutete Mitwirkung von Anaerobiern an der Auslösung der Rachenveränderungen bei Fällen maligner Diphtherie. Die auf Grund solcher Vorstellungen vorgeschlagene Behandlung maligner Diphtherien mit Gasbrandserum, Symbioseserum oder Salvarsan hat sich nach manchen Angaben erfolgreich gezeigt, was die meisten Beobachter jedoch nicht bestätigen konnten.

Kriterien der
malignen
Form.

Die Fälle sogenannter maligner Diphtherie weisen eine Reihe klinischer Kennzeichen auf, die den einfachen Rachendiphtherien nicht zukommen. Dahin gehören zunächst die Rachenbefunde. Die Rachenerscheinungen können in unscheinbarer Form einsetzen, sie können am ersten Krankheitstage eine gewöhnliche lacunäre Angina vortäuschen, so daß zunächst nur der schwere Allgemeinzustand des Kranken als ungewöhnlich auffällt. Schon am nächsten Tage zeigt sich, daß die Beläge auf den Tonsillen die Neigung haben, sich auffallend schnell auszubreiten, so daß bald das Gaumensegel, das Zäpfchen und die hintere Rachenwand mit-ergriffen sind. Dabei heben sich die Beläge von der umgebenden Schleimhaut

durch ihre Färbung nicht so stark wie sonst ab, sind vielmehr — offenbar durch Blutbeimengung — mehr öder weniger dunkel verfärbt. Der schon bei gewöhnlicher Rachendiphtherie kennzeichnende übele Mundgeruch ist bei Fällen maligner Diphtherie besonders stark ausgeprägt.

Vom gewohnten Krankheitsbild der einfachen Rachendiphtherie unterscheidet sich der Befund bei maligner Diphtherie ferner durch die ödematöse Durchtränkung der Schleimhaut. Die Ödembildung kann zu solch starker Schwellung der Schleimhaut führen, daß der Blick auf die hintere Rachenschleimhaut durch die sich fast berührenden Tonsillen, das geschwollene Zäpfchen und Gaumensegel versperrt wird, ja, daß die Atmung so behindert wird, daß nur Intubation oder Tracheotomie Erleichterung schaffen können. Die gleiche Neigung zur Ödembildung macht sich auch im Bereich der Halsdrüsen bemerkbar, die trotz ihrer entzündlichen Schwellung nicht mehr als solche einzeln getastet werden können, weil sie von ödematösem Gewebe eingehüllt sind. In manchen Fällen erstreckt sich das Ödem der Halsgegend nach unten bis zur Höhe der Brustwarzen.

Durch die ödematöse Schwellung der Rachenschleimhaut kann leicht ein Tonsillarabsceß vorgetäuscht werden, eine Verwechslung, die nicht selten dazu geführt hat, daß der vermeintliche Absceß sogar aufgeschnitten wurde. Vor dieser Verwechslung wird man sich schützen können, wenn man bedenkt, daß eine ausgesprochene Kieferklemme, wie sie bei Tonsillarabsceß früh aufzutreten pflegt, nicht zur malignen Diphtherie zugehört. Auch pflegen die Rachenveränderungen beim Tonsillarabsceß einseitig oder auf einer Seite stärker aufzutreten. Ein periaidenitisches Ödem am Halse gehört nicht zu den Begleiterscheinungen eines Tonsillarabscesses, ebenso wenig die bei maligner Diphtherie sehr gewöhnlich gleichzeitig vorhandene Nasendiphtherie.

Kreislaufstörung bei Diphtherie.

Lebensbedrohlich wurde früher eine Rachendiphtherie fast nur durch die Beteiligung des Kehlkopfes an der Erkrankung und die damit gegebene Gefahr der Erstickung oder der Bronchopneumonie. Bei maligner Diphtherie ist ein Übergreifen auf den Kehlkopf kaum je zu befürchten; sie bedroht das Leben in erster Linie durch Schädigung des Kreislaufes. So wird verständlich, daß man sich mit dem Wesen der Kreislaufstörung bei maligner Diphtherie seit langem eingehend beschäftigt hat.

Daß es sich bei der Kreislaufstörung bei Diphtherie um Auswirkungen des Diphtheriegiftes handelt, wird nicht bestritten. Die Meinungen gehen auseinander, wenn es sich um die Frage handelt, wo der Angriffspunkt des Diphtheriegiftes anzunehmen ist.

Man war zunächst bereit, eine toxische Entartung des N. vagus für die Störung verantwortlich zu machen, während eine unmittelbare Schädigung des Herzens durch das Diphtheriegift ausdrücklich abgelehnt wurde. Nachdem die genaue histologische Untersuchung des Vagus in Fällen, die im Leben Kreislaufstörungen aufgewiesen hatten, in vielen Fällen völlige Unversehrtheit des Nerven erwiesen hatte, läßt die Lehre von einer „Herzlähmung“ (cardiac paralysis) bei Diphtherie sich nicht mehr aufrechterhalten.

Im Tierversuch beobachteten ROMBERG und seine Mitarbeiter PÄSSLER, BRUHNS und MÜLLER bei Diphtherievergiftung nach einer gewissen erscheinungsfreien Zeit einen Abfall des Blutdruckes, der bald vom Tode

Vasomotoren-
oder Herz-
schaden?

des Versuchstieres gefolgt war. Durch künstlich herbeigeführte Steigerung des Aortendruckes gelang es ihnen, das Herz noch in der Zeit des sinkenden Blutdruckes zu erhöhter Leistung zu veranlassen. Daraus schlossen sie, der Angriffspunkt des Giftes sei nicht das Herz, sondern das Vasomotorenzentrum.

Hiergegen machte R. GOTTLIEB geltend, daß neben der Vasomotorenlähmung bei der Vergiftung durch Diphtheriegift auch eine unmittelbare Schädigung des Herzens angenommen werden müsse, weil das Herz bei einer durch Chloralhydratvergiftung oder durch Halsmarkdurchschneidung hervorgerufenen Vasomotorenlähmung seine Leistungsfähigkeit noch stundenlang bewahrt, während bei der Diphtherievergiftung dem Erliegen des Vasomotorenzentrums das des Herzens sehr bald nachfolgt.

Das Vasomotorenzentrum lehnt U. FRIEDEMANN als Angriffspunkt des Diphtheriegiftes ab, weil er die „Bluthirnschranke“ als undurchlässig für das Diphtheriegift ansieht. Er verlegt den Angriffspunkt in die peripheren Gefäßnerven. FRIEDEMANN will nicht nur die Kreislaufstörungen der Frühzeit auf diese Weise deuten, er erkennt der Gefäßlähmung auch neben der Schädigung des Herzens noch maßgebliche Bedeutung zu für die „protrahierte Form der Kreislaufstörung“. Dabei stützt er sich auf den anatomischen Befund entzündlicher Veränderungen am Gefäßbindegewebe in Gestalt von kleinzelliger Infiltration und Ödem. Die postdiphtherische Kreislaufstörung ist nach ihm gekennzeichnet durch das Zusammentreffen von Gefäßlähmung und Herzerweiterung.

Die Möglichkeit, daß im Beginn einer Diphtherie in ähnlicher Weise wie bei vielen anderen akuten Infekten das Vasomotorenzentrum geschädigt werden kann, wird man wohl kaum, wie FRIEDEMANN das tut, als völlig ausgeschlossen ansehen können. Eine zentrale Schädigung in dieser Zeit geht doch schon aus dem Fieber hervor, wie es nach reiner Diphtherievergiftung beobachtet wurde. Eine Beteiligung des Herzens auch an den Frühererscheinungen, die man früher ablehnte, geht aus anatomischen Untersuchungen hervor, die gezeigt haben, daß in tödlichen Fällen von Diphtherie mit wenig Ausnahmen myokarditische Veränderungen nachweisbar sind. Ihr Fehlen in einzelnen Fällen, die während des Lebens Kreislaufstörungen aufgewiesen hatten, ist natürlich kein Gegenbeweis gegen eine toxische Schädigung, die sehr wohl vorstellbar ist, ohne daß sie anatomische Folgen zu setzen braucht. Es kann zugegeben werden, daß aus den in Spätfällen sich findenden anatomischen Veränderungen eine Leistungsstörung nicht sicher erschlossen werden kann — das schließt sie aber auch nicht aus.

Anatomische Herzbefunde konnten vereinzelt bei Kindern nachgewiesen werden, die einer malignen Diphtherie schon am dritten Krankheitstage erlegen waren. Das zeigt uns, daß schon in den ersten Krankheitstagen auch mit einer Schädigung des Herzens gerechnet werden muß. Sehr viel häufiger sind die Veränderungen am Herzen bei Kindern, die einer Diphtherie erst in der zweiten oder dritten Woche zum Opfer fallen. In Frühfällen findet man am Herzen trübe Schwellung oder Verfettung oder hydropisch-vacuoläre Entartung der Muskelfasern. Im weiteren Verlauf schließt sich daran eine Infiltration mit Leukocyten und Lymphocyten an, die in der Hauptsache auf das Bereich der Degenerationsherde beschränkt bleibt. Die entzündlichen Herde gehen später in feines Narbengewebe über.

Die diphtherischen Veränderungen sind im Herzen nicht gleichmäßig verteilt, sie bevorzugen nach GUKELBERGER die spitzennahen Abschnitte, die am stärksten und zeitlich am frühesten befallen werden. Bevorzugt ist ferner die mittlere Herzwand-schicht, die Ringmuskelschicht, während die subepikardiale und subendokardiale Schicht und die Papillarmuskeln verhältnismäßig wenig betroffen werden. Die von den diphtherischen Veränderungen bevorzugten Gebiete des Herzmuskels sind die gleichen, die man nach dem Ausfall der Reaktion mit Alfanaphthol und Dimethylparaphenyldiamin für arm an Indophenolblauoxydase halten muß, was für eine verhältnismäßig geringe Blutversorgung spricht. Eine reichliche Blutversorgung scheint also einen gewissen Schutz gegen die Wirkungen des Diphtheriegiftes zu gewähren.

Die klinischen Erscheinungen der Kreislaufstörung bei maligner Diphtherie zeigen, ähnlich wie die anatomischen Befunde, von Fall zu Fall verschiedene Ausprägung. Bei etwa 20% der Fälle von schwerer Diphtherie verläuft die Kreislaufstörung schon in den ersten 2 Wochen tödlich (HOYNE und WELFORD). Auch bei Fällen von maligner Diphtherie, die der Krankheit schon am 2.—5. Tag erliegen, dürfte die Kreislaufstörung meist die Schuld am Tode tragen. Bei solchen Frühfällen ist natürlich am ehesten mit maßgeblicher Beteiligung einer Vasomotorenlähmung an der Kreislaufstörung zu rechnen. Dafür spricht auch der von J. DIECKHOFF geführte Nachweis, daß die im Kreislauf befindliche Blutmenge stark herabgesetzt ist. Bei den hypertoxischen Fällen verrät sich die Kreislaufstörung durch die wachstartige Blässe der Haut, die Kühle der Gliedmaßen, den beschleunigten kleinen Puls. Sie führt unter Absinken des Blutdruckes auf 80—70 mm Hg zum Herzstillstand. Dabei kann auch Leberschwellung bestehen, während die physikalische Untersuchung des Herzens außer etwa einer Rhythmusstörung keinen auffälligen Befund zu ergeben braucht. Daß das Herz auch bei dieser schnell tödlich verlaufenden Form der Kreislaufstörung beteiligt sein kann, ist durch die anatomischen Befunde wie auch durch elektrokardiographische Untersuchungen sichergestellt.

Klinik der
Kreislauf-
störung.

Wenn sich schwere Kreislaufstörungen erst zu einer Zeit geltend machen, wo die Rachenveränderungen des Beginnes schon im Abklingen sind und der Kranke in die Genesung einzutreten scheint, haben wir es mit dem „sekundären Syndrom der malignen Diphtherie“ (MARFAN) zu tun. Hier können Bauchschmerzen das erste Warnungszeichen bilden, zu denen quälendes Erbrechen hinzukommen kann. Die Leber schwillt an, der Puls wird klein, die Herztöne dumpf, die Herzdämpfung verbreitert sich nach rechts hin. Bei dieser Art des Verlaufes tritt meist der Tod im Laufe der zweiten oder dritten Krankheitswoche ein.

Es ist bekannt, daß eine diphtherische Myokarditis nicht etwa ein ausschließliches Vorrecht der malignen Diphtherien bildet — mit der Möglichkeit ihres Vorkommens muß auch bei einer zunächst nicht bösartig erscheinenden Rachendiphtherie gerechnet werden. Im allgemeinen sind die Aussichten auf einen gutartigen Verlauf um so günstiger, je später sich die Zeichen der Kreislaufstörung einstellen; nach dem 52.—54. Tag ist ein Herztod erfahrungsgemäß nicht mehr zu befürchten. Das so eindrucksvolle Ereignis eines überraschend kommenden plötzlichen Todes spät in der Erholungszeit wird dem Arzt um so seltener begegnen, je sorgfältiger das Herz während der Genesung geschont und überwacht wird.

Herztod.

Elektrokardiographie verrät Häufigkeit der Herzbeteiligung beim Lebenden.

Es ist bekannt, daß die physikalische Untersuchung des Herzens bei Myokarditis keine erheblichen Veränderungen aufzuzeigen braucht. Wohl kann der erste Herzton leiser und dumpfer werden, es kann auch eine Vergrößerung der Herzdämpfung besonders nach rechts hin eintreten — die Häufigkeit der Beteiligung des Herzens bei der Diphtherie ist doch erst durch die elektrokardiographische Untersuchung in das richtige Licht gestellt worden. Sie ermöglicht uns zwar kein unmittelbares Urteil über die Leistungsfähigkeit des Herzens, dafür kann sie aber mannigfache Störungen aufdecken, die ohne sie verborgen bleiben würden. Dies gilt in erster Linie für Störungen der Erregungsleitung im Herzen. Eine ausgesprochene Neigung des Diphtheriegiftes, das Reizleitungssystem im Herzen bevorzugt zu schädigen, wie man sie wegen seiner nahen Beziehungen zum Nervensystem erwarten könnte, hat sich durch die Erfahrungen nicht bestätigen lassen. Wenn das Elektrokardiogramm Störungen der Reizleitung nachweist, finden sich bei der Autopsie regelmäßig auch am Herzmuskel anatomische Veränderungen, während das Reizleitungssystem solche nur in einem kleineren Teil der Fälle aufweist.

Bei solchen Kranken, die einer Diphtherie schon nach wenigen Tagen zum Opfer fallen, sind in der Regel noch keine abweichenden Befunde im Elektrokardiogramm zu erwarten, abgesehen etwa von Sinustachykardie. Immerhin hat man in Einzelfällen Befunde schon am 2. Krankheitstag erhoben. Bei mittelschweren und schweren Fällen konnte ANDERSEN die Schädigung des Myokards durch das Elektrokardiogramm durchschnittlich 10 Tage früher feststellen, als das mit den gewöhnlichen klinischen Untersuchungsverfahren möglich war. Da es aber auch vorkommt, daß ein klinisch sicher feststellbarer Myokardschaden durch das Elektrokardiogramm nicht angezeigt wird, behält die klinische Beobachtung auch heute noch ihre Bedeutung.

Form des Ekg

Die elektrokardiographischen Befunde, mit deren Vorkommen bei Diphtherie gerechnet werden muß, sind so mannigfaltig, daß sie nicht einzeln aufgeführt werden können. Besonders bedeutsam sind Störungen der Überleitung vom Vorhof zur Kammer oder innerhalb der Herzkammern, wie solche bei tödlich endenden Fällen fast regelmäßig vorkommen. Dabei ist bemerkenswert, daß bei Kindern auch bei völligem Herzblock Pulszahlen von 58 und mehr in der Minute vorkommen.

Zu den häufigsten elektrokardiographischen Befunden bei diphtherischer Myokarditis gehören eine isoelektrische oder negative T-Zacke in der ersten oder in der zweiten Ableitung oder auch in beiden Ableitungen, sowie ein diphasischer Verlauf der T-Zacke. Diese Befunde können den vorher erwähnten Überleitungsstörungen vorausgehen, sie können aber bei leichteren Fällen auch die einzigen elektrokardiographischen Abweichungen sein. Ein entsprechender Befund in der dritten Ableitung darf nur dann als krankhaft beurteilt werden, wenn die T-Zacke in der dritten Ableitung vor der Erkrankung sicher regelrecht gewesen ist.

Extrasystolen zum Teil nervös ausgelöst.

Für die Bewertung von Extrasystolen, die bei diphtheriekranken Kindern mit Kreislaufstörung vorkommen, ist die Angabe von H. SECKEL zu beachten, daß bei 34 von 75 Kindern mit Diphtherie aller Schweregrade Extrasystolen gesehen wurden, während Extrasystolen bei gesunden Kindern besonders vor dem 10. Lebensjahr nur selten zu beobachten sind. Von seinen 34 Kindern mit Extrasystolen bei Diphtherie hatten aber nur

10 Kinder sonstige Zeichen einer Myokarditis, die in diesen Fällen gleichzeitig mit den Extrasystolen in Erscheinung trat. Nach dem Abklingen der Myokarditis blieben die Extrasystolen noch wochenlang weiter bestehen. Kinder mit Extrasystolen erkrankten viel häufiger als andere (20 von 34 gegen 4 von 41) im späteren Verlauf auch an postdiphtherischen Lähmungen. Danach scheint dem Nervensystem Bedeutung zuzukommen für die Frage des Auftretens von Extrasystolen.

Bei den in den beiden ersten Krankheitswochen auftretenden Kreislaufstörungen kann sich der Blutdruck längere Zeit auf regelrechter Höhe halten und danach erst kurz vor dem Tode auf niedrige Werte absinken. Bei einer Myokarditis der späteren Krankheitswochen kommt es überhaupt nur selten zu erniedrigtem Blutdruck. Wie CATEL, v. KISS u. a. gezeigt haben, verläuft die Spätmyokarditis sogar nicht selten mit erhöhtem Blutdruck. CATEL beobachtete Drucksteigerung bei 7%, FROMM bei 14% aller klinisch behandelten Diphtheriefälle. Eine Beziehung der Drucksteigerung zu einer Nierenerkrankung war nicht festzustellen. Auch handelte es sich bei der Steigerung des Blutdruckes meist um eine vorübergehende Erscheinung. Von 114 Kindern mit Hypertonie, die J. FROMM späterhin nachuntersuchen konnte, bestand sie nur noch bei 3 Kindern weiter, und bei 2 von diesen ließ sich feststellen, daß ihre Mütter auch erhöhten Blutdruck hatten. Für einen großen Teil der Kinder, die während der Diphtherie eine vorübergehende Blutdrucksteigerung aufgewiesen hatten, ließ sich eine vasolabile Veranlagung als Grundlage der Schwankungen des Blutdruckes wahrscheinlich machen.

Blutdrucksenkung ist Enderscheinung; vorübergehende Blutdrucksteigerung kommt vor.

Die bei der Diphtherie auftretenden Veränderungen des Herzens sind zum großen Teil schwerwiegender Art und in erster Linie verantwortlich für einen tödlichen Ausgang der Erkrankung. Wenn aber das Leben erhalten bleibt, sind sie auch in erstaunlichem Maße rückbildungsfähig. Immerhin sind einige Beobachtungen mitgeteilt worden, die zeigen, daß im Einzelfall schwere Störungen auch längere Zeit hindurch bestehen bleiben können. Die Mehrzahl der Kranken läßt späterhin keinen Ausfall in der Leistungsfähigkeit ihres Kreislaufs erkennen. Es erscheint aber notwendig, über das spätere Schicksal von Kindern, die eine schwere Diphtherie mit Beteiligung des Kreislaufs durchgemacht haben, noch sorgfältige Dauerbeobachtungen zu sammeln. Nur so wird sich entscheiden lassen, wie weit Kreislaufstörungen, die erst im späteren Leben hervortreten, mit einer in der Jugend überstandenen Diphtherie in Zusammenhang stehen oder auf andere im Laufe des Lebens erlittene Schädigungen zurückgeführt werden müssen.

Beim Meerschweinchen bildet eine schwere Schädigung der Nebennieren in Form von Blutungen, die in erster Linie die Rinde betreffen, eine regelmäßige Folge der Diphtherievergiftung. Gleichartige Veränderungen der Nebennieren kommen auch bei Diphtherie des Menschen vor. Man war daher immer geneigt, der Schädigung der Nebennieren große Bedeutung für die Entstehung der Kreislaufstörungen beim Menschen zuzuschreiben.

Nebennierenschädigung kennzeichnend bei Meerschwein, tritt zurück beim Menschen.

Über die Häufigkeit, mit der beim Menschen im Verlauf der Diphtherie anatomische Veränderungen der Nebennieren auftreten, gehen die Angaben stark auseinander. Während einige Forscher sie bei zwei Dritteln aller Fälle von maligner Diphtherie beobachtet haben wollen, manche sogar bei 80%

(CARRIÈRE), wurden nach J. DIECKHOFF im Kölner Pathologischen Institut nur bei 3 von 37 Obduktionen Blutungen in der Rindenzone gefunden, während die anderen 34 Fälle keine wesentlichen Veränderungen an den Nebennieren aufwiesen.

Von den die schwere Diphtherie kennzeichnenden Krankheitserscheinungen hat man die schwere Beeinträchtigung des Kräftezustandes, die Senkung des Blutdruckes, die Neigung zur Auskühlung, besonders aber auch gewisse Abweichungen im Stoffwechsel auf mangelhafte Arbeit der durch das Diphtheriegift geschädigten Nebennieren zurückführen wollen. Von dieser Auffassung ausgehend hat man schon länger Adrenalin als Mittel zur Bekämpfung der diphtherischen Kreislaufstörung empfohlen. In der Erwartung, die mangelhafte Nebennierenleistung verbessern zu können, haben BAMBERGER und WENDT die Behandlung maligner Diphtherie mit Nebennierenrindenextrakt (Cortydin), Ascorbinsäure und Kochsalz eingeführt und als Erfolg über eine wesentliche Senkung der Sterblichkeit berichtet.

Beim Meerschweinchen gelingt es, die tödliche Wirkung des Diphtheriegiftes durch Einspritzung von Cortydin und Ascorbinsäure zu verhüten. Dieser Erfolg ist aber an die Bedingung geknüpft, daß die entsprechende Behandlung entweder gleichzeitig mit der Vergiftung oder unmittelbar danach einsetzt. Es muß danach angenommen werden, daß sich die Behandlung nur auf das noch nicht an das Gewebe gebundene Toxin auswirken kann. Dafür sind wohl bei Kranken mit maligner Diphtherie in der Zeit, wo sie in Behandlung gelangen, die Voraussetzungen im allgemeinen nicht mehr gegeben.

Cortydinerfolg sehr zweifelhaft.

Es fehlt zwar nicht an Berichten von Ärzten, die einen Erfolg der von BAMBERGER und seinen Mitarbeitern vorgeschlagenen Behandlung bestätigen zu können glaubten. Im Gegensatz dazu haben ENGELHARD, DIECKHOFF und SCHÜLER, STEINHARDT und TÜRK, WERNER u. a. einen Heilerfolg nicht gesehen. Eine günstige Beeinflussung konnten sie nur für eine Krankheitserscheinung feststellen, für die Blutungsbereitschaft, die als Kennzeichen der schwersten Fälle von maligner Diphtherie gilt. Diese Wirkung ist vermutlich auf die Ascorbinsäure zurückzuführen, die als Mittel zur Behandlung von Blutungsübeln sich schon früher bewährt hat. Bei der malignen Diphtherie verrät sich die Blutungsbereitschaft durch das Auftreten von Blutungen in den bei der Serumanwendung gesetzten Stichkanal, ferner in Gestalt von Petechien und Ekchymosen der äußeren Haut oder von Blutungen aus Mund und Nase.

Wie RIML gezeigt hat, tritt bei Insuffizienz der Nebenniere beim Tier und beim Menschen ein dialysierbarer Stoff im Blut auf, der die Nebennieren des Meerschweinchens schädigt. Diesen Stoff konnte RIML auch bei der ADDISONschen Krankheit im Blut nachweisen. DIECKHOFF fand ihn auch bei Meerschweinchen, die mit Diphtheriegift behandelt worden waren. Im Dialysat des Serums von Kindern mit maligner Diphtherie war die schädigende Wirkung auf die Nebennieren nur in einem Teile der Fälle nachweisbar und bei diesen offenbar auf die Anwesenheit von freiem Diphtherietoxin zurückzuführen. Wenn sich diese Befunde von DIECKHOFF bei Nachprüfungen bestätigen, so würde sich daraus der Schluß ergeben, daß eine Insuffizienz der Nebennieren im Krankheitsablauf der malignen Diphtherie des Menschen keine Rolle spielt.

Stoffwechsel bei maligner Diphtherie.

Man hat die Frage nach der Bedeutung einer Nebenniereninsuffizienz für die maligne Diphtherie auch durch Untersuchung des Stoffwechsels zu klären versucht. Dabei muß man sich von vornherein darüber klar sein, daß die Änderungen im Stoffwechsel, die man nach Entfernung der Nebenniere auftreten sieht, für diesen Zustand zum guten Teil nicht beweisend sind, da sie auch unter anderen Bedingungen vorkommen. Untersuchungen von BAMBERGER und NEVER, von DIECKHOFF, von MCLEAN, von NITSCHKE und KRÄTSCHELL u. a. haben gelehrt, daß Diphtherievergiftung im Tierversuch eingreifende Änderungen im Stoffwechsel verursacht, die sich meist in gleicher Weise bei der menschlichen Diphtherie nachweisen lassen. Die regelwidrigen Befunde betreffen zunächst den Grundumsatz, der nach einer vorübergehenden leichten Erhöhung erniedrigt befunden wird. Im Mineralhaushalt des Körpers kommt es zu einer Abwanderung des Chlors aus dem Blut in die Körpergewebe, und zwar vorzugsweise in diejenigen, die erfahrungsgemäß vom Diphtheriegift in erster Linie geschädigt werden. Der Gehalt des Blutserums an Natrium wurde herabgesetzt gefunden, doch nicht immer in einem der Chlorverminderung entsprechenden Verhältnis. Der Kaliumgehalt des Serums war erhöht. Beim Hunde ermittelten BAMBERGER und seine Mitarbeiter bei Diphtherievergiftung ein starkes Ansteigen der Phosphate im Blut bei gesteigerter Phosphatausscheidung im Harn, worin sie eine Folge vermehrten Zellerfalls sehen. Mit dieser Auffassung steht die von allen Untersuchern festgestellte Schädigung des Eiweißstoffwechsels in Einklang, die aus dem Stickstoffverlust vom Körper und aus der Erhöhung des Reststickstoffs im Blut gefolgert werden muß.

An der Erhöhung des Reststickstoffs im Blut ist der Harnstoff nicht beteiligt. DIECKHOFF konnte zeigen, daß die Leber mit Diphtheriegift behandelte Katzen und Kaninchen die Fähigkeit eingebüßt hat, im Durchströmungsversuch Harnstoff aus Glykokoll oder aus Ammoniumcarbonat zu bilden.

Die Auswirkungen des Diphtheriegiftes auf den Stoffwechsel von Meerschweinchen lassen sich nach Befunden von DIECKHOFF durch Zufuhr des Hormons der Nebennierenrinde mit C-Vitamin nicht in gleicher Weise rückgängig machen, wie das bei den durch Entfernung der Nebennieren entstehenden Ausfallserscheinungen im Körper möglich ist. Einen eindeutigen Nachweis dafür, daß ein Ausfall der Nebennieren zu den Krankheitserscheinungen der menschlichen Diphtherie entscheidend beiträgt, hat also auch die Untersuchung des Stoffwechsels nicht erbracht.

Nebennieren-
funktionsaus-
fall nicht sicher
erwiesen.

Bei den engen Beziehungen der Nebennieren zum Haushalt der Kohlehydrate lag es nahe, auch den Kohlehydratstoffwechsel bei Diphtherie näher zu untersuchen. Im Beginn der malignen Diphtherie hat man häufig den Zuckergehalt des Blutes im nüchternen Zustand erhöht gefunden. Die Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung verlief dann ähnlich wie bei Zuckerkranken, und zuweilen kam es nach Zuckerbelastung zu Glykosurie. Im späteren Verlauf der Erkrankung kann der Blutzucker erniedrigt gefunden werden, worin man einen Grund neben anderen für das Versagen des Herzens finden wollte. In diesem Zeitpunkt der Erkrankung hat man von Traubenzuckereinläufen in die Vene zuweilen gute Wirkungen gesehen. Die näheren Bedingungen, an die ein solcher Erfolg geknüpft ist, sind noch nicht

ausreichend bekannt — es ist auch über ungünstige Einwirkungen bei dieser Art der Behandlung berichtet worden.

Nieren bei
Diphtherie.

Daß auch die *Nieren* vom Diphtheriegift angegriffen werden, ist eine alte klinische Erfahrung. Im allgemeinen beschränken sich die Nierenerkrankungen auf Albuminurie und Ausscheidung von Zylindern sowie von weißen und roten Blutkörperchen in mäßiger Menge, während die Nierenleistung im übrigen ungestört bleibt. Vereinzelt Angaben über das Vorkommen echter Glomerulonephritis bei Diphtheriekranken sind wohl auf besondere Umstände (Mischinfektion?) zurückzuführen. Ein im Einzelfall über das gewöhnliche Maß hinausgehender Gehalt des Harns an roten Blutkörperchen mag mit einer Gefäßschädigung durch das Diphtheriegift zusammenhängen.

In ähnlicher Weise wie die Kreislaufstörungen lassen auch die Nierenerkrankungen eine deutliche Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung erkennen. H. HARTMANN beobachtete Albuminurie nur bei einem Drittel der leicht verlaufenden Diphtheriefälle, während von schweren Fällen nur 6% frei blieben. Man wird aber den Standpunkt von KÖNIGSBERGER nicht anerkennen können, der ohne Albuminurie verlaufende Diphtheriefälle als maligne Diphtherie nicht anerkennen wollte.

Beteiligung des Nervensystems.

Frühlähmung
verrät Toxin-
auswirkung.

Jeder Diphtheriefall, der eines oder gar mehrere Kennzeichen der malignen Diphtherie aufweist, ist als ernst zu betrachten. Namentlich die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese haben sich als so schwerwiegend erwiesen, daß man die damit einhergehenden Fälle als schwerste Gruppe der malignen Diphtherie abgetrennt hat. Die Sterblichkeit der malignen Diphtherie ist erschreckend hoch; die Angaben der verschiedenen Beobachter gehen dabei so weit auseinander — von 30—40 bzw. 80—90% —, daß man annehmen muß, daß diese Unterschiede zum Teil auf eine nicht einheitliche Einteilung der Fälle zurückzuführen sind. Die Übergänge zwischen den verschiedenen Krankheitsgruppen der Diphtherie, die man aufgestellt hat, sind fließend; wir müssen uns bei der Beurteilung von dem gesamten Krankheitsbild, nicht von diesem oder jenem Zeichen allein führen lassen. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß *frühzeitiges* Hervortreten von toxischen Erscheinungen einen schweren Verlauf voraussehen läßt. Das gilt auch für die im Verlauf der Diphtherie vorkommenden Störungen des Nervensystems, wie sie uns klinisch besonders in der Form der sogenannten *Diphtherielähmung* begegnen. Frühlähmungen, d. h. solche, die schon in der ersten Krankheitswoche oder zu Beginn der zweiten auftreten, sind meistens Teilerscheinungen einer malignen Diphtherie und aus diesem Grunde bedenklicher als Spätlähmungen, die sich erst nach 2—4 Wochen, nicht selten sogar erst nach 6—8 Wochen einstellen. Wenn auch jede Diphtherielähmung eine erhebliche Auswirkung des Diphtheriegiftes auf den Kranken verrät, so sind die Lähmungen als solche doch verhältnismäßig gutartig. Nur in seltenen Fällen wird eine Diphtherielähmung zur Todesursache, indem sie die Atmung unmöglich macht. Wenn aber der Kranke nicht etwa anderweitigen Auswirkungen des Diphtheriegiftes erliegt, pflegen die Lähmungserscheinungen sich im Laufe von Wochen oder Monaten vollkommen zurückzubilden, ohne erkennbare Folgen zu hinterlassen.

Wenn die Angaben über die Häufigkeit der Lähmungen bei Diphtherie weit auseinandergehen, so liegt das zum Teil daran, daß früher vielfach die diphtherischen Kreislaufstörungen als Folge einer Vaguslähmung angesehen und als „cardiac paralysis“ den Lähmungen zugezählt wurden. So hat ROLLESTON bei 2300 Diphtherieerkrankungen nicht weniger als 477 oder 20,7 % Lähmungen verzeichnet, während sonst ihre Häufigkeit für Krankenhaufälle meist mit 8—10 % angegeben wird. Unterschiedliche Angaben können aber auch darin eine Erklärung finden, daß milde Formen der Lähmung besonders bei jüngeren Kindern leicht übersehen werden, wenn nicht sorgfältig darauf geachtet wird.

Nach Einführung der Serumbehandlung hatte es den Anschein, als ob die Serumbehandlung das Auftreten von Lähmungen begünstigen könnte, weil sie eher häufiger als früher aufzutreten pflegten. Die Erklärung für diese Erscheinung wird allgemein darin gefunden, daß unter der Serumbehandlung mancher Kranker am Leben verblieb, der ohne Serum verstorben wäre, ehe Lähmungen bei ihm auftreten konnten. Die Serumbehandlung kann hinreichen, um das Leben zu erhalten, aber nicht hinreichen, um der Entwicklung von Lähmungen vorzubeugen.

Wirkt Heilserum auf Diphtherielähmung?

Für die Richtigkeit einer solchen Auffassung spricht die Feststellung, daß die Häufigkeit der Lähmungen mit jedem Tage zunimmt, um den die Serumbehandlung der Diphtherie hinausgeschoben wird. Das Serum wirkt also auch der Entstehung von Lähmungen entgegen. Unter den am ersten Krankheitstag behandelten Fällen hatte ROLLESTON 3,6 % mit Lähmungen zu verzeichnen, bei Einsetzen der Behandlung erst am sechsten Krankheitstage stieg der Anteil der Lähmungsfälle auf 27 %.

Lähmungen kommen vor bei beliebigem Sitz der Diphtherie, also auch wenn der Krankheitsherd sich abseits der Luftwege befindet. So hat man sie auch beobachtet nach Scheidendiphtherie. Es besteht aber ein Unterschied in der Häufigkeit der Entwicklung von Lähmungen zwischen der Rachendiphtherie einerseits, zumal einer mit Nasendiphtherie verbundenen, und der Kehlkopfdiphtherie andererseits, bei der Lähmungserscheinungen wesentlich seltener vorkommen als bei Rachendiphtherie. Das hängt wohl mit der im einzelnen Fall verschiedenen Möglichkeit zum Eindringen reichlicherer Giftmengen in den Kreislauf zusammen. Zeigt doch auch die klinische Erfahrung, daß sich bei einer Rachendiphtherie mit geringer Ausdehnung und kurzdauerndem Haften der Beläge kaum jemals eine Lähmung entwickelt, während ihre Häufigkeit zunimmt mit der Ausdehnung der Beläge und mit der Zeit, die bis zur Abstoßung verstreicht. Bei der Rachendiphtherie dürften die Möglichkeiten zur Giftaufnahme in den Körper von vornherein günstiger gestaltet sein als bei Kehlkopfdiphtherie.

Bei einer Diphtherielähmung ist die Verteilung der Lähmungserscheinungen und ihr zeitlicher Ablauf so kennzeichnend, daß man eine vorausgegangene Halsentzündung danach nachträglich als diphtherische deuten kann. Die Lähmung des Gaumensegels steht, was die Häufigkeit des Vorkommens angeht, an erster Stelle. Man hat hierin wohl mit Recht die Folge der unmittelbaren Nähe der betroffenen Nerven zu der Stelle, an der das Gift von den Bacillen abgesondert wird, erblickt. Bei Gelegenheit der Vergiftung einer Anzahl von Kindern mit Diphtherietoxin, die zustande gekommen war durch fehlerhafte Behandlung eines zur aktiven Immunisierung bestimmten Toxin-Antitoxingemisches, stellte sich im Gegensatz

Gaumensegel.

zur Rachendiphtherie heraus, daß die Ciliarmuskeln häufiger und früher als das Gaumensegel von der Lähmung ergriffen wurden.

Neben der Lähmung des Gaumensegels, die sich von der Unbeweglichkeit abgesehen durch näselnde Sprache und Trinkschwierigkeiten verrät, gehört die Akkommodationslähmung und die Beteiligung der Gliedmaßen, in Ausnahmefällen auch die des Rumpfes und der Atemmuskeln zum kennzeichnenden Bild der Diphtherielähmung. Die Feststellung einer Akkommodationslähmung kann beim jungen Kind schwierig sein. Da leichtere Störungen in der Beweglichkeit der Glieder beim bettlägerigen Kranken nicht selten übersehen werden, ist die regelmäßige Prüfung der Kniescheibensehnenreflexe und Achillessehnenreflexe notwendig. Das Erlöschen dieser Reflexe verrät uns selbst bei Fehlen ausgesprochener Lähmungserscheinungen eine umfängliche Auswirkung des Diphtheriegiftes im Körper. Häufiger als eine Lähmung mit völliger Aufhebung der Beweglichkeit sind ataktische Erscheinungen an den Beinen, für die man die Bezeichnung „pseudotabes diphtherica“ geprägt hat. In den schwersten Fällen werden auch die Muskeln der Arme, des Nackens und des Rumpfes von der Lähmung befallen. Wird auch das Zwerchfell mitsamt den Brustmuskeln gelähmt, so ist die Gefahr des Erstickungstodes gegeben.

Akkommodation.

P. S. R.

Ataxie.

Atmungs-
lähmung.

In selteneren Fällen hat man auch eine Lähmung des Gesichtsnerven bei der Diphtherie beobachtet. Als Diphtheriefolge war früher die Entwicklung einer Übererregbarkeit des Gesichtsnerven mehrfach beschrieben worden. Dagegen sah H. RAVE in den ersten 6—12 Krankheitstagen der Diphtherie eine vorher bestehende Übererregbarkeit meist verschwinden. Entwickelte sich in der Folgezeit eine anfangs nicht vorhandene Übererregbarkeit oder nahm eine schon bestehende noch zu, so deutete er das als eine Neuritis facialis, bei der es sich stets um eine vorübergehende Erscheinung handelte.

Die Diphtherielähmung erreicht ihren Höhepunkt in der Regel um den 35.—45. Krankheitstag; bleibt der Kranke über den 52.—54. Krankheitstag hinaus am Leben, so kann er auch mit schweren Lähmungen als gerettet angesehen werden. Aus der Tatsache, daß die mit Lähmung verbundenen Diphtheriefälle eine hohe Sterblichkeit aufweisen, darf nicht etwa auf eine besondere Bösartigkeit der Lähmungen geschlossen werden — der Tod ist bei solchen Fällen fast immer auf die Schädigung des Kreislaufs zurückzuführen, die so wie die Lähmungen ein Vorrecht der Fälle mit schwerer Giftauswirkung im Körper bildet.

Die Länge der freien Zeit, die vom ersten Beginn einer Diphtherie bis zum Auftreten der ersten Lähmungszeichen verstreichen kann, die eigenartige Verteilung der Lähmungserscheinungen im Körper, die Beobachtung, daß es im ersten Beginn der Lähmungen nicht mehr gelingt, ihr Fortschreiten durch Serumbehandlung aufzuhalten — all dies sind Eigenarten der diphtherischen Lähmungen, deren Erklärung auf Schwierigkeiten stößt. Braucht das mit dem Blutstrom im Körper verteilte und an das Nervensystem herangeführte Gift so lange Zeit, um seine Wirkungen erkennbar werden zu lassen — oder gelangt das Gift nur auf dem viel zeitraubenderen Wege über die den Nervenstamm begleitenden Lymphbahnen an den Ort seiner Auswirkung? Ist die Auswahl, mit der bestimmte Gebiete des Nervensystems geschädigt werden, auf besondere Beziehungen des Giftes zu diesen Bestandteilen des Nervensystems zurückzuführen?

Wo ist der Hauptangriffspunkt des Giftes zu suchen — am peripheren oder am zentralen Nervensystem? All dies sind Fragen, die noch der endgültigen Lösung harren.

Im Tierversuch ruft die Einspritzung abgestufter Mengen von Diphtheriegift in eine Hinterpfote eine Lähmung an dieser hervor, die je nach der Menge des einwirkenden Giftes örtlich begrenzt bleiben oder aber sich weiter ausbreiten und durch allgemeine Lähmung zum Tode führen kann. Schon 1913 haben P. H. RÖMER und VIERECK gezeigt, daß es zwar bis zu 24 Stunden nach der Vergiftung gelingen kann, Lähmungen durch Heilserum zu verhüten oder zum mindesten der Entwicklung schwerer Formen vorzubeugen, daß aber nach dieser Zeit Heilserum keine entsprechende Wirkung mehr entfaltet. Beim Meerschweinchen konnte UHRY in sehr zahlreichen Versuchen 10 Stunden nach Vergiftung mit einer bestimmten Giftmenge keine Heilwirkung auf die Lähmungen mehr erreichen, selbst nicht mit den größten Gaben. Vielleicht ist beim Menschen die Frist, innerhalb deren mit einer gewissen Schutzwirkung des Heilserums gerechnet werden kann, etwas länger als im Tierversuch — man hat noch einen Unterschied in der Häufigkeit der Diphtherielähmungen beobachtet, wenn die Behandlung am 5. statt am 6. Krankheitstag eingeleitet wurde. Nachdem H. KLEINSCHMIDT schon 1915 gezeigt hatte, daß eine Diphtherielähmung trotz Vorhandensein von viel Antitoxin im Blut auftreten und zum Tode führen kann, daß sie ferner trotz Fehlens von Antitoxin ausheilen kann, haben auch die klinischen Beobachtungen einen sicheren Nutzen der Serumbehandlung nach Auftreten von Lähmungen nicht erkennen lassen. Trotzdem wird die Behandlung der Diphtherielähmung mit großen Gaben von Heilserum von erfahrenen Klinikern empfohlen, von manchen hoch eingeschätzt. Eine Art Mittelweg hat SCHICK vorgeschlagen, indem er nur die Kinder bei Lähmung mit Serum behandelt wissen will, die sich bei der Hautprobe als empfindlich gegen Diphtherietoxin erweisen.

Örtliche
Lähmung.

Eine Diphtherielähmung, die nicht tödlich ausgeht, heilt ohne Behandlung im Laufe von Wochen oder Monaten restlos aus. Zur Todesursache kann die Diphtherielähmung werden, wenn sie die Atmung unmöglich macht oder durch Störung des Schluckvorganges zur Ursache einer Pneumonie wird. Bei Schlucklähmungen wird meist breiige Kost besser vertragen als flüssige; unter Umständen muß die Ernährung mit der Sonde durchgeführt werden. Durch eine während längerer Zeit ausgeführte künstliche Atmung, wie sie mit Hilfe eines besonderen Gerätes (Biomotor) möglich ist, ist es gelungen, Kinder trotz Atemlähmung am Leben zu erhalten, die man früher als verloren hätte ansehen müssen.

Therapie der
Lähmung.

Eine lebensrettende Wirkung wird bei Kindern mit Atemlähmung auch dem Tetrophan zugeschrieben, das intralumbal in Mengen von zunächst täglich 1 g und dann in 2—3tägigen Abständen angewendet werden soll (HUBER, TECILACIC, SEHESTEDT). Die von FREY und v. KISS u. a. berichteten Heilerfolge bei Behandlung mit B-Vitamin konnten durch die Untersuchung des B-Vitaminhaushaltes von Diphtheriekranken (REINHARD und SCHWARTZER) nicht gestützt werden. Auch die Erfahrungen der Klinik und des Tierversuches (F. HANSEN, J. DIECKHOFF) lieferten keine überzeugenden Unterlagen. Ob die schon alteingebürgerte Strychninbehandlung besser begründet ist, möchte ich dahingestellt sein lassen.

Behandlung der malignen Diphtherie.

Wegen ihrer lebensbedrohlichen Auswirkung sind die Störungen des Kreislaufes besonders behandlungsbedürftig. Über die beste Art der Behandlung gehen die Meinungen auseinander. Wir kennen keine Art der Kreislaufbehandlung, die mit ausreichender Sicherheit die Sterblichkeit der malignen Diphtherie herabsetzt. Daraus geht schon hervor, wie bescheiden der Erfolg unserer Bemühungen noch ist.

Die Auswahl des Behandlungsverfahrens sollte sich nach der Art der vorliegenden Störung richten. Es kann aber die Entscheidung, ob Vasomotorenlähmung oder mangelhafte Herzleistung den Hauptanteil an der Kreislaufstörung hat, auf Schwierigkeiten stoßen. Wir müssen auch mit der Möglichkeit rechnen, daß Mischformen vorliegen. Höhere Grade der Vasomotorenlähmung gefährden die Blutversorgung und die Ernährung des Herzmuskels; ein Versagen der Herzleistung muß die Blutverteilung im Kreislauf ändern.

Für den ersten Krankheitsbeginn kann mit dem Überwiegen vasomotorischer Störungen gerechnet werden. Im weiteren Verlauf kann die Herzleistung versagen, nachdem die Vasomotorenlähmung behoben ist oder während sie noch weiter besteht. Wenn manche glauben, daß vor Ablauf der ersten Krankheitswoche mit der Möglichkeit einer toxischen Herzschiädigung nicht gerechnet zu werden brauchte, so ist daran zu erinnern, daß sich anatomische Befunde am Herzmuskel und auch Veränderungen im Elektrokardiogramm, die auf toxische Herzschiädigung schließen lassen, zuweilen schon am 3. Krankheitstage haben feststellen lassen.

Unsere Möglichkeiten, am schwerkranken Menschen mit Verfahren, die den Kranken zugemutet werden können und die im Ergebnis zuverlässig sind, eine Kreislaufstörung in ihren Einzelheiten aufzuklären, sind noch beschränkt. Unmittelbare Bestimmungen der Größe des Blutumlaufes sind bei diphtheriekranken Kindern anscheinend nur von DIECKHOFF ausgeführt worden. Er fand bei Kindern mit hypertoxischer Diphtherie in den ersten Krankheitstagen die Blutmenge auf etwa die Hälfte des Regelwertes vermindert, während sie in Fällen von schwerer toxischer Diphtherie, die am 6.—9. Tage tödlich verlief, nahezu regelrecht und der venöse Druck nicht verändert befunden wurde. Nach intravenöser Anwendung von Veritol kam es bei Diphtheriekranken im Beginn, die sich im Zustand des Kollapses befanden, zu einer Vermehrung der Blutmenge und zur Steigerung des arteriellen und des venösen Druckes. Bei Kindern mit schwerer toxischer Diphtherie, die am 6.—9. Krankheitstage starben, nachdem sich im Elektrokardiogramm Zeichen einer Myokarditis herausgestellt hatten, fand sich nur eine mäßige Abnahme der Blutmenge; bei ihnen führte die Anwendung von Veritol zu vorübergehender Besserung.

Veritol.

Zur Bekämpfung der diphtherischen Kreislaufstörung wurde eine Zeitlang das Adrenalin bevorzugt, weil man die Kreislaufschwäche als die Folge eines Adrenalinmangels nach Schädigung der Nebenniere auffaßte. Die Adrenalinbehandlung wurde aufgegeben, da sie die daran geknüpften Erwartungen nicht erfüllte. Einen Fortschritt glaubte man dadurch zu erreichen, daß man die Adrenalinwirkung durch gleichzeitige Verabreichung von Hypophysin anhaltender zu machen versuchte.

Eine Senkung des Blutdruckes, der man mit Adrenalin begegnen wollte, spielt nur bei schwersten Krankheitsfällen in den ersten Tagen eine Rolle.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung besteht das Bedenken, daß Adrenalin dem geschädigten Herzen durch erhöhten peripheren Widerstand vermehrte Arbeit aufbürden könnte. Die besonders im Ausland beliebte Verwendung von Strychnin in großen Gaben könnte sich ähnlich auswirken. Zur Erreichung einer mildereren und dabei anhaltenderen Wirkung auf den Gefäßtonus wurde die Anwendung von Ephetonin und von Sympatol an Stelle von Adrenalin empfohlen. Auch den Vorteil der Anwendung von Campher, von Coffein und von Coramin sieht man in erster Linie in ihrer Wirkung auf die Gefäßinnervation.

Sympatol.

Daß ein kranker Herzmuskel durch Digitaliskörper in seiner Leistungsfähigkeit günstig beeinflußt werden kann, wissen wir aus der Behandlung der rheumatischen Myokarditis. Ob wir gleich günstige Einwirkungen bei diphtherischer Myokarditis erwarten können, ist zweifelhaft. Von vornherein kann angenommen werden, daß ein in seiner Leistungsfähigkeit durch das Diphtherietoxin schwer geschädigter Herzmuskel unter Digitaliswirkung nicht wieder regelrecht leistungsfähig werden kann. Die Verbesserung der Herzleistung kann äußerst dringlich erscheinen, die Digitalis entfaltet aber ihre Wirkung erst nach Ablauf einer längeren Zeit. Digitalis verlängert die Überleitungszeit, in vielen Fällen droht an sich bei diphtherischer Herzschiidigung eine Verlangsamung, wenn nicht gar eine Aufhebung der Überleitung.

Digitalis.

Wenn der Versuch gemacht werden soll, eine Besserung der Herzleistung durch Digitalisierung herbeizuführen, so verdient beim Diphtheriekranken Strophanthus den Vorzug vor Digitalis. Strophanthin wird zweckmäßig intravenös in Gaben von $\frac{1}{10}$ ccm einer Lösung 1:1000 in 10 ccm Traubenzuckerlösung verabreicht. Die Strophanthinwirkung hat den Vorteil, daß sie schneller eintritt als die Digitaliswirkung und dabei die Überleitung weniger stark verzögert. Über gute Erfolge mit Adonigen bei diphtherischer Myokarditis hat E. KIELHORN berichtet.

Günstige Wirkungen werden vielfach auch Traubenzuckereinläufen in die Venen zugeschrieben, wobei man den Erfolg auf eine Erweiterung der Kranzgefäße des Herzens und die dadurch bedingte Besserung der Ernährungsmöglichkeiten für den Herzmuskel zurückgeführt hat. Es fehlt jedoch auch nicht an ablehnenden Urteilen über diese Art der Behandlung. Die Anwendung stark hypertotonischer Lösungen von Traubenzucker kann Thrombose infolge Schädigung der Venenwand nach sich ziehen.

Traubenzucker.

Vor der intrakardialen Anwendung von Kreislaufmitteln, wie man sie für besonders bedrohlich erscheinende Fälle vorgeschlagen hatte, warnt M. KLOTZ unter Hinweis auf die morsche Beschaffenheit des Herzmuskels bei Diphtherie, nachdem er ein Hämoperikard im Anschluß an die Herzpunktion erlebt hatte.

BAAR und BENEDICT sowie H. SECKEL haben über eine beachtliche Senkung der Sterblichkeit maligner Diphtherie durch größere Bluttransfusionen berichtet. Dabei soll die Blutmenge, die übertragen wird, 15 ccm auf 1 kg Körpergewicht nicht überschreiten. Die Übertragung soll langsam ausgeführt werden, so daß ihre Durchführung wenigstens 10 Minuten beansprucht. Das Verfahren soll nach Ablauf der ersten 4, allenfalls 5 Krankheitstage nicht mehr angewendet werden. Der Erfolg zeigt sich nach SECKEL in einer Besserung des Allgemeinzustandes, einer Einschränkung der

Bluttransfusion.

Myokarditishäufigkeit und einer Abnahme der Spättodesfälle durch Atemlähmung. Bei Fällen mit schwerem Kollaps sowie bei frühzeitiger Myokarditis muß auf die Transfusion verzichtet werden.

Da sich alle Einzelercheinungen, aus denen sich das Krankheitsbild der malignen Diphtherie zusammensetzt, zwanglos als Folgen schwerer Auswirkung des Diphtherietoxins auf den Körper deuten lassen, erhebt sich die Frage, aus welchen Gründen es in manchen Epidemien nur bei einer Minderheit von Fällen, in anderen wiederum bei zahlreichen Kranken zu einer so ungewöhnlich starken Giftauswirkung kommt. Die Vermutung, daß sich die verschiedenen Stämme von Diphtheriebacillen in der Beschaffenheit des von ihnen erzeugten Giftes unterscheiden könnten, etwa in dem Sinne, daß einzelne Gifte besser als andere durch Antitoxin neutralisierbar wären, hat sich nicht als zutreffend erweisen lassen. Auch die Annahme, daß die von Kranken mit maligner Diphtherie herrührenden Diphtheriestämme schneller und reichlicher Gift erzeugen könnten als andere, kann so lange nicht als befriedigende Erklärung angesehen werden, als es nicht gelingt, sie zu beweisen.

Wenn die Ursache für den Wechsel der Krankheitsbilder nur in den Eigenschaften der jeweils vorhandenen Bacillenstämme gelegen wäre, sollte man eine größere Gleichförmigkeit der jeweils auftretenden Krankheitserscheinungen erwarten als sie in Wirklichkeit festzustellen ist. Es muß erwartet werden, daß es für den Ablauf der Erkrankung auch darauf mit ankommt, auf welchem Boden der Bacillus sich auswirkt.

Die Konstitution ist bedeutsam für die Krankheitsgestaltung.

Nach F. BÖHNING werden Kinder mit reizbarer Konstitution von der Diphtherie bevorzugt betroffen. Daß eine erbliche Veranlagung für die Frage der Erkrankung an Diphtherie bedeutungsvoll ist, geht aus dem Ergebnis einer Rundfrage hervor, die WERTZ in württembergischen Ärztfamilien durchgeführt hat. Wenn beide Eltern von Diphtherie verschont geblieben waren, erkrankten 8,49 % der Kinder an Diphtherie; in Familien dagegen, wo eines der Eltern oder beide an Diphtherie gelitten hatten, wurden etwa doppelt soviel Kinder von Diphtherie befallen (15,4 bzw. 19,59 %).

Nach H. SECKEL ist exsudativ-lymphatische Diathese bei Kindern mit fortschreitender oder toxischer Diphtherie häufiger festzustellen als in der Gesamtheit. Er betont besonders, daß es unzweifelhaft eine ererbte familiäre Hinfälligkeit gegenüber der Diphtherie gibt, wie sie den Ärzten von jeher aufgefallen ist.

KIRCHMEIR fand einen ausgesprochenen Unterschied in der Papillarmusterverteilung zwischen den für Diphtherie empfänglichen und den ihr gegenüber widerstandsfähigen Kindern.

Toxinüberempfindlichkeit bei maligner Diphtherie?

In der malignen Diphtherie erblickt SECKEL den Ausdruck einer erworbenen Überempfindlichkeit gegen das Diphtherietoxin. Eine Überempfindlichkeit gegen Diphtherietoxin ist aber bisher im Tierversuch nicht erwiesen (H. SCHMIDT), und auf die Frage, warum ein Teil der Kinder eine solche Überempfindlichkeit erwerben soll, während sie bei anderen ausbleibt, fehlt es auch noch an einer befriedigenden Erklärung. Es bedarf also noch weiterer Bemühungen, für die Ursachen des Auftretens einer malignen Diphtherie im einzelnen Fall, wie für den Wechsel in der Häufigkeit ihres Vorkommens bei verschiedenen Epidemien eine befriedigende Deutung zu finden.

Die schwere Beeinflußbarkeit der malignen Diphtherien durch das spezifische Heilserum ist schon von ESCHERICH beobachtet worden. Nach

dem häufigeren Auftreten maligner Diphtheriefälle etwa seit dem Jahre 1925 führten die unbefriedigenden Erfolge der Behandlung mit Diphtherieserum dazu, daß manche Ärzte dem Heilserum überhaupt jegliche Wirkung aberkennen wollten. Das rief einen lebhaften Meinungs austausch hervor, als dessen Ergebnis man feststellen kann, daß zwar nicht alle früher als beweiskräftig angesehenen Unterlagen als solche anerkannt werden können, daß aber der Nutzen und die Unentbehrlichkeit der Serumbehandlung heute nicht mehr ernsthaft bestritten werden.

Das scheinbare „Versagen“ der Serumbehandlung bei Fällen von maligner Diphtherie ist durchaus keine unverständliche Erscheinung; es lehrt nur, daß der Wirksamkeit der Heilserumbehandlung, wie schließlich jeder Art von Behandlung, Grenzen gesetzt sind, die wir kennen und berücksichtigen müssen. Der Tierversuch hatte längst erwiesen, daß es mit Hilfe des Heilserums gelingt, die Auswirkungen des Diphtheriegiftes auf den Körper mit großer Sicherheit zu verhüten, daß diese Leistung des Heilserums aber zeitlich eng begrenzt ist. Hat sich das Gift auch nur wenige Stunden ungehemmt im Körper auswirken können, so lassen sich die Folgen nur mehr in bescheidenem Ausmaß durch nachträgliche Serumwirkung ungeschehen machen. Zwar vertritt v. BÓKAY die Ansicht, daß eine nachträgliche Serumwirkung, die man sich vorstellt als eine Lösung des Toxins aus einer anfangs nur lockeren Bindung an die Körpergewebe und seine Neutralisierung durch überschüssiges Antitoxin, beim Menschen eher als beim Versuchstier verwirklicht werden könnte. Aber auch beim Menschen sind ohne Zweifel einer nachträglichen Serumwirkung engste Grenzen gesetzt. Das geht schon hervor aus der Erfahrung, daß die Sterblichkeit der menschlichen Diphtherie mit jedem Tag ansteigt, um den die Serumbehandlung hinausgeschoben wird.

„Serum-
versager“?

Die Fälle maligner Diphtherie unterscheiden sich von den gutartigen Verlaufsformen dadurch, daß bei ihnen der Zeitraum, in dem die Serumbehandlung Aussicht auf Erfolg bietet, stark verkürzt ist. Er beschränkt sich im wesentlichen auf die ersten 1—2 Krankheitstage. Daß in dieser Zeit mit einer Serumwirkung gerechnet werden kann, geht doch wohl daraus hervor, daß DEICHER und AGULNIK, LORENZ, SCHIRWINDT bei Behandlung am 1. Krankheitstag kein Kind mit maligner Diphtherie verloren haben. PASCHLAU und SUDHUES sahen gleichfalls 3 am 1. Krankheitstag behandelte Fälle genesen, während von 3 Kindern, die erst am 2. Tag behandelt wurden, 2 verstarben, und bei diesen handelte es sich um Kinder, die nach Verlegung in andere Anstalten nicht ausreichend mit Serum behandelt wurden. Wenn ZISCHINSKY und HOTTINGER selbst unter den am 1. Krankheitstag behandelten Fällen von maligner Diphtherie eine Sterblichkeit von 43,4 bzw. 35,2% zu verzeichnen hatten, so ist daran zu erinnern, daß uns bei jeder Infektionskrankheit Fälle begegnen, die im Laufe eines Tages tödlich ablaufen und bei denen jeder Behandlungsversuch zu spät kommt. Es wird aber kaum jemand an der Wirksamkeit der Eubasinbehandlung bei Meningokokkenmeningitis zweifelhaft werden, wenn es nicht gelingt, auch die sogenannten foudroyanten Fälle damit zu retten.

Auch bei
maligner
Diphtherie
wirkt Heil-
serum.

Für die Behandlung der malignen Diphtherie werden allgemein höhere Serumdosen empfohlen als sie früher gebräuchlich waren. Die Ansichten darüber, wie weit Serummengen, die über die jetzt meist gebräuchlichen von etwa 20—50 000 I.E. hinausgehen, die Erfolge noch verbessern können, gehen auseinander. Für die Verwendung sehr großer Serummengen

Antitoxin-
dosen.

trat v. BÓKAY ein, der für jeden Fall, der auch nur eines der Symptome der malignen Diphtherie aufweist, 50—60 000 I.E. und bei ausbleibender Besserung eine weitere Erhöhung der Gabe auf 100—400 000 I.E. verlangte. Bei malignen Fällen soll jeweils ein Teil des Serums intravenös, der Rest intramuskulär eingespritzt werden. Die Verwendung so großer Antitoxinmengen ist möglich geworden durch die Herstellung besonders hochwertiger Seren. Wenn auch die Notwendigkeit und der Nutzen dieser ganz großen Gaben, wie sie durch BIE, v. BÓKAY u. a. empfohlen wurden, noch nicht sicher erwiesen ist, so wird immer die Verwendung unzulänglicher Serumgaben den größeren Fehler bedeuten. Die von HOTTINGER empfohlene Maßnahme, die Behandlung nach einer ersten ausgiebigen Serumgabe durch tagelange Darreichung kleiner Serumgaben fortzusetzen, scheint ähnlich wie die Bluttransfusion zur Hebung der Widerstandskraft und zur Bekämpfung der Blutungsneigung beitragen zu können.

Serum-
prophylaxe.

Die Verwendung des Heilserums zum Zweck der *Verhütung* der Diphtherie behält ihre Bedeutung auch nach der Erprobung der aktiven Immunisierung, weil sie die Zeitspanne überbrücken hilft, die verstreicht, ehe diese wirksam wird. Sie kommt innerhalb der Familien für den Schutz der Geschwister an Diphtherie erkrankter Kinder in Frage, wozu bei regelrechtem Rachenbefund 500 I.E., bei irgend welchen, wenn auch nicht für Diphtherie verdächtigen krankhaften Befunden die doppelte bis dreifache Gabe ausreicht. In Anstalten sollen nach KLEINSCHMIDT alle Insassen eines Krankensaales, in dem ein Diphtheriefall aufgetreten ist, mit Serum geschützt werden, desgleichen alle mit Masern aufgenommenen Kinder. Scharlachkranke Kinder sollen regelmäßig auf das Vorhandensein von Diphtheriebacillen untersucht und bei Nachweis solcher mit Serum geschützt werden. In entsprechender Weise ist bei allen mit Schnupfen behafteten Säuglingen zu verfahren.

Zur vorbeugenden Impfung ist Rinder- oder Hammelserum zu bevorzugen, um die Entstehung einer Allergie gegen Pferdeserum zu vermeiden.

Die Diphtheriebehandlung mit Heilserum ist ein Geschenk an die Menschheit, das heute noch nicht seinem wahren Werte entsprechend ausgenutzt wird. Sonst dürfte es nicht mehr vorkommen, daß diphtheriekranken Kinder nach vieltägiger Krankheitsdauer unzulänglich oder überhaupt nicht mit Serum behandelt in Anstalten eingeliefert werden, wie man das immer noch erleben kann. Mit Recht hat H. KLEINSCHMIDT hervorgehoben, welche Wichtigkeit einer unermüdlichen Aufklärung der Ärzteschaft sowie aller Eltern und Erzieher zukommt, wenn eine rechtzeitige Erkennung, Absonderung und Behandlung aller Diphtheriefälle bei Kindern erreicht werden soll.

Verhütung der Diphtherie.

Eine wirksame Verhütung der Diphtherie als Volkskrankheit, das kann nicht geleugnet werden, ist bis in die letzten Jahre trotz aller Bemühungen auf den früher als wirksam angesehenen Wegen nicht erreicht worden. Die sorgfältige Absonderung aller Erkrankten, die peinliche Desinfektion haben sicher im Einzelfall Nutzen gebracht, ohne doch das große Ziel zu erreichen. Der mit einem gewaltigen Aufwand an Mühe und auch an Kosten unternommene Versuch, die Bacillenträger als Ansteckungsquelle für Neuerkrankungen an Diphtherie auszuschalten, hat sich als undurchführbar erwiesen. Er mußte scheitern, da es trotz eifrigster Bemühungen nicht

gelingen ist, einen Weg zu finden, um Bacillenträger mit nur einiger Sicherheit in absehbarer Zeit keimfrei zu bekommen. Einen neuen erfolgversprechenden Weg zur Bekämpfung der Diphtherie als Volkskrankheit hat uns E. v. BEHRING mit der aktiven Schutzimpfung gewiesen.

Die Herstellung einer aktiven Immunität durch Einführung entsprechend vorsichtig bemessener Mengen von Toxin gelingt auch beim Menschen. Die praktische Verwendung dieses Verfahrens ist aussichtslos wegen der damit verbundenen Gefahren und unerwünschten Nebenerscheinungen. Der Versuch einer aktiven Immunisierung gegen Diphtherie konnte beim Menschen erst mit Aussicht auf Erfolg unternommen werden, nachdem festgestellt war, daß das Diphtheriegift nach Absättigung mit Antitoxin noch eine immunisierende Wirksamkeit beibehält, selbst wenn die Neutralisation mit Antitoxin vollständig, ja sogar überschießend erfolgt ist. Da nur dem Toxin die Fähigkeit zukommt, die Bildung eines Antitoxins hervorzurufen, muß angenommen werden, daß im Körper aus der eingeführten Toxin-Antitoxinverbindung Toxin wieder in Freiheit gesetzt wird. Es leuchtet ein, daß dieser Vorgang unter Umständen eine gewisse Gefahr mit sich bringen kann, wenn etwa unter Einwirkung äußerer Einflüsse die zur Impfung vorgesehene Mischung schon vor ihrer Verwendung am Menschen größere Mengen an Toxin wieder freiwerden läßt. Die Schutzimpfung mit Toxin-Antitoxinmischungen kann neben der beabsichtigten Immunisierung auch örtliche Reizwirkungen hervorrufen und zu Allgemeinerscheinungen führen. Sie kann ferner eine unerwünschte Sensibilisierung gegen das im Antitoxin enthaltene tierische Eiweiß (Pferdeserum) nach sich ziehen.

Aktive Immunisierung mindert die Morbidität.

Ihre Technik einst und jetzt.

Eine aktive Immunisierung läßt sich auch durchführen mit Hilfe von Flocken, die entstehen, wenn Filtrate von Bouillonkulturen der Diphtheriebacillen mit antitoxischem Serum versetzt werden. Die Toxin-Antitoxinflocken haben den Vorzug, daß sie fast nie örtliche noch allgemeine Reizwirkungen ausüben, sie können aber ebenso wie die Toxin-Antitoxinverbindungen gegen Pferdeeisweiß sensibilisieren.

Das mit Formol entgiftete Diphtherietoxin, das als Formoltoxoid, im französischen Schrifttum als Anatoxin bezeichnet wird, hat die früher zur aktiven Immunisierung verwendeten Toxin-Antitoxingemische und die Toxin-Antitoxinflocken fast ganz aus dem Gebrauch verdrängt, obwohl es stärkere örtliche und allgemeine Reizwirkungen entfaltet. Die Vorzüge des Formoltoxoids bestehen darin, daß es völlig ungiftig ist, dabei wirksamer als die früher verwendeten Impfstoffe, und daß es gegen tierisches Eiweiß nicht sensibilisiert. Die Schutzwirkung tritt nach Formoltoxoid früher ein und erreicht höhere Grade als nach Verwendung von Toxin-Antitoxinmischungen oder Toxin-Antitoxinflocken.

Das RAMON-Verfahren überlegen.

Eine weitere Steigerung der Wirksamkeit der zur aktiven Immunisierung verwendeten Impfstoffe wurde erreicht durch Ausfällung des Formoltoxoids mit Kalialaun bzw. durch Adsorption an Aluminiumhydroxyd (Diphtherietoxoid des Anhalter Serumwerkes; Aluminiumhydroxyd-Formoltoxoid = A.L.F.T. der Behring-Werke).

Nach R. PRIGGE bildet die Menge des in einem Impfstoff enthaltenen Toxins oder des aus ihm hervorgegangenen Toxoids keinen sicheren Maßstab für die antigene Wirksamkeit. Dasselbe gilt für die Menge an präzipitabler Substanz, die RAMON als Maßstab benutzt hat. PRIGGE fand die Formoltoxoiden mit einem von ihm ausgearbeiteten Verfahren der

Wertbestimmung sehr viel wirksamer als die Toxin-Antitoxinmischungen und die Toxin-Antitoxinflocken — der Schutzwert der Formoltoxioide beträgt etwa das 30fache.

Die an verschiedenen Orten durchgeführten Schutzimpfungen mit Impfstoffen, die man damals für gleichwertig hielt, haben teils zu durchaus befriedigenden, teils aber auch zu unzulänglichen Ergebnissen geführt. Das erklärt sich daraus, daß es zunächst nicht möglich war, die schützende Wirksamkeit der jeweils verwendeten Schutzimpfstoffe, die sich trotz gleichartiger Herstellung in weiten Grenzen bewegen kann, sicher zu bewerten. Unterschiedliche Ergebnisse von gleichartig durchgeführten Schutzimpfungen können aber ihre Begründung auch darin haben, daß die Immunisierbarkeit verschiedener Bevölkerungen sich unterscheiden kann. Der Antitoxingehalt des Blutes steigt beim Menschen wie im Tierversuch unter dem Einfluß der Schutzimpfung zu höheren Werten an, wenn schon vor der Impfung ein wenn auch bescheidener Antitoxingehalt des Blutes vorhanden war, als wenn ein solcher anfangs völlig fehlte. Die Anzahl der Kinder, die einen gewissen, ohne künstliche Einwirkung erworbenen Antitoxingehalt im Blut aufweisen, wechselt aber erheblich in verschiedenen Ländern, je nach den allgemeinen Lebensbedingungen, der Bevölkerungsdichte und dem Altersaufbau der Bevölkerung, wie wir aus dem Ausfall von Reihenuntersuchungen mit der SCHICKSchen Probe zuerst erfahren haben.

Wenn die Schutzimpfung eine örtliche Reaktion bewirkt, so spricht das mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit dafür, daß auch „Normalantitoxin“ vorhanden ist. Da die örtliche Reaktion aber im Einzelfall auch ohne „Normalantitoxin“ auftreten kann, darf sie nicht dazu verleiten, auf die regelrechte Durchführung der Schutzimpfung zu verzichten.

Neben-
erscheinungen.

Die bei der aktiven Schutzimpfung mit Formoltoxoid möglichen Nebenerscheinungen, bestehend in örtlicher Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit, manchmal aber auch in mehrtägigem Fieber mit erheblicher Störung des Allgemeinzustandes, kommen vor dem 6. Lebensjahr nicht oft vor, während sie bei Schulkindern und bei Erwachsenen an Häufigkeit wie an Stärke zunehmen. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich, die Schutzimpfungen bei Schulkindern und Erwachsenen mit vorsichtiger bemessenen Gaben von Formoltoxoid zu beginnen als im Vorschulalter und die weitere Durchführung der Schutzimpfung nach dem Ausfall der ersten Impfung einzurichten.

Es ist kaum anzunehmen, daß die erhöhte Schutzwirkung der Toxoide im Vergleich zu anderen Impfstoffen auf ihrer größeren Neigung zur Auslösung örtlicher Reizerscheinungen beruht. Man kann also hoffen, daß es gelingen wird, hochwirksame Toxoide herzustellen, die frei sind von unerwünschten Reizwirkungen.

Die bisherigen Versuche, eine aktive Immunisierung vom Munde aus oder auf dem Wege einer Salbeneinreibung in die Haut oder von der Nasenschleimhaut aus durchzuführen, haben gezeigt, daß eine gewisse Wirkung von der Nasenschleimhaut aus oder auf dem Wege der Resorption von Toxin durch die unversehrte Haut (LÖWENSTEINSche Salbe) erreicht werden kann, daß aber die auf diesen Wegen erreichte Immunität nicht zuverlässig genug ist, um die betreffenden Verfahren für eine allgemeinere Anwendung empfehlen zu können.

Nach dem Ergebnis von Tierversuchen und nach einigen entsprechend gedeuteten Beobachtungen am Menschen glaubte man damit rechnen zu müssen, daß eine Schutzimpfung anfänglich zu einem vorübergehenden Absinken des Antitoxins im Blut, zu einer „negativen Phase“ und damit zu erhöhter Diphtherieempfindlichkeit führen könnte. Aber abgesehen davon, daß das Vorkommen eines solchen Abfalls im Antitoxingehalt nicht allgemein anerkannt wird, muß diese Möglichkeit nach den vorliegenden Erfahrungen für die aktive Immunisierung als tatsächlich bedeutungslos angesehen werden.

Negative
Phase?

Nach einer Verabreichung von Heilserum soll man einige Wochen verstreichen lassen, ehe man mit einer aktiven Immunisierung beginnt, da ein im Körper vorhandener Überschuß an Antitoxin die Neubildung hemmt. Es ist zwar möglich, bei gleichzeitiger Verabfolgung von Serum und Schutzimpfstoff eine gewisse Neubildung von Antitoxin hervorzurufen, sie ist aber unzulänglich.

Es ist bekannt, daß Kinder im 1. Lebensjahr die Fähigkeit zur Bildung von Immunsstoffen erst allmählich erwerben. Aus diesem Grunde wird die Schutzimpfung im allgemeinen erst im 2. Lebensjahr vorgenommen. Diese Verschiebung erscheint unbedenklich, da Erkrankungen an Diphtherie im 1. Lebensjahr noch verhältnismäßig selten vorkommen. Es liegen aber auch Mitteilungen vor über gute Ergebnisse, die schon im 2. Lebenshalbjahr mit der aktiven Schutzimpfung erreicht wurden.

Alter bei der
Schutzimpfung.

Unerwünschte Nebenwirkungen der Impfung sind nach allgemeiner Erfahrung bei Tuberkulösen häufiger als sonst zu erwarten. Man nimmt an, daß die tuberkulöse Ansteckung zu einer „Parallergie“ gegen das Diphtheriebacilleneiweiß führen kann. Jedenfalls sind stärkere Allgemeinwirkungen als Folge einer Schutzimpfung für tuberkulöse Kinder unerwünscht und nicht unbedenklich, so daß bei Kindern mit aktiver Tuberkulose die Schutzimpfung unterbleiben muß.

Als Gegenanzeigen gegen aktive Schutzimpfung gelten im übrigen die gleichen, die für die Pockenimpfung als Ausschließungsgrund anerkannt sind.

Massenimpfungen sollen nicht in Epidemiezeiten vorgenommen werden, weil der zu erwartende Schutz erst im Laufe von mehreren Wochen erreicht werden kann. Man verlegt die Impfungen zweckmäßig in die warme Jahreszeit.

Die Durchführung der Schutzimpfung würde für alle daran Beteiligten erleichtert sein, wenn ihr Zweck durch eine einmalige Einspritzung erreicht werden könnte. Es ist aber bisher nicht gelungen, mit einmaliger Impfung gleich gute Erfolge zu erzielen wie mit wiederholter. Deshalb schreiben auch die am 2. 10. 37 erlassenen amtlichen Richtlinien für die aktive Immunisierung für Impfstoffe mit einem Gehalt von mindestens 30 Schutz-einheiten einmalige, für solche mit einem Mindestgehalt von 1—10 Schutz-einheiten zweimalige Wiederholung der Schutzimpfung vor, und zwar in Abständen von mindestens 4 Wochen. Von dem hochwertigen Impfstoff sollen für Kleinkinder 0,5, für Schulkinder 0,3 ccm, von dem weniger hochwertigen 1,0 bzw. 0,5 ccm in das Unterhautgewebe gespritzt werden. Als Impfstelle ist die Gegend unterhalb des Schlüsselbeins oder am Ansatz des M. deltoideus am Oberarm zu wählen.

Zweimal
spritzen!

Als unmittelbarer Erfolg der aktiven Schutzimpfung ist die Herabsetzung eines Antitoxingehaltes im Blute angestrebt worden, der einen

ausreichenden Schutz gegen eine Erkrankung an Diphtherie gewährleisten soll. Nachprüfungen mit Hilfe der SCHICK-Probe oder von Antitoxinbestimmungen im Blute haben ergeben, daß ein als Schutz für ausreichend geltender Antitoxingehalt in 90—98 % der Fälle erreicht werden kann.

Es muß nachdrücklich betont werden, daß es einzelne Menschen gibt, die auch nach regelrecht durchgeführter Schutzimpfung keinen ausreichenden Antitoxingehalt aufweisen. Dem entspricht die Erfahrung, daß auch bei schutzgeimpften Kindern vereinzelt Erkrankungen und Todesfälle an Diphtherie vorgekommen sind. Es ist wichtig, diese Möglichkeit zu betonen, weil ein Teil dieser Todesfälle vielleicht hätte vermieden werden können, wenn man nicht im Vertrauen auf die vorausgegangene Schutzimpfung auf die Serumbehandlung verzichtet hätte. Eine vorausgegangene Schutzimpfung darf also im Zweifelsfalle unter keinen Umständen zu Unterlassung der Serumbehandlung veranlassen.

Schutzimpfung
kann aus-
nahmsweise
versagen.

Das vereinzelt Vorkommen von Erkrankung an Diphtherie trotz Schutzimpfung mußte erwartet werden, weil ja auch Zweiterkrankungen an Diphtherie nicht ausgeschlossen sind. Der Anreiz zur Antitoxinbildung ist offenbar bei der Schutzimpfung sogar wirksamer als bei der Erkrankung, denn bei Kindern, die in der Erholungszeit nach überstandener Diphtherie kein Antitoxin im Blut haben, läßt sich solches zuweilen durch Schutzimpfung in beträchtlichen Mengen hervorrufen (ZOELCH).

Es wäre natürlich sehr erwünscht, auf einfache Weise feststellen zu können, bei welchen Kindern kein ausreichender Impferfolg erreicht worden ist. Man müßte bei ihnen versuchen, durch Wiederholung der Schutzimpfung doch noch einen ausreichenden Schutz herzustellen. Jedenfalls müßten die betreffenden Kinder besonders sorgfältig überwacht werden, um ihnen im Falle einer Ansteckung mit Diphtherie sogleich die entsprechende Behandlung zukommen zu lassen. Bei der geringen Beliebtheit aller Arten von Impfungen wird es vorläufig kaum erreichbar sein, in *jedem* Falle den Erfolg der Schutzimpfung durch Nachprüfung sicherzustellen.

Aus gleichen Überlegungen wird man bei Massenimpfungen besser darauf verzichten, durch eine Vorprüfung mit der SCHICK-Probe alle diejenigen erfassen zu wollen, die als ausreichend geschützt gelten können, um ihnen die Impfung zu ersparen. Nur bei Kindern nach dem 7. Lebensjahr, bei denen mit stärkeren Nebenerscheinungen bei der Impfung zu rechnen ist und auch die Zahl derjenigen, die schon einen gewissen Antitoxingehalt aufweisen, schon größer ist, kann eine SCHICK-Probe den Vorteil haben, daß sie durch das Auftreten einer Pseudoreaktion eine starke Impfreaktion als wahrscheinlich vorhersagen läßt. Man kann dann die Impfgaben entsprechend einrichten und die Angehörigen auf die Möglichkeit einer stärkeren Reaktion vorbereiten.

Gesetzliche
Regelung.

In manchen Staaten ist die Schutzimpfung gegen Diphtherie heute schon gesetzlich vorgeschrieben. Man kann noch verschiedener Ansicht darüber sein, wie weit das zweckmäßig oder notwendig ist; was wohl nicht mehr bestritten werden kann, ist die Erfahrung, daß die aktive Immunisierung viele Menschenleben erhalten kann, die ohne sie der Diphtherie zum Opfer fallen würden.

Die Bildung eines zuverlässigen Urteils über die Leistungsmöglichkeiten der aktiven Schutzimpfung stößt heute noch auf Schwierigkeiten, obwohl Massenimpfungen schon seit geraumer Zeit in verschiedenen Ländern,

zumal in Amerika, in Frankreich, in Ungarn und auch bei uns ausgeführt worden sind. Die Massenimpfungen sind unter ganz verschiedenen epidemiologischen Bedingungen und mit im Wesen wie in der Wirksamkeit durchaus verschiedenen Impfstoffen durchgeführt worden. Trotzdem kann soviel festgestellt werden, daß in allen zahlenmäßigen Zusammenstellungen die Erkrankungshäufigkeit und die Sterblichkeit der ungeimpft gebliebenen Kinder die der geimpften deutlich übertrifft. Für die Zeit vor 1934 hat DE RUDDER alle bis dahin vorliegenden Berichte zusammengestellt und eine Herabsetzung der Erkrankungszahl auf $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{8}$ als Erfolg der Schutzimpfung festgestellt. Es kann nicht bezweifelt werden, daß bei Verwendung der heute verfügbaren staatlich geprüften Impfstoffe von bekannter Wirksamkeit die Erfolge noch erheblich verbessert werden können. Hat man doch bei einer Gegenüberstellung von 100831 2mal mit hochwertigen Impfstoffen geimpften und 8843 nichtgeimpften Kleinkindern eine durchschnittlich 17fache Erkrankungszahl der Ungeimpften festgestellt. Fast alle, die nach Impfung noch erkranken, machen zudem nur leichte und schnell in Genesung übergehende Krankheiten durch. Es wird also nicht bloß die Häufigkeit der Erkrankung stark herabgedrückt, es wird auch die Sterblichkeit bei den trotz Impfung erkrankten Kindern gesenkt. Die Kosten der Schutzimpfung sind geringer als die Ersparnisse an den Ausgaben, die für Krankenhausbehandlung und Verpflegung ohne sie nötig geworden wären.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen.

BEHR, WALTER: Die Diphtherie. Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung. Erg. inn. Med. **52**, 160 (1937). — BIELING, R.: Entstehung und biologische Bekämpfung typischer Infektionskrankheiten. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1937. — BOKAY, J. v.: Die Diphtherie seit BRETONNEAU, 1. Teil. Erg. inn. Med. **42**, 463 (1932). 2. Teil. Erg. inn. Med. **43**, 428 (1932).

CARRIÈRE, G.: La diphtérie. Paris: Masson & Cie 1936.

FRIEDEMANN, U.: Diphtherie. Handbuch der inneren Medizin, herausgegeben von BERGMANN-STAEHELIN, 3. Aufl. 1934.

GRENET, H.: Diphtérie. Traité de médecine infantile. NOBÉCOURT-BABONNEIX, Tome II. Paris: Masson & Cie 1934.

HAMBURGER, F.: Die Diphtherie. Kurzgefaßtes Handbuch. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1937.

KATHE, J.: Diphtherie. Neue Deutsche Klinik, Erg.-Bd. 6, S. 507. 1938/39.

SCHICK, B.: Diphtheria. Practice of Pediatrics. Edited by J. BRENNEMANN, Bd. II, Kap. 4. Maryland: F. W. Prior Inc. Hagerstown 1937. — SCHMIDT, H.: Grundlagen der speziellen Therapie und Prophylaxe bakteriologischer Infektionskrankheiten. Berlin: Bruno Schultz 1940.

Bakteriologie und Typenfrage.

BORMANN, F. v.: Der gegenwärtige Stand des Typenproblems. Erg. inn. Med. **53**, 211 (1937).

HAMMERSCHMIDT, JOH.: Der Erreger. In HAMBURGER: Die Diphtherie, S. 12. 1937.

SCHLOSSBERGER, H.: Die Typen des Diphtheriebazillus. Zbl. Bakter. **135**, 6 (1935).

BECKER, W.: Bazillentypen und Krankheitsbild bei Diphtherie. Mschr. Kinderheilk. **69**, 95 (1937).

CLAUBERG, K. W.: Zur Frage der pathogenetischen Bewertung der Diphtheriebazillentypen. Klin. Wschr. **1937 I**, 994.

HILGERS, W. u. F. THOENES: Die Bedeutung der Diphtheriebacillentypen für die Klinik der Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **147**, 339 (1936).

OTTO, H. u. H. W. HASEMEYER: Klinische und epidemiologische Beobachtungen an Diphtheriekranken unter Berücksichtigung der drei Diphtheriebazillentypen. Mschr. Kinderheilk. **78**, 152 (1939).

PASCHLAU, G.: Zur Frage der pathogenetischen Bewertung der Diphtheriebazillentypen. Klin. Wschr. **1937 I**, 994.

SCHLIEF, K.: Über die bakteriologische Diphtheriediagnose. Zugleich ein Beitrag zur Diphtheriebazillendifferenzierung. Zbl. Bakter. **142**, 1 (1938).

Epidemiologie.

BÜRGERS, TH.: Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung. Erg. Hyg. **17**, 231 (1935).

GUNDEL, M.: Epidemiologie der Diphtherie. Zbl. Bakter. **135**, 18 (1935).

KATHE, J.: Diphtherie. Neue Deutsche Klinik, Erg.-Bd. **6**, S. 507. 1938/39.

RUDDER, B. DE: Die akuten Zivilisationsseuchen. Ihre Epidemiologie und Bekämpfung. Leipzig: Georg Thieme 1934.

ALLOLIO, B.: Unsere Stellung zur Frage der Diphtheriebazillenträger. Mschr. Kinderheilk. **68**, 60 (1937).

BÖHNING, FRIEDA: Diphtherie und Konstitution. Leipzig: Georg Thieme 1937.

CARRIÈRE: La diphtérie, p. 25. Paris: Masson & Cie 1936.

GALLENKAMP, FR.: Zur Frage der dispositionellen Bedingtheit des Wintergripfels der Diphtherie. Z. Kinderheilk. **58**, 45 (1937).

HOFMEIER, KURT: Die Bedeutung der Erbanlagen für die Kinderheilkunde. Beih. Arch. Kinderheilk. **14** (1938). — HOLL, LUISE: Untersuchungen über Diphtherieerkrankungen in der Familie. Mschr. Kinderheilk. **60**, 264 (1934).

KAISER, M. u. A. LODE: Über Diphtheriebazillenträger. Arch. Kinderheilk. **107**, 40 (1936). — KIRCHMEIR, H.: Über die Beziehungen zwischen Papillarmuster und der Disposition zu diphtherischen Erkrankungen. Z. Kinderheilk. **58**, 365 (1937).

RUDDER, B. DE: Zur Frage einer Familiarität des Diphtherieverlaufes. Z. Kinderheilk. **59**, 431 (1938). — RUDDER, B. DE u. KL. DITZEN: Steigert Schulbesuch die Wahrscheinlichkeit einer Diphtherieerkrankung. Z. Kinderheilk. **60**, 495 (1939).

SECKEL, H.: Über konstitutionelle Disposition zu schwerer Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **145**, 117 (1935).

VOGT, W.: Familiäre Häufung von Infektionskrankheiten, Serumexanthenen und postdiphtherischen Lähmungen. Klin. Wschr. **1936 I**, 665.

WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1934.

ZIMMERMANN, F. K. u. A. EBENSPERGER: Die Verbreitung der Diphtherie in der warmen Zone. Med. Welt **14**, 990 (1940).

Pathogenese.

BIELING, R.: Entstehung und Behandlung typischer Infektionskrankheiten, Erste Folge. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1937. — BOKAY, J. v.: Die Diphtherie seit BRETONNEAU. Erg. inn. Med. **43**, 436 (1932).

HAMBURGER, F. u. J. SIEGL: Pathogenese und Pathologie. In HAMBURGER: Die Diphtherie. Berlin u. Wien 1937.

BIELING u. OELRICHS: Untersuchungen über die Entstehung der Diphtherieinfektion. Z. Hyg. **117**, 792 (1936).

CLAUBERG, K. W. u. K. PLENKE: Untersuchungen zur Pathogenese der Diphtherie. Klin. Wschr. **1937 I**, 223.

DOERR, R. u. M. KON: Die Wirkungen intrazerebraler Toxininjektionen und ihre Beziehungen zu den Bluthirnschranken. Z. Hyg. **119**, 269 (1941). — DOLD, H. u. F. WEIGMANN: Über die Wirkung des menschlichen Speichels auf Diphtheriebacillen. Z. Hyg. **116**, 158 (1934).

GINS, H. A.: Untersuchungen über die Diphtherieinfektion beim Meerschweinchen. Zbl. Bakter. **135**, 60 (1935/36).

KASCHEL, H.: Beitrag zur Diphtheriebazillensepsis. Z. Kinderheilk. **59**, 437 (1938). KROEMER, W.: Über die Verbreitung der Diphtheriebazillen im Organismus und ihre Bedeutung für die Organschädigung. Z. Hyg. **119**, 322 (1937).

PASCHLAU, G.: Neues über Entstehung und Ablauf der Erkrankung an Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 217.

SCHMIDT, H. u. P. STOCKHUSEN: Über die Bindung von Diphtheriegift an die Gewebszellen und dessen Lösungsmöglichkeit durch Antitoxin. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 966.

Toxin-Antitoxin. Serumbehandlung.

BOKAY, J. v.: *Erg. inn. Med.* **43**, 494—555 (1932).

HAMBURGER, FR. u. J. SIEGL: Pathogenese und Pathologie. In HAMBURGER: *Die Diphtherie*, S. 36. 1937.

KLEINSCHMIDT, H.: (a) Die Serumtherapie der Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1143. (b) Antitoxische und bakterizide Sera. *Mschr. Kinderheilk.* **68**, 24 (1937).

SCHMIDT, H.: Diphtherie als Infektionskrankheit. In: *Grundlagen der speziellen Therapie und Prophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten*. Berlin: Bruno Schultz 1940.

BORMANN, v.: Vergleich der therapeutischen Wirkung des nativen und des gereinigten und konzentrierten Diphtherieheilserums an Hand der konjunktivalen Diphtherie der Tiere. *Mschr. Kinderheilk.* **62**, 68 (1934). — BORMANN, F. u. H. DITTON: (a) Zur Frage der therapeutischen Wirksamkeit des Leerserums bei bazillärer Tierinfektion. *Z. Kinderheilk.* **57**, 228 (1936). (b) Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit des gewöhnlichen („nativen“) und des gereinigten und konzentrierten Diphtherieheilserums bei bazillärer Tierinfektion. *Z. Kinderheilk.* **59**, 559 (1938). — BORMANN, v. u. O. SCHEURER: Die spezifische Wirksamkeit des Diphtherieserums bei bazillärer Tierinfektion. *Z. Kinderheilk.* **55**, 73 (1933). — BOVERI, R. u. W. LOOK: Läßt sich die Diphtherieserumbehandlung durch eine unspezifische Antigentherapie ergänzen? *Arch. Kinderheilk.* **104**, 1 (1935).

CHIARI, O. u. J. SIEGL: Über das Verhalten der Allergie bei der Diphtherie. *Arch. Kinderheilk.* **105**, 65 (1935).

FASOLD, H. u. H. GROSSMANN: Über die intralumbale Anwendung von Heilserum. *Mschr. Kinderheilk.* **54**, 48 (1932). — FEJES, K.: (a) Einfluß der Diphtherieinfektion auf das Blutantitoxin. *Arch. Kinderheilk.* **111**, 163 (1937). (b) Diphtherieinfektion und Blutantitoxin. *Arch. Kinderheilk.* **115**, 86 (1938).

HABS, H.: Zur Erfolgsstatistik der Diphtherieserumbehandlung. *Jb. Kinderheilk.* **149**, 340 (1937). — HERDER, R.: Untersuchungen über das Verhalten des Antitoxinspiegels im Blute bei unspezifischer Behandlung der Diphtherie mit Pferdeleerserum. *Z. Kinderheilk.* **56**, 294 (1934). — HOTTINGER, A.: Über die Bedeutung des Antitoxins für die Heilung der Diphtherie. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 772; **1936 II**, 1236, 1256. — HOTTINGER, A. u. E. LORENZ: Kritischer Beitrag zur Bewertung des Immunisierungserfolges gegen Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **54**, 533 (1933). — HOTTINGER, A. u. D. TOEFFER: Über den Wert der Serumtherapie bei Diphtherie, insbesondere bei der malignen, toxischen Form. *Z. Kinderheilk.* **54**, 505 (1933).

LORENZ, E.: (a) Beeinflussung des Diphtherie-Antitoxin-Titers durch Reizkörper. *Z. Kinderheilk.* **52**, 234 (1932). (b) Die Bedeutung des Diphtherie-Antitoxins für die Immunität gegen Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **55**, 282 (1933).

MÜLLER, H.: Über die therapeutische Wirkung von Diphtherieheilserum bei Sensibilisierten. *Mschr. Kinderheilk.* **68**, 24 (1937).

NOSTER, K.: Zur Frage der Dosierung von Diphtherieheilserum. *Mschr. Kinderheilk.* **75**, 299 (1938).

PASCHLAU, G. u. M. SUDHUES: Möglichkeiten und Grenzen der Diphtherieserumwirkung. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 145.

SZIRMAL, FR.: Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen des Heilwertes der Diphtheriesera. *Arch. Kinderheilk.* **94**, 45 (1931).

TECILACIC, FR.: Spezifische Serumtherapie und maligne Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **60**, 172 (1939). — TEVELI, Z. u. K. FEJES: (a) Diphtherieimmunität und Blutantitoxin. *Arch. Kinderheilk.* **110**, 73 (1937). (b) Über die prophylaktische Wirkung des Diphtherieheilserums. *Arch. Kinderheilk.* **111**, 174 (1937).

WEICHSEL, M.: Antitoxinkurven im Blut von Diphtheriekranken nach Gaben von Diphtherieantitoxin. *Jb. Kinderheilk.* **134**, 129 (1932). — WIDOWITZ, J.: Beitrag zur Dosierung des Diphtherieheilserums. *Arch. Kinderheilk.* **114**, 149 (1938).

ZOELCH, PH.: (a) Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für Krankheitsentstehung, Krankheits- und natürlichen Heilungsvorgang bei Diphtherie und Diphtherierezidiven. *Z. Kinderheilk.* **55**, 518 (1933). (b) Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für die Behandlung der Diphtherie. (Mit besonderer Berücksichtigung der intralumbalen und Rekonvaleszentenserumtherapie.) *Z. Kinderheilk.* **56**, 558 (1934).

Maligne Diphtherie.

BEER, A.: Über Klinik, Histologie und Theorie der diphtherischen Herzschiädigung. *Erg. inn. Med.* **59**, 239 (1940). — BORMANN, F. v.: Zur Frage der Ätiologie der sog. „malignen“ („invasiven“) Diphtherie. *Erg. inn. Med.* **45**, 433 (1933).

HOTTINGER, A.: Über die maligne, sog. toxische Diphtherie. *Epidemiologische, klinische und experimentelle Beiträge. Abh. Kinderheilk.* **1932**, H. 31.

SECKEL, H.: Die Typologie der Halsdiphtherie (Morphologie, Statistik, Pathogenese). *Abh. Kinderheilk.* **1937**, H. 44. — STADLER, E. u. W. BEHR: Die maligne Diphtherie. *Neue Deutsche Klinik, Erg.-Bd.* **14**, S. 4, 70. 1937.

ZISCHINSKY, H.: Die Wiener Diphtherie-Endemie der letzten Jahre. *Abh. Kinderheilk.* **1934**, H. 36.

Kreislauf.

BEER, A.: Vorhofflattern nach Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **149**, 287 (1937). — BEHR, W.: Über zeitlichen Beginn und Dauer des diphtherischen Herzschadens. *Z. Kreislaufforsch.* **27**, 793 (1935).

CATEL, W.: Diphtherie und Blutdrucksteigerung. *M Schr. Kinderheilk.* **64**, 372 (1936). — CLAUBERG, K. W. u. H. P. DÖRING: Über die Brauchbarkeit des Elektrokardiogramms im Meerschweinchenversuch zur Beurteilung der Diphtherievergiftung. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1492.

DEGKWITZ, R.: Über die maligne toxische Diphtherie. *Med. Welt* **1937**, 636. — DIECKHOFF, J.: Kreislauf bei toxischer Diphtherie bzw. experimenteller Diphtherie-intoxikation und seine Beeinflussung durch Veritol. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 1154.

FRIEDEMANN, U.: Pathogenese der diphtherischen Kreislaufschwäche. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1644, 1683. — FROMME, INGE: Hypertonus bei Diphtherie. *Arch. Kinderheilk.* **117**, 198 (1939).

GUKELBERGER, M.: (a) Neue experimentelle Arbeiten über Beginn und Ausbreitung der diphtherischen Schädigung des Herzmuskels. *Z. exper. Med.* **97**, 749 (1936). (b) Weitere experimentelle Untersuchungen über Beginn und Ausbreitung der diphtherischen Schädigung des Herzmuskels. *Z. exper. Med.* **100**, 294 (1937).

HARTL, K. u. W. RICHTER: Erkennung und Vorhersage des diphtherischen Kreislaufschadens durch die Herzstromkurve. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 320 (1933). HOYNE, A. u. N. T. WILFORD: Diphtheric myocarditis. A review of 496 cases. *J. of Pediatr.* **5**, 642 (1934).

KEPPEL, C.: Über die Bedeutung der Elektrokardiographie für die Beurteilung von Diphtheriekranken. *Jb. Kinderheilk.* **147**, 171 (1936). — KIELHORN, E.: Elektrokardiographische Nachuntersuchungen bei Kindern mit früherer akuter Myokardschädigung. *M Schr. Kinderheilk.* **61**, 406 (1935). — KISS, P. v.: (a) Über die Herzstörungen während und nach der Diphtherie. *Acta paediatr. (Stockh.)* **16**, 414 (1933). (b) Über den Blutdruck von diphtheriekranken Kindern. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1493.

LUTZ, J.: Über Blutdrucksteigerung bei diphtheriekranken Kindern. *Arch. Kinderheilk.* **114**, 11 (1936).

PARADE, G. W.: Herzkomplicationen bei Diphtherie. *Med. Klin.* **1936 I**, 441. — PARADE, G. W. u. U. PETERSEN: Elektrokardiographische Beobachtungen bei Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **145**, 22 (1935). — PLUM, P.: Cardiac output and metabolism in normal children and in children with diphtheria. *Acta paediatr. (Stockh.)* **24**, 278 (1939).

SECKEL, H.: Herz- und Kreislaufreflexe bei kindlicher Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **143**, 269 (1934). — SOLÉ, ALPHONS: Über den Schlafpuls bei Diphtherie. *M Schr. Kinderheilk.* **63**, 380 (1935).

THOENES, F.: Die Prognose der diphtherischen Herz- und Kreislaufstörungen im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* **53**, 381 (1932). — THOMPSON, W. F., S. E. GOLDEN and P. D. WHITE: The heart fifteen to twenty years after severe diphtheria. *Amer. Heart J.* **13**, 534 (1937).

Nervensystem.

- ARENA, J. M. u. L. P. RASMUSSEN: Diphtheritic polyneuritis. *J. of Pediatr.* **13**, 352 (1938).
- BEHR, W.: Über postdiphtherische Lähmungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 771.
- DIECKHOFF, JOSEF: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage des Einflusses von B-Vitamin auf postdiphtherische Lähmungen. *M Schr. Kinderheilk.* **82**, 53 (1940).
- FREY, L.: Vitamin B₁ und postdiphtherische Zwerchfellähmung. *Z. Kinderheilk.* **61**, 730 (1940).
- HANSEN, FRITZ: Kritisches zur Klinik und Therapie postdiphtherischer Lähmungen. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 877. — HUBER, H. G.: Zur Behandlung postdiphtherischer Lähmungen, insbesondere Atemstörungen mit Tetrophan. *M Schr. Kinderheilk.* **70**, 321 (1937).
- KISS, P. v.: Die Behandlung der Nervenkrankheiten im Kindesalter durch Vitamin B₁. *Arch. Kinderheilk.* **119**, 182 (1940). — KISS, P. v. u. BÉLA HORANYI-HECHST: Über das histologische Verhalten der Vasomotorenzentren bei Diphtherietod. *Jb. Kinderheilk.* **143**, 363 (1934). — KOSTYAL, LADISLAUS: Über seltener vorkommende postdiphtherische Nervenerkrankungen. *Jb. Kinderheilk.* **130**, 360 (1921).
- KRÖNIG, O.: Zur Kenntnis der diphtherischen Polyneuritis. *Jb. Kinderheilk.* **135**, 113 (1932).
- MÜLLER, W. u. G. JACOBY: Der Zusammenhang zwischen Hirnschwellung und zerebralen Erscheinungen bei der toxischen Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 819.
- QUEST, R.: (a) Über das Verhalten der Erregbarkeit der peripheren Nerven im Verlauf von postdiphtherischen Lähmungen. *M Schr. Kinderheilk.* **53**, 229 (1932). (b) Über den Toxin- und Antitoxingehalt der Lumbalflüssigkeit bei postdiphtherischen Lähmungen. *M Schr. Kinderheilk.* **53**, 225 (1932).
- RAVE, H.: Zur Frage des Facialisphänomens bei Diphtherie. *M Schr. Kinderheilk.* **69**, 73 (1937). — REGAN, J. C. and CATHARINE REGAN and WILSON BRICKHOUSE: The characteristics of the cerebrospinal fluid in postdiphtheric paralysis. *Amer. J. Dis. Childr.* **25**, 284 (1923). — ROSTOSKI, O.: Über Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 436.
- SCHRANK, P.: Bulbäre Encephalitis bei Diphtherie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **144**, 261 (1937). — STEPP, W.: Prostigmin in der Rekonvaleszenz von Poliomyelitis, bei Strangmyelitis und Polyneuritis. *Münch. med. Wschr.* **1941 I**, 181.
- TECILACIC, FRANCESCO: Erste Ergebnisse der Tetrophantherapie bei postdiphtherischen Lähmungen. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1247. — THIESS, A.: Das Fazialis- und Peroneusphänomen bei Diphtherie. *M Schr. Kinderheilk.* **84**, 224 (1940).
- UHRY, P.: Les paralysies diphthériques. Thèse de Paris **1933**.

Stoffwechsel.

- ADDARI, F. u. F. GOTTDENKER: (a) Über den Einfluß der Diphtherietoxinvergiftung auf den Chlorspiegel des Blutes. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 568. (b) Kohlehydratstoffwechsel bei diphtherievergifteten Meerschweinchen. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 678.
- BAMBERGER, PH. u. H. E. NEWER: Über das Krankheitsgeschehen bei toxischer Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **58**, 324 (1937). — BAMBERGER, PH., H. E. NEWER u. Mitarb.: Stoffwechseluntersuchungen bei experimenteller Diphtherie des Hundes. *Z. exper. Med.* **104**, 511 (1939). — BAMBERGER, PH., H. E. NEWER u. H.-A. OELKERS: Kohlehydratstoffwechsel und Gewebsatmung bei diphtherischer Vergiftung. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 151. — BECK, O.: Über die Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels bei toxischer Diphtherie und deren Behandlung mit Traubenzucker und mit Insulin. *M Schr. Kinderheilk.* **62**, 74 (1934).
- DIECKHOFF, J.: (a) Leberfunktion bei experimenteller Diphtherieintoxikation. *Z. exper. Med.* **100**, 654 (1937). (b) Stoffwechseleränderungen bei Diphtherie und ihre Beeinflussung durch Nebennierenrindenhormon und C-Vitamin. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 II**, 1418. (c) Stoffwechseluntersuchungen bei Diphtherie. I. Der Natrium- und Chlorstoffwechsel im Blut und Gewebe bei experimenteller Diphtherieintoxikation und toxischer Diphtherieerkrankung. *Z. exper. Med.* **105**, 607 (1939). (d) Eiweißstoffwechseluntersuchungen bei toxischer Diphtherie und experimentelle Diphtherieintoxikation. *Z. exper. Med.* **105**, 622 (1939). (e) Der Gaswechsel bei Diphtherie. *Z. exper. Med.* **105**, 640 (1939). (f) Zur Frage der Nebenniereninsuffizienz bei klinischer Diphtherie und experimenteller Diphtherieintoxikation. *M Schr. Kinderheilk.* **84**, 1 (1940).

HÖFFKEN, K. H.: Die Bedeutung der Reststickstoffbestimmungen für die Prognose der Diphtherieerkrankungen. *Mtschr. Kinderheilk.* **72**, 1 (1938).

MACLEAN, A.: The suprarenal glands in diphtheria. *J. of Hyg.* **37**, 345 (1937). — MARKOWA, A.: Der Chlorgehalt im Blut scharlach- und diphtheriekranker Kinder. *Z. Kinderheilk.* **50**, 496 (1931).

NITSCHKE, A. u. B. KRÄTSCHELL: Blutveränderungen bei der toxischen Diphtherie und ihre Beziehungen zum Nebennierenausfall. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 374.

SCHUMANN, H.: Über den Kohlehydratstoffwechsel des Herzmuskels diphtheriekranker und diphtherietoxinvergifteter Tiere. *Z. exper. Med.* **105**, 14 (1939). — SCHWEER, A.: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Störung der Regulation des Kohlehydratstoffwechsels bei der Diphtherieintoxikation. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **185**, 458 (1940).

WLADMIROWA, E. A.: Der Gehalt des Blutes diphtherie- und scharlachkranker Kinder an organischen Säuren. *Z. Kinderheilk.* **50**, 374 (1931).

Behandlung.

BAMBERGER, PH. u. L. WENDT: Über Beeinflussung diphtherischer Kreislaufschwäche durch Nebennierenrindenhormon und Vitamin C. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 846. — BAMBERGER, PH. u. W. ZELL: Vitamin C und Cortidynbehandlung der malignen Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **58**, 307 (1937). — BERGER, E.: Die experimentellen Voraussetzungen einer Behandlung der Diphtherie mit Vitamin C und Nebennierenrindenhormon. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 1176. — BIKUPSKI, F.: Die Verwendbarkeit des Euphyllins in der Behandlung der diphtherischen Myokarditis. *Mtschr. Kinderheilk.* **80**, 121 (1939). — BITTNER, W.: Das Campolon in der Diphtheriebehandlung und andere Verwendungsmöglichkeiten. *Arch. Kinderheilk.* **112**, 3 (1937). — BOCK, H. u. H. GROSSMANN: Über die Wirkung des Vitamins D auf die Widerstandsfähigkeit gegen die experimentelle Conjunctivaldiphtherie. *Mtschr. Kinderheilk.* **65**, 35 (1936). — BORMANN, F. v.: Die „septische“ Diphtherie und die Anwendung des Symbiose-serums bei ihr. *Arch. Kinderheilk.* **99**, 241 (1931).

DIECKHOFF, J. u. K. SCHÜLER: Zur Behandlung der toxischen Diphtherie mit Vitamin C und Nebennierenrindenhormon. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 936.

ENGELHARDT, H.: Zur Therapie der malignen und toxischen Diphtherie mit Nebennierenrindenextrakt und Vitamin C. *Z. Kinderheilk.* **60**, 660 (1939).

GLATZER, E.: Über den Einfluß der kombinierten Serum- und Neosalvarsantherapie auf den Ablauf der malignen Diphtherie. *Mtschr. Kinderheilk.* **55**, 154 (1933).

HAVERT, V. u. F. WILHELM: Toxische Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1939 II**, 1383.

KIELHORN, E.: Die Behandlung postinfektiöser Myokardschäden im Kindesalter. Elektrokardiographische Beobachtungen. *Med. Welt* **9**, 1699 (1935). — KISS, P. v.: Wie lange bedürfen Diphtheriekranke der Bettruhe? *Mtschr. Kinderheilk.* **60**, 426 (1934). — KNAUER, H.: Zur Prognose und Therapie der malignen Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **130**, 37 (1931). — KÜNDIGER, A. u. H. SALUS: Beobachtungen über Vitamin C-Ausscheidung im Harn während der Diphtherieerkrankung. *Arch. Kinderheilk.* **116**, 125 (1939). — KUMAGAI, YAMAGAMI, NIKAI, IMAI: Über die Wirkung des Vitamins C bei nekrotischer Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 987.

NORDWALL, U.: Scharlach und Diphtherie bei tonsillektomierten Kindern. *Acta paediatr. (Stockh.)* **15**, 338 (1934).

OTT, H.: (a) Die Behandlung der Diphtherie mit Ascorbinsäure. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1510. (b) Über die Wirksamkeit von Nebennierenrinde und Ascorbinsäure bei maligner Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1653.

PAKTER, J. u. B. SCHICK: Influence of Vitamin C on diphtheria toxin. *Amer. J. Dis. Childr.* **55**, 12 (1938).

SECKEL, H.: Erfolge mit Bluttransfusionen bei maligner Diphtherie. *Med. Klin.* **1935 II**, 1603. — SPIROMAI, F.: Behandlung der toxischen Diphtherie mit großen Serumdosen und mit Ascorbinsäure. *Arch. Kinderheilk.* **120**, 23 (1940).

WERNER, S.: Zur Therapie der malignen Diphtherie mit Vitamin C und Nebennierenrindenextrakt. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 17.

Scharlach.

Von

ADOLF HOTTINGER-Basel.

Mit 8 Abbildungen.

In den 10 Jahren, die verflossen sind seit der letzten zusammenfassenden Darstellung des Scharlachs in diesem Handbuch, entstanden etwa 800 Veröffentlichungen über das Scharlachproblem. Diese berühren so gut wie alle Fragen des Krankheitskomplexes. Den breitesten Raum nehmen dabei die Arbeiten über das Kapitel „Ätiologie“ und die damit verknüpften Fragen ein. Bestätigungen und Ergänzungen, aber auch einige kritische Stellungnahmen zur Auffassung der Krankheit als einer Streptokokkeninfektion haben eine so weitgehende Klärung gebracht, daß die Begriffsbestimmung des Scharlachs, die wir früher nur auf klinischer Grundlage unternommen hatten, unbedingt ergänzt werden muß. Es wird mir deshalb nur noch ausnahmsweise widersprochen werden, wenn ich heute den Scharlach definiere als *eine Krankheit, die klinisch gekennzeichnet ist durch das Syndrom: Enanthem — Exanthem und seine Neigung zum „zweiten Kranksein“, bedingt durch eine Infektion von hämolysierenden Streptokokken.*

Definition
des Krank-
heitsbildes
Scharlach
ätiologisch
ergänzt.

Die allgemeine Anerkennung der Rolle, welche die toxinbildenden, hämolysierenden Streptokokken als spezifische Krankheitserreger des Scharlachs spielen, hat dazu geführt, daß einzelne Autoren den Namen „Scharlach“ völlig ausmerzen wollen und nur noch von „Pharyngitis durch hämolysierende Streptokokken“ sprechen oder von „Streptokokkenfieber“ (COLLIN 1937, COLLIS 1937, HOBSON 1938).

Diese letzte Konsequenz der bakteriologisch-epidemiologischen Betrachtungsweise entbehrt nicht der Logik. Sie berücksichtigt aber das wohl umschriebene klinische und immunbiologische Phänomen des Scharlachs zu wenig.

Trotzdem wir jetzt mit größerer Sicherheit annehmen dürfen, daß der Scharlach eine Streptokokkenkrankheit ist, trotzdem wir wissen, daß in der Umgebung der Scharlachpatienten sog. „*larvierte Scharlachfälle*“ (ZISCHINSKY) durch dieselben Streptokokken hervorgerufen werden, so haben wir damit noch lange nicht die völlige Klarheit über das Krankheitsgeschehen beim Scharlach erreicht.

Fassen wir die alte, seinerzeit von v. PFAUNDLER formulierte Frage nach den Faktoren, welche die Streptokokken zu Scharlachern machen, etwas anders, so lautet sie jetzt: *Warum lösen in einem Falle dieselben hämolysierenden Streptokokken eine Pharyngitis aus, im anderen Falle den wohldefinierten, klinischen Erscheinungskomplex „Scharlach“? Warum gibt es eine Scharlachimmunität und keine Immunität bei Streptokokkenangina? Warum steigert sich das endemische Auftreten des Krankheitsbildes in bestimmten Intervallen zur Epidemie?*

Man sieht daraus, daß es besser ist, den alten Namen des Scharlachs beizubehalten, als den neuen ätiologischen Begriff des „Streptokokkenfiebers“ einzuführen, wobei der Scharlach nur als Spezialfall dieses Streptokokkenfiebers aufzufassen wäre. Damit ist ja nicht negiert, daß es abortive, leichte, „*larvierte*“ Fälle gibt.

Es ist meines Erachtens besser, und nicht nur historisch begründet, von „Scharlach“ und „Scharlach ohne Exanthem“ zu sprechen, als umgekehrt von Streptokokkenangina und deren Spezialfall „Streptokokkenangina mit Exanthem“. Im übrigen handelt es sich hier um Fragen der allgemeinen Epidemiologie und Pathogenese, die nicht nur für den Sonderfall des Scharlachs gelten, sondern gradesogut bei der Diphtherie oder der Poliomyelitis ant. ac. u. a. m. gestellt werden müssen.

Historisches.

Pest =
Scharlach-
epidemie.

Neues bringt die historische Studie von GONZALES. Dieser Autor macht wahrscheinlich, daß der Scharlach schon 430 v. Chr. in Athen als Epidemie aufgetreten ist. Er glaubt aus den Schilderungen der Pest von TUKYDIDES die Diagnose Scharlach stellen zu können.

Obschon TUKYDIDES (geb. 460, gest. 403 a. Chr. n.) nicht Mediziner war, hat die Möglichkeit, daß die von ihm beschriebene sog. Pest nichts anderes war als eine Scharlachepidemie eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich, namentlich wenn man bedenkt, daß TUKYDIDES die Epidemie miterlebt hat und sozusagen als Augenzeuge davon berichten kann.

Epidemiologie.

Scharlach ist
ein Proteus,
im Westen gut,
im Osten bös-
artig.

Der Charakter der Endemien und Epidemien wechselt von Ort zu Ort. Während im Westen in den letzten 10 Jahren die Krankheit verhältnismäßig gutartig auftrat, läßt sie im Osten Europas und in Rußland, wo sie schon seit Jahrzehnten in viel schwereren Verlaufsformen auftrat, auch in der jüngsten Zeit an Bösartigkeit nicht nach. Dieser „Proteuscharakter“ des Scharlachs, auf den neuerdings wieder MANES sehr eindringlich hingewiesen hat, kommt in den vielen Berichten über die Epidemiologie des Scharlachs in den letzten Jahren klar zum Ausdruck.

Die Berichte aus Deutschland (HEGLER, GAUS, GEGENBAUER, MANES, KRANZ, SEISER, SIEVEKING u. a.), aus Frankreich (ROCHAIX, SEDALLIAN und PETIT, JONSCHER), aus der Schweiz (MALL, MASSINI, EXCHAQUET), aus England (HOBSON, DUNSTAN, BREWER, GREEN, WOODS u. a.), aus Jugoslawien (NOVOGRODSKI), aus Italien (TECILAZIC), aus den USA. (SEEGAL, SEEGAL und JOST, SVARTOUT, GORDON, BADGER, DARLING und SCHOOTEN, GUMMING, COLLINS, ZUGER u. a.), aus Canada (JENKINS, *Canad. publ. health* u. a.) lassen übereinstimmend erkennen, daß der Scharlach in Mittel- und Westeuropa, England und Amerika in den letzten Jahren besonders milde und gutartig auftritt, auch da, wo er sich zu Epidemien häuft. Die Morbidität der Bevölkerung ist verschieden, die Mortalität nimmt dauernd ab, so daß die Letalität zur Zeit zwischen 2 und 0,4% schwankt. Letalität meiner eigenen Beobachtungsreihe: 4529 Erkrankungen mit 58 Todesfällen, Letalität = 1,3% (Rheinlande: Düsseldorf, Basel).

Dasselbe Phänomen scheint auch für China zu gelten (YU und WEI, DAVIS, GUZDAR und FERNANDO). Viel schlimmer klingen die Berichte aus der Slowakei (CHUZA, CHURA und LIRUBACHEROVA), Karpathenrußland (KLIMA), Rumänien (HORTOPAN und CIULIU, STROE, LAZARESCO und CORNU, ALEXA, AGAPI, GAIGINSKI, MANOLIU, DAVID und JONESCU, GAVRILA u. a.), Polen und Rußland (KIZEW, ROSANOW, STUTZER u. a., DROBOTJKO, FRENKEL, MARTSCHUK, BEDORIOVA, SIROTSKA und SCHWEIZER (Kiew), PROKOPOWICZ-WIERZBOWSKA).

So zeigte die von KLIMA beschriebene Epidemie in den Dörfern Karpathenrußlands eine Letalität von 26,5%!, die von STROE und HORTOPAN u. a. beobachteten Epidemien in Rumänien eine Letalität von 18,5—19,5%.

Alters-
verteilung
überall gleich.

Trotz allen Verschiedenheiten im Charakter der Epidemien ist ein Grundzug allen gemeinsam: Die *Altersverteilung* der Scharlacherkrankung zeigt, daß die Krankheit zwar die Altersklassen der 5—10jährigen am häufigsten ergreift, aber für die 1—5jährigen Kinder am bösartigsten ist (GAUS in Düsseldorf, STROË, LAZARESCO und SCHWARTZ in Bukarest, in Rumänien STROË, SCHWARTZ und BACALOGU).

Geographie
des Scharlachs.

Ein weiterer interessanter, grundlegender Charakterzug liegt darin, daß ein ausgesprochener *klimatisch-geographischer Faktor* in den epidemiologischen Daten deutlich wird. Der Scharlach kommt in den Tropen nur selten vor, während er eine typische und häufige Krankheit der gemäßigten Zonen ist. Dies gilt für China (YU und WEI, FAN, GEAR) und für Amerika (COLLINS, SEEGAL, SEEGAL und JOST, DE RUDDER, DOULL).

In USA. entfällt die höchste Morbidität auf die Kinder von 4 bis 6 Jahren. Die Knaben erreichen das Maximum etwas früher (4—5jährig) als die Mädchen (5—6 Jahre). In den Südstaaten ist das Vorschulalter stärker befallen als das Schulalter (COLLINS). Diese Abweichungen von der Norm lassen sich nicht nur durch den größeren Kinderreichtum der Südstaaten erklären. Wahrscheinlich sprechen hier Klimafaktoren mit.

Es ist aber unwahrscheinlich, daß die geographischen Unterschiede nur rassebedingt sind, denn Weiße und Farbige erkranken in den Tropen selten an Scharlach, während die angeblich geringe Disposition der Neger und der farbigen Rassen überhaupt (KLEINE und KROOS) noch nicht absolut gesichert ist (vgl. v. BORMANN).

Scharlach tritt auf bei Chinesen und Japanern, bei Malaien (eigene Beobachtung und v. HIDAJAT), bei Negern (CORNELY) und bei Eskimos (LAURENT-CHRISTENSEN), (EMERSON).

Die Diagnose, namentlich bei stark pigmentierten Menschen, ist oft sehr schwer, besonders wenn sie rein klinisch gestellt werden muß (vgl. auch v. BORMANNs DICK-Testuntersuchungen und PAVAROFF und HINDENMANN, die keine Unterschiede zwischen Weiß und Schwarz in Afrika und in USA. ergaben), da das Exanthem oft nicht zu sehen ist oder sich nur durch den „Status follicularis“ der Haut verrät.

Abgesehen von solchen diagnostischen Schwierigkeiten bestehen sicher gewisse, rassenmäßige Unterschiede (EMERSON), wenn auch im Norden nicht so stark wie im Süden. In USA. ist nach CORNELY die Morbidität der Neger 13,1mal geringer als die der Weißen im Süden auf dem Lande, in den südlichen Städten 6,2mal geringer. Im Norden aber ist die der Neger nur 1,3mal geringer! Die Altersverteilung ist für Weiß und Schwarz gleich. Hauptaltersbeteiligung das 5.—6. Altersjahr! Die Letalität folgt der Morbidität.

Es wäre denkbar, daß die Rasse gewisse typische Merkmale des Scharlachs nicht zustande kommen läßt. So fehlen bei den Scharlacherkrankungen der Eskimos Himbeerzunge, circumorale Blässe, wogegen andere Symptome und Komplikationen häufiger vorkommen wie Pneumonien und perikardiale und pleurale Ergüsse und Empyeme (LAURENT-CHRISTENSEN). Es erinnern diese Angaben über Eskimoscharlach direkt an die epidemiologischen Daten über Kleinkinderscharlach im Osten (DOBROKOTOVA und SCHICHLIAMIKOWA, PROKOPOWICZ-WIERZBOWSKA, STROË, LAZARESCO und SCHWARTZ, FRIDMANN und DAVYDOV, TOMILIN u. a.).

Von diesen Autoren wurden Epidemien beschrieben, an welchen verhältnismäßig viele Säuglinge beteiligt waren (4,4% TOMILIN, DOBROKOTOVA 2,3% von 29000 Scharlachfällen), bzw. viele Säuglinge und 1jährige (STROË u. a.). Unter diesen Scharlachfällen im 1. und 2. Lebensjahr fehlen die rein toxischen Erkrankungen fast vollkommen, während die septischen Krankheitsformen vorherrschen und die Todesfälle an Otitis, Pneumonie, Pleuritis, Meningitis, Pyämie außerordentlich häufig sind: Letalität in Rumänien 4,45% (STROË u. a.), sowie in Rußland 30,5—65% (FRIDMANN und DAVYDOV) bzw. 44—45% (TOMILIN) (STROË, SCHWARTZ und BACALOGU).

Es ist die auffallend hohe Letalität beim Kleinkinderscharlach im Osten vielleicht nicht so sehr überraschend für den, der sie in den Rahmen der Altersdisposition innerhalb des Epidemieablaufes einordnet. Die Letalität im Osten ist sowieso sehr hoch (18—20% und mehr). So wird

Rasse-
disposition.

Im Osten
schwerer
Säuglings-
scharlach.

die Altersklasse der 1—5jährigen am meisten Sterbefälle aufweisen, wenn sie auch nicht am intensivsten an der Epidemiewelle beteiligt ist. Auffallend ist nur, daß dort auch die Kinder des 1. Lebensjahres ebenso schwer gefährdet sind. Diese Tatsache läßt sich mit der Epidemiologie des Westens nicht ohne weiteres in Übereinstimmung bringen, da hier gerade die Säuglinge außerordentlich milde, abortive Verlaufsformen (Scharlach ohne Exanthem usw.) aufweisen. Vielleicht bringt uns ein Gesichtspunkt, dem in den letzten Jahren vielfach vermehrte Beachtung geschenkt wurde, hier auf den Zusammenhang.

Scharlach der
ersten
Lebensjahre.

Begleit-
epidemien.

Mit Rücksicht auf die moderne Anschauung über die Ätiologie des Scharlachs durch hämolysierende Streptokokken wird die Epidemiologie nicht nur die klassischen Scharlachfälle mit Exanthem und Schuppung zu berücksichtigen haben, sie wird nicht nur von abortiven oder leichten Fällen mit nur angedeutetem Exanthem sprechen, sondern sie wird in die epidemiologische Betrachtungsweise vor allem auch die in der Umgebung von Scharlachkranken auftretenden Anginen, Phlegmonen und andere Streptokokkenkrankheiten einbeziehen. Jeder Arzt weiß, daß solche Fälle von „larviertem Scharlach“ bei jeder En- und Epidemie häufig auftreten. Ja, sie sind oft häufiger an Zahl als die eigentlichen Scharlachfälle und bilden eigentliche *Begleit-epidemien*.

Eine ganze Reihe solcher Begleit-epidemien sind nun in dem letzten Jahrzehnt beschrieben und analysiert worden. Manchmal handelt es sich um einige wenige, durch genaue Analyse aber schlagende Beobachtungen, in denen die epidemiologischen Zusammenhänge klargelegt werden (v. BORMANN), in anderen um ausgedehnte En- oder Epidemien, die in der allgemeinen Epidemiologie berücksichtigt werden müssen, da solche Fälle natürlich eine sehr wichtige Rolle als Keimträger und Keimstreuer für die Ausbreitung der Krankheit spielen (HEGLER), also für die latente Durchseuchung der Bevölkerung wahrscheinlich wichtiger sind als die eigentlichen Scharlachfälle. Die *Zahl der durch Scharlachfälle primär angesteckten und erkrankten Menschen* beträgt nach der Untersuchung von COLLINS nur 6,5%! (ZUGER, PROKOPOWICZ-WIERZBOWSKA, BROWERTONNAN, KLEINSCHMIDT, TILLI u. a.).

Geringe direkte
primäre
Kontagiosität.

Die Begleit-epidemien erfassen jede Altersstufe, auch Säuglinge. Im Osten treten sehr schwere Streptokokkeninfektionen auf unter der Form von Angina phlegmonosa, Meningitis, Erysipel, Pleuritis, Bronchopneumonie, Pyämie mit Muskelabscessen bei Kleinkindern und Säuglingen, also septische Erscheinungen des ganzen Formenkreises. Im Westen treten, dem milden Charakter des Scharlacherregers entsprechend, leichtere Erscheinungen der Rhinopharyngitis auf (BROUWER und FORMANN), die sich aber gelegentlich bei Neugeborenen zu sehr bösartig verlaufenden Streptokokkeninfektionen mit vielfach tödlichem Ausgang steigern können (KLEINSCHMIDT).

Danach ist denkbar, daß, bei einer epidemiologischen Betrachtungsweise, die solche Begleit-epidemien einbezieht, bei den Kleinkindern und Säuglingen des Westens der Anpassungsvorgang an den Scharlacherreger sich doch im Prinzip nicht unterscheidet von demjenigen des Ostens, und daß — mit Ausnahmen natürlich — der allgemeine Genius epidemicus eben maßgebend ist für das Zustandekommen schwerer oder leichter Krankheitsbilder unabhängig vom natürlichen Scharlachschatz der jungen Säuglinge.

Je mehr man die Bedingungen für das Zustandekommen der Scharlachdurchseuchung zu analysieren versucht, je mehr Einzelfaktoren und Daten zusammengetragen werden, die uns diese Beziehungen zu präzisieren scheinen, um so mehr muß man immer wieder auf den Begriff des *Genius epidemicus* zurückgreifen. So hat MANES gezeigt, daß die Scharlachdurchseuchung nach DE RUDDER zwar dem Gesetze der „milieubedingten Präzession“ folgt, d. h. je dichter die Bevölkerung wohnt, desto jünger sind die betroffenen Altersklassen. Aber bei einem Vergleich der geographischen Eigentümlichkeiten des Scharlachs zwischen Städten des Ostens und Westens zeigt sich, daß dieses Gesetz nicht restlos stimmen kann:

Unbekannte
Faktoren der
Epidemiologie = *Genius epidemicus*.

Tabelle I (nach MANES). Erkrankungsfälle des Kindesalters in Prozenten, ermittelt aus den Angaben der betreffenden Autoren. Davon angegeben der prozentuelle Anteil der Altersklassen der 0—5 (I) und der 6—10jährigen (II). Die Verhältniszahl (Index) ergibt sich durch Division der Klassenzahlen I : II.

Autoren		Jahre I (0—5)	Jahre II (6—10)	Index I : II
BANKS und MAKENZIE . . .	London 1928—1932	20,1	50,9	0,4
KISSKALT . . .	Lübeck 1909—1919	24,0	46,0	0,52
GABRIEL	Wien 1927/28 und 1929/30	30,0	50,0	0,6
BÜRGERS	Düsseldorf 1912—1921	27,0	72,0	0,6
SCHLOSSMANN . .	Düsseldorf 1919—1927	28,6	47,0	0,61
MANES	Hamburg 1928—1935	35,0	45,0	0,78
POPE	Providence (USA.) 1904 bis 1923	40,0	45,0	0,89
HERDERSCHKE . .	Amsterdam 1914—1923	40,0	41,3	0,97
CHUZA u. a. . . .	Preßburg 1906—1930	39,2	40,0	0,98
LANGER	Brünn 1923/24	47,5	32,8	1,45
KIZEW	Moskau 1925—1928	51,0	30,0	1,7
ROSANOW u. a. . .	Moskau 1928	64,0	33,0	1,94
STUTZER	Rostow 1927	57,0	26,0	2,2

Offensichtlich bestimmt die Wohndichte nicht allein das mittlere Erkrankungsalter, sondern bei etwa gleicher Wohndichte übt die Schwere der Erkrankungsform, der sog. *Genius epidemicus*, den wesentlichen Faktor auf das mittlere Erkrankungsalter aus, d. h. das Regiment, das der Scharlach führt, ist im Westen milde, im Osten streng.

Nicht nur Milieu, Alter, Rasse und geographische Lage, auch die *Erbeinflüsse* sind Faktoren, die bei der Genese des Scharlachs eine Rolle spielen (WUTZ, CAMERER und SCHLEICHER, GORDON u. a.). Soviel steht heute schon fest, daß Erbeinflüsse beim Verlauf der Scharlacherkrankung mitspielen (DE RUDDER, SCHURICHT). Auch scheint der Rasseneinfluß auf die Letalität erbbedingt zu sein (DE RUDDER). Diese Fragen sind noch im Fluß. Vieles ist noch ungeklärt. Die eventuelle Lösung hängt ab von einer befriedigenden Methodik. Bis jetzt aber ist einzig die Familienforschung einigermaßen ergiebig, während z. B. die Anwendung der Zwillingsmethode bisher unbefriedigende und völlig fragwürdige Resultate ergab (DE RUDDER).

Erbeinflüsse.

Seit den Untersuchungen von FISCHER, von KISS und TEVELI über den Zusammenhang der Scharlacherkrankung mit der Zugehörigkeit zu bestimmten Blutgruppen wurde auch diese Methodik in mehreren Untersuchungen angewendet. Die zahlenmäßig ungenügend fundierten Untersuchungen von

Blutgruppen-
untersuchungen
ergeben nichts.

NOVAK, KISS und TEVELI, VOSSCHULTE, welche das Überwiegen der Erkrankungs-ziffer der einen oder anderen Blutgruppe belegen sollen, sind widerlegt durch Untersuchungen von KÖRWER (Düsseldorf), der weder bei den Patienten noch unter den Geschwisterschaften der Patienten eine Bevorzugung nachweisen konnte und durch CERKASOW (Rußland) und BERNEKER (Köln), nach denen wir ebenfalls eine Bevorzugung der einen oder anderen Blutgruppe durch den Scharlach ablehnen müssen!

Klimafaktoren
als „Scharlach-
wetter“.

Ein Faktor, der aber anerkannt werden muß, ist derjenige des *Klimas*. Wenn die Verhältnisse auch nicht so einfach liegen, wie sie von BENDA seinerzeit formuliert worden sind, so ist doch einmal der ausgesprochene Frühjahrs- und Herbstgipfel der Scharlachendemien auffallend und die neueren meteorologischen Forschungen berichten, daß die Erkrankungshäufigkeit zunimmt im Zusammenhang mit Schwankungen des Luftdrucks (PETERSEN und MAYNE). Bei Tiefdruck tritt Scharlach selten auf, um so häufiger aber an Tagen nach Hochdruckwetterlage. Die nosoerischen Faktoren (v. WILLEBRAND) lassen sich definieren als Eindringen von Warm- und Kaltfronten eines Tiefdruckgebietes. Auch hier scheint die Analyse noch nicht die erwünschte restlose Klarheit gebracht zu haben, sonst würden sich nicht in *Helsingfors* und *Chikago* ganz andere Witterungsbedingungen als „Scharlachwetter“ formulieren lassen.

Nahrungs-
mittelüber-
tragungen
bedingen be-
sonders massive
Infektionen.

Zum ersten Male ist in Deutschland eine *Milchepidemie* beschrieben worden. Sehr eindrucksvoll ist die Verbreitungsweise des Scharlachs durch dieses Nahrungsmittel und die Klärung über Ausgangspunkt, primäre Infektionsfälle und sekundäre Infektionen.

In *Pinneberg* bei Hamburg, einer Stadt von etwa 12000 Einwohnern, erkrankten, nachdem in den vorhergehenden Jahren durchschnittlich 1—2 Scharlachfälle gemeldet worden waren, am 10.—11. 4. 37 über 100 Personen an Scharlach. Die Epidemie wurde von BOYKSEN, HEGLER und PELS-LEUSDEN beschrieben und ausführlich bearbeitet. Es handelte sich um eine Milchepidemie. Sie ging aus von einem Bauernhof, auf dem die Mutter sowohl ihr scharlachkrankes Kind gepflegt als auch Kühe gemolken hatte. Fast nur Kunden der Molkerei, die von diesem Bauernhof beliefert worden war, erkrankten. An einer Verlobungsfeier, an der Schlagsahne aus dieser Molkerei gereicht wurde, erkrankten von 25 Teilnehmern 19 an Angina, 7 davon mit typischem Scharlachexanthem. Auch einige Hamburger Ausflügler, die am kritischen Tage in Pinneberg geweiht und auch Milch oder Sahne genossen hatten, erkrankten 2—3 Tage danach. In 194 Haushaltungen, die mit infizierter Milch beliefert worden waren, kamen 110 Erkrankungen vor.

Die Kühe waren gesund. In der Milch fanden sich keine hämolysierenden Streptokokken. Im Anschluß an die Primärerkrankungen stellten sich nachher in jeder folgenden Woche in der Stadt 38, dann 9, dann 4 weitere Scharlachfälle ein, im Landkreis folgten noch 17, dann 6 und weitere 6 Fälle. Fast 2% Letalität. Auffallend viele der primären Fälle betrafen *Erwachsene*. Die sekundären Scharlachkontaktfälle waren fast alles Kinder. Die Inkubationszeit war kurz, 1—3 Tage. Die milchinfizierten Fälle verliefen schwerer als die Kontaktfälle. Zwangspasteurisieren der Milch und Isolieren der Kranken und Verdächtigen kupierte die Epidemie in etwa 6 Wochen. Seither ist in Pinneberg der Scharlach endemisch (LORENTZEN und EVERS) mit etwa 3—6 Kranken pro Woche.

Zur selben Zeit wird aus *Jütland* eine analoge Milchepidemie gemeldet (HERMINGSEN und ERNST), bei der 128 Personen erkrankten. Der Ausgangspunkt: ein mit Otitis purulenta behaftetes Milchmädchen infizierte die Milch, ohne daß Kühe erkrankten. Bei 108 Patienten fanden sich hämolysierende Streptokokken der Gruppe A (LANSFIELD) bzw. Typ 3 (GRIFFITH), ebenso im Ohreiter des Mädchens. In der Milch wurden keine Streptokokken gefunden.

Eine weitere analoge Milchepidemie beschreibt WATSON aus *England*. 135 Scharlachranke und 229 Anginen von 1343 Personen (205 Familien infiziert von 380). 2 Todesfälle. Ausgangspunkt: Mastitis einer Kuh, Angina einer Farmangestellten

und Otitis purulenta deren Tochter. Pasteurisieren der Milch unterbindet die Epidemie. Im Ohreiter, im Rachenabstrich und am Kuheuter fanden sich hämolyisierende Streptokokken, Typ II.

In analoger Weise beobachtete der Verfasser die Übertragung eines Scharlachs durch *Eßwaren*. In einer Scharlachabteilung erkrankte ein Putzmädchen, das DICK-negativ war, plötzlich an Scharlach. Mit den Patienten kam das Mädchen nicht in Berührung. Es hatte nur den Gang zu reinigen und die Speisereste abzutragen. Es stellte sich heraus, daß das Mädchen die Teller der Scharlachkinder, die nicht völlig aufgegessen hatten, leer aß, bevor es sie reinigte.

Interessant ist an der Beobachtung eine kurze Inkubationszeit von 24 Stunden und die Tatsache, daß eine Erwachsene von 20 Jahren, die DICK-negativ war, erkrankte. Es muß danach die Besonderheit dieses Falles wie bei den Beobachtungen anlässlich der Milchepidemien darin gesehen werden, daß das Infektionsquantum sehr groß war und deshalb die natürlichen Abwehrmöglichkeiten in Mundhöhle und Verdauungstrakt, sowie die nachgewiesene Immunität so rasch durchbrach, daß schon nach 24 Stunden der Scharlach zum Ausbruch kam.

Sehr lehrreich ist auch die von WAREMBOURG und DÉMAREZ beschriebene Epidemie von 18 Erstgebärenden von 20—26 Jahren. Der Scharlach trat jeweils am 3. Tag post partum auf und verlief mit 2 Todesfällen. Ebenso lehrreich ist die Beobachtung von WOLFF über eine kleine Scharlachepidemie in zwei Familien ausgehend von einem Wundscharlach!

Es scheint, daß bei massiver Dosierung und ungewöhnlicher Eintrittspforte die Regeln der normalen Altersdisposition nicht mehr gelten, daß die Inkubationszeit auffallend kurz ist und auch die Verlaufsformen schwerer sind. Die sekundär sich anschließenden, weiteren Kontaktfälle unterliegen dann viel mehr den „gewöhnlichen Bedingungen“ der Scharlachübertragung und verlaufen in jeder Beziehung mehr in Übereinstimmung mit dem Genius epidemicus.

Die natürliche Immunität wird unter Umständen durchbrochen.

Die relativ große, natürliche Immunität der Menschen gegenüber Scharlach kann durch bestimmte Vorgänge unterbrochen werden. Eine schöne Beobachtung von SCHULTZ über 2 Operations-Scharlachfälle bei Erwachsenen, deren Serum vor der Operation im indirekten Auslöschversuch positiv gelöscht hatte, lehrt, daß die Immunität durch die Operation durchbrochen werden kann. Ob hierbei das Infektionsquantum, die Eintrittspforte der Wunde, oder der Operationsschock ausschlaggebend ist, liegt beim *chirurgischen Scharlach* (KARLSTRÖM, MENEGAUX) noch nicht klar. Auch der *puerperale Scharlach* ist unter diesem Gesichtswinkel noch ein ungelöstes Problem. Soviel scheint sicher zu sein, daß nicht jeder puerperale Scharlach gleichzusetzen ist mit Uterusinfektion. Scharlach bei einer Wöchnerin, der als extragenitaler Infekt auftritt, pflegt gutartig zu verlaufen (DUNSTAN BREWER). Die Frage nach dem Wesen des sog. *Menstruationsscharlachs* scheint nach den Untersuchungen von DIENST und NETER nicht so beantwortet werden zu dürfen, daß die Menses eine auslösende Ursache für die Scharlachgenese bedeuten, sondern so, daß der Scharlach in einer größeren Zahl von Fällen zum verfrühten Auftreten der Menses führt. Auf jeden Fall soll die Periode der Frau aus klinischen und variationsstatistischen Gründen nicht als disponierendes Moment gelten dürfen, obschon das weibliche Geschlecht beim Scharlach überwiegt! Denn das Geschlecht spielt als disponierendes Moment für das Zustandekommen des Scharlachs eine große Rolle, obschon noch gar nicht klar liegt, auf welche Weise die sog. Geschlechtsverhältnisse (sex ratio) zustande kommen. Nach den neuesten Untersuchungen von BONELL und von MANES ergibt sich in den ersten 5 Lebensjahren ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts. Schon im zweiten Lebensjahr schlägt diese

Androtropie (nach PFAUNDLER) in eine Gynäkotropie um, die sich in den Jahren der Geschlechtsreife der Frau ganz besonders bemerkbar macht.

Die Erklärung ist, wie wir sahen, nicht im Zusammenhang mit der Menstruation zu suchen. Sie liegt wahrscheinlich auch nicht in expositionell-exogenen Faktoren. Ein mit der Geschlechtsfunktion zusammenhängendes endogenes Moment muß die Ursache sein (vgl. hierzu das Überwiegen des Scharlachrheumatoids bei Frauen).

In meinem Beobachtungsgut fallen von 4259 Scharlachfällen 2324 = 54,6% auf das weibliche Geschlecht. Dieser Prozentsatz blieb während der Beobachtungsjahre 1929—1940 ziemlich regelmäßig derselbe.

Daß der *Wundscharlach*, der *Operationsscharlach* und der *Verbrennungsscharlach* ein echter Scharlach ist und nicht ein unspezifisches, toxisches Erythem (SAUVÉ) zeigt das positive Auslöschphänomen (BERNHEIM, BAZY, ELLENBECK u. a.). Man kann unterscheiden zwischen Scharlach bei einem Operierten, d. h. einer zufälligen, durch den Rachen eindringenden Scharlachinfektion des chirurgischen Patienten und einem echten Wundscharlach, d. h. einer Infektion der Wunde mit dem Scharlacherreger, jedoch ist diese Unterscheidung sehr schematisch, auch ist sie in der Praxis oft sehr schwer zu treffen (KARLSTRÖM, MENEGAUX). Die Tonsillotomie oder -ektomie gefährdet die Patienten nicht besonders (KARLSTRÖM), obwohl die Hals-Nasen-Ohrenkliniken besonders häufig Scharlachendemieen sehen. 1 Jahr vor der Infektion stattgehabte Tonsillektomie schützt nicht vor Scharlach, soll aber milden Verlauf und weniger Komplikationen garantieren (FABINYI).

Die Rolle der Ermüdung.

Beobachtungen über die Änderung der Reaktionslage des Individuums gegenüber Scharlachinfektion sind altbekannt, namentlich im Anschluß an andere Infektionskrankheiten (Diphtherie!). Eine eigene Beobachtung, die hierher gehört und die Beeinflussung der spezifischen Immunitätslage durch unspezifische Vorgänge beweist, soll hier kurz erwähnt werden:

Der Arzt A. H. C. hatte seit über 10 Jahren fast täglich Scharlachpatienten betreut. Er war Dick-negativ. Während des 2. Jahres einer Epidemiewelle, als er infolge sehr starker Inanspruchnahme drei hintereinander folgende Nächte nicht zur Ruhe kam, erkrankte er plötzlich am Weihnachtstage. Er hatte noch in allen Abteilungen seiner Infektionsstation das Weihnachtsfest mit den Kindern gefeiert, kam am Erkrankungsabend noch mit etwa 320 Kindern in engen Kontakt (Verteilen der Weihnachtsgaben, Singen, Spielen), obschon er sich nicht recht wohl fühlte. Am selben Abend Temperatur 40,5°, starkes Exanthem. In den Stationen folgte ein einziger Scharlachfall!

Man ist versucht aus diesem Beispiel zu folgern:

1. Unspezifische Änderung einer spezifischen Immunität durch Ermüdung (beim Arzt).
2. Unspezifischer Schutz vor der Infektion durch die Weihnachtsfreude (bei den Kindern).

Infektionsquelle ist der Mensch.

Die *Infektionsquelle* des Scharlachs ist der Mensch. Die Rolle der frisch Erkrankten als Keimträger haben wir schon kennengelernt (GORDON, COLLINS). Sie ist verhältnismäßig gering, wenn man bedenkt, daß nur etwa 6—7% der Neuerkrankungen primäre oder direkte Kontaktinfektionen sind. Die Rolle der exanthemfreien Kranken, der „Scharlachbegleit-epidemien“ als Quelle neuer Fälle ist wohl die ausschlaggebendere. Es gelingt jedoch nicht immer, durch die einfachen Maßnahmen der Isolierung, Desinfektion und des Maskentragens eine Epidemie zu stoppen, wie es ROCHAIX, SEDAILLAN und PETIT beschreiben.

Schließlich spielt ein gewisser Prozentsatz von *Heimkehrfällen* für die Epidemiologie auch eine Rolle. Die Heimkehrfälle treten in allen Kliniken der Welt auf. Etwa 2—5 %, hie und da auch mehr (14 % MANCHOT-Köln, 37,1 % LÉPECHIN-Rußland), aus der Klinik entlassene Rekonvaleszenten werden zur unmittelbaren Ursache neuer Scharlachfälle (GORDON, LICHTENSTEIN).

Noch immer gibt es Heimkehrfälle.

Die Anzahl der Heimkehrfälle hängt direkt von bestimmten klinischen Momenten ab. LICHTENSTEIN'S Untersuchungen sind hierin maßgebend und werden überall anerkannt:

Werden Scharlachkranke in großen Gemeinschaftssälen versorgt, so treten mehr Komplikationen, mehr Rezidive und mehr Heimkehrfälle auf, als wenn sie im Einzel- oder Zweierzimmer isoliert bleiben. Nach LICHTENSTEIN läßt sich dies nur durch die größere Möglichkeit der Superinfektion in großen Sälen erklären:

Tabelle 2. Zusammenstellung nach LICHTENSTEIN.

	Zahl der Komplikationen	Rezidive	Heimkehrfälle
<i>Gruppe A:</i>			
Isoliert in 1—2-Bettzimmern . .	14,7 %	5,3 %	2,5 %
<i>Gruppe B:</i>			
In großen Sälen gepflegt	47,1 %	11,6 %	5,5 %
Analoges gibt LÉPECHIN aus Rußland bekannt:			
Zahl der Heimkehrfälle bei Krankenhausbehandlung			37,1 %
„ „ „ „ Isolierung zu Hause			7,6 %

Das Auftreten der Heimkehrfälle ist übrigens ebenfalls abhängig von Klimafaktoren, vom Alter der Patienten und den Komplikationen (Schnupfen und Pharyngitis gefährlicher als Otitis! — GORDON).

Die hier formulierten Ergebnisse der Epidemiologie werden ergänzt durch Beobachtungen über das Auftreten und die Verteilung der *DICK-Reaktion* (BROCKMANN und GLINSKA, FARAGO und ERDÖS u. v. a.). Die so gewonnenen Erkenntnisse über Altersgruppierung, Klima, geographische Lage, Durchseuchung der Bevölkerung usw. ergänzen sinngemäß das Mitgeteilte vom Gesichtspunkt der DICK-Lehre aus.

Versuchen wir für das Zustandekommen der En- und Epidemien nach GOTTSTEIN die wichtigsten Faktoren zusammenzufassen, so ergibt sich aus dem Gesagten:

Zusammenfassung der epidemiologischen Momente.

a) Zum *Kontagionsindex*: Der Kontagionsindex von 0,4 als Maß für die Disposition der Bevölkerung schließt in sich: Ein geographisches Moment, Erb-, Rasse-, Klimafaktoren, Altersdisposition und individuelle, zufällige, disponierende Momente.

b) Zur *Kollisionszahl*: Als Maß der Expositionshäufigkeit ist sie abhängig von der Bevölkerungsdichte (Stadt — Land usw.), der Anzahl der Keimträger (Begleitepidemie!) und vom Ausbreitungsweg (Milchepidemie).

c) Zum *Infektionsquantum*: Dieses ist unter Umständen wichtig für den manifesten oder latenten Verlauf der Infektion, variiert mit der Eintrittspforte und der individuellen Empfänglichkeit (Wund-Ermüdungs-scharlach), kann die natürliche Immunität überwinden (massive Infektion bei Milchepidemie).

randete *Empyreuma pugione* L. gleicht ganz dem Hautflügler *Pepsis rubra*, und ganze Gattungen der Syntomididen (*Pseudosphex* u. a.) zeichnen sich dadurch aus, daß sie den Hymenopteren ähnliche glashelle Flügel und ein vorn zusammengeschnürtes Abdomen besitzen. Gerade diese Entstehung der „Wespentaille“ bei Schmetterlingen ist eine sehr starke Bestätigung der Mimikrytheorie; denn anderwärts kommen bei den Faltern solche Einschnürungen niemals vor, und diese Umbildung des Hinterleibes muß mit so tiefgreifenden Veränderungen verknüpft sein, daß eine anderweitige Erklärung eigentlich nur sehr schwer denkbar ist.

Es darf nun aber doch nicht unerwähnt bleiben, daß zuweilen auch Fälle auftreten, wo zwei Arten aus verschiedenen Familien sich sehr ähnlich sind, aber an ganz verschiedenen Fundorten vorkommen, so daß eine Mimikry nicht in Frage kommen kann. So lebt eine Arctiide *Attatha regalis* Wlkr. auf den Philippinen und die ganz ähnliche Eule *Fodina attathoides* Karsch in Ostafrika. Der Zünsler *Semnia auritalis* Hbn. in Brasilien gleicht auffallend der Eule *Carpostalagma viridis* Plötz in Westafrika. Es sind aber nur wenige Fälle dieser Art bekannt geworden, die als Analogien oder Konvergenzerscheinungen anzusprechen sind, und sie machen nichts aus im Vergleich mit der großen Zahl der echten Mimikryfälle.

Unter Umständen kann auch eine sympathische Färbung mit Mimikry verknüpft sein. So ähnelt *Caligo* auf der Unterseite der Flügel dem trockenen Laub und Astwerk, in dem er sich aufhält, besitzt aber auch außerdem noch eine Zeichnung, die an einen Eulenkopf erinnert. Es sind hier also Phyto- und Zoomimose (oder auch Mimikry) miteinander verbunden. FASSL, der lange Jahre im südamerikanischen Urwald reiste und dem man deshalb besonderen Glauben schenken darf, berichtet, wie er des öfteren durch Mimikry selbst getäuscht wurde und daß Hühner, denen *Caligo*-Arten vorgeworfen wurden, diese ängstlich mieden. Hatten sie einmal an einer Flügelspitze gezupft und bewegte sich daraufhin das Auge, so flohen sie wieder. Nachdem die Augen herausgeschnitten worden waren, wurden die Tiere ohne Furchtäußerung von seiten der Hühner angegriffen und gefressen. Für und wider die Mimikrytheorie ist ein heißer Kampf entbrannt, der bis jetzt noch nicht entschieden ist. Auf seiten der Gegner steht namentlich HEIKERTINGER, der alle die oben zusammengestellten „Trachtarten“ in ihrer Existenz verneint. Er glaubt, daß man nur reden kann von:

1. Kryptophylaktischen oder unauffälligen Trachten, die ihren Träger in der Umgebung schwer sichtbar machen, und
2. kaenophylaktischen oder auffälligen Trachten, die Schreck, Mißtrauen und Befremden erregen.

Alles andere hält HEIKERTINGER für unbewiesene Hypothese.

Aus dem anderen Lager sei besonders E. STUDY erwähnt, der in intensivster Weise die Verhältnisse bei den verschiedenen Modellen und Nachahmern untersucht hat und zu dem Schluß kommt, daß eine Erklärung der in Frage kommenden Erscheinungen ohne Hilfe der Mimikry nicht möglich sein kann. Seinen allgemeinen Betrachtungen

vereinzelte hämolysierende Streptokokken im Rachen nachweisen (v. BORMANN). Der vorwiegende oder ausschließliche Befund ist also an die akute Periode der Scharlachkrankheit gebunden. Die hämolysierenden Streptokokken scheinen sich schlagartig in den ersten 1—2 Tagen zu vermehren, die normale Rachenflora zu verdrängen um ihr dann, ganz allmählich, wieder Platz zu machen.

2. Befunde von hämolysierenden Streptokokken im Blut, inneren Organen und in den Ausscheidungen der Scharlachkranken.

Seit LÖFFLER ist bekannt, daß Streptokokken im Blut und in den Ausscheidungen der Kranken (Eiter, nekrotische Gewebe, Sputum, Urin, Stuhl) gefunden werden. Neuere Untersuchungen an vitalem und postmortalem Blut bestätigen diese bekannte Tatsache (MÖLLER 1935). Bei Lymphdrüsenabscessen, Phlegmonen, Entzündungen der Magen- oder der Darmwand, Peritonitis, Cholecystitis, Meningitis, Sepsis findet man hämolysierende Streptokokken mit so großer Regelmäßigkeit, daß diese Befunde und ihre Bedeutung für die Ursache der Komplikationen kaum mehr auf Widerspruch stoßen dürften.

3. Hämolysierende Streptokokken in der Umgebung der Kranken.

Nicht nur die von der „Begleitepidemie“ erfaßten Menschen in der Umgebung der Scharlachkranken erweisen sich bei „Angina“, „Grippe“ oder „Pharyngitis“ als streptokokkenkrank, sondern auch unter den gesunden Angehörigen eines Kranken findet man in erhöhtem Maße Keimträger (HAUB, v. BORMANN, TOYODA und MORIVAKI). Alle Gegenstände in der Umgebung der Kranken sind mit hämolysierenden Streptokokken beladen (TOYODA, FUGATI und MORIVAKI, TUNNICLIFF, DEICHER, REICH und TEICHMANN), ja sogar in der Luft lassen sie sich nachweisen (VAS).

4. Hämolysierende Streptokokken als Überträger der Scharlachinfektion.

a) Bei Tieren. Sowohl bei den üblichen Laboratoriumstieren als auch bei Schweinen und Affen ist die Übertragung des Scharlachs als gelungen beschrieben worden. Während einige der Versuche bei Primaten (Affen) wenigstens der Kritik standhalten, sind alle anderen experimentellen Übertragungen mit großer Vorsicht zu deuten. Das klinische Bild ist auf keinen Fall einwandfrei. Höchstens der Erwerb exanthemauslöschender Stoffe kann als Beweis für die Spezifität einer überstandenen Tierkrankheit angesehen werden (HÖFFKEN).

b) Bei Menschen. Beobachtungen von Milchepidemien, von Übertragung durch Nahrungsmittel, von Laboratoriumsinfektionen sprechen mit der Sicherheit eines Experimentes für die Übertragung des Scharlachs durch hämolysierende Streptokokken. (Neuere Literatur: TOYODA und Mitarbeiter, v. BORMANN und HERHOLZ u. a., MOLTKE und POULSEN, KRUMWIEDE, NICOLL und PRATT, PARK, FRIEDEMANN.)

Wichtig sind auch die Beobachtungen über scharlachähnliche Syndrome (allgemeine Erscheinungen, Exanthem, Pharyngitis) bei Impfungen mit Scharlachtoxin, Scharlachanatoxin, Mischimpfstoffen gegen Diphtherie und Scharlach. MASCHHAUPT sah 1933 15 Krankheitsfälle als Folge von Antidiphtherie- und Antischarlachimpfungen, die vom echten Scharlach in keiner Weise zu unterscheiden waren. DICK, KUNDRATITZ u. a.

Experimentum
crucis: die
Übertragung
auf den
Menschen.

beobachteten skarlatiniforme Exantheme mit positivem Auslöschphänomen bei DICK-Toxininjektionen! Noch beweisender als solche Beobachtungen sind die zielbewußten, experimentellen Übertragungsversuche auf Freiwillige durch DICK und DICK 1921—1923, NICOLLE, CONSEIL und DURAND 1926, TOYODA, FUGATI und OKAMOTO 1931. Es gelang allen diesen Forschern bei Erwachsenen und Kindern in einem bestimmten Prozentsatz (etwa 40 %) der geeigneten Probanden mit Reinkulturen hämolysierender Streptokokken Scharlach zu erzeugen. In einigen Fällen entstand durch das Aufpinseln der hämolysierenden Streptokokken auf die Tonsillen nur Angina, in einigen Fällen trat gar keine Reaktion auf den artifiziellen Infekt auf. Das Angehen der Scharlachkrankheit ist nach diesen Versuchen abhängig von der Empfänglichkeit der Menschen gemessen am DICK-Test und vom Alter der Streptokokkenkulturen. Streptokokkenkulturen der 4.—5. Passage können Scharlach auslösen. Kulturen der 150. Generation jedoch nicht mehr (TOYODA, FUGATI und OKOMATO). Schon Passagen von 11—12 Nährböden nehmen den Streptokokken ihr skarlatinogenes Vermögen.

Im Gegensatz zu diesen sehr wichtigen positiven Erfahrungen im Übertragungsexperiment mit Reinkulturen von hämolysierenden Streptokokken gelang es bisher noch nie, trotz sehr vieler Versuche, mit Filtraten aus Streptokokkenkulturen aus Nasen-Rachenschleim, Blut, Urin usw. einen Scharlach experimentell beim Menschen zu erzeugen (vgl. TODOROWITSCH und SLATINEANU u. a.).

5. Andere Mikroorganismen als Krankheitserreger.

Andere Erreger
werden nicht
mehr an-
erkannt.

Es hat in den vergangenen Jahren nicht an Autoren gefehlt, die wieder andere Scharlacherreger als die hämolysierenden Streptokokken entdeckt haben. Ihre Beobachtungen halten aber samt und sonders der Kritik nicht stand. So beschreiben SDRAVOSMYLOW (Rußland) ein Trypanosoma, BROADHURST, CAMERON, MACLEAN und SAURINO ein Einschlußkörperchen, das mit den Döhlekörperchen nicht verwechselt werden dürfe. IMAMURA, ENDO, KAVAMURA und DUO berichten über ein Virus, das von ihnen Virus S genannt wurde. RITOSSA, CANTACUCÈNE, ZLATGOROFF halten ebenfalls an der Anschauung fest, wonach ein filtrierbares Virus den Streptokokken erst ihre Scharlachspezifität verleihe (s. hierzu neuestens auch HORSTERS). Diese Anschauungen haben aber alle von maßgebender Seite eine so deutliche Ablehnung erfahren wie seinerzeit die MANDELBAUMSche Hypothese des Korynebacillus. (Durch v. BORMANN, durch TOYODA und FUGATI, durch LEVADITI und Mitarbeiter).

Nur in losem Zusammenhang mit diesen Untersuchungen stehen die Arbeiten über filtrierbare Stadien der hämolysierenden Streptokokken. Nach FRIEDEMANN und nach REVELLI ist es möglich, daß bei Filtration von Nasen-Rachenschleim manchmal Körnchen die Kerzen passieren, aus denen sich in der Folge hämolysierende Streptokokken entwickeln. Geht aus diesen Arbeiten die Möglichkeit einer „filtrierbaren Phase“ der Streptokokken hervor, so darf diese Tatsache noch nicht als Beweis für die Virusnatur des Scharlacherregers herangezogen werden. Ganz abgesehen davon sind die obengenannten Autoren den schlüssigen Beweis für die Wahrscheinlichkeit ihrer Hypothesen schuldig geblieben; das Experimentum crucis, die Übertragung auf den Menschen, haben sie gar nicht unternommen. Fehlt aber dieser letzte Beweis heutzutage, so kann einer noch

so bestechenden und schönen Hypothese kein Gewicht mehr zuerkannt werden gegenüber der Beweiskraft der Streptokokkentheorie.

6. Eigenschaften der Scharlacherreger.

Die Entwicklung des Krankheitsbildes ist von zwei zusammenwirkenden ätiologischen Momenten abhängig, vom Erreger und seinen Eigenschaften, sowie vom Organismus und seiner Empfänglichkeit oder Immunität.

Der Scharlachstreptococcus ist definiert durch seine bakteriologischen Eigenschaften, worunter sein Wachstum unter Hämolyse am bekanntesten und seine Fähigkeit, Toxin zu produzieren, vom pathogenetischen Gesichtspunkt aus am wichtigsten ist.

a) **Hämolysevermögen.** Über die *bakteriologischen Eigenschaften* der Scharlachstreptokokken und ihre Rolle bei dieser Krankheit gibt es eine fast unübersehbare Literatur. Schon 1930 zitieren THOMSON und THOMSON 30 Druckseiten Literatur über „Streptokokken und Scharlach“. Nach GRIFFITH kann man 28 verschiedene Typen von hämolysierenden Streptokokken serologisch differenzieren, in dessen findet sich kein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Typus und krankmachenden Eigenschaften. Es bestehen ferner keine Beziehungen zwischen den Wachstumsformen der Streptokokkenkolonien (matt und glänzend nach TODD, oder R- und S-Form nach CORVAN) und der Giftbildung, zur Häufigkeit der DICK-Reaktion usw. (vgl. YU und WEI, Streptokokken in Shanghei und in Peiping).

Keine sicheren bakteriologischen Anhaltspunkte für die Spezifität der Streptokokkenstämme.

Die Resultate der Versuche zur biologischen Differenzierung (SPÄT) bzw. zur Identifizierung nach ihrem fibrinolytischen Vermögen (DICK, WOOLPERT und HOYNE, TILLET und GARNER), sind noch nicht genügend gesichert, um einen Zusammenhang von bakteriologischen Eigenschaften und klinischen Erscheinungen zu beweisen.

Es ist trotz aller Mühe bis heute noch nicht gelungen, die eigentlichen hämolysierenden Scharlachstreptokokken zu differenzieren. Man weiß aber, daß sich bestimmte Eigenschaften der hämolysierenden Streptokokken vorübergehend oder dauernd ändern können. So gelang es z. B. NAKAMURA durch fortdauerndes Züchten in Traubenzucker- oder Serumbouillon und durch Erhitzen einen vorübergehenden Verlust der hämolysierenden Fähigkeit nachzuweisen. MINERVIN und SEVKOWIČ konnten mittels Passage durch einen immunisierten Organismus hämolysierende Streptokokken definitiv in Viridantypen überführen.

Es erscheint also als sicher, daß Scharlachstreptokokken ihre Eigenschaften verlieren können. Umgekehrt aber ist noch nicht erwiesen, daß gewöhnliche Streptokokken skarlatinogene Eigenschaften erwerben können!

Die wichtigste Eigenschaft vom Gesichtspunkt der Pathogenese ist das Toxinbildungsvermögen des hämolysierenden Scharlachstreptococcus.

b) **Toxinbildungsvermögen.** Das nach seinen Entdeckern, G. und G. DICK benannte Scharlachstreptokokkentoxin ist in den letzten Jahren genauer untersucht worden. Die Menge des in flüssigen Kulturen gebildeten DICK-Giftes geht aus den Arbeiten von SEEGAL und HEIDELBERGER hervor: Aus 1,5 Liter einer 48stündigen Kultur virulenter Scharlachstreptokokken gewannen sie 5,0 g Nucleoprotein mit 0,8 g Stickstoff. Diese Menge entspricht 800 000 Hauttestdosen (HTD). 1 HTD = 0,001 mg N (Stickstoff) = 31,5 Millionen Kokken.

Das DICK-Gift wird gereinigt.

Es bildet sich aber kein reines Gift in den Streptokokkenkulturen, sondern neben dem eigentlichen Toxin läßt sich eine hautrötende Substanz nachweisen, die sich im Gegensatz zum Toxin durch Immuserum nicht neutralisieren läßt (V. BORMANN und HERHOLZ). Nur die neutralisierbare Substanz ist das *echte DICK-Gift*. Die übrigen Eiweißkörper bedingen unspezifische Reaktionen auf der Haut und gaben seiner Zeit den Anlaß dafür, daß das DICK-Toxin nicht als echtes Toxin anerkannt wurde, sondern als *Toxallergen* (v. GROER) oder „*sekundäres Phlogogon*“ Vielleicht bilden Scharlachstämme verschiedener Herkunft auch unterschiedliche Toxine; sicher bestehen Unterschiede zwischen Scharlachtoxin und Toxin von Streptokokken aus anderen Quellen (FRASER); der Beweis hierfür wird in der Monovalenz der entsprechenden Seren im Neutralisationsversuch gesehen (DICK und

DICK, FRASER u. a.). Jeder Streptokokkenstamm kann mehrere toxische Substanzen produzieren. Sie lassen sich nach HOOKER und FOLLENSBY unterscheiden nach Hautreaktionen, Neutralisationsversuch, Thermolabilität, Verdaulichkeit durch Trypsin, Toxoidbildung und antigenes Vermögen.

Soviel ist bis jetzt sichergestellt, daß der hämolysierende Scharlachstreptococcus mindestens zwei verschiedene Giftstoffe abgibt:

a) Ein primäres Toxin, das einmal eine primäre, toxische Wirkung auf einen Organismus ausüben kann (z. B. für Mäuse nach TODD, für die Ziege nach HUSS) und das ferner den Organismus zur Antitoxinbildung anregt (sog. „Ektotoxin“).

b) Unspezifische oder sekundäre sog. „Endotoxine“, welche eine Überempfindlichkeit im Organismus hinterlassen.

Die Versuche, die auf eine chemische Trennung der beiden Giftarten hinzielen, sind schon weitgehend gefördert, obschon sie sich bezüglich Alkoholfällung, Hitzebeständigkeit, bzw. Fällbarkeit durch Essigsäure und immunisierendes Vermögen noch nicht ganz decken (TOYODA und FUGATI, WANG, TODD, VEEDEL, ANDO und KURAUCHI, DICK u. a.). Auf jeden Fall sind die Versuche, die auf eine Reinigung des DICK-Toxins abzielen, sehr zu begrüßen und es existieren schon mehrfache Vorschriften zur Reinigung und Standardisierung (DICK und BOOR: Reinigung durch fraktionierte Fällung mit Ammonsulfat und Aluminiumhydroxyd mit Dialyse; NAGATA: Reinigung mit Zinkcarbonat und -acetat; KRESTOWNIKOWA (Moskauer Methode): Reinigung nach Enteiweißen und Dialyse; TOYODA und FUGATI u. a.). *Bei Injektionen mit gereinigtem Toxin sind übrigens ebenfalls „Scharlachfälle“ bei Menschen beobachtet worden* (ANDO und KURAUCHI).

Das DICK-Toxin soll mit Formol kein echtes Toxoid bilden können. Die immunisierende Wirkung von Toxoiden soll auf der Anwesenheit von etwa 5% freien DICK-Giftes beruhen (FARAGÓ, DICK und DICK).

Hervorgehoben sei, daß *auch andere Bakterienarten* imstande sind, DICK-Toxin-ähnliche Substanzen zu produzieren, die sich teilweise sogar *durch Scharlachseren neutralisieren lassen* (v. BORMANN, DOHMEN: Staphylokokken, Colibacillen, anhämolytische Streptokokken und Pneumokokken).

In vielen Fällen verlaufen die Reaktionen auf der Haut etwas anders als beim echten Scharlachtoxin. Indessen hat DOHMEN drei Fälle von „*Wundscharlach*“ durch hämolysierende Staphylokokken beschrieben, die mit typischem Exanthem verliefen und mit Staphylokokkenserum ein positives Auslöschphänomen ergaben, mit Scharlachserum ein negatives. Bei zweien seiner Fälle kam in der Anamnese Scharlach vor.

Die Wirkung des DICK-Giftes auf das *Tier* besteht, wie nun sicher nachgewiesen ist, in seiner *primären Giftwirkung* auf den Organismus und seiner Fähigkeit, den Körper zur Antitoxinproduktion anzuregen. Hierbei soll auf die Frage, ob es sich beim DICK-Gift um „Endotoxin“ oder „Ektotoxin“ handelt, gar nicht eingegangen werden, da diese Unterscheidung nachweislich gar nicht richtig ist. Die Wirkung des DICK-Giftes auf den *Menschen* ist nach dem Gesagten ganz analog: Eine *primäre Giftwirkung*, die ein Exanthem, Gefäßveränderungen, Fieber usw. hervorruft und die Fähigkeit, den menschlichen *Organismus zur Antitoxinproduktion* anzuregen.

Die allgemeine, toxische Wirkung des DICK-Giftes kann ausbleiben bei natürlicher oder erworbener Immunität. Diese läßt sich nachweisen durch den Gehalt des Serums an Antikörpern (z. B. im Auslöschversuch in fallenden Reihen), oder an Hand der lokalen DICK-Reaktion.

7. DICK-Reaktion.

Der Wert der lokalen Toxinhautprobe als Maß der Empfänglichkeit für Scharlach ist lange bestritten worden. Beim Verwenden von gereinigtem und standardisiertem DICK-Toxin aber fallen die vielen Überempfindlichkeitsreaktionen hinweg, welche bisher das Ablesen der

Die DICK-Reaktion ist spezifisch.

DICK-Reaktion so sehr gestört haben. Auch die Technik der Intracutanquaddel ist maßgebend: Wird die intradermale Quaddel sehr oberflächlich gesetzt, so erhält man nach EARLE 14 % positiver Reaktionen. Bei denselben Kindern ist die Reaktion aber bei tiefer intracutaner Injektion in 52 % der Fälle positiv! Die typische positive Reaktion setzt 20—24 Stunden post injectionem ein und besteht in einer Rötung. Etwaige Infiltrate entstehen durch unspezifische Proteinreaktionen (DICK und DICK).

Die Bedeutung der DICK-Reaktion für die Scharlachempfindlichkeit geht aus folgenden Zahlen von G. und G. DICK hervor: Unter 20856 DICK-negativen Personen trat in 6 Jahren nur ein fraglicher Scharlachfall auf. Unter 11584 in Anstalten immunisierten, DICK-negativen kein einziger Fall! Kontrollen, die nicht immunisiert waren, erkrankten. Unter 1191 Pflegerinnen auf Infektionsabteilungen, die geimpft waren, traten Null Erkrankungen auf, unter dem DICK-positiven oder nicht geimpften Personal derselben Beobachtungszeit erkrankten 37 Personen an Scharlach. Analoge Zahlenreihen größten Ausmaßes bei CUMMING in USA. und WICKSTRÖM in Finnland, die alle für die Zuverlässigkeit der DICK-Reaktion als Maß der Empfänglichkeit ein beredtes Zeugnis ablegen.

Bedeutung der DICK-Probe für die Epidemiologie.

Der DICK-Test ist zu Beginn einer Scharlachkrankheit in allen Fällen positiv. Im Verlauf der Krankheit, meist in den 2.—3. Krankheitswochen, wird er negativ. In seltenen Fällen ist er schon früher, ja schon am 1.—3. Tage negativ (TEVELL). Nach dem Gesagten beweist dies, daß meist in der 2.—3. Scharlachwoche sich die Immunität gegen das DICK-Toxin einstellt. Diese Immunität bleibt bei den meisten Patienten lebenslänglich bestehen. Nur etwa 10 % der Menschen, die Scharlach überstanden haben, werden im Verlauf der Zeit wieder DICK-positiv (KLEINSCHMIDT. Ähnliche Angaben bei MCGIBBON).

Einzelheiten über die DICK-Probe.

Über die DICK-Probe wurden in den letzten Jahren viele Einzelheiten bekannt: Das Streptokokkentoxin hinterläßt bei intracutaner Injektion eine lokale Immunität. Dieselbe lokale Immunität wird auch beobachtet nach lokalen Streptokokkenhautinfektionen. Erkrankt später eine Person mit solchen lokalisierten, immunen Hautstellen an Scharlach, so bleibt das Exanthem an diesen Stellen *ausgespart*, sog. *Aussparphänomen* (HENTSCHEL). Zu der Erklärung des Aussparphänomens als eines lokalen Immunitätsvorganges passen allerdings Beobachtungen von Aussparungen an Stellen von Staphylokokkenvaccinainjektion, von Varicellen- und Zosternarben, Impetigo und Ameisenbissen nicht ganz (vgl. HUSS).

Wesen des Aussparphänomens.

Es scheinen neben spezifischen Veränderungen auch unspezifische Einwirkungen auf die Hautgefäße ihren Einfluß ausüben zu können, so daß eine Capillarläsion durch das Scharlachtoxin an den entsprechenden Stellen nicht entstehen kann.

Eine Analogie zu diesem Phänomen besteht vielleicht im „*Calciumauslöschphänomen*“. Auch hierbei entsteht auf unspezifischer Grundlage eine prinzipielle Veränderung in der Reaktionsbereitschaft der Capillaren.

Hierzu gehört auch die Beobachtung über ein Aussparphänomen bei einem intensiv mit *Höhensonne* bis zum Erythem mit nachfolgender Schuppung bestrahlten Kind (MARCUS): Hier trat der Scharlach nur an den vorher nicht bestrahlten Hautpartien auf. Auch der Fall von NIENDORF gehört hierher: *Exanthemaussparung dem Ausschnitt des Badeanzugs entsprechend*. Letzte Besonnung 8 Wochen vorher. Keine Pigmentierung. Die Erklärung soll nach NIENDORF darin liegen, daß die Sonne eine positive, von der Pigmentierung unabhängige Anergie der Haut mache (ein ähnlicher Fall ist von FREY beobachtet worden).

Sehr schön ist eine Beobachtung von FRICKER: Ein 22jähriger Mann litt 3 Wochen an einer *Streptodermie* am linken Oberschenkel. Dann erkrankte er, bei teilweise geheilter Hautaffektion, an Scharlach. Die geheilten Hautnarbenstellen zeigten alle ein deutliches Aussparphänomen, die alten, eiternden Stellen ein Abblassen des

Exanthems in ihrer Umgebung, die frisch entzündlichen Stellen aber wiesen eine deutliche Verstärkung des geröteten Pustelrandes auf. Aus Untersuchungen über das Agglutinationsvermögen des Patientenserums gegenüber hämolysierenden Streptokokken eigener und fremder Herkunft im Vergleich mit anderen Seren, aus den Ergebnissen des Neutralisationsversuches der Streptokokkentoxine im Auslöschversuch usw. schließt FRICKER, daß das *Scharlaxanthem die Zonen der lokalen Immunität respektiert und daß nicht verschiedene Streptokokkenarten, sondern unvollkommene Teilimmunisierung die Ursache des Krankheitsfalles bildet.*

Bei einzelnen Fällen wird zu Beginn eines Scharlachs, oder häufiger kurz vorher, ein rasches Wiederaufflackern und ebenso rasches Verschwinden eines vorher gesetzten DICK-Testes beobachtet (DICK und DICK, STROË und Mitarbeiter u. a.).

Die Erklärung kann nur in der partiellen oder unvollständigen Immunisierung der betreffenden Hautstelle gegenüber Scharlachtoxin gesehen werden (v. BORMANN).

Interessant ist die Beobachtung von KOSTYÁL, wonach bei acetonämischem Erbrechen ein negativer DICK-Test positiv ist, um nachher wieder negativ zu werden, als Beispiel für unspezifische Beeinflussung einer spezifischen Reaktion.

Neugeborene
DICK-negativ.

Eine weitere, interessante Einzelheit ist die Tatsache der stets negativen Reaktion bei Neugeborenen. ROTHOLZ und KUTTNER beobachteten bei 100 SCHICK-positiven Müttern 6 SCHICK-positive Neugeborene. Die DICK-Probe bei diesen Frauen war nur 46mal positiv. Aber sämtliche Kinder reagierten DICK-negativ! Antitoxine ließen sich in keinem Falle im Blut nachweisen. Der Versuch bei 10 Kindern unter 10 Jahren, die Empfindlichkeit für die DICK-Reaktion nach PRAUSSNITZ-KÜSTNER zu übertragen, schlug stets fehl. Die bekannte *Neugeborenenimmunität* beruht nach PAUNZ-CSOMA auf diaplacentarer Übertragung der Immunkörper, denn im Nabelblut der Neugeborenen finden sich große Mengen von Antitoxin. In der Frauenmilch oder im Colostrum auch DICK-negativer Mütter sind keine Antitoxine nachzuweisen.

Es ist klar, daß mit steigender Erkenntnis, daß die DICK-Reaktion — in Analogie zur SCHICK-Reaktion bei Diphtherie — als Maß der Empfänglichkeit für Scharlach gelten kann, der DICK-Test immer mehr für Untersuchungen über Fragen der Epidemiologie herangezogen wurde. Namentlich werden die vielen Statistiken über Scharlachschutzimpfungen und deren Erfolge oft an Hand des Ausfalls der DICK-Reaktion gemessen. Obschon sich vom klinischen Gesichtspunkt gewisse Einwendungen erheben lassen, kann man nicht abstreiten, daß die Methode, Scharlachempfindliche an Hand des DICK-Testes zu eruieren und zu immunisieren, praktisch einfach ist und bei genügender Beachtung der Fehlerquellen gute und zuverlässig verwertbare Resultate zeitigt. Die entsprechenden Arbeiten stimmen in ihren Erkenntnissen daher auch gut mit den bereits besprochenen Ergebnissen der Epidemiologie überein.

In diesem Zusammenhang sollen hier zwei Beobachtungen kurz gestreift werden: Bei Samojuden fanden sich nach ASEBELEW und MARGO auf einer Insel unter 103 Personen mit einer einzigen Ausnahme negative SCHICK- und DICK-Reaktionen. Diphtherie und Scharlach sind dort unbekannt. Di-Bacillenträger wurden nie gefunden, wogegen 84% Streptokokkenträger. Bei Samojuden auf dem Festlande waren 30% DICK-positiv und 12% SCHICK-positiv.

Nach PEACOCK, BIGLER und WERNER ist der positive DICK-Test bei Tonsillektomierten um 11% seltener als dem Durchschnitt entspricht.

13—23% der Scharlachrekonvaleszenten einer Scharlachepidemie hatten später wieder eine positive DICK-Reaktion. Die Epidemie war nicht imstande, die Zahl der DICK-positiven innerhalb der Bevölkerung herunterzudrücken.

Man sieht aus diesen zwei Beispielen, daß das Studium der DICK-Reaktion uns einerseits interessante, epidemiologische Aufschlüsse zu geben vermag, andererseits, daß nicht alle Fragen der Epidemiologie, die gelöst scheinen, wie die Durchseuchungsfrage, dies in der Tat auch sind.

8. Auslöschphänomen.

Im Gegensatz zum aktiv erworbenen *Aussparphänomen* steht das direkte oder indirekte *Auslöschphänomen*, das nach dem heutigen Stand unseres Wissens als passive, spezifische, lokale Immunitätsreaktion gedeutet werden muß. Es gewinnt deshalb nicht nur an diagnostischer, sondern auch an theoretischer Bedeutung für die Anschauung über das Wesen des Scharlachs.

Eine Reihe von ausgezeichneten klinischen und experimentellen Studien haben uns in den letzten Jahren hier genauere Kenntnisse praktischer und theoretischer Art gebracht.

Wir unterscheiden neben dem sog. *echten Auslöschphänomen* das sog. *Pseudoauslöschphänomen* mit CaCl_2 -Lösungen von 1—10% oder mit Calcium Sandoz (10%) (Gluconat). Die „Pseudoreaktion“ weist eine zentrale Lokalreaktion an der Einstichstelle auf mit einer anämischen Zone und diese ist öfters umgeben von einer bläulichen oder roten Randzone. Der Rand ist unregelmäßiger und gezackter als beim „echten“ Auslöschphänomen. Schon dieser äußere Aspekt liefert den Beweis, daß es sich hier um eine Gefäßreaktion handelt und nicht um eine Immunität der Hautzellen. In etwa 10% aller Scharlachexantheme gelingt das Ca-Auslöschphänomen.

Echtes und Pseudoauslöschphänomen.

Das *echte Auslöschphänomen* erscheint dagegen als gleichmäßig heller Defekt des Exanthems mit deutlicher, regelmäßiger Grenzlinie am Rande (GERTH und TRAUTMANN). Nur selten beobachtet man ein *Kokardenauslöschphänomen* (KUGELMEIER). Das späte Auftreten der Kokardenreaktion: Papel, anämische Zone, gerötete Zone, blasser Außenhof und die Form des Phänomens macht wahrscheinlich, daß es sich um eine lokale Überempfindlichkeitsreaktion auf Pferdeserum handelt, wie man etwas häufiger *lokale Urticaria* als Zeichen der Überempfindlichkeit gegen artfremdes Eiweiß beobachtet.

Äußere Faktoren können das Auslöschphänomen beeinflussen: Nach KNÖPFELMACHER kann eine leichte, nicht zu starke Hyperämisierung ein negativ ausgefallenes Auslöschphänomen in ein positives umwandeln.

Praktisch wichtig mag sein, daß *Adrenalinzusatz* zum Serum das Auftreten des Auslöschphänomens um 2—2½ Stunden beschleunigen kann. Bei alten Exanthemen, die oft kein positives Auslöschphänomen geben, erzielt Adrenalinserum oft doch noch ein solches.

Die *capillarmikroskopische Analyse* des echten Auslöschphänomens ergibt nach COLARIZI ein Verschwinden der Hyperämie des Grundes, namentlich der oberflächlichen und tiefen venösen Netze mit geringerer Hyperämie und größerer Resistenz der oberflächlichen Capillaren. Diese Verhältnisse sollen in der Rekonvaleszenz ganz ähnlich sein.

Rekonvaleszentenserum löscht, nach HUSS, in 85,6% bei frischen Scharlach-erkrankungen, in 93,1% bei Rezidivexanthemen, in 63,6—100% bei Wund-, Brand- und Puerperalscharlach. Antitoxisches Pferdeserum löscht bei frischem Scharlach in 62,1% der Fälle. Normales Tierserum löscht nie. Meine eigenen Beobachtungen ergeben ein positives Auslöschphänomen mit R. S. in 87,7%, mit Erysipelserum in einer kleinen Reihe von 60 Fällen in 28%. Polyvalentes Streptokokken- und Erysipelserum löschen gelegentlich. Das Serum dickpositiver Menschen löscht öfters. Das Serum Scharlachkranker löscht sehr selten schon am ersten Krankheitstage, meist tritt die auslöschende Kraft erst vom 7.—14. Krankheitstage an auf, in 59% der Fälle aber vor dem 14. Tag! (TECILAZIC und FRANGINI). HUSS gibt an, daß von 15 Patienten mit Scharlachrezidiven 5 Seren löschten, 2 davon ihr eigenes Exanthem!

Wässerige Placentarextrakte löschen sehr gut, ebenso gelegentlich das reine, retroplacentare Serum. Dasselbe kann jedoch, ebenso wie das Blut der Mutter, keine auslöschende Kraft aufweisen. Nach TEZNER und GOLDHAUER muß also die auslöschende Substanz in der Placenta selbst entstehen. Ist nun die auslöschende Substanz tatsächlich ein Immunkörper? Diese Annahme ist wohl gerechtfertigt, denn nach HENTSCHEL haftet die Auslöschfähigkeit an der Euglobulin- und Pseudoglobulinfraktion des Serums. Nach BEHRENDEN ist sie sicher in der Albuminfraktion

nicht vorhanden, läßt sich durch Hitzeeinwirkung über 65—70° zerstören, kann durch einfache Absorbentien und durch Alkoholfällungen nicht aus dem Serum entfernt werden.

Versucht man, die auslöschende Kraft eines Serums zu verwenden als Auswertungsmethode für den Gehalt an Antikörpern, so zeigt sich, daß fast jedes Serum vom andern bezüglich seines Gehaltes variiert, und daß ferner die Exantheme selbst in ihrer Empfindlichkeit große Unterschiede zeigen. Auffallend ist die relativ häufige Diskrepanz zwischen Antikörpergehalt des Blutes und negativem DICK-Test. Das muß nach v. BORMANN und WOLF-EISNER so erklärt werden, daß bereits vor dem Nachweisbarwerden der Antikörper im Blut (am 7.—14. Tage nach Scharlachbeginn), die Haut bereits immun geworden ist. Es ist deshalb für diese Autoren wahrscheinlich, daß die Haut selbst die Bildungsstätte der Antikörper ist.

Nach ROSS gelingt es, DICK-positive Kinder durch Injektion von Placentarextrakt (Pseudoglobulin) rapid gegen DICK-Toxin unempfindlich zu machen.

Alles, was wir bis heute wissen, spricht für die spezifische Natur des Auslöschphänomens, oder läßt sich wenigstens ohne Zwang in diese Anschauung einordnen. So ist gerade das praktisch so wichtige Auslöschphänomen zu einer Stütze der modernen Anschauungen über die Scharlachgenese geworden.

9. Pathogenese.

Trotz mancher Unklarheiten und manch unbeantworteter Frage darf man nach dem hier bisher Gesagten das Problem der Pathogenese des Scharlachs als sehr weitgehend geklärt ansehen. Die Zusammenfassung muß sich heute ganz auf den Boden der Streptokokkentheorie stellen und schließt sich am besten an die Anschauungen, wie sie von DICK und DICK, WOLFF-EISNER und v. BORMANN formuliert worden sind, an.

Schematische
Darstellung
der Patho-
genese.

Schematisch wäre ungefähr folgendes Bild nach dem Stande unseres heutigen Wissens zu entwerfen:

Der Erreger des Scharlachs ist ein hämolysierender Streptococcus, der die Fähigkeit hat, ein echtes Toxin zu bilden. Dieser Keim setzt sich an der Eintrittspforte fest und überwuchert in kurzer Zeit fast alle anderen Keime. Sein Toxin löst den Initialkomplex aus: Exanthem, Enanthem, Fieber, Kreislaufschädigungen, in rein toxischen Fällen Kollaps und Exitus. Gegen diese Intoxikation bildet sich relativ rasch eine spezifische Immunität, die durchschnittlich schon nach 10—14 Tagen erreicht ist. Die Hautimmunität ist rascher nachzuweisen (schon nach 1—2—3 Tagen) (Negativwerden des DICK-Tests), während im Blut Antikörper später auftreten (auslöschende Eigenschaft des Rekonvaleszenten-serums). Gleichzeitig mit den Initialerscheinungen treten Streptokokkenkomplikationen auf, oft aber erst nach mehr oder weniger langen, scheinbar erscheinungsfreien Intervallen: Drüsenschwellungen, Otitis, Anginen, Nephritis, Sepsis usw.

Offene Fragen.

Bei einer solchen Auffassung der Pathogenese sind bestimmte Fragen des Scharlachproblems nicht ohne weiteres erklärt. Zum Beispiel das Auftreten von Immunkörpern in der Placenta, oder die Beobachtung von Rezidiven mit Exanthem, bei denen das Patientenserum das eigene Exanthem löscht, Konzentrationsfrage usw., die Beobachtungen über das unspezifische Aussparphänomen an den Stellen von Zoster- und Varicellennarben, das Auftreten von DICK-Toxin-ähnlichen Substanzen bei Staphylokokken, Colibacillen usw.

Solche und ähnliche Erscheinungen sind aber bei anderen Infektionskrankheiten auch noch nicht geklärt. Wenigstens lassen sich die noch nicht sicher zu beantwortenden Fragen, die das Scharlachproblem aufgibt, ohne Zwang in den Rahmen

der Streptokokkentheorie einreihen und ohne große Hilfhypothesen befriedigend erklären. Die von DICK und DICK vertretene Auffassung der Scharlachgenese, die eine weitgehende Parallele zu den Anschauungen über die Diphtheriepathogenese darstellt, ist somit im letzten Jahrzehnt besser und genauer fundiert worden und hat sich dementsprechend immer mehr durchzusetzen vermocht.

Nachdem wir nun auf Grund der DICKSchen Lehre für den *Initialkomplex* des Scharlachs eine logische und ziemlich lückenlos bewiesene Auffassung vertreten können, muß noch kurz die *Theorie des zweiten Krankseins* besprochen werden. Gibt es noch ein „zweites Kranksein“ im Sinne von POSPISCHILL und WEISS? Soll man diesen, vor 30 Jahren geprägten Begriff, der zum mindesten heuristisch sehr fruchtbar war, fallen lassen? (s. v. BORMANN, MANES, MORO). Die klinische Analyse von POSPISCHILL und WEISS ergab, daß dem toxischen Initialkomplex des Scharlachs die Periode der septischen Nachkrankheiten gegenüber zu stellen ist. Ob nun zwischen den beiden Perioden ein sicher absolut erscheinungsfreies Intervall liegt, oder ob leichteste septische oder „invasive“ Entzündungsvorgänge mehr oder weniger fließend vom ersten Stadium ins zweite überleiten, oder ob das zweite Stadium bei unseren derzeitigen, leichtesten Scharlachepidemien überhaupt in der Mehrzahl der Fälle nicht in Erscheinung tritt, scheint mir sehr nebensächlich für die Frage, ob der Begriff „zweites Kranksein“ noch Geltung behalten soll.

Das zweite Kranksein ein wohldefinierter Begriff.

Theoretisch ist dieser Begriff gerade nach der modernen DICKSchen Anschauung sehr gut fundiert, praktisch-klinisch hat er an Bedeutung nicht verloren, wenn auch der *Genius epidemicus* in Mitteleuropa und Amerika zur Zeit recht gutartig ist. Das einzige, was sich wandeln wird, ist vielleicht die Auffassung über die „Periodizität“ des zweiten Krankseins.

Die Periodizität der Komplikationen ist noch zu klären.

Spricht POSPISCHILL von einem starren Festhalten der Scharlachkomplikationen an einen fixen Termin, so hat FANCONI dies noch weiter zur sog. „Periodenlehre“ ausgebaut und auf Grund klinischer Beobachtungen und der Schwankung der Leukocytenkurve im Blut angenommen, daß gewissermaßen durch ein rhythmisches Wechselspiel der Abwehr- oder Anpassungsvorgänge bei Scharlachinfektion bestimmte Termine, an denen dann Komplikationen erscheinen, determiniert seien.

Daß diese Auffassung, die übrigens von FANCONI mit allzu wenigen Beispielen belegt wird, mindestens für unsere jetzigen Scharlachepidemien nicht gilt, hat als erster v. BORMANN nachgewiesen. Es ergab sich aus der klinischen Analyse seiner *Tallin-Revaler* Beobachtungen, daß die Kurve der Komplikationen bei ihrer Auflösung in die wichtigsten Komponenten eine ausgesprochene Eingipfligkeit der einzelnen Komplikationsarten aufwies mit einem höchsten Punkt, der für jede Komplikation auf einen verschiedenen Termin fiel. Dies wurde schon 1932 von HOTTINGER bestätigt. MANES gibt 1936 ganz analoge Statistiken: Aus seiner Zusammenstellung geht hervor, daß die *Lymphadenitis* am häufigsten in der 2. Scharlachwoche, die *Otitis* in der 2. Woche, die *Nephritis* in der 3. Woche auftritt und das *Rheumatoid* in der 1. Woche. Meine eigenen Zahlen, die an viel größerem Beobachtungsgut gewonnen sind, als die von MANES oder v. BORMANN, sprechen dieselbe Sprache.

Statistik.

Die eigene Statistik ergibt:

Tabelle 3. Statistik über die

	Krankheits-																
	1 u. 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Leichte Drüenschwellung	800	50	75	100	100	120	90	75	60	50	40	40	50	55	45	55	
Alb. (+Cystitis)	800	—	10	10	15	15	20	10	5	5	10	10	15	5	10	5	
Angina, Tons. Absc.	18	1	—	2	10	13	7	15	14	15	15	26	15	19	30	19	
Leichte Otitis	45	20	18	36	26	26	31	22	19	16	20	14	10	10	15	15	
Rhinitis	385	5	5	10	10	15	20	15	5	10	10	10	15	—	10	10	
Rheumatoid	96	75	53	54	38	27	13	7	3	6	10	10	2	5	5	6	
Bronchitis, Pneumonie	120	1	4	2	5	3	6	10	4	2	6	4	5	6	3	3	
Fluor	48	10	5	8	9	10	7	5	6	9	4	4	10	5	8	8	
Abscesse (u. ä.)	11	5	2	3	2	5	3	5	3	4	1	—	1	3	—	1	
Nephritis	9	1	—	3	1	2	—	—	—	2	1	2	1	2	2	3	
Haut- und Schleimhaut- blutung	140	2	2	1	1	1	—	—	—	—	—	1	—	2	—	1	
Fieber ohne Befund	—	—	—	—	1	—	2	1	—	1	2	—	2	—	2	5	
Schwere Otitis	5	2	—	1	2	3	1	3	—	2	2	2	—	2	1	—	
Schwere Drüsen- schwellung	18	2	2	3	4	2	3	—	—	1	1	—	1	1	1	—	
Parotitis	1	—	3	—	—	1	1	1	—	—	—	—	2	—	1	—	
Rezidiv	—	—	—	—	1	—	—	2	2	1	7	4	2	2	2	4	
Spätexanthem	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Strumitis	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	1	—	1	—	—	
Echte Herzerkrankung	5	1	—	2	1	2	2	—	—	—	2	1	2	1	—	1	
Scharlachherz	13	4	6	4	1	—	1	2	4	3	2	—	2	4	2	1	
Gallen und Leber- affektionen	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—	
Total	2514	179	185	240	227	246	207	173	127	126	137	127	138	122	140	137	

Zusammenstellung der Komplikationshäufigkeit geordnet nach den Tagen ihres anderen ergeben als die hier mitgeteilten absoluten Zahlen (vgl. hierzu die graphische Schnupfen, Otitis, Angina stehen im

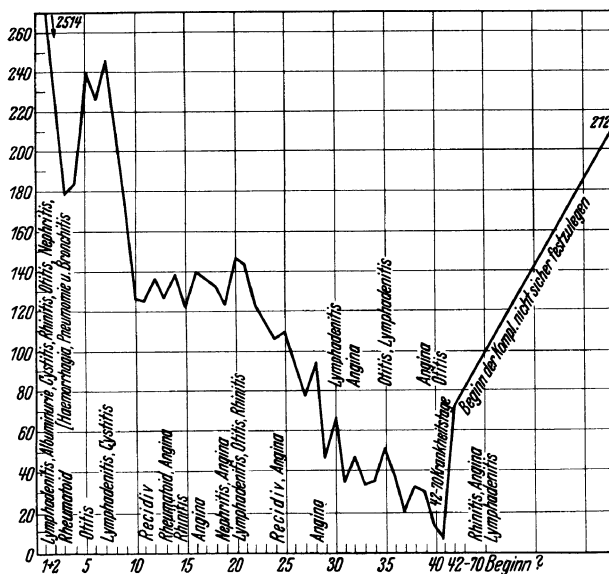


Abb. 1.

Graphische Darstellung des Auftretens von Komplikationen bei den eigenen Beobachtungen (4259 Fälle) an den verschiedenen Krankheitstagen (vgl. Statistik Tabelle 3). Nach dem Abklingen des Initialkomplexes am 1. und 2. Tag erscheint ein Kurvengipfel am 5. und 7. Tag (Otitis, Lymphadenitis, Cystitis). Vom 10. bis 22. Tag verläuft die Kurve horizontal („Plateau“) und fällt dann langsam ab bis zum 41. Krankheitstag. Die Komplikationen an der Eintrittspforte (Rezidiv, Angina, Lymphadenitis, Otitis, Rhinitis) stehen im Vordergrund aller Komplikationen. Absolute Zahl der Komplikationen: 7038 (eingerechnet initiale Lymphadenitis) = 165% der Fälle. 2514 Fälle haben schon während der Initialerscheinungen Komplikationen = 59%.

Der Verlauf der Gesamtkurve der Komplikationen zeigt einen ausgesprochenen Gipfel am 5.—7. Tage und einen zweiten am 20. Tag (besser gesagt ein „Plateau“ vom 10.—22. Tag!).

eigenen Beobachtungen.

tage																					Beginn un- sicher						
18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38			39	40	41	42-70	
55	35	50	35	25	30	25	30	20	15	20	10	10	5	15	10	10	15	5	5	5	5	—	—	5	55	2300	
15	10	15	15	5	5	5	10	5	5	10	10	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	1085	
20	30	20	26	32	19	28	28	26	28	20	10	11	8	21	10	4	10	10	9	9	10	4	—	12	22	646	
10	10	17	15	14	28	11	10	6	9	12	2	7	3	3	4	6	11	9	—	6	5	—	4	13	35	585	
1	5	10	15	15	5	5	5	10	—	5	—	—	—	—	5	—	—	—	—	5	—	—	—	10	15	645	
7	5	4	5	2	5	3	5	5	4	3	3	5	2	2	—	—	2	4	1	2	2	4	—	4	15	504	
3	5	5	2	6	5	3	2	5	3	4	2	2	2	2	1	3	3	2	1	2	4	—	—	3	5	259	
3	5	5	6	5	4	3	3	5	5	2	2	4	5	1	2	2	2	—	—	—	—	—	—	1	1	3	226
—	—	1	3	4	1	1	2	1	2	4	1	1	1	1	1	—	—	—	2	—	—	—	2	2	9	89	
4	6	4	5	5	6	2	2	1	—	1	1	—	2	—	—	3	—	2	—	—	2	1	—	2	23	103	
—	—	—	—	—	1	—	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	158
2	4	5	8	1	2	8	2	5	4	4	1	2	2	—	1	2	3	1	—	2	—	—	—	—	—	75	
1	1	—	1	—	—	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	12	46	
3	1	2	1	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	3	6	58	
1	—	—	—	1	1	2	—	1	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	21	
6	3	6	4	5	6	—	4	1	—	3	—	—	1	1	—	2	1	1	1	1	1	2	—	3	1	80	
1	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	2	—	—	8	
—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	8
—	2	2	—	1	—	2	1	1	2	1	1	1	—	—	—	1	2	1	—	—	—	—	—	2	5	45	
2	2	1	1	2	2	6	2	3	1	1	2	1	4	1	1	—	1	—	1	—	—	—	—	2	4	89	
—	—	—	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	
331	24	147	144	125	114	107	110	95	78	94	47	66	35	47	34	36	51	38	20	33	30	14	6	73	212	7038	

Auftretens. Es wird darauf verzichtet, die Prozentzahlen zu bringen, da sie nichts Darstellung). Die lokalen Erscheinungen an der Eintrittspforte: Lymphadenitis, Vordergrund für die sog. „Periodizität.“

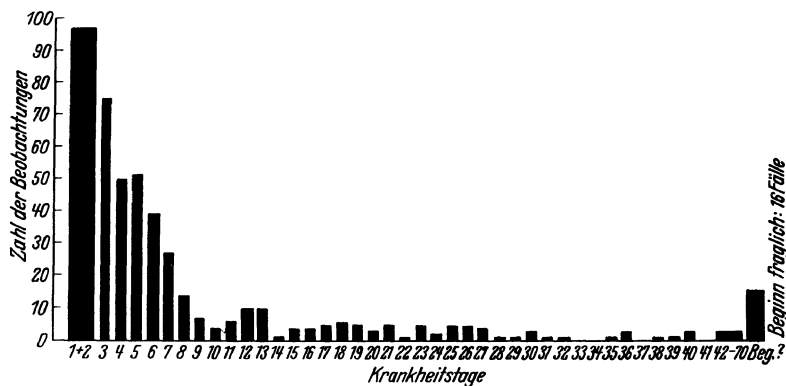


Abb. 2. Auftreten des Scharlachrheumatoids in den einzelnen Krankheitstagen. 504 Beobachtungen = 11,4%. Ausgesprochene Bevorzugung der ersten Krankheitstage. Kein deutlicher Periodencharakter! Die leichte Erhebung der Kurve am 12. und 13. Tage beruht auf dem Auftreten von Rezidiven!

Die weitere Analyse der wichtigsten Komponenten dieser Gesamtkurve zeigt, daß jeder Komplikationsart ein eigener Gipfelpunkt zugehört, daß sie aber während der ganzen Krankheitszeit, einmal früher und einmal

später, auftreten können (vgl. Tabelle über Statistik der Komplikationen und Kurven Abb. 2—7). Man kann also im Prinzip von einer fast typischen Inkubationszeit für jede einzelne Komplikationsart sprechen.

Allen Statistiken aus Infektionshäusern haftet für solche Fragen ein prinzipieller Fehler an. Es wird nicht genügend unterschieden zwischen dem Verlauf bei Einzelisolierung und zwischen demjenigen bei Pflege in Gemeinschaftssälen. Dieser Punkt,



Abb. 3. Auftreten von Pneumonie und Bronchitis an den einzelnen Krankheitstagen. Zahl der Beobachtungen: 259 = 6,8%. Ausgesprochene Frühkomplikation der ersten 2 Krankheitstage.

auf den besonders LICHTENSTEIN mehrmals aufmerksam gemacht hat, ist außerordentlich wichtig wegen der viel häufigeren Möglichkeit der Superinfektion in Gemeinschaftssälen. Dies gilt nicht nur für das *Rezidiv*, sondern auch für die einfachen Komplikationen. Je dichter die Belegschaft einer Infektionsklinik ist, je geringer die Möglichkeit der Einzelisolierung, desto häufiger treten Rezidive und

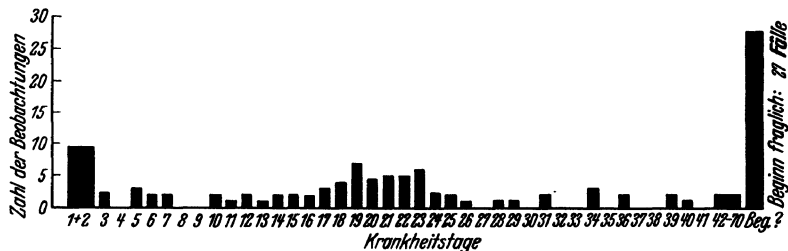


Abb. 4. Auftreten der Nephritis an den verschiedenen Krankheitstagen. Total der Fälle 103 = 2,3%. Höhepunkte sind die ersten Tage und der 17. bis 23. Krankheitstag. Eine sehr große Zahl von Beobachtungen läßt sich nicht genau auf einen Tag feststellen. Von diesen 27 Fällen sind 25 innerhalb der 3. Woche aufgetreten.

damit auch die anderen Komplikationen auf. So lassen sich wohl die über das ganze Kranksein verteilten Lymphadenitiden, Otiden usw. erklären (vgl. hierzu das Kapitel der „Heimkehrfälle“).

Soll man nun die im sog. Initialstadium auftretenden Komplikationen, besonders die Lymphadenitis, zum ersten oder zum zweiten Kranksein rechnen? Nach SCHOTTMÜLLER gehört sie zum zweiten Kranksein, d. h. er sieht besonders in der Drüsenschwellung, in Übereinstimmung mit seiner Sepsislehre, die Eintrittspforte für die späteren septischen Erscheinungen. Auch v. BORMANN hält die initiale Drüsenerkrankung für „septisch“ und damit für untrennbar von den Nachkrankheiten. Sie sind

seiner Ansicht nach das prodromale Stadium der Komplikationen und der Anfangspunkt der „septischen Invasion“ der Streptokokken.

Faßt man mit v. BORMANN u. a. das „zweite Kranksein“ als Manifestation der Streptokokkeninvasion auf, so bedarf es gar keiner weiteren Erklärung,

Initiale Komplikationen sind zweites Kranksein.

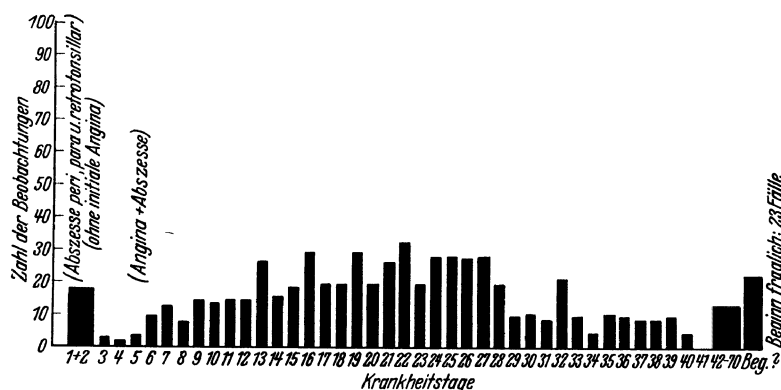


Abb. 5. Tonsillarabszeß und Angina während des Scharlachverlaufs: 646 Beobachtungen = 15,2%. Erstes Maximum der Tonsillenabszesse in den ersten 2 Krankheitstagen, zweites Maximum vom 13. bis 31. Krankheitstag. Hierzu gehören von den nicht einwandfrei bestimmbar 23 Fällen 20. Höhepunkt der Kurve: 22. Krankheitstag.

daß auch fernerhin die Trennung in Initialkomplex und zweites Kranksein aufrecht erhalten werden soll; nur wird man den von POSPISCHILL und WEISS rein klinisch definierten Begriff jetzt auch theoretisch begründen

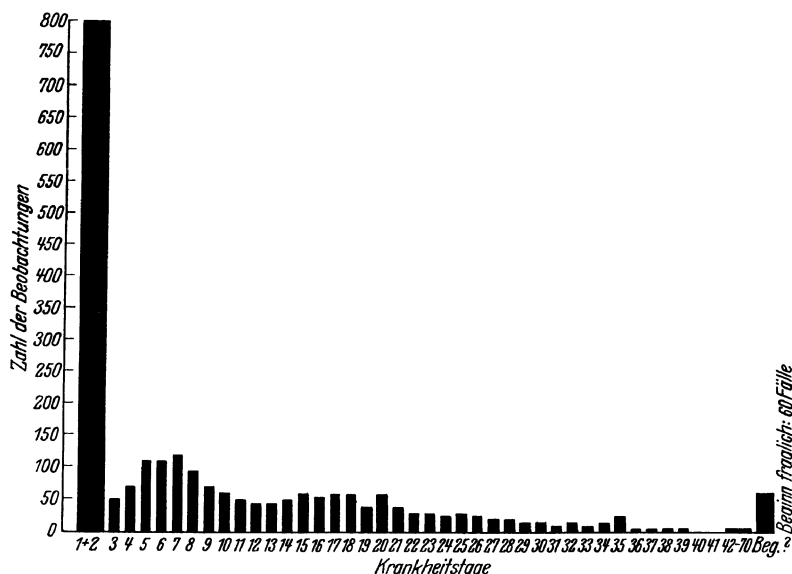


Abb. 6. Auftreten der einfachen Halslymphdrüsenanschwellung: 2300 Beobachtungen = 53,5%. An den ersten 2 Krankheitstagen allein 800 Fälle = 19%. Erster Höhepunkt der Kurve am 1. und 2. Tag, zweiter am 5. bis 8. Tag, dritter am 15. bis 20. Tag. Andeutung einer Periodizität. Diese ist vielleicht zurückzuführen auf Rezidive und Anginen dieser Periode.

können: Die Initialerscheinungen des Scharlachs sind toxischer Natur, die Nachkrankheiten septischer Art. Es ist durchaus möglich, daß nebeneinander schon sehr frühzeitig, d. h. in den ersten Krankheitstagen, Erscheinungen des ersten Stadiums wie das — übrigens schon von

POSPISCHILL hierhergerechnete Rheumatoid — neben Komplikationen der sog. Nachperiode, z. B. Lymphadenitis oder Otitis, auftreten.

Es wäre naheliegend, im Anschluß an die Arbeiten von FINKELSTEIN, PLONSKER und WOLFF für das zweite Kranksein, das ja eine Streptokokkeninfektion ist, nach Gesetzmäßigkeiten im Krankheitsablauf zu suchen, wie sie im 3 $\frac{1}{2}$ - bzw. 7-Tagerhythmus für eine Streptokokkenendemie von 8 Fällen von WOLFF beobachtet wurde. Über die Fieberperiodizität bzw. den Wellenverlauf bei Infektionskrankheiten (PLONSKER) wissen wir aber noch zu wenig, um hier schon für die Scharlachperiodizität bzw. die Inkubationszeiten der einzelnen Komplikationsarten. Schlüsse zu ziehen. Es genüge vorerst der Hinweis auf mögliche Zusammenhänge.

Aus den Tabellen v. BORMANNs und MANES und aus den eigenen Beobachtungen geht hervor, daß für jede Komplikation eine typische Frequenzkurve aufgestellt werden kann: Pneumonie und Bronchitis, Rheumatoid, Lymphadenitis, Tonsillärsabsceß, Nephritis zeigen einen einfachen Verlauf der Kurve mit einem eindeutigen Höhepunkt ohne Phasen.

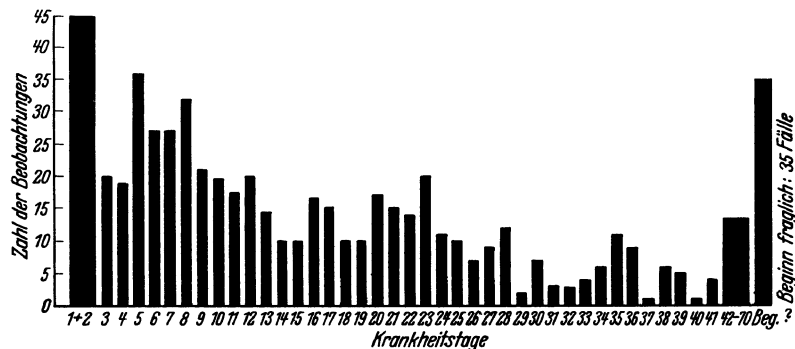


Abb. 7. Otitis media simplex an den einzelnen Scharlachtagen: 585 Fälle = 13,8%. Andeutung einer Periodizität: Erstes Maximum am 1. und 2. Tag, zweites am 5. bis 8. Tag, drittes am 16. bis 23. Tag, viertes am 28. Tag, fünftes am 35. Tag (vgl. Abb. 6). Auch hier vielleicht nur scheinbare Periodizität durch Rezidive und andere Re- und Superinfektionen.

Am ehesten könnte man geringe Schwankungen der Lymphadenitiskurve noch als Phasen deuten. Ganz anders verläuft die Kurve der leichten Otitisfälle. Hier sind deutlich vier Höhepunkte zu konstatieren: 1. und 2. Krankheitstag, 5.—8. Tag, 20.—23. Tag und 35.—36. Tag.

Das Phänomen des „Phasenablaufs“ des Scharlachs ist also hier angedeutet. Nun fragt es sich, ob die Statistik hier echte oder falsche „Phasen“ zeigt. FANCONI begründet seine Phasenlehre auf Schwankungen der Zahl und Zusammensetzung der weißen Blutkörperchen, auf klinische Beobachtung von Fieberzahlen, Lymphadenitis, Otitis, Angina usw. zwischen 6.—14. Tag, um den 20. Tag und am 51. Tag. Er stützt sich ferner auf das zeitliche Eintreffen von Doppelinfekten wie: zwei Fälle von Grippe am 14. und 22. Tag, ein Fall von Phlyktaene am 21. Tag, zwei Fälle von Varicellen, vier Rezidive und drei Spätexantheme.

Nun ist auffallend, daß gerade diejenige Komplikation, die am ehesten für einen allergischen Prozeß sprechen würde, das *Rheumatoid*, eine ausgesprochen *unphasische*, *eingipflige* Kurve hat. Ferner ist auffallend, daß die in der Statistik als periodische Komplikationen verzeichneten Späterscheinungen vorwiegend solche der Eintrittspforte sind: Rhinitis, Angina, Lymphadenitis, Otitis. Wenn wir nun noch die Anzahl der Rezidive berücksichtigen, so kommt man vom Gedanken nicht mehr los, daß diese „Perioden“, die im klinischen Material FANCONI's ausgesprochen zu

beobachten sind und im großen Beobachtungsgut v. BORMANNs, von MANES und mir aber höchstens angedeutet erscheinen, nur „Scheinperioden“ sind und aufs engste mit den *Rezidiven*, d. h. mit dem Wiederaufflackern der lokalen Krankheitserscheinungen bzw. Reinfektionen (LICHTENBERG) an der Eintrittspforte zusammenhängen.

Komplikationen.

Die Häufigkeit der Komplikationen, zu denen wir hier auch die initiale Drüsenschwellung rechnen, ergibt sich aus folgender Zusammenstellung:

Tabelle 4. „Komplikationen“ der Häufigkeit nach geordnet.
(Eigene Beobachtungen.)

Art der Komplikation	Absolute Zahl der Beobachtungen	%	Zahlenmäßiger Höhepunkt des Erscheinens am Krankheitstage						
			1.	—	—	15./18.	30./31.	—	
1. Lymphadenitis	2299	53,5	1.	—	—	15./18.	30./31.	—	
2. Albuminurie + Cystitis	1083	25,0	1.	8.	—	20.	30.	—	
3. Scharlachschnupfen .	648	15,2	1.	8.	14.	22.	—	—	
4. Schuppungserythema .	584	13	—	8.	—	22.	—	—	
5. Angina + Tonsillenabsceß	976	13	—	7.	13./28.	—	35.	42.	
6. Otitis simplex	543	12,7	—	5./8.	—	22.	30.	42.	
			1.	6./8.	14./16.	20./24.	30./32.	45.	
7. Rheumatoid	506	11,4	1./6.	—	—	—	—	—	
8. Conjunctivitis	506	11,4	1.	8.	13.	22.	—	42.	
9. Bronchitis + Pneumonie	277	6,4	1./2.	—	9.	—	—	—	
10. Fluor	244	5,7	1./7.	—	14.	—	—	—	
11. Blutungen der Haut und der Schleimhäute	158	3,7	1./4.	—	—	—	—	—	
12. Klinische Herzerscheinung	136	3,1	1.	—	—	23.	31.	—	
13. Diphtheroide Erscheinungen im Rachen . .	104	2,7	1./5.	—	10.	—	—	—	
14. Furunkel, Abscesse, Phlegmone, Erysipel .	102	2,3	1./9.	—	—	23.	—	—	
15. Nephritis	102	2,3	1.	—	—	19./23.	—	—	
16. Rezidive	80	1,6	—	—	12.	17./28.	—	—	
17. Nekrotisierende Lymphadenitis	58	1,3	1./6.	—	—	18./20.	—	—	
18. Nekrotisierende Otitis + Mastoiditis	46	1,0	1.	7./8.	—	—	—	—	
19. Septischer Scharlach .	42	0,9	1.	—	—	—	—	—	
20. Parotitis	22	0,5	—	4.	8.	16.	23.	—	
21. Strumitis	8	0,2	—	—	12.	24.	—	—	
22. Leber- und Gallenblasenentzündungen .	8	0,2	—	—	15.	21.	—	—	
23. Spätexantheme (SCHICK)	8	0,2	—	—	18.	24.	35.	—	

(Beobachtungsgut: die Rheinlande von Basel bis Holland. Mehrzahl der Fälle: Düsseldorf. Relativ gutartige Endemie von 1929—1940).

Zahl der Fälle: 4259 eigene Beobachtungen.

Es ist nicht meine Absicht, alle diese Komplikationen der Reihe nach durchzubespochen. Ich beschränke mich auf die Diskussion einiger Komplikationsarten, welche entweder in der Literatur der letzten Jahre besondere Bedeutung erlangt haben, oder aus dem oder jenem Grund für unsere Anschauungen über das Wesen des Scharlachs wichtig erscheinen.

1. Das Rezidiv.

Mit LICHTENSTEIN verstehen wir hierunter die Wiederholung aller oder der wichtigsten Kardinalsymptome des Initialkomplexes: Fieber, Exanthem, Enanthem, Angina, Lymphadenitis. Sehr wahrscheinlich gibt es auch Rezidive ohne Exanthem. Für die objektive Erforschung der Rezidivfragen aber ist es wohl besser, nur die Rezidive mit sicherem Exanthem zu zählen und alles andere zu vernachlässigen. LICHTENSTEIN, BURTON, BALMAIN, SCHOLLES und ANDERSON verdanken wir die genauere Analyse des Rezidivs. Die genannten Forscher beobachteten mit zunehmender Milde des Scharlachs auch eine deutliche Zunahme der Rezidivzahlen. Nach LICHTENSTEIN: Zunahme von 3,9% auf 10% in 5 Jahren (1925 bis 1929). Man gelangte daher zur Überzeugung, daß der milde Scharlach eine nur langsam auftretende und unvollständige Immunität (Teilimmunität) hervorzurufen imstande ist. LICHTENSTEIN hat ferner in sehr interessanten Untersuchungen gezeigt, daß das Rezidiv nichts anderes ist als eine exogene Superinfektion und nicht ein eigentliches Rezidiv, d. h. ein Rückfall. Er konnte die Abhängigkeit des Auftretens der Rezidive von der Isolierungsart nachweisen: Ließ er seine Scharlachkranken in Gemeinschaftssälen pflegen, so traten 11,6% Rezidive auf. Bei individueller Pflege in Zweierzimmern konnte er nur 5,3% Rezidive beobachten. Bei völlig isolierten Einzelpatienten sah er kein einziges Rezidiv! Aus meinem Beobachtungsgut ergibt sich dasselbe: Zunahme der „Rezidive“ im letzten Jahrzehnt von 1,9% auf 4,3%, in Abhängigkeit der Häufigkeit von Einzelisolierung oder Gemeinschaftspflege. Dies scheint nun nicht nur für die objektiv diagnostisch streng definierten Rezidive zu gelten, sondern ceteris paribus auch für die Anginen, die während der Rekoneszenzzeit immer wieder beobachtet werden. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß die sog. „Phasen des Scharlachs“ so zu erklären sind, daß Superinfektionen bei ungenügender Immunisierung eine Rolle spielen. Man müßte also, um die „Phasenfrage“ zu klären, auf Beobachtungen zurückgreifen, die an Hand von einzelisolierten Fällen gemacht wurden.

Rezidive und
Komplikationen
abhängig von
Superinfektion.

Daß nach „Rezidiven“ die Scharlachkomplikationen einen viel schwereren Verlauf nehmen können, als nach dem ersten Schub, wissen wir schon lange. Daß Rezidive nach Haut- oder Mundschleimhautverletzungen auftreten (zwei eigene Beobachtungen), dürfte in diesem Zusammenhang als erwähnenswert gelten.

Aus der Basler Kinderklinik hat LUSSEK neustens beschrieben, wie Rezidive und Komplikationshäufigkeit überhaupt in direkter Abhängigkeit stehen von der Belegdichte der Infektionsstationen (vgl. hierzu: HERRE, GABRIEL und ZISCHINSKY, GOTTLIEB, KOCH).

Nach GABRIEL und ZISCHINSKY schützt Serumbehandlung nicht vor Rezidiven. GIOSEFFI berichtet 1931 über eine Beobachtung eines zweiten Rezidivs bei einem 8jährigen Knaben. ANDERSEN glaubt, durch Toxinimpfungen die Rezidive vermeiden zu können.

Rezidive dürfen nicht mit der *Scharlachzweiterkrankung* verwechselt werden. Sie ist selten. LICHTENSTEIN sah unter 6028 Fällen nur 29 Zweiterkrankungen im Intervall von 1—22 Jahren. Ich selbst sah nur 5 Zweiterkrankungen unter meinem Material. KLEINSCHMIDT berichtet von 2 Zweiterkrankungen unter 1000 Beobachtungen. Diese Zweiterkrankungen an Scharlach sind häufig bösartiger Natur, wie der Fall PANKHURST lehrt:

Zweite Erkrankung 4 Monate nach erstem Scharlach. Trotz Serum haemorrhag. Diathese und Otitis. Exitus am 7. Krankheitstag.

2. Angina, Lymphadenitis, Rhinitis, Otitis, Conjunctivitis (vgl. Abb. 5, 6 und 7).

Wie aus Tabelle 3 und 4 hervorgeht und, wie übrigens alle Autoren übereinstimmend angeben, sind die hier genannten Erscheinungen an der Eintrittspforte die häufigsten Komplikationen. In meinem Beobachtungsgut: Lymphadenitis 53,5% (einschl. initiale Lymphadenitis), Angina (ohne initiale Angina) 15,1%, Rhinitis 15,2%, Conjunctivitis 11,4%, Otitis 13,8%.

Meine Zahlen lassen sich nicht ohne weiteres mit denen anderer Autoren vergleichen, da hier mit Ausnahme der zum Initialkomplex gehörenden Angina, nur die tonsillären und paratonsillären Abscesse des ersten Tages (18 Beobachtungen) und die späteren Anginen („Rezidivanginen“?) gezählt, während die Lymphadenitis, Rhinitis und Otitis der ersten Tage bereits zu den Komplikationen addiert wurden.

Bei Anginen sieht man häufig zwei- und dreimaliges „Rezidivieren“ in den Scharlachstationen. Der tonsilläre Absceß kommt beim Erwachsenen etwas häufiger vor als beim Kind. Anginen mit diphteroiden Belägen neigen zu schwererem Verlauf und zu selteneren Komplikationen: Glossitis maculofibrinosa, Stomatitis, Mundbodenphlegmone. Der retropharyngeale Absceß scheint im Anschluß an Scharlach relativ selten zu sein. Ich beobachtete ihn nur ein einziges Mal.

Mit jeder frischen Angina können wieder frische Lymphdrüenschwellungen auftreten. Die schweren, nekrotisierenden Drüenschwellungen kommen besonders beim septischen Scharlach vor (unter 42 septischen Scharlachfällen 28 nekrotische Lymphadenitiden). Die Spontanperforation der nekrotischen Drüsen durch die Haut gab 5mal Anlaß zu Erysipel und 2mal zu Phlegmonen. Scharlachschnupfen und leichte Otitis sind beinahe gleich häufig (etwa 13% meiner Beobachtungen). Die schwere, zu Mastoiditis oder Felsenbeinnekrose führende Otitis kommt nur etwa in $\frac{1}{10}$ der Otitisfälle überhaupt zur Beobachtung. Manchmal verbergen sich hinter dem Bilde des Scharlachschnupfens andere Vorgänge, z. B. Nebenhöhlenerkrankungen u. a.: Ethmoiditis, Sinusitis frontalis, maxillaris usw., wie uns auch Vorkommnisse wie die *Nekrose des Jochbeins* (SCHMIDT) bei Mastoiditis lehren. Die Conjunctivitis scarlatinosa kann zu *Tränendrüsenkrankung* führen (FAVORY). Ob sie daher mit OTTO als toxischallergischer Natur gedeutet werden darf, scheint mir fraglich.

Zum Kapitel der *Otitis* hat sich namentlich MANES geäußert: Ob diese Komplikation auf hämatogenem Wege oder durch Ascendieren des Infektes durch die Tube entsteht, ist immer noch eine Streitfrage der Otologen. Die Otitis bevorzugt die Monate Januar bis März. Ihre Häufigkeit schwankt zwischen wenigen Prozenten (4,7% in der Schweiz) bis zu fast $\frac{1}{3}$ der Scharlachfälle überhaupt (28,9% in Rußland), je nach dem Genius der Epidemie. Hierbei hat MANES nur die perforierten, purulenten Otitiden aus den Arbeiten der einzelnen Autoren ausgezählt. Im Mittel errechnet MANES 11,9% für Otitis, eine Zahl, der sich die Häufigkeitsziffer meiner Beobachtungen gut annähert (WESSELHOEFT = 12%). Die Altersverteilung zeigt eine starke Bevorzugung des ersten Lebensjahrfünfts: Etwa 30%

Komplikationen
der Eintritts-
pforte häufig.

Anginen.

Drüsen-
schwellungen.

Otitis.

Otitisfälle im 1.—5. Lebensjahr, etwa 13 % in den Jahren 6—10 und nur noch etwa 6 % im Alter von 11—15 Jahren (MANES). Differenziert man nach einzelnen Altersjahren, so zeigt sich die maximale Erkrankungshäufigkeit im zweiten Lebensjahr mit 44,4%! Langsames Absinken der Frequenz in den nächsten 4 Jahren auf 27 % im 5. Altersjahr, daraufhin rasche Abnahme der Otitis. Ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts bei Otitis bringt MANES mit der Androtropie des Scharlachs im ersten Quinquennium in Zusammenhang. Das rechte Ohr ist etwas häufiger erkrankt als das linke. Der Grund hierfür ist noch nicht gefunden. Daß eine familiäre Disposition für die Otitis als Scharlachkomplikation vorliegt, ist wahrscheinlich, wie aus Stammbäumen (ALBRECHT) und durch Geschwisteruntersuchungen (DE RUDDER) hervorgeht.

Mastoiditis.

Die Mastoiditis bevorzugt das frühe Kindesalter und das männliche Geschlecht. Nach einer Aufstellung von MANES schwankt ihre Häufigkeit zwischen 7 und 20,6 %. Die Letalität beträgt nach WILLIAMS für Scharlachmastoiditis 9,6 %. Otitis und Mastoiditis haben entsprechend dem milderen Charakter der Scharlachepidemien gegenüber früheren Zeiten in Nord-, Mittel- und Südeuropa, Amerika und Australien an Häufigkeit abgenommen.

KÖNIG hat 995 Scharlachfälle auf Dauerschädigungen untersucht und findet bei 17,7 % Schädigungen des Ohres. Es handelt sich um Schallleitungsstörungen. Acusticus- und Vestibularisaffektionen sah er nicht. Es scheint aber doch hie und da Erkrankungen des Vestibularapparates zu geben, wie URBANTSCHITSCH an Hand mehrerer Beobachtungen mitteilt.

Zur Therapie sei folgendes angemerkt: Übereinstimmend wird in den letzten Jahren vor der frühzeitigen Paracentese gewarnt (HOYNE und SPÄTH). Dagegen wird die Paracentese in gleichzeitiger Ausführung mit Tonsillotomie und Adenotomie nach GARDINER sehr empfohlen. Die Mastoiditis soll frühzeitig operiert werden (WESSELHOEFT).

3. Das Rheumatoid (vgl. Abb. 2).

Das Rheumatoid vielleicht ein allergischer Prozeß.

Das Rheumatoid wird — übrigens in Übereinstimmung mit POSPISCHILLS Anschauungen — zu den nicht septischen Komplikationen des Initialkomplexes gerechnet. Seine Ähnlichkeit mit den Gelenkaffektionen ist von den Anhängern der Anaphylaxietheorie des Scharlachs als eine der Hauptstützen für ihre Anschauungen herbeigezogen worden. Aber gerade das Rheumatoid zeigt keinen „Phasenverlauf“, obschon es keine Seltenheit ist, daß bei Rezidiven oder Anginen im weiteren Verlauf einer Scharlachkrankheit wieder ein Rheumatoid auftritt.

In meinem Beobachtungsgut verzeichnete ich 11,4 % Rheumatoide. Davon verliefen 11,1 % leicht und 0,3 % schwer. „Rezidivieren“ des Rheumatoids wurde 28mal beobachtet, jeweils im Anschluß an ein Rezidiv mit Exanthem oder an eine Angina! Nach MANES Zusammenstellung ist die Häufigkeit von Ort zu Ort außerordentlich wechselnd, und schwankt von 16—23 %. Vor 1920 trat es durchschnittlich in 4,18 %, nach 1930 in 4,03 % aller Fälle auf.

Das Rheumatoid befällt vorzugsweise Erwachsene (rund 5mal so oft als Kinder unter 15 Jahren) und unter diesen ganz besonders die Frauen. Nach MANES hat die erwachsene Frau zum Scharlachrheumatoid eine noch größere „Affinität“ als zum Scharlach selbst.

Tabelle 5. Häufigkeit des Rheumatoids und seiner Rezidive.
Eigene Beobachtungen.

		Zahl	%	Rezidive	%	Total der Fälle
Kinder (0—15 Jahren)	{ Knaben	38	2,7	—	—	1420
	{ Mädchen	65	3,7	2	0,1	1497
Erwachsene	{ Männer	143	20,7	8	1,5	512
	{ Frauen	258	30,1	18	2,1	830
Total		504	11,8	28	0,65	4259

Die leichten Fälle gehen in wenigen Tagen in Heilung über. Die schweren Fälle dauern oft — unter starken Erscheinungen mit Hydrops und hohen Temperaturen — über 1 Woche an. Familiäre Disposition ist wahrscheinlich, denn 8mal konnte ich im Kindesalter Rheumatoid als familiäre Scharlachkomplikation beobachten.

Die „Spätrheumatoide“ (ZISCHINSKY) verlaufen schwerer und sind im allgemeinen eher als septische Metastasen aufzufassen.

Spätrheumatoide sind Polyarthritiden sept.

Sehr merkwürdig sind Beobachtungen über den Zusammenhang der Gelenkaffektionen und den Manifestationen des echten Rheumatismus. 9mal beobachtete ich die Kombination von Rheumatoid mit Endokarditis, 2mal exacerbierter eine alte Mitralinsuffizienz, 1mal trat gleichzeitig Chorea auf und 2mal Perikarditis. 14 solcher Beobachtungen — es handelte sich nicht um „septische“ Fälle — sind natürlich eine zu kleine Zahl auf über 4000 Kranke. Sie könnten auch der durchschnittlichen Erkrankungshäufigkeit der Bevölkerung entsprechen. PAUL, SALINGER und ZUGER, die auf eine familiäre Disposition für solche Zusammenhänge aufmerksam machen, glauben, eine Aktivierung des Rheumatismus durch die hämolyisierenden Streptokokken annehmen zu dürfen. MOLTSCHANOFF unterscheidet zwischen Rheumatoid, eitriger Arthritis und später Polyarthritiden (3.—7. Woche). Diese letztere weist Züge der echten rheumatischen Infektion auf. Hier findet sich auch die Endokarditis. Sektionsbefunde zeigen Knötchen ähnlich denen des echten Rheumatismus. Er glaubt aber nicht an das zufällige Zusammentreffen von Rheuma und Scharlach. Das Problem des „Rheumatoids“ verdient gewiß noch vermehrte Aufmerksamkeit. Weitere Studien haben hier den Zusammenhang zwischen familiärer Disposition und pathogenetischem Geschehen zu klären. Auch kann von einer Klarheit über die Beziehungen von Rheumatoid zu echtem Rheumatismus noch nicht gesprochen werden. Schließlich ist die Genese des Rheumatoids als einer „allergischen“ Reaktion noch nicht erwiesen. Dieselben Fragen tauchen auf beim Erythema nodosum (s. S. 353 und 364).

Auf die septischen, metastatischen, mit Eiterungen einhergehenden Gelenkaffektionen soll hier nicht eingegangen werden. Sie treten meist bei schweren Erkrankungsformen auf und sind prognostisch ungünstig.

4. Hauterscheinungen.

Während des Scharlachs treten die mannigfaltigsten Hauterscheinungen auf. Angefangen mit den gutartigen *Capillarschädigungen*, die früher wohl bekannt, heute selten geworden sind und sich nur durch *Ödeme* an Händen und Füßen in der 3.—5. Woche bemerkbar machen (ZISCHINSKY), gibt es alle Übergänge bis zur *Purpura* (HUNT, FOX und ENGER) und zur schweren *symmetrischen Hautgangrän* (KLAN, FEDDERS, DICK, MÜLLER und EDMONDSON).

Vom QUINKE-Ödem bis zur Purpura und zur Gangrän.

Über das Wesen dieser Gefäßschädigungen ist man sich noch nicht klar. Allergische, anaphylaktoide Momente werden zur Erklärung herangezogen. Bisher soll es etwa 15 Beobachtungen über symmetrische Hautgangrän geben (DICK, MÜLLER und EDMONDSON), während die Purpura

und die allgemeine hämorrhagische Diathese häufiger, meist als Ausdruck einer schwer toxischen Verlaufsform auftritt. Eigene Beobachtungen: 158 Fälle = 3,7%. Sehr häufig fanden sich dabei Magen-Darmblutungen, mehrmals gleichzeitig schwere Gelenkaffektionen (2mal mit Hämarthros), 2mal mit Anämie und Thrombopenie.

Seitdem HECHT 1907 eine Methode für die Prüfung der Capillarresistenz mittels einer Saugglocke und Unterdruckmanometer angegeben hat und unter anderem bei Scharlach nachwies, daß die Hautgefäße bei wesentlich geringerem Unterdruck Blut austreten lassen als der Norm entspricht, hat die praktische Anwendung dieses Phänomens nach RUMPEL-LEEDE als Stauungsmethode allgemeine diagnostische Anerkennung gefunden.

Heute liegen wieder neue Untersuchungen über die Hautcapillaren vor. RUEFF findet bei Hautprüfungen mit Adrenalin unter Berücksichtigung des capillarmikroskopischen Bildes anfänglich eine Unterempfindlichkeit der Hautgefäße, später eine Überempfindlichkeit mit einem Maximum in der 3.—4. Woche. MYRGÅRD bestimmt die Capillarbrüchigkeit. Sie ist meist bis zur 6.—8. Krankheitswoche erhöht. Er findet einen „wellenförmigen“ Verlauf der Capillarresistenz, unabhängig von den Komplikationen. Die Quaddelzeit (Resorptionszeit) ist während 6 Wochen dauernd verkürzt, und oft am 40. Tage noch abnorm (SCHERMANN). Nach MAGI soll die Capillarresistenz durch Gaben von Ascorbinsäure in wenigen Stunden normal werden.

Stellulae
palmares.

Die Bedeutung der von v. PFAUNDLER 1921 beschriebenen *Stellulae palmares et plantares* für die Diagnose des Scharlachs wurde besonders von FREUDENBERG hervorgehoben. Sie stellen ein vasomotorisches Phänomen dar, das in Syntropie mit der Wangenrötung und dem Kinndreieck oft schon vor Erscheinen des Exanthems die Diagnose ermöglicht. Sie können auch beim Auftreten eines Rezidivs ein wichtiges Zeichen sein.

Neben diesen toxischen Capillarschädigungen kommen auf der Haut alle *Erscheinungsformen der Streptokokkeninfektion* vor.

Interessant ist die Beobachtung von 3 Fällen mit Miliaria suppurativa, wo aus Miliariabläschen münzengroße Blasen wurden und sich einmal diesen banal aussehenden Eiterungen der Haut am 19. Tage ein Erysipel anschloß (LIEBMANN).

2,3% (102 Patienten) meiner eigenen Beobachtungen wiesen Hautabscesse, Furunkel, Phlegmonen oder Erysipel auf. In allen Fällen fanden sich als Erreger hämolysierende Streptokokken. Die Frage, ob endogene oder exogene Infektion der Haut vorlag, ist je nach dem Fall anders zu beurteilen: Beim septischen Scharlach liegen die Verhältnisse anders als beim einfachen Scharlach, bei perforierenden Lymphdrüsenentzündungen wiederum anders als bei Wund- und Verbrennungsscharlach.

Perlèche.

Zu diesen Hautaffektionen gehört auch die von mir in einer Scharlach-epidemie in Basel auffallend häufig beobachtete *Perlèche*. Sie war durch hämolysierende Streptokokken hervorgerufen und war geradezu als ein klinischer Maßstab für das Allgemeinbefinden der Patienten zu werten, d. h. bei Rezidiven oder Komplikationen trat die Perlèche wieder auf oder exacerbierete, und Hand in Hand mit der Heilung der Scharlachkrankheit verschwanden auch die Faulecken. Die Narben und Rhagaden nach Perlèche waren — wie die Nagellinie — noch nachträglich bei katamnestischen Diagnosen zu verwerten.

Über die *Schuppungserythème* und die Schuppung selbst ist nicht viel Neues zu melden. Es scheint, daß mit dem leichten Verlauf der Exantheme auch die Schuppung seltener beobachtet wird (STERNER). 135 der eigenen Beobachtungen sind von HUBENSACK beschrieben worden. Eine einfache Abhängigkeit des Auftretens der Schuppungserythème von der Stärke des Exanthems scheint nicht zu bestehen, denn auch bei ganz abortivem Ausschlag gibt es später Schuppungserythème. Außerdem wechselt die Häufigkeit des Auftretens stark innerhalb der

Epidemie — mir scheint hier der Grad der serös-entzündlichen Durchträngung der Haut eine wichtigere Rolle zu spielen als das Exanthem selbst.

Differentialdiagnostisch interessiert der Versuch, das Erythema scarlatiniforme desquamativum recidivans vom Scharlach klinisch abzugrenzen. SCHULTE weist darauf hin, daß bei dieser Krankheit der Puls normal ist, die Temperatur nicht über 38° steigt, ein Enanthem und eine Angina fehlt.

Eine letzte Hautaffektion soll hier kurz erwähnt werden: Das *Erythema nodosum* (vgl. bei Chemotherapie S. 364). Heute gilt das nichttuberkulöse Erythema nodosum als Sehenswürdigkeit, obschon das sicher stark übertrieben ist. Bei Scharlach tritt, wie im Verlauf fast aller anderen Infektionskrankheiten, gelegentlich ein echtes Erythema nodosum auf. Wir verdanken MORO die Beschreibung eines solchen Falles (5jähriger Junge),

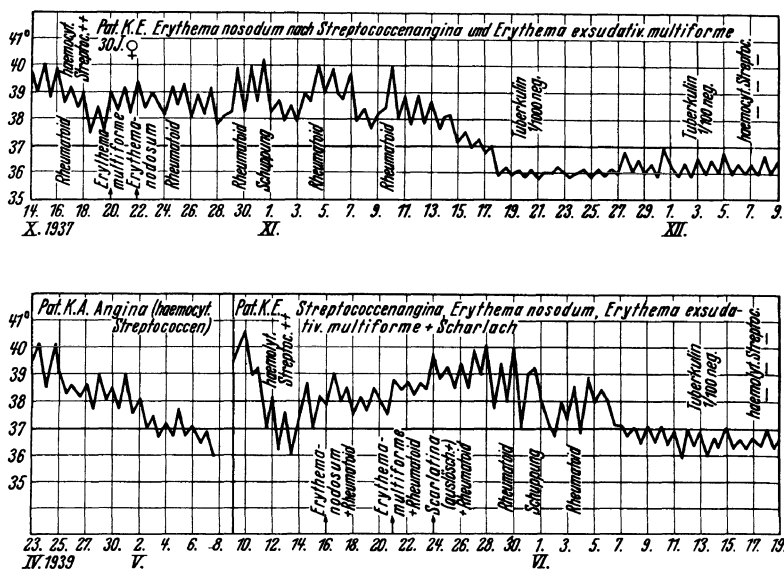


Abb. 8. Fieberkurven einer 30jährigen Patientin, die zweimal einen Infekt mit hämolysierenden Streptokokken erleidet und dabei an Angina, je fünf Schüben von Rheumatoid, zweimal Erythema exsudativum multiforme, zweimal Erythema nodosum und einmal Scharlach erkrankt. Keine Tuberkulose. Keine Endokarditis. Keine Nephritis.

der allen Anforderungen der Kritik standhalten dürfte, denn die Tuberkulinreaktion war nicht weniger als 8mal negativ! Ähnliche tuberkulinnegative Fälle des Kindesalters bei BEHRE (1936) und bei MORITZ (1934).

Aus meinen Beobachtungen steht mir folgender Fall zur Verfügung (vgl. Abb. 8):

30jährige Frau K. E., erkrankt 1937 und 1939 im Anschluß an Streptokokkenangina jeweils am 10. bzw. 8. Krankheitstag an sehr schwerem Erythema nodosum. 1937 treten 5mal während dieser Krankheit rheumatoide Gelenkschwellungen auf; dem Erythema nodosum geht ein Erythema exsudativum multiforme voraus. Die Krankheit nimmt einen schubweisen Verlauf (in 5 Phasen). Anfangs wurden hämolysierende Streptokokken im Tonsillenabstrich nachgewiesen; nach Ablauf der Krankheit fehlen die Streptokokken (in 3 Abstrichen) völlig. 1939 erkrankt dieselbe Frau nochmals im Anschluß an eine Streptokokkenangina ihres Mannes. Wiederum schubweises Auftreten von Rheumatoid (5mal), Erythema nodosum, Erythema exsudativum multiforme und diesmal Scharlachexanthem (Auslösch positiv). Tuberkulinproben negativ bis 1/100 (Mantoux). Durchleuchtungen und Plattenaufnahmen geben keinen Anhaltspunkt für Tuberkulose (vgl. Kurve Abb. 8).

Man könnte an Hand dieser einen Beobachtung nochmals alle Scharlachprobleme aufrollen. Ich möchte aber die Beschreibung des Falles nur zum Beweis für die möglicherweise allergische Natur bestimmter Manifestationen bei Streptokokkeninfektionen einzelner Individuen anführen.

5. Herz, Gefäße, Nebennieren.

Das „Scharlachherz“ ist Myokarditis bzw. Reizleitungs-schaden.

Die Auffassung vom Wesen der Herzveränderungen bei Scharlach hat sich durch wichtige neue Arbeiten, namentlich von WICKSTRÖM und in neuerer Zeit von KISS und seinen Mitarbeitern stark gewandelt und vor allem durch das Heranziehen der elektrokardiographischen Reihenbeobachtungen ist das früher noch sehr umstrittene Problem des „Scharlachherzens“ weitgehend geklärt worden.

Herzkomplikationen sind relativ häufig, in meinem Beobachtungsgut 136 Fälle gleich 3,1% (nicht eingerechnet vorübergehende Störungen, Geräusche, Arythmien leichten Charakters, die wir früher als „Scharlachherz“ diagnostizierten).

Die Herzaaffektionen bei septischem Scharlach sollen hier nicht besprochen werden, denn ihre Genese ist klar, ihre verschiedenen Varianten (Endo-, Myo- und Perikarditis) sind diagnostizierbar und bei letalem Ausgang durch die Sektion zu klären.

Viel wichtiger ist das Problem der vorübergehenden mehr oder weniger schweren Herzschiädigung, deren Ätiologie, Pathogenese und Prognose. Die alte Kreislauftheorie von STOLTE und LEDERER, welche im Zusammenhang mit der Abnahme des Körpergewichts eine funktionelle Störung postulierte, wird kaum mehr anerkannt. Die sehr interessanten Beobachtungen von WICKSTRÖM 1933 an 100 Scharlachpatienten, bei denen klinisch in keinem Falle Myokardschäden diagnostiziert werden konnten, ergab folgendes:

Systematische Aufnahmen des Elektrokardiogramms (Ekg), welche regelmäßig alle 2 Tage gemacht wurden, deckten 86mal leichtere oder schwerere Veränderungen von seiten des Myokards auf. Im initialen Krankheitsstadium traten sie in 62 Fällen, während des späteren Verlaufs in 78 Fällen in Erscheinung. Die Häufung dieser Symptome bestand nur für den Krankheitsbeginn. Später verteilen sich die beobachteten Veränderungen ziemlich gleichmäßig über die 2.—5. Krankheitswoche. Zusammenhänge zwischen Pulskurve, Temperatur, klinischem Auskultationsbefund am Herzen und dem Auftreten anderer Komplikationen bestand nicht.

1. Irritative Reizleitungsstörung fand WICKSTRÖM nur einmal: nodale Extrasystolie.

2. Inhibitorische Reizleitungssymptome waren sehr häufig: 67 Fälle mit verlängerter Überleitungszeit (um 0,02—0,07 Sek. verlängert!). 25 Fälle mit verlängerter QRS-Zeit. 14 Fälle mit Veränderungen der Konfiguration des Initialkomplexes. 46 Fälle mit Richtungsverschiebung der Resultante der elektromotorischen Kräfte. Sehr häufig (77mal) wurde die Finalzacke III in irgendeinem Stadium der Krankheit negativ, selten auch ein negatives T_r.

Die Störungen traten bei Erwachsenen häufiger auf als bei Kindern. Sie hielten meist einige Wochen an. Innerhalb eines Jahres waren die meisten Veränderungen ausgeheilt, nur in einigen Fällen blieb die Reizleitung dauernd auf eine langsamere Funktion eingestellt.

FAULKNER, PLACE und ÖHLER berichten 1935 über ähnliche Erfahrungen bei 171 Scharlachpatienten. Sie fanden abnorme Ekg-Werte in 6%. Ihre Nachuntersuchungen an 600 Patienten, die vor 1—3 Jahren Scharlach überstanden hatten, ergaben nur drei Ekg-Befunde. 7 Patienten hatten inzwischen ein Vitium erworben. Die Autoren lehnen die Theorie, daß der Scharlach einen rheumatischen Infekt aktiviere, ab. Indessen ist für sie die Ähnlichkeit im klinischen Erscheinungsbild und im Ekg zwischen Scharlach und Gelenkrheumatismus sehr groß.

Eine Reihe weiterer Autoren berichten in den letzten Jahren über ähnliche Befunde auf Grund ihrer Untersuchungen mit dem Ekg (SCHWARZ, BERGER und OLLOZ, BEER, KISS, KISS und MARTIN, MAUTNER, BLINDER).

Immer wieder fällt auf, daß sich der klinische Befund und derjenige des Ekg nicht decken. Ein Zusammenhang mit dem Körpergewicht oder der sekundären Anämie wird abgelehnt.

Handelt es sich um funktionelle Störungen (SCHWARZ) oder sind die Grundlagen der Ekg-Befunde im Sinne von WICKSTRÖM und KISS als organischer Natur zu deuten? Beobachtungen über Herzblock (KISS) vom WENKEBACH-Typus, der sich unter einer Tachykardie mit einer vorübergehenden Arythmie verbirgt, oder einer Vorhofextrasystolie mit kurzem Knotenrhythmus und folgendem sinusaurikulärem

Block (BLUMBERGER) lassen uns mit WICKSTRÖM zur Überzeugung kommen, daß die beobachteten Veränderungen auf organische Prozesse am Herzmuskel zurückzuführen sind.

Nach dem Gesagten müssen wir unsere alten Auffassungen über das „Scharlachherz“ unbedingt revidieren. Wie das Ekg zeigt, liegen sehr häufig Reizleitungsstörungen vor. Die Veränderungen des Ekg sind wahrscheinlich mehrheitlich auf organischer Grundlage entstanden und nicht „funktioneller“ Art.

Über die pathologisch-anatomischen Prozesse etwas sicheres auszusagen ist noch nicht möglich. Trotz gewisser Ähnlichkeiten zwischen rheumatischen Schädigungen und solchen durch Scharlach sind Unterschiede im histologischen Bilde vorhanden:

Während SIEGMUND ASCHOFFSche Knoten im Myokard beschreibt, sieht STÖBER nur zellige Infiltrate und Blutungen und lehnt die Befunde SIEGMUNDS ab. MAGLADERY und BILLINGS sahen bei 37 Sektionen 29mal Myokarditis. Nur einmal fanden sich Knötchen, die Rheumatismusknoten ähnlich waren. Gleichzeitig bestand in diesem Falle eine verruköse Endokarditis (Mischinfektion?).

BRODY und seine Mitarbeiter sahen nur diffuse interstitielle Infiltrationen des Myokards, keine Knötchen. MOLTSCHANOW fand bei der „Spätpolyarthritis“ rheumatische Knötchen.

Eine Klärung der pathologisch-anatomischen Fragen dürfte bei der *gutartigen Prognose* der Scharlachmyokarditis noch lange auf sich warten lassen.

Handelt es sich nun vom pathogenetischen Gesichtspunkt aus um Rheumatoid oder metastatisch entzündliche, septische Prozesse? Für die Scharlachmyokarditis ist bis jetzt hierüber noch nichts auszusagen, da wir weder über die pathologisch-anatomischen Grundlagen genügend unterrichtet sind, noch über die Genese der Myokardschäden klare Zusammenhänge zu erkennen vermögen.

Die *Endokarditis* spielt bei Scharlach keine große Rolle.

Endokarditis
selten.

ZISCHINSKY sah eine einzige echte Endokarditis mit Ausgang in ein Vitium unter 20000 Scharlachfällen und 5mal Endokarditis als Folge pyämischen oder septischen Scharlachs.

MOLTSCHANOW sah unter 1300 Patienten mit Scharlach in 58 % Herz- und Kreislaufschädigungen. 95 Patienten konnte er über lange Zeit hinaus beobachten. Nach einem Jahr waren noch bei 16 Patienten Veränderungen da, wovon bei 14 Fällen dauernde Klappenfehler. Nach der Auffassung von MOLTSCHANOW steht die Scharlachendokarditis in enger Beziehung zum Rheumatoid und ist, wie dieses, als allergische Reaktion aufzufassen.

Einige Einzelbeobachtungen aus der Literatur der letzten Jahre verdienen, festgehalten zu werden: Die Beschreibung einer Ruptur der Chordae tendineae nach Scharlach mit Exitus am 268. Tag (FREW), die Beobachtung einer Aortenruptur bei einem 5jährigen Mädchen als Folge eines septischen Scharlachs (HIRSCHBERG) und die Beschreibung von 17 tödlichen Blutungen aus arrodierten Halsgefäßen als Folge von ulcero-phlegmonösen Rachenprozessen (STEIN, Leningrad). Einzelne Fälle von Insuffizienz der Nebennieren auf Grund entzündlicher Infiltrationsprozesse, durch Hämorrhagien oder durch fettige Degeneration wurden aus Bukarest, Paris und Stuttgart gemeldet (FAULKNER und Mitarbeiter, BAZGAN und Mitarbeiter, CAMERER).

6. Nervensystem.

Streptokokkenmeningitis kann im Anschluß an eine Otitis und Mastoiditis oder an eine Felsenbeinnekrose auftreten. Die Prognose ist ungünstig.

Meningitis.

Unter Umständen bildet sich ein Hirnabsceß. Rasches operatives Eingreifen kann im Verein mit intensiver Serumtherapie von Erfolg begleitet sein (GORDON und Mitarbeiter). GORDON und TOP beobachteten 35 Fälle von Encephalitis und 19 Fälle von Meningitis unter 17311 Scharlachkranken. Nur ein einziger genaß! Ebenso ungünstig verläuft das spät auftretende, subdurale Hämatom (GOODALL) und andere, hämorrhagisch-thrombotische Prozesse (LEONE). Dagegen ist die Prognose der seltenen Lymphocytenmeningitis der 3. Woche gutartig (OLMER und

Encephalitis. LEGRÉ). Die Frage erhebt sich, ob es sich bei solchen Beobachtungen nicht um leichte Encephalitisfälle handelt, bei denen nur die Begleitmeningitis in Erscheinung tritt. Die Encephalitis nach Scharlach ist relativ gutartig, wie Veröffentlichungen von MARTIN und CHAMPION, MONET und VEZIN, BUBNOVA, DUBOIS, FERRAND und Mitarbeiter wieder erneut beweisen. Meist handelt es sich hier um septische, metastatische Prozesse, oft von disseminiertem Charakter, so daß klinisch die verschiedensten Bilder, je nach der Lokalisation des Prozesses, entstehen. Aus einer *Chorea* auf Rheumatismus zu schließen geht deshalb meines Erachtens nicht an. Wahrscheinlicher ist eine erbbedingte Disposition für die Entstehung auch der Scharlachchorea (SCHÄCHTER) verantwortlich zu machen. Der Prozentsatz encephalitischer und meningeealer Prozesse ist niedriger als nach Masern, Varicellen oder Parotitis (STROË und BANU).

In meinem Beobachtungsgut trat die Encephalitis oder Meningitis nur nach Otitis oder bei septischpyämischen Scharlachkrankungen auf: Nach Otitis 5mal, (5 †), bei septischem Scharlach unter 42 Fällen 18mal (18 †) und bei rein toxischem Scharlach unter 85 Beobachtungen 1mal Lymphocytenmeningitis (Heilung).

7. Verdauungstrakt.

Gastritis. Auch bei den hierher gehörenden Komplikationen wurden, außer der relativ häufigen Glossitis und Stomatitis, seltener Krankheitsbilder beschrieben: *Phlegmonöse Gastritis* bei einem 10jährigen Mädchen, das schon seit einem Jahr an Gastritis litt (BEDRNA und ZDENECK). STEIN fand in Leningrad unter 500 Scharlachsektionen in 14 Fällen (= 1,5%) Gastritis necroticans diffusa, fibrinös-pseudomembranöse Gastritis, ulceröse Gastritis, darunter phlegmonöse Gastritis bei 10 Kindern von 3—8 Jahren. Während man in der Klinik bei Erwachsenen öfters die Exacerbation einer chronischen Gastritis beobachtet, ist die Gastritis phlegmonosa, fibrinosa und ulcerosa als Teilerscheinung der septisch-pyämischen Krankheitsform anzusehen.

Dasselbe gilt auch für die von HEITZ beschriebene Beobachtung über multiple *Dünndarmwandphlegmonen* mit Peritonitis und für die Peritonitis (SABADINI, BARTONE, KOJIS u. a.).

Bei der Besprechung der Peritonitis werden regelmäßig die bekannten Fragen diskutiert, ob hämatogen, metastatisch oder Durchwanderungsperitonitis. Auch das weibliche Genitale wird als Infektionsweg angeschuldigt. Es sei hier nur bemerkt, daß es müßig ist, auf Grund einer negativ verlaufenen, einmaligen Untersuchung über den Bakteriengehalt des Blutes eine metastatische Entzündung abzulehnen.

8. Nephritis (vgl. Abb. 4).

Albuminurie häufig, initial und vorübergehend. Während Albuminurien, die nur als vorübergehend febril bezeichnet werden dürfen, sehr häufig vorkommen, ist die Nephritis sehr viel seltener. Die einfache Albuminurie, die einige Tage dauern kann und beim gleichen Patienten sich häufig wiederholt und gelegentlich auch mit Ausscheidung einzelner Erythrocyten, Leukocyten oder vereinzelter Zylinder einhergehen darf, ist nicht als eigentliche Nephritis zu bezeichnen, trotzdem sie auch eine Schädigung der Nieren zur Voraussetzung hat. Leichteste Nierenschädigungen dieser Art sind auch von AUXILIA, von LITTLE und von GAUTIER nachgewiesen worden. Besonders der letzte Autor, der Funktionsprüfungen angestellt hat, betont, daß nur relativ selten eine einwandfreie, normale Nierenfunktion vorkommt.

In meinem Beobachtungsgut sind solche Albuminurien unter 4259 Fälle 1083 (= 25%) mal aufgetreten, eigentliche Nephritis bei 103 (= 2,3%) der Fälle.

Die Nephritis ist selten geworden. Die Häufigkeit der Nephritis soll nach den Zusammenstellungen von MANES durchschnittlich kaum abgenommen haben und beträgt demnach etwa 5%. In Wirklichkeit schwankt die Frequenz an Nephritis beträchtlich: LICHTENSTEIN gibt 0,6% an, SÄLLSTRÖM 2,62%, v. BORMANN 22%, GRAM 5%.

Kinder werden von Nephritis häufiger befallen als Erwachsene, und bei den Kindern ist das Schulalter stärker betroffen als das Vorschulalter (Gegensatz zu Otitis!) (HIRSCHBERG, HERDERSCHEE, MANES). Keine Geschlechtsdisposition (SÄLLSTRÖM), jedoch ausgesprochene familiäre Disposition (DE RUDDER, MANES u. v. a.). Relativ häufig tritt die Nephritis schon in den ersten 2 Krankheitstagen auf und es sind wiederum eine Reihe von *Anurien* bei solchen Frühnephritiden beschrieben worden (LEMIERRE). Zur Prognose ergeben Anhaltspunkte neue Zahlen von SÄLLSTRÖM: 6% der Nephritiker tragen einen chronischen Schaden davon, 16% erleiden im späteren Leben Rezidive.

Eine Prophylaxe gibt es noch nicht. Die Diät (Milchdiät gegen Fleischdiät) wurde vom prognostischen und prophylaktischen Gesichtspunkt aus von SUBAREW in alternierender Reihe bei 708 Fällen angewendet. Das Resultat ergab, wie erwartet, einen Unterschied *zugunsten der Fleischdiät!* (vgl. hierzu auch HIRO).

DUVAL äußert sich zur Pathogenese, indem er aus experimentellen Untersuchungen am Hund den Schluß zieht, daß besonders das „Endotoxin“ der Streptokokken die gewöhnliche Nephritis auslöst.

Die intravenöse Injektion von Toxin oder toten Streptokokken machte zuerst eine albuminoide und fettige Degeneration des Gefäßendothels, dann im weiteren Stadium platzten die Capillaren und es traten Hämorrhagien auf. Erst sekundär verändern sich die Tubuli. Bei Injektion von lebenden Streptokokken erzielt DUVAL interstitielle, lymphocytäre Nephritis. Wiederholung der Injektionen bewirkt eine Verstärkung des pathologischen Prozesses.

Neue Sektionsbefunde von Scharlachnephritis im Kindesalter stammen von RONFOGALI (Köln): Bericht über 11 Fälle von interstitieller Nephritis der ersten Krankheitstage. Die herdförmige Form ist häufiger, die diffuse Form selten. In den interstitiellen Infiltraten finden sich Leukocyten, Lymphocyten, Plasmazellen und Bakterien. Die diffuse Form kommt überhaupt nur bei Scharlach vor. Sie wird von RONFOGALI als hyperergische Reaktionsform aufgefaßt.

Sektions-
befunde.

9. Toxischer und septischer Scharlach.

Diese beiden gefürchteten Erscheinungsformen bedürfen keiner besonderen Besprechung mehr. In meinem Material ist der *toxische* Scharlach 84mal aufgetreten (1,9%). Cerebrale Erscheinungen, hämorrhagische Diathese mit Schleimhaut-, Haut- und Darmblutungen, Diphtheroid, Nephritis, Ikterus, schwere sekundäre Anämie, Herzmuskelveränderungen, Meningitis, Laryngitis, Pneumonie sind schon in den ersten Tagen als Komplikation aufgetreten. Trotz Serumtherapie sind fünf dieser Patienten gestorben.

Den septischen und septisch-pyämischen Scharlach beobachtete ich 42mal (= 0,9%). 35 dieser Patienten sind gestorben. Alle Erscheinungen der Sepsis sind hierbei zu verzeichnen.

STROË hat dem malignen Scharlach einige sehr interessante Studien gewidmet.

10. Übrige Komplikationen.

Die *Conjunctivitis scarlatinosa* tritt verhältnismäßig oft in Erscheinung (in meinem Material in 11% aller Fälle, nach OTTO 52mal unter 891 Patienten). Alle Bindehäute des Augapfels werden befallen. Die Dauer der Erscheinung ist nach SUERMANN kurz (2—4 Tage). Gelegentlich verkleben die Augenlider, seltener sind leichte fibrinöse Beläge. Je intensiver das Exanthem, um so eher und um so stärker tritt die *Conjunctivitis* als Enanthem in Erscheinung. Rezidive treten bei Exanthemrezidiven ebenfalls auf.

Der *Fluor* ist ebenfalls eine häufige Begleiterscheinung des frischen Scharlachstadiums oder der Rezidive (5,7% meiner Beobachtungen).

Auffallend häufig finden sich unter meinen Beobachtungen *Laryngitis*, *Bronchitis* und *Pneumonie* (6,4% aller Fälle) (Abb. 3). Sie treten zu Beginn der Erkrankung auf und hängen wahrscheinlich mit den Erscheinungen von seiten der übrigen Schleimhäute zusammen. Von fünf schweren Laryngitiskranken verlor ich zwei, von

65 schweren Pneumonien sind 28, also beinahe die Hälfte der Fälle, gestorben. Von 212 leichten Pneumonien und Bronchitiden sind alle genesen. Pleuritis, Pleuroparikarditis und Lungenabsceß sind Manifestationen des septischen Scharlachs. Solche Beobachtungen veröffentlichten BETINOTTI, SSAWRINOWITSCH (eitrig-fibrinöse, nekrotisierende Bronchitis und Pneumonien), STROË, SCHWARTZ und BACALOGLU u. a. (vgl. Kapitel über *Epidemiologie*).

Als Zeichen der septischen Erkrankungsform tritt hier und da die *Parotitis* auf (22 eigene Beobachtungen = 0,5%). Sie kann metastatischer Natur sein und ist dann für die Prognose als ungünstiges Zeichen zu werten (zwei Fälle, beide gestorben). Ebenso *Strumitis* (8 Fälle = 0,1%).

Dasselbe publizierte SANCHEZ LEITE.

Abgesehen von der metastatischen, zu eitriger Einschmelzung führenden Parotitis gibt es eine vorwiegend spät (um den 28. Tag) erscheinende *Scharlachparotitis*, deren Wesen noch nicht geklärt ist (20 Fälle), die gutartig verläuft. Wahrscheinlich handelt es sich um sporadische Fälle von *Mumps*, wobei vielleicht die Inkubationszeit infolge des Doppelinfektes verlängert ist.

Cholecystitis simplex, gangraenosa, Gallenblasenempyem werden von SWING und BULLOWA, von DELAGE und von HEBERLEIN bekanntgegeben.

Eine akute *hämolytische Anämie* (Typ LEDERER) bei einem 2jährigen Mädchen wird von BEEKMANN als allergische Reaktion gedeutet.

Myositis partialis recidivans wurde von ISZORA beobachtet. Auftreten am 11. Krankheitstag in den linken Bauchmuskeln, am 19. Tag in der rechten Lumbalmuskulatur, am 25. Tag im rechten Oberarm, am 31. Tag in Schläfen- und Kau-muskulatur. Mit jeder neuen Lokalisation Fieber. Ausgang in Genesung.

11. Doppelinfekte.

Die meisten Doppelinfekte beeinflussen sich gegenseitig nicht.

Das Studium der Doppelinfektionen ist darum von Wichtigkeit, weil sich verschiedene Infekte gegenseitig zu beeinflussen vermögen. Für *Parotitis* habe ich oben eine fragliche Verlängerung der Inkubationszeit angedeutet. Eine Reihe von Autoren befaßt sich mit der Vorliebe der *Diphtherie* für Scharlachkranke. Die Prädisposition, die der Scharlach schafft, wird allgemein anerkannt (BRENNER). Die Prognose der *Scharlachdiphtherie* ist nicht schlechter, da sich beide Krankheiten gegenseitig nicht ungünstig beeinflussen (PLÖTZ). Auch Patienten, die über Diphtherieantitoxin verfügen, können infolge Scharlachs an Diphtherie erkranken (TEVÉLI). Der diphtherische Croup bei Scharlach erschwert die Prognose (DYBOWSKI und Mitarbeiter). *Pertussis und Masern* können die Scharlachprognose nicht erschweren (CAMBESSÉDÈS und MILAU). Die schöne Studie von KLOPFLEISCH zeigt, wie Scharlach und Masern sich gegenseitig überdecken ohne — mit Ausnahme der Exanthemvarianten — sich gegenseitig zu beeinflussen (vgl. auch ZUCKERMANN und SLATINEANU, die einen anderen Standpunkt vertreten). *Varicellen* bedingen eine Disposition zu Wundscharlach. Umgekehrt beeinflussen sich aber beide Krankheiten in keiner Weise ungünstig (PASO und LAMBERTI). *Rubeolenscharlach* beeinflussen sich gegenseitig gar nicht (UEHLINGER-FRAUCHIGER).

12. Beobachtungen an Hand von Blut- und Harnveränderungen.

a) **Blutbild.** Die lymphatische Reaktion ist wohlbekannt. Von 405 von mir untersuchten Fällen verliefen 20 Erkrankungen mit einer initialen Lymphocytose von 25%, und 67 Kranke hatten über 30% Lymphocyten. Nach LEVISOHN'S Mitteilung kann diese Reaktionsform familiär sein und auch bei Rezidiven vorkommen.

Die *Eosinophilie* hat einen anfänglichen Höhepunkt am 4.—5. Tag und einen zweiten Anstieg findet man nach dem 20. Krankheitstag (FRIEDMANN, TAMATI). Am häufigsten trifft man Eosinophilie bei leichten Fällen, daher kann sie diagnostisch wichtig sein.

Myelogramm bedeutsam.

Das *Myelogramm* wird von CHALIER und REVOL zum Objekt einer interessanten Studie gemacht: In den ersten 14 Tagen überdauert die stark neutrophile Reaktion mit vielen unreifen Zellen im Sternalknochenmark die ähnlichen Veränderungen des peripheren Blutes wesentlich: Eosinophilie seit Beginn, Höhepunkt am 2. bis 3. Tag bis 12%! Die Erythropoese ist bis Ende der 2. Woche herabgesetzt. In der 3. Woche Absinken der Neurophilen und nach vorübergehendem Abfall der Eosinophilen Wiederanstiegen am 20.—25. Tag. Dann erst werden normale Werte

erreicht. Die Erythropoese setzt in der 3. Woche stark ein (Reparation?). Die an 14 Patienten durch Sternalpunktionen gewonnenen Werte bestätigen somit die aus dem peripheren Blutbild bekannten „Standard“veränderungen.

b) Senkungsreaktion. Die meisten Komplikationen sind vorher schon an der erhöhten B.S.R. zu erkennen (COOKSON).

c) Studien über Blutzuckerwerte (TANATAROWA), den *Blutchlorgehalt* (MARKOWA), Harnsäure (DICKER), Lipide (KAISER und STEUSSY), Aminosäuren (MARTIGNETTI), Fermente (KIYOSAWA), Cholesterin (STROÉ und ROIBAS), Harnstoff und Reststickstoff (NASSI, GAUTIER und MITARBEITER) zeigen, daß eine Reihe von Veränderungen zum Teil durch Nierenschädigungen, zum Teil durch Leberschäden bedingt sind.

d) Die WIDAL-GRUBERSCHE REAKTION kann oft positiv werden und in seltenen Fällen bleibt sie es lange Zeit, bis zur Verdünnung 1 : 50 (NAKANO). Positive Wa.R. ist sehr selten, Nebenreaktionen (SACHS-GEORGI, KAHN) sind etwas häufiger positiv (LANDAU). Der Komplementtiter des Blutes ist zu Beginn der Krankheit nur in 34,1 % der Fälle etwas erniedrigt. Daß der Komplementgehalt bei unkompliziertem Scharlach so häufig zu Beginn normal ist, widerspricht absolut der Anaphylaxie-theorie (ISRAILINSKY und DOBRINSKY). Die Komplementablenkung verläuft aber bei Scharlach häufig auf unspezifischer Basis positiv (MIEBACH), wenn genügend empfindliche Extrakte verwendet werden, ganz gleich, ob diese aus Luesleber, Rinderherz, Streptokokken oder Nährböden gewonnen werden.

e) Die Trypanocide Substanz ist nicht vermehrt (STRÖDER).

f) Acetonurie ist in 80 % aller Fälle anzutreffen (VOSSCHULTE und ZIEGLER), am häufigsten am 4.—5. Krankheitstag. *Urobilinogen* fällt im Harn positiv aus in 96 % aller Fälle (LIPP), erhöhte organische Säureausscheidung (GAWRILA und Mitarbeiter) ist zu Beginn der Krankheit die Regel.

g) Leberfunktionsprüfungen (v. CREVELD) mit der Lävulose- und Galaktoseprobe ergeben zu Beginn nur selten Störungen. Langsame Zunahme der Häufigkeit von Leberstörungen bis in die 6. Woche (vgl. auch SHIRLITZ). Proben mit Dioxyacetonbelastung (MENGEL) bei 11 von 19 Kindern zeigten pathologisch erhöhte Werte. Die positive Takata-Arareaktion (PASCHEDAY und PÜSCHEL) in der 3. bis 6. Woche ist der Ausdruck der „akuten Leberschwellung“.

h) VEISS findet pathologische Abweichungen im Harnpigmenthaushalt als Zeichen einer funktionellen Insuffizienz der Leber (Bestimmung der Urochromgruppe für sich und der übrigen Pigmente gemeinsam).

Pathologische Anatomie.

Pathologisch-anatomisch neue Befunde sind nicht erhoben worden. Am meisten interessiert vielleicht die noch ungelöste Frage nach den histologischen Grundlagen der Herzmuskelschädigungen (s. unter Scharlachherz). Die von FAHR seinerzeit beschriebenen Myokardknötchen sind auch von SIEGMUND beschrieben worden. Jedoch bleibt die Anerkennung dieser Befunde und ihre wissenschaftliche Deutung vorerst noch abzuwarten. BRODY und SMITH finden auf jeden Fall keine solchen Knötchen. Ihrer Beschreibung nach folgt das Infiltrat immer den Gefäßen, (ebenso stehen in fast allen anderen Organen die Veränderungen mit deren Gefäßanteil in engster Verbindung, auch bei der häufigen *Pneumonie*). Nach ANGELESCO und Mitarbeitern sind von den Drüsen mit innerer Sekretion die *Nebennieren* am meisten betroffen. Streptokokken wurden in den verschiedenen Organen nur selten gefunden. Die beschriebenen Veränderungen kommen nach AOKI eher auf Grund einer Intoxikation — nicht einer Allergie — zustande. Bedeutende Veränderungen im Bereich des Sympathicus (Halsabschnitt) erwähnen ANGELESCO und Mitarbeiter. Neuere Untersuchungen über interstitielle Nephritis bei RONFOGALI (cf. Nierenkrankheiten). Die Sektionsbefunde der russischen und rumänischen Autoren ergänzen unsere Kenntnis von den schweren organischen Veränderungen, die der toxische

Frage der Herzmuskelschäden noch ungeklärt.

oder septisch-pyämische Scharlach setzt, nach vielen Seiten, entsprechend dem bösartigen Genius epidemicus des Ostens.

Prophylaxe.

1. Serumprophylaxe.

Passive Prophylaxe nur in einzelnen Fällen.

Die passive, prophylaktische Immunisierung durch Rekonvaleszenten-serum oder Heilserum wird immer wieder empfohlen. Neuestens wird auch gelegentlich Placentaserum verwendet (ROSS, HYLAND, ANDERSON, HOYNE, LEVINSON und THALHIMER, DEBRÉ, LAMY und BONNET). Das Rekonvaleszenten-serum ist aber sehr verschieden in seinem Antitoxingehalt (RECTOR, PLUMMER) und seine Schutzwirkung bei kleinen Dosen (5 ccm) ist zweifelhaft (KLEINSCHMIDT). Darum soll man eher Heilserum nehmen (FRASER) oder eiweißarme Heilseren (BRADSHAW). Indessen sind alle diese Methoden nicht so sicher, daß man sie als allgemeine prophylaktische Maßnahmen in Betracht zu ziehen hat. Sie mögen gelegentlich in Einzelfällen gute Dienste tun. Aber die genaue Nachprüfung einer Mitteilung wie z. B. derjenigen von SCHUCHING, wonach mit 1 ccm Heilserum „Erfolge erzielt“ wurden, hält der Kritik in keiner Weise stand. Auch BRADSHAW, der in seiner Ohrenklinik mit eiweißarmem Serum gute Erfolge sah, gibt zu, daß andere Spitäler keine so günstigen Resultate gehabt hätten! Nachteile sind: Kurze Dauer des Schutzes, 10 Tage bis 3 Wochen (Maximum) und Gefahr der Serumkrankheit in etwa 25% der Fälle (FRASER).

2. Aktive Immunisierung.

Die aktive Immunisierung ist das Richtige.

Die Berichte über den Wert der *Schutzimpfung* lauten nach wie vor günstig. Während die *Caronia-vakzine*, die *LÖWENSTEIN-Salbe* fast allgemein abgelehnt wurden (RIPPS, KLEINSCHMIDT), handelt es sich heute um die Frage, ob mit reinem Toxin und seinen verschiedenen „Verbindungen“ oder mit Toxin plus Streptokokken geimpft werden soll. Es hängt die Beantwortung sehr eng damit zusammen, ob der Erfolg der Impfung gemessen wird am Umschlag der positiven DICK-Reaktionen oder am Epidemieverlauf bei Geimpften im Vergleich zu Nichtgeimpften. Der letzteren Methode, namentlich den „alternierenden Reihenuntersuchungen“ ist unbedingt der Vorzug zu geben für die Beurteilung von Impfresultaten. Dennoch kommt auch dem Umschlag der DICK-Reaktion eine gewisse Bedeutung zu (vgl. Kapitel über die DICK-Reaktion), namentlich, wenn die Probe mit reinem Toxin angestellt wird.

a) *Toxinimpfung*. Zur Verwendung kommt *reines Toxin* (DICK und DICK) *Formoltoxoid* (ANDERSON, KORSCHUN u. v. a.) dessen Wert nach DICK und DICK auf Spuren von freiem Toxin zurückzuführen ist, *Ricinol-toxin* (LARSON), durch Präcipitation mit Aluminiumhydroxyd gereinigtes Toxin (FARAGÒ), oder Toxin nach Reinigung mit Tanninsäure (VELDEE, CUMMING). Statt subcutan zu injizieren hat man vorgeschlagen, den Impfstoff intracutan zu spritzen (ROBINSON), zu vernebeln und zu zerstäuben und via Schleimhäute von Augen und Nasen-Rachenraum dem Körper einzuverleiben (BELONOWSKY, MÜLLER, RAMON und DEBRÉ, ISIYAMA, HAMADA und OKAMOTO, PETERS und ALLISON). Diese Methoden haben den Nachteil, daß die Dosierung ungenau ist. Indessen sind die Berichte fast aller Autoren durchaus günstig. Im folgenden soll in einer Tabelle der „Erfolg“ einiger Toxinimpfmethoden zusammengestellt werden

Tabelle 6. Wert der Toxinimpfungen, gemessen am Umschlag der positiven DICK-Reaktion in eine negative.

Autor	Impftechnik	Zahl der Geimpften	Positiver Erfolg %	Bemerkungen
ROBINSON	intracutan 5—6mal	24	24	Erwachsene
HAMADA u. OKAMOTO .	Inhalation	216	etwa 66	Kinder
ISIIYAMA	Inhalation 5mal	11	9	Erwachsene
FRIDMANN u. Mitarbeiter	intranasal 3mal	75	60—70	Kinder
FARAGÒ	Aluminium- hydroxyd- präzipitation 3mal	4355	81—96	Kinder
RIPPS	Salbe	231	43	Patienten unter 2 Jah- ren nur 23 %
NORMANN	Toxin, 5mal	790	98,5	Kinder
DIEHL u. HINKLEY . .	Toxin, 5mal	241	100	Studenten
JENKINS	Toxoid und Toxin, 5mal	855	etwa 95	Kinder
STROË u. SCHWARTZ . .	Toxoid, 3mal	25000	50	Kinder
HORTOPAN u. CIULIU .	Toxoid, 4mal	6870	57	Kinder

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich die praktisch und theoretisch wichtige Tatsache, daß reines Toxin bei fünfmaliger subcutaner Applikation mit einer Sicherheit von fast 100 % den Umschlag der positiven DICK-Reaktion in eine negative erzielen kann, während alle anderen Methoden, namentlich die Anwendung von Formoltoxin, nicht so zuverlässig zu sein scheinen.

Tabelle 7. Wert der Toxinschutzimpfungen, gemessen an Morbiditätsziffern.

Autor	Methode	Zahl der Geimpften	Kontrollen ungeimpft	Erkrankungen		Bemerkungen
				der Geimpften	der Nicht-geimpften	
LITT	intra- muskulär 3mal	538	1508	5	150	Kinder
ANDERSON u. REIN- HARDT	5mal	1038	5308	7	157	Schwester
SCOTT u. MORTON .	5mal	178	?	0	(43)	Kranken- haus- insassen
LEMPRIÈRE	4mal	246	249	0	11	Kinder
HORTOPAN u. CIULIU	4mal	6870	?	13	?	während einer Epidemie
LITTLE	5mal	6982	8063	4,1 ⁰ / ₀₀	51,8 ⁰ / ₀₀	Schwestern Rekruten
MACKEN u. WILSON	5mal	1132	224	0,4 %	5 %	
WICKSTRÖM	Toxin 3mal	1625	1047	4 %	14,4 %	
STROË u. SCHWARTZ u. Mitarbeiter . .	Anatoxin 3mal	1005	?	229	776	während einer Epidemie

Aus der Tabelle ergibt sich *als einwandfreies Resultat*: Schutz des größten Teils der Toxingepfunden gegenüber Scharlach.

Daß dabei aber trotzdem die *Begleitepidemie* nicht ohne weiteres gestoppt wird, zeigt die Veröffentlichung von LEMPRIÈRE. Trotz ausgezeichnetem Erfolg der Impfung beobachtete er reichlich Fälle von akuter, septischer Tonsillitis usw.

Ähnliche Ergebnisse bei SOMERVILLE: 7mal mehr Kranke bei nicht Geimpften als bei Toxingepimpften. PLACE veröffentlicht die Morbiditätsfrequenz von Schülerinnen: 1913—1924 ohne Impfung erkrankten 86⁰/₀₀, 1924—1936 erkrankten nur 13⁰/₀₀ nach Impfung (ohne Berücksichtigung des allgemeinen Rückganges der Epidemie). COLLINS verfolgte die Morbidität an Scharlach in 8758 Familien mit 39185 Personen. Von den Kindern unter 2 Jahren waren 0,7⁰/₀₀ geimpft, von den Kindern von 10—11 Jahren waren 4,1 % geimpft. Bei den 20—24jährigen war die Zahl der immunisierten 1,2 %. Es erkrankten von 1928—1931 230 von den beobachteten Personen an Scharlach (= Morbidität von 566/100 000). 208 Erkrankungen entfielen auf Kinder unter 15 Jahren, 203 davon auf nicht geimpfte Kinder (= 14,2⁰/₀₀ der nicht geimpften 14298 Kinder). Unter 1054 Kindern, die früher schon Scharlach durchgemacht hatten, erkrankten 3 (= 2,8⁰/₀₀). Unter den 425 geimpften Kindern erkrankten 2 (= 4,7⁰/₀₀).

Auch die Angaben von WARTIOVAARE aus der finnländischen Armee verdienen hervorgehoben zu werden: Von 16918 DICK-negativen Soldaten erkrankten 206 (1,2 %), von 1647 DICK-positiven (nichtgeimpften) Soldaten erkrankten 151 (14,4 %), von 1625 immunisierten Soldaten erkrankten 65 (4,0 %) (vgl. dieselben Zahlen von WICKSTRÖM).

Trotz dieser eklatanten Erfolge hat sich die Toxinschutzimpfung noch nicht sehr weitgehend eingebürgert. Das Publikum scheut die fünffache Injektion. Der Genius Epidemicus ist gutartig. Die meisten Ärzte sind noch nicht genügend orientiert über den wirklichen Wert der Schutzimpfung (vgl. HOBSON, CUMMING, MACKEN und WILSON).

Am besten
wirkt die
Vaccine nach
GABRIT-
SCHEWSKY.

Impfungen mit Mischvaccinen Toxin + Bakterien. Es scheint, daß die Immunisierung mit GABRITSCHESKY-Vaccine (einer mit Formaldehyd behandelten und abgetöteten Vaccine von Scharlachstreptokokken) die besten Resultate gibt. Nach BRENNER bedarf es nur zweimaliger Injektion von je 1,0 ccm im Abstand von 4—6 Tagen um einen guten Erfolg zu erzielen: Es wurden 584 Kinder der Münchener Universitätskinderklinik geimpft. Die DICK-Reaktion wurde in 2—4 Tagen negativ. Nebenerscheinungen traten auf: 26mal Exanthem, 28mal Temperaturen, 2mal Lymphadenitis, 1mal Nephritis. Dafür war in der Anstalt nur ein einziger Scharlachfall zu verzeichnen gegen 13 Scharlacherkrankungen im Vorjahr, obschon in München die Scharlachendemie konstant blieb und nach wie vor reichlich Gelegenheit zur Infektion bestand. *Auch die Begleitepidemie* ging auffallend zurück (nur 7 Anginen gegen 39!). Da die geimpften Kinder häufig schon wenige Tage nach der Impfung einer Neuinfektion ausgesetzt waren und dennoch nicht erkrankten, beweist dies, daß der Schutz sehr rasch erworben wird. Ob es sich hierbei um eine „MORGENROTHSche Depressionsimmunität“ handelt, wie BRENNER annimmt, soll dahingestellt sein. STRÖZNER (Ungarn) ferner MURGOWSKY und KIRCHERT (Deutschland), HEESSEN und RUCKERT, HOFFMANN (Schweiz), WIELAND (Schweiz) ferner die angelsächsischen Autoren DOYER, RAPPAPORT, BEVERLY, PLATON, HECTOËN und JOHNSON, besonders aber die russischen Autoren MENDELEWA-HOFMANN, STUTZER, KORSCHUN und SPIRINA, ZLATOGOROFF und MITTELMANN in Polen haben die GABRITSCHESKY-Vaccine mit hervorragendem Erfolg angewendet. Eigene Erfahrungen an allerdings

kleinem Material bestätigen das Gesagte. Die Statistik von NONEVIC sei hier hervorgehoben: Seit 1935 wird im Kreis *Poltawa* nach GABRITSCHIEWSKY geimpft. Bis 1937 erkrankten: Von 15430 geimpften Kindern 94 (davon 26 nach 1 Impfung, 23 nach 2 Impfungen, 45 nach 3 Impfungen), von 35600 Nichtgeimpften erkrankten in derselben Zeit 2113 Kinder und Erwachsene.

Übereinstimmend wird also aus aller Welt bestätigt, wie groß der Wert der Schutzimpfung gegen Scharlach ist. Hat sich die Immunisierung auch im breiten Publikum noch nicht durchgesetzt, so sollte sie doch für Spitäler, Kliniken und Heime viel regelmäßiger angewendet werden, als bisher der Fall ist.

Über die Dauer des Impfschutzes etwas sicheres auszusagen ist noch verfrüht. Man weiß, daß der negative DICK-Test nach einiger Zeit wieder positiv werden kann. Nach BULL sind 8 Jahre nach erfolgreicher Impfung mit DICK-Toxin wiederum 36% der Impflinge schwach DICK-positiv. Es wird nichts anderes übrig bleiben, als von Zeit zu Zeit die DICK-Reaktion zu wiederholen, denn ein anderes Maß, um die Immunität nachzuweisen, besitzen wir noch nicht (vgl. Versuche von *Strumia* über Nachweis von anderen Antikörpern neben Antitoxin).

Der Impfschutz hält mindestens einige Monate, meistens einige Jahre an.

Die Kritik hebt mit Recht hervor, daß die Impfung ja nur die Entwicklung einer rein antitoxischen Immunität erzeugt, also nur gegen die „Scharlachtoxinämie“ gerichtet sei (DUNSTAN BREVER), und daß somit das Erscheinen des diagnostisch wichtigsten Zeichens, des Exanthems, verhindert werde, ohne daß eine Immunität gegen die Streptokokken erreicht werden könne (PETERMANN), außerdem mache die aktive Immunisierung oft schwerere Symptome als der Scharlach selbst (PETERMANN); denn man sieht heute Epidemien bei denen 83% aller Erkrankungsfälle, nur mehr etwas allgemeiner Pflege und Isolierung bedürfen, so leicht ist deren Verlauf.

Demgegenüber ist zu bemerken, daß die Möglichkeit eines Bösartigwerdens des *Genius epidemicus* jederzeit gegeben ist (vgl. SYDENHAMS Erfahrungen) und daß auch die Begleit epidemien zurückzugehen scheinen als Folge der Impfung. Ferner ist möglicherweise die Abschwächung der initialen Intoxikation schon so wichtig für den späteren Verlauf der Streptokokkeninfektion, daß allein schon die *Milderung* des Infektes die Anwendung der aktiven Prophylaxe rechtfertigt.

Die Kritik, namentlich im Sinn und Geiste von DÖRR, soll nicht übergangen werden, und wir wollen ja nicht etwa behaupten, daß infolge der Schutzimpfungen der Scharlach oder irgend eine andere Infektionskrankheit, wie z. B. die Diphtherie, gutartiger oder seltener geworden sei. Dennoch dürfen wir die objektiv feststellbaren Ergebnisse der aktiven Prophylaxe nicht mehr im verneinenden Sinne einfach ablehnen.

Das seltene Bild des *echten anaphylaktischen Shocks* bei mehrmaliger Toxoidimpfung, das von WANG bei einer 24jährigen Frau und einem 23jährigen Mann beobachtet worden ist, dürfte natürlich niemanden davon abhalten für die aktive Prophylaxe Stellung zu nehmen. Indessen besteht diese Gefahr der Sensibilisierung durch Wiederholen der DICK-Reaktion oder der Impfungen und soll daher hier signalisiert werden.

Anmerkung bei der Korrektur: Wie ich einer schriftlichen Mitteilung v. PFAUNDLERS entnehme, hat die Schutzimpfung bei Wundscharlach keine sehr günstigen Resultate erzielt. Dies ist praktisch wichtig für chirurgische Kinderstationen, aber auch theoretisch interessant, da der Wundscharlach eines der Momente bildet, welche die natürliche Immunität des Menschen durchbrechen (vgl. S. 329/330).

Wirkung der
Schutzimpfung.

Erkrankungen bei Geimpften. Diese wichtige Frage hat drei Bearbeiter gefunden. Nicht von ungefähr stammen alle drei Berichte aus dem Osten, wo der Scharlach sein strenges Regiment führt. STROË und SCHWARTZ vergleichen den Scharlachverlauf bei 229 Erkrankungsfällen von Geimpften mit dem Verlauf der Krankheit bei 776 nicht geimpften Kindern: Die Krankheitsbilder der Geimpften verliefen in 96,4% der Fälle leicht, ihre Letalität war 0,44%. Die Erscheinungsformen bei den Nichtgeimpften waren nur in 84% der Fälle leicht. Letalität = 7,72%. GORUSCHINA berichtet aus Rußland über 100 Beobachtungen. Das akute Stadium verlief wie andere Scharlacherkrankungen. Der weitere Verlauf war indessen bei Geimpften leichter (77% leichte Fälle) gegenüber den Nichtgeimpften (58% leichte Fälle). Die Letalität mit 0% gegenüber 2,3% stimmt mit den Angaben über die Letalität in Rumänien gut überein. MAREZKY berichtet über ähnliche Erfahrungen aus Rußland an Hand einer Beobachtungsreihe von 41 Fällen. Die Impfung hatte 6 Wochen bis 2 Jahre vorher stattgefunden und war genügend (mindestens drei Injektionen). 2,4% Letalität der Geimpften steht einer von 4,6% bei Nichtgeimpften gegenüber. Der Verlauf ist leichter, bzw. die Komplikationen sind seltener bei den Geimpften.

Therapie.

1. Unspezifische Therapie.

Saftfasten
versagt.

Mit mehr komischen Therapievorschlügen wie der „Fastenbehandlung“ des Scharlachs nach dem Vorschlag von LIEBAU und Mitarbeiter, die mit Hilfe von 2—4 Fruchtsafttagen den Scharlachablauf günstig beeinflussen will, wollen wir uns nicht abgeben. Selbstverständlich wird man einem fieberkranken Scharlachpatienten am Anfang nicht gerade eine besonders schwer verdauliche und den Stoffwechsel belastende Kost geben! Daß die Kostform gar keine Wirkung auf den Charakter der Erkrankung ausübt, zeigten TENEBE und Mitarbeiter in alternierenden Reihen 1934.

Auch das sog. „MILNE-Verfahren“, das im Einpinseln von Carbolglycerin auf die Tonsillen und Abreibungen des Körpers mit Eukalyptustinktur besteht und jetzt wieder von SCHLESINGER empfohlen wird, soll hier nur erwähnt werden, damit vor unkritischer Bewertung irgendeiner Therapie beim jetzigen gutartigen Genius *Epicemicus* gewarnt sei! Auch die *Bakteriophagentherapie* (KVIDAICHVICI) und ihre Empfehlung für Mastoiditis und Lymphadenitis kann noch nicht als gesicherter Behandlungsfortschritt bezeichnet werden.

Bis jetzt haben
die Sulfamide
versagt.

Die *einzigste Methode*, die uns über den Wert einer Behandlungsweise wirklich etwas aussagt, ist diejenige der „*alternierenden Reihe*“. Nach der Entdeckung der *Sulfamide* hat sich das Interesse sofort auch der Behandlung des Scharlachs mit Sulfamiden zugewandt. Leider ist über die Wirkung dieser Körper (*Prontosil*, *Ciba*, *Dagénan*, *Streptocid*) bis jetzt nichts günstiges auszusagen. Trotzdem in der neuesten Zusammenstellung der Chemotherapie von DOMAGK und HEGLER der Versuch, Scharlach frühzeitig durch Prontosil zu behandeln, empfohlen wird, kann nach allem, was bisher darüber veröffentlicht ist, kein Zweifel an der Wirkungslosigkeit dieser Therapie bestehen.

Eine interessante Beobachtung FREUDENBERG's anlässlich der therapeutischen Anwendung der Cibapräparate betrifft das ungewöhnlich häufige Auftreten von erythema-nodosum-ähnlichen, „allergischen“ Ausschlägen in der Haut über den Tibiakanten, den Ulnakanten und gelegentlich auch über der Stirn.

Bei nicht an Scharlach Erkrankten wurden diese Komplikationen unter dem Einfluß der Sulfamide wesentlich seltener beobachtet.

Die alternierende Reihe von STRÖM umfaßt zu wenig Beobachtungen (122 Fälle) um die Empfehlung des Prontosils zu sichern. Nach STRÖM soll die Entfieberung rascher eintreten, die Senkungsreaktion gehe gleichfalls rascher zur Norm zurück, die Komplikationen seien um einen Drittel vermindert und der Krankenhausaufenthalt um 4 Tage (!) kürzer in der Prontosilreihe. (Ähnliche und bestätigende Angaben von RANTASALO und BERGMANN, HAMILTON und TOGASAKI, PFAFFENBICHLER). Schon die Berichte russischer Autoren (LOPATIN und BONCHKOVA, KORGANOWA) sind vorsichtiger in ihren Urteilen. Ganz ablehnend verhalten sich FAXÉN (Göteborg), WOLFF (Breslau), HOGARTH (England), HUBER (Chemnitz), OPITZ, MARAUN und PFAUNDLER. Alle diese Autoren, mit deren Erfahrungen übrigens auch meine eigenen übereinstimmen, haben von der Anwendung der Sulfamide bei Scharlach oder Scharlachkomplikationen weder für den Ablauf des Initialkomplexes noch für den der Nachkrankheiten irgendeinen positiven Nutzen konstatieren können.

2. Serumtherapie.

Trotz einer wahren Flut von Veröffentlichungen über die Serumtherapie, unter welchem Begriff wir mit MANES die Behandlung mit Heilserum, Rekonvaleszentenserum und Erwachsenenblut verstehen wollen, ist 1941 das zusammenfassende Urteil über den Wert dieser Methoden genau dasselbe geblieben, wie es vor 10 Jahren formuliert wurde: *Die Indikationen und Möglichkeiten der Scharlachserumtherapie richten sich ausschließlich gegen die toxische Komponente des Scharlachs. Septischer Scharlach und die spezifischen Streptokokkenkomplikationen des zweiten Krankseins werden nicht beeinflusst.*

Die Serum-
behandlung
wirkt rein
antitoxisch.

Natürlich wird bei unklaren Fällen oder gemischt, toxischseptischen Krankheitsbildern Serum gegeben werden. Natürlich wird in schweren Epidemien häufiger und mehr Serum verwendet werden müssen als in leichten. Es ist selbstverständlich dem Ermessen des einzelnen Klinikers, d. h. seinem Temperament anheim gestellt, wie weit er die Grenzen für die Indikation der Serumbehandlung stecken will. Das Serum wirkt bei toxischem Scharlach verblüffend (DEGKWITZ) und überzeugend. Die Temperaturdurchschnittskurve der Serumfälle sinkt etwas rascher zur Norm als diejenige der nicht mit Serum behandelten Kranken (1925 PARK, 1933 v. BORMANN, 1936 MANES). Dagegen stimmen alle neueren Autoren, abgesehen von vielen unkritischen Empfehlungen, die meist auf Grund zu kleiner Beobachtungszahl oder mangelhafter Kontrollreihen fußen, darin überein, daß die Anwendung des Serums auf die Komplikationen des Scharlachs gar nicht einwirkte: TOP und YOUNG 1939, für Scharlachheilserum, LUTZ 1937, für Streptoserin, HAUF 1933, JÖPCHEN 1933, MANES 1936.

LUCCHESI und BOWMAN (1934) haben von 5377 Erkrankten 3045 mit Heilserum behandelt. Sie glauben eine günstige Beeinflussung der Komplikationshäufigkeit nachweisen zu können. Dasselbe behaupten FOX und HARDGROVE für Rekonvaleszentenserum; aber bei genauerem Zusehen zeigt sich, daß LUCCHESI und BOWMAN keine streng alternierenden Reihen durchgeführt haben, und daß die Rekonvaleszentenserumfälle von FOX und HARDGROVE zu Hause behandelt wurden. Durch diese nicht genügend beachteten Umstände allein schon sind die Schlüsse, die die betreffenden Autoren glauben ziehen zu dürfen, in Frage gestellt.

BANKS behandelte 1204 Kinder heroisch mit intravenösen Serumdosen. Seine „Erfolge“ sind — ohne Kontrollreihen — bei einer leichten Epidemie erzielt und zeigen den Nachteil häufiger, starker Shockwirkung bei der Injektion. Übrigens wurden die Resultate von vielen Seiten bezweifelt.

Transfusionen bei septisch-toxischen Krankheitsbildern sollen bei früh- und spätseptischen Fällen besser wirksam sein als Heilserum [ZUKOW und Mitarbeiter (Normalblut)], namentlich auch dann, wenn das Blut von *Rekonvaleszenten* oder von *immunisierten Spendern* stammt (GORDON, THALHIMER und LEVINSON, KOGAN und PEVSNER). Die Wirksamkeit solcher Transfusionen wird zum Teil in ihrer „unspezifischen Wirkung“ gesehen (ZUKOW und Mitarbeiter).

Da wahrscheinlich die verschiedenen Epidemiestämme der hämolysierenden Streptokokken heterogene Toxine liefern, empfehlen TRASK und BLAKE ein „polyvalentes Serum“. Ein „cytotoxisches“ Ziegen- und Eselserum soll in einer kleinen Versuchsreihe gut gewirkt haben (BOGOMOLETZ und Mitarbeiter). Untersuchungen über die therapeutische Wirksamkeit von *Placentarextrakt* an Kindern sollen einen Fortschritt bringen (DE BIEHLER).

Die *Serumkrankheit* bei Anwendung von Scharlachheilserum ist überaus häufig (etwa 25—40 % aller Fälle) und macht manchmal schwerere Erscheinungen als ein leichter Scharlach. Um diesen Nachteil zu vermeiden, benutzte TOOMEY in 922 Beobachtungen proteinarmes Serum (drei verschiedene Seren). Der Erfolg war, daß Serumkrankheiten „nur“ noch in 11—22,8 % auftraten, statt in 38,5 % (vgl. auch TOOMEY und KIMBALL).

Literatur.

(Es konnten nur die wichtigsten Arbeiten hier angeführt werden, namentlich auch solche, bei denen die Literatur besonders vollständig war.)

ALEXA, AGAPI, GAIGINSKI, MANULIU, DAVIS u. JONESCU: Rev. Stiint. med. (rum.) **26**, 832 (1937). — ANDERSEN: Arch. Dis. Childh. **9**, 313 (1934). — ANDERSEN and REINHARD: J. inf. Dis. **57**, 136 (1935).

BEDRNA u. ZDENĚK: Zbl. Chir. **1933**, 1114. — BECKMANN: Mschr. Kinder-geneesk. **9**, 34 (1939). — BEER: Jb. Kinderheilk. **151**, 73 (1938). — BEHRENDEN, J.: Jb. Kinderheilk. **133**, 74 (1931). — BERNECKER: Mschr. Kinderheilk. **66**, 391 (1936). — BEWERLY: Canad. publ. Health J. **25**, 587 (1934). — DE BIEHLER: (a) Bull. Soc. Pédiatr. Paris **36**, 593 (1938). (b) Arch. Méd. Enf. **42**, 29 (1939). — BLINDER: Sovet. pediatri. **9**, 110 (1936). — BLUMBERGER: Klin. Wschr. **1936 I**, 1166. — BORMANN, F. v.: (a) Z. Kinderheilk. **48**, 313 (1929). (b) Jb. Kinderheilk. **126**, 1 (1929). (c) Zbl. Bakter. (Orig.) **117**, 460 (1930). (d) Z. Immun.forsch. **72** (1930). (e) Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 5, 7. (f) Erg. inn. Med. **50**, 243 (1936). (g) Mschr. Kinderheilk. **66**, 37 (1936). (h) Med. Klin. **1937 I**, 529. (i) Mschr. Kinderheilk. **70**, 404 (1937). (k) Klin. Wschr. **1938 I**, 120. (l) Mschr. Kinderheilk. **76**, 107 (1938). (m) Mschr. Kinderheilk. **83**, 213 (1940). — BORMANN, v. u. HERHOLZ: Z. exper. Med. **81**, 758 (1932). — BORMANN, v. u. A. WOLFF-EISNER: (a) Z. Kinderheilk. **51**, 550 (1931). (b) Z. Kinderheilk. **51**, 560 (1931). (c) Z. Kinderheilk. **52**, 165 (1932). (d) Arch. f. Dermat. **164**, 763 (1932). — BOYKSEN: (a) Z. Hyg. **120**, 466 (1938). (b) Z. Hyg. **120**, 478 (1938). — BRADSHAW: Lancet **1939 I**, 6. — BRENNER: Z. Kinderheilk. **60**, 243 (1938). — BROWER-FORMMANN: Mschr. Kindergeneesk. **8**, 393 (1939). — BULL: J. amer. med. Assoc. **101**, 363 (1933).

CAMERER: Jb. Kinderheilk. **149**, 66 (1937). — CHALIN et REVOL: Sang **12**, 241 (1938). — COLARIZI: (a) Clin. pediatri. **17**, 585 (1935). (b) Clin. pediatri. **17**, 661 (1935). — COLLIS: Brit. med. J. Nr. 4015, 1216 (1937). — CORNELLY: Amer. J. publ. Health **29**, 999 (1935). — CREVELD, v.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1931**, 3391.

DELAGE: Bull. Soc. Pédiatr. Paris **30**, 249 (1932). — DICK and DICK: (a) Amer. J. Dis. Childr. **38**, 905 (1929). (b) Edinburgh med. J. **41**, 1 (1934). (c) J. amer. med. Assoc. **103**, 1362 (1934). (d) J. inf. Dis. **62**, 83 (1938). — DICK, MILNER and EDMONDSON: Amer. J. Dis. Childr. **47**, 374 (1934). — DIENST u. NETER: Münch.

med. Wschr. **1934 I**, 597. — DOBROKTOTOWA u. SCHICHLIAMIKOVA: *Pediatr.* (russ.) **1**, 150 (1938). — DOHMEN: (a) *Klin. Wschr.* **1938 I**, 117. (b) *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1689. — DOMAGK u. HEGLER: *Chemotherapie*. Leipzig: S. Hirzel 1940. — DUVAL: *Arch. of Path.* **12**, 572 (1931).

FARAGÓ: (a) *Orv. Hetil.* (ung.) **1937**, 357. (b) *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 152. — FARAGÓ u. ERDÖS: *Z. Hyg.* **119**, 660 (1937). — FAULKNER, PLACE and OHLER: *Amer. J. med. Sci.* **189**, 352 (1935). — FAVORY: *Arch. d'Ophtalm.* **49**, 463 (1932). — FRASER: (a) *Trans. roy. Soc. Canada V, Biol. Sci.* III **28**, 81 (1934). (b) *Canad. publ. Health J.* **28**, 93 (1937). — FREUDENBERG: *Ann. paediatr.* **154**, 280 (1940). — FREY: *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1204. — FRICKER: (a) *Presse méd.* **1936**, 188. (b) *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **51**, 126 (1935). — FRIDMANN u. DAVYDOV: *Pediatr.* (russ.) **13**, 452 (1929). — FRIEDMANN, F.: *Amer. J. med. Sci.* **186**, 683 (1933). — FRIEDMANN, S.: *Amer. J. Dis. Childr.* **49**, 933, 1256 (1935).

GABRIEL, E. u. H. ZISCHINSKY: *Jb. Kinderheilk.* **127**, 253 (1930). — GAUS, R.: *Jb. Kinderheilk.* **135**, 220 (1932). — GAUTIER: *Schweiz. med. Wschr.* **1938 I**, 1161. — GEAR: *China med. J.* **51**, 203 (1937). — GERTH u. TRAUTMANN: *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 1188. — GIOSEFFI: *Riforma med.* **1931**, 1131. — GORDON: (a) *J. amer. med. Assoc.* **98**, 519 (1932). (b) *J. amer. med. Assoc.* **100**, 102 (1933). — GORDON, BADGER, DARLING and SCHOOTEN: *Amer. J. publ. Health* **35**, 531 (1935). — GORDON, LITWAK and CARONNA: *Amer. J. Dis. Childr.* **53**, 1447 (1937). — GORUSCHINA: *Pediatr.* (russ.) **1**, 160 (1938). — GUNDEL u. WÜSTENBERG: *Zbl. Bakter. (Orig.)* **138**, 325 (1937).

HAUF: *Arch. Kinderheilk.* **98**, 241 (1933). — HEBERLEIN: *Inaug.-Diss. Hamburg 1932*. — HECHT: *J. Kinderheilk.* **65** (Erg.-Bd.), 113 (1907). — HECTOËN and JOHNSON: *J. amer. med. Assoc.* **102**, 41 (1934). — HEGLER: *Festschrift für NOCHT 1937*, S. 176. — HENTSCHEL, H.: *Z. Kinderheilk.* **49**, 205 (1940). — HERHOLZ: *Dtsch. med. Wschr.* **1931 I**, 1016. — HERMINGSEN and ERNST: *J. of Hyg.* **39**, 51 (1939). — HERRE: *Mshr. Kinderheilk.* **58**, 293 (1933). — HERTZ: *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1936**, 129. — HOBSON: *J. roy. sanit. Inst.* **58**, 614 (1939). — HODER, F.: *Zbl. Hyg.* **33**, 81 (1935). — HÖFFKEN, K. H.: *Jb. Kinderheilk.* **136**, 351 (1932). — HOFFMANN: *Schweiz. med. Wschr.* **1934 I**, 211. — HOGARTH: *Brit. med. J.* Nr 4014, 1160 (1937). — HORTOPAN et CIULIU: *Rev. d'Hyg.* **58**, 273 (1936). — HOTTINGER, A.: (a) *Tagg internat. Ges. praevent. Paediatr. Basel*, 2. Juli 1932. (b) *Z. Gesdh.verw. u. Gesdhfürs.* **4**, 368 (1933). (c) *Ann. paediatr.* **155**, 9 (1940). — HOYNE and SPÄTH: *J. of Pediatr.* **12**, 287 (1938). — HUBENSACK: *Mshr. Kinderheilk.* **59**, 1 (1933). — HUBER: *Kinderärztl. Prax.* **10**, 297 (1939). — HUSS: (a) *Acta paediatr. (Stockh.)* **14** (Suppl.), 3 (1933). (b) *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **59**, 605 (1934).

ISRAILINSKY u. DROBINSKY: *Pediatr.* (russ.) **11**, 33 (1938). — ISZORA: *Pediatr. polska* **14**, 259 (1934).

JMAMURA, ONO, ENDO and KAWAMURA: (a) *Jap. J. of exper. Med.* **13**, 341 (1935). (b) *Jap. J. of exper. Med.* **13**, 771 (1935). — JÖPCHEN: *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**, 1785.

KARLSTRÖM: *Acta paediatr. (Stockh.)* **18**, 287 (1936). — KISS: *Arch. Kinderheilk.* **117**, 120 (1939). — KISS u. MALAGUZZI-VALERI: *Arch. Kinderheilk.* **114**, 203, 207 (1938). — KISS u. MARTIN: (a) *Orv. Hetil.* (ung.) **1938**, 946. (b) *Arch. Kinderheilk.* **115**, 168, 226 (1938). — KLAN: *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1538. — KLEINSCHMIDT: (a) *Med. Klin.* **1931 II**, 1409. (b) *Mshr. Kinderheilk.* **77**, 337 (1939). — KLIMA: *Trav. Inst. hyg. Publ. état. tschécoslov.* **8**, 105 (1937). — KLOFFFLEISCH, F.: *Z. Kinderheilk.* **54**, 572 (1933). — KNÖPFELMACHER: *Wien. med. Wschr.* **1932 II**, 1396. — KÖNIG: *Z. Hals- usw. Heilk.* **43**, 250 (1938). — KÖRWER, H.: *Jb. Kinderheilk.* **136**, 59 (1932). — KRAUS: *Scharlachmonographie*. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1931. — KUGELMEIER: *Münch. med. Wschr.* **1939 II**, 1575.

LANDAU: *Acta paediatr. (Stockh.)* **26**, 235 (1939). — LAURENT-CHRISTENSEN: *Nord. med. Tidskr.* **1937**, 88. — LEMPRIERRE: *Brit. med. J.* Nr 2896, 450 (1935). — LEPECHIN: *Pediatr.* (russ.) **2**, 59 (1938). — LEVISOHN: *Zbl. inn. Med.* **1934**, 753. — LICHTENSTEIN: (a) *Acta paediatr. (Stockh.)* **12**, 75, 95, 100 (1931). (b) *Acta paediatr. (Stockh.)* **12**, 181 (1932). — LITT: *Lancet* **1935 I**, 932. — LITTLE: *Canad. publ. Health.* **30**, 488 (1939). — LOOK: *Arch. Kinderheilk.* **93**, 65 (1931). — LUCCHESI and BOWMAN: *J. amer. med. Assoc.* **103**, 1049 (1934). — LUSSE: *Inaug.-Diss. Basel 1941*.

MACKEN and WILSON: *Canad. publ. Health J.* **29**, 439 (1938). — MAGLADERY and BILLINGS: *Brit. path. Anat.* **97**, 205 (1936). — MANES: *Erg. inn. Med.* **51**, 4a (1936). — MARETZKY: *Sovet. Pediatr.* **12**, 42 (1936). — MARTIN et CHAMPION: *Arch. Méd. Enf.* **40**, 84 (1937). — MASCHHAUPT: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1934**, 1123. — MAUTNER: *Wien. med. Wschr.* **1936 I**, 715. — MENDELEWA-HOFMANN: *2. internat.*

Kongr. Kinderheilk. Stockh. [Acta paediatr. (Stockh.) **11**, 127 (1931)]. — MENGEL: Inaug.-Diss. Düsseldorf 1937. — MIEBACH, E.: Z. Kinderheilk. **54**, 541 (1933). — MINERVIN u. LEVKOWIČ: Gig. i Epidem. (russ.) **10**, 30 (1931). — MOLTSCHANOW, W. J.: (a) Rev. franc. Pédiatr. **8**, 675 (1932). (b) Jb. Kinderheilk. **138**, 129 (1933). (c) Pediatr. (russ.) **12**, 9 (1939). — MORO: Z. Kinderheilk. **57**, 321 (1936). — MÜLLER, F.: Z. Hyg. **113**, 273 (1932). — MYRGÅRD: Uppsala Läk.för.Förh. **37**, 417 (1932).

NAKAMURA: Mitt. med. Akad. Kioto **6**, 55 (1932). — NONEVIČ: Profilact. med. **6**, 12 (1937).

OTTO: Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1987.

PAUNZ u. CSOMA: Jb. Kinderheilk. **126**, 181 (1930). — PAWAROFF and HINDMANN: Amer. J. Hyg. **19**, 7, 9 (1934). — PEACOCK, BIGLER and WERNER: Amer. J. Dis. Childr. **57**, 759 (1939). — PETERMANN: Amer. J. Dis. Childr. **54**, 87 (1937). — PETERSEN and MAYNE: Arch. of Pediatr. **55**, 682 (1938). — PFAFFENBICHLER: Wien. klin. Wschr. **1938 I**, 1193. — PFAUNDLER, v.: Münch. med. Wschr. **1937 I**, 30. — PLACE: Amer. J. publ. Health **28**, 137 (1938). — PLATON: J. Pediatr. **5**, 531 (1934). — PLUMMER: J. of Immun. **35**, 234 (1938). — PROKOPOWICZ-WIERZBOWSKA: Pediatr. polska **18**, 159 (1938).

RAPPAPORT: J. amer. med. Assoc. **106**, 1076 (1936). — RECTOR: Arch. of Pediatr. **54**, 125 (1937). — RIPPS: J. of Pediatr. **7**, 754 (1935). — ROBINSON: J. of Immun. **31**, 379 (1936). — RONFAGALI: Mschr. Kinderheilk. **80**, 134 (1939). — ROTHOLZ and KUTTNER: Amer. J. Dis. Childr. **47**, 559 (1934). — DE RUDDER: Fortschr. Erbpath. u. Rassenhyg. **1**, 135 (1938).

SÄLLSTRÖM: Acta paediatr. (Stockh.) **20** (Suppl.), 1 (1937). — SCHIRLITZ: (a) Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 192 (1932). (b) Med. Welt **1935 I**, 363. — SCHULTE: Erythema scarlatiniforme desquam rezidiv. Inaug.-Diss. Münster (Westf.) 1933. — SEEGAL and HEIDELBERGER: J. amer. med. Assoc. **100**, 186 (1933). — SEEGAL, SEEGAL and JOST: Amer. J. med. Sci. **190**, 383 (1935). — SEISER: (a) Arch. f. Hyg. **114**, 137 (1935). (b) Arch. f. Hyg. **114**, 184 (1935). — SIEGMUND: Zbl. Path. **52**, 231 (1931). — SOMERVILLE: Canad. publ. Health J. **28**, 275 (1937). — SSAWRIMOWITSCH: (a) Brit. path. Anat. **91**, 225 (1933). (b) Jb. Kinderheilk. **138**, 320 (1933). (c) Jb. Kinderheilk. **140**, 224 (1933). — STEIN: Beitr. path. Anat. **93**, 100 (1934). — STOEBER: Arch. Kinderheilk. **105**, 193 (1935). — STROË, A.: (a) Mschr. Ohrenheilk. **67**, 1154 (1933). (b) Mschr. Ohrenheilk. **67**, 1336 (1933). — STROË, A. u. J. BAZGAN: Jb. Kinderheilk. **140**, 53 (1933). — STROË, LAZARESCO et CONN: Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **29**, 1887 (1937). — STROË, LAZARESCO et SCHWARTZ: Arch. Méd. Enf. **42**, 217 (1939). — STROË et ROIBAS: Bull. Soc. Pédiatr. Paris **30**, 623 (1932). — STROË et SCHWARTZ: Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **29**, 1898 (1937). — STRÖM: (a) Arch. paediatr. **23**, 332 (1939). (b) Arch. paediatr. **24**, 298 (1939). — STRÖSZNER: Wien. med. Wschr. **1934 I**, 343.

TAMASI: Arch. Kinderheilk. **115**, 90 (1938). — TEZNER u. GOLDHAMER: Mschr. Kinderheilk. **58**, 388 (1933). — THALHIMER and LEVISON: J. amer. med. Assoc. **105**, 864 (1935). — THOMSON and THOMSON: Ann. PİKETT-THOMSON Res. Labor. **6**, 470 (1930). — TILLI: Policlinico, sez. prat. **1935**, 1583. — TODD: Brit. J. exper. Path. **19**, 367 (1938). — TOMILIN: Pediatr. (russ.) **14**, 416 (1930). — TOOMEY: J. of Pediatr. **12**, 439 (1938). — TOOMEY and KIMBALL: J. of Pediatr. **15**, 238 (1939). — TOP and GORDON: J. of Pediatr. **11**, 677 (1937). — TOP and YOUNG: Amer. J. publ. Health **29**, 443 (1939). — TOYODA and FUGATI: Inf. Dis. **46**, 196 (1930). — TOYODA, FUGATI and OKAMOTO: J. inf. Dis. **48**, 350 (1930). — TOYODA, MORIWAKI, FUGATI and KUROI: Amer. J. Dis. Childr. **41**, 1009 (1931). — TRASK and BLAKE: J. amer. med. Assoc. **101**, 753 (1933).

ÜHLINGER u. FRAUCHIGER: Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 237. — URBANTSCHITSCH: Mschr. Ohrenheilk. **73**, 1 (1939).

WANG: Chin. med. J. **53**, 559 (1938). — WAREMBOURG u. DÉMAREZ: Rev. Méd. **53**, 22 (1936). — WARTIOWAARE: Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim B **27**, 1 (1939). — WATSON: Brit. med. J. Nr. 3988, 1189 (1937). — WESSELHOEFT: Amer. int. Med. **12**, 1473 (1939). — WICKSTRÖM, J.: (a) Acta paediatr. (Stockh.) **14**, Suppl. IV (1933). (b) Acta paediatr. (Stockh.) **21**, 465 (1937). — WIELAND, E.: 56. Jahresbericht der Kommission zur Fürsorge für Erholungsbedürftige 1939, S. 9. — WILLEBRAND, v.: Finska Läk.sälestr. Hdl. **74**, 337 (1932). — WOLFF: Arch. Kinderheilk. **116**, 131 (1939).

YU and WEI: Trans. far-east. Assoc. trop. Med. (Shanghai) **1**, 185 (1935).

ZISCHINSKY: (a) Jb. Kinderheilk. **127**, 337 (1930). (b) Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1448. — ZLATOGOROFF: (a) 2. internat. Kongr. Kinderheilk. Stockholm [Acta paediatr. (Stockh.) **11**, 124 (1931)]. (b) Z. Kinderheilk. **52**, 442 (1932). — ZÖLLER: C. r. Soc. biol. Paris **92**, 337 (1925).

Varicellen.

Von

ADOLF HOTTINGER-Basel.

Ätiologie.

Nach allem, was wir heute über den Erreger der Varicellen wissen, Varicellenvirus. handelt es sich, wie schon seit mehr als einem Jahrzehnt vermutet wird (SINDONI und VITETTI, AURICCHIO, NASSO und LAURENSICH, MACDONALD) um eine *Viruskrankheit* (RIVERS, TEZNER, ARAGO, PASCHEN, TANIGUCHI, TEIXEIRA, RITOSSA).

Untersuchungen über das *Varicellenvirus* hatten unter dem Umstand, auf den besonders LEHMANN wieder hinweist, zu leiden, daß sich die üblichen Versuchstiere für Übertragungsexperimente als ungeeignet erwiesen.

Die Arbeiten von TEZNER (1924), der an Kaninchen intraspinale und intracerebrale Überimpfungen mit positivem Resultat durchgeführt hatte sowie die ersten intratestikulären Inokulationen von RIVERS und TILLET (1926) bei Affen, ließen noch nicht mit absoluter Sicherheit auf spezifische Vorgänge schließen.

Einzig RIVERS gelang es bei Wiederaufnahme seiner Arbeiten 1930, an bestimmten Affen (*Cercopithecus lalandi* und *sabaeus*) durch *intratestikuläre* Injektion von Blut und Bläscheninhalt varicellenkranker Menschen charakteristische Veränderungen hervorzurufen, deren spezifische Natur dadurch bewiesen werden konnte, daß ihr *Auftreten sich durch Rekonvaleszentenserum* verhindern ließ.

Versuche vieler Autoren, das Varicellenvirus nach Scarifikation auf die *Kaninchen-cornea* zu überimpfen, mißlingen. Erstmals konnte GROTH (1930) mittels *intracornealer Injektion* von Bläscheninhalt und physiologischer Kochsalzlösung eine gesetzmäßig auftretende und charakteristische Veränderung der Hornhaut des Kaninchenauges nachweisen. Etwa 36—48 Stunden post injectionem bildeten sich kleine, sehr dünnwandige Bläschen, die im Gegensatz zur Pockenreaktion keine oder nur sehr geringe Proliferation des Epithels an den Blasenrändern zeigten. Die Weiterimpfung gelang durch fünf Passagen.

Die *erste, direkte, mikroskopische und färberische Darstellung* des Varicellenerregers stammt von ARAGÓ (1911), der mit Löfflerbeize und Carbolfuchsin „kokkoide Körperchen“ im Bläscheninhalt entdeckt und diese Gebilde als Erreger bezeichnet hat. Diese Körnchen sind 1918 von PASCHEN als „Elementarkörperchen“ (E.K.) beschrieben worden und von ihm 1924 und 1933 als mutmaßliche Varicellenerreger angesprochen worden (Elementarkörperchen bei den Pocken wurden zum ersten Male 1887 von J. BUIST färberisch dargestellt — vgl. GORDON, DÖRR)¹. TANIGUCHI und seinen Mitarbeitern gelang 1932 der Nachweis der E.K. im Varicellenblaseninhalt und, bei Überimpfung auf *Kaninchenhoden*, im Kern der Endothelzellen der Testikel. Nach Übertragung des Hodenpassagevirus in die Vorderkammer des Kaninchenauges fanden sich die E.K. in der Membrana *Descemeti*.

1933 konnte AMIES die im Bläscheninhalt vorhandenen E.K. auszentrifugieren und den Nachweis der spezifischen *Agglutination* im hängenden Tropfen (in der feuchten Kammer) erbringen. Einen weiteren Fortschritt brachte die neue *Färbemethode* von HERZBERG (1933) mit *Viktoriablau* (V.B.). Da diese Methode für die Differentialdiagnose Variola — Varicellen von großer praktischer Wichtigkeit ist, soll sie hier kurz beschrieben werden:

¹ Die färberisch darstellbaren E.K. werden von vielen Seiten nicht als die Erreger selbst angesehen, sondern als Erregeraggregate, die den Farbstoff adsorbieren (BIELING).

Färbung der Elementarkörperchen von Variola und Varicellen nach HERZBERG.

Viktoriablau-
färbung mit
Citronensäure.

1. *Prinzip.* E.K. der Variola färben sich mit Viktoriablau in 3—4 Minuten, die E.K. der Varicellen erst nach 20 Minuten. Die Färbbarkeit der Varicellen-E.K. läßt sich durch Zugabe von Citronensäure zum V.B. so günstig beeinflussen, daß sie ebenfalls in wenigen Minuten zur Darstellung kommen. Der Vergleich eines Blasen- ausstriches, der 5 Minuten ohne Citronensäurezusatz mit einem zweiten Blasen- ausstrich, der 5 Minuten mit Citronensäurezugabe gefärbt wurde, ergibt die Möglich- keit der Differentialdiagnose, ob Pocken oder Windpocken vorliegen.

2. *Färbetechnik.* a) *Herstellung der Lösung.* 6 g Viktoriablau, „4 R hochkonzentriert“ der Firma *Hollborn, Leipzig*, werden in einem 500-ccm-ERLENMEYER-Kolben, in dem man vorher 200 ccm Wasser (Aqua bidestillata) gegeben hat, aufgelöst. Mehrmals am Tage schütteln. Nach 24—36 Stunden nochmals kräftig schütteln und dann für 1 Stunde bis auf 60° erhitzen, dabei 1—2mal bewegen! Langsam abkühlen lassen. Die gelöste Farbe bleibt im ERLENMEYER-Kolben, da beim Über- führen in neue Gläser Niederschläge auftreten, die die Farbe unbrauchbar machen. 5 ccm dieser 3%igen Lösung von V.B. ist vor Gebrauch in ein Reagensglas zu filtrieren.

b) *Färbung.* Objektträger mit Alkoholäther entfetten, 3mal durch die Flamme ziehen. Möglichst junge Varicellenblase wird mit Glascapillare punktiert. Inhalt wird ausgestrichen wie Blutausstriche. Man stellt mindestens zwei Ausstriche her. Ausstrich I wird mit frisch filtriertem V.B. (5 ccm) völlig bedeckt und nach 5 Minuten mit Wasser abgespült, luftgetrocknet. Ausstrich II wird gefärbt mit Citronensäure-V.B. Man filtriert hier die 5 ccm 3%ige V.B.-Lösung in ein Reagens- glas, das schon 0,25 ccm kalt gesättigter Citronensäurelösung enthält. Auch dieses Präparat ist ganz mit Farbe zu bedecken, 5 Minuten zu färben und nach Abspülen im Brutschrank an der Luft zu trocknen.

Die Ausstriche werden vor der Färbung in Wasser getaucht. Sie sind feucht zu färben. Im Präparat I finden sich die E.K. der Pocken (Variolois, Alastrim) oder ganz seltene und schwach gefärbte E.K. der Varicellen, namentlich in den Zellen. Präparat II zeigt die E.K. der Pocken und die der Varicellen, die letzteren in charakte- ristischer Sternbildanordnung und sehr klein!

Für besonders kräftige Darstellung empfiehlt HERZBERG die Vorbehandlung der Präparate mit 0,1% Kaliumpermanganatlösung (für Photos). Zoster E.K. [(1934) PASCHEN, HERZBERG] sind dem Varicellenvirus äußerst ähnlich. Typische Doppel- oder Dreifachlagerung.

Kulturen.

TANIGUCHI, KOGITA, HOSOKAWA und KUGA gelang 1935 die *Züchtung des Varicellenerregers* aus der Chorionallantoismembran des befruchteten Hühnerreis nach der Methode von WOODRUFF und GOODPASTURE. Es wurde die Chorion- allantoismembran der Embryonen von 8—11 Tage bebrüteten Leghorneiern mit mit dem Passagevirus aus Kaninchentestis beimpft. Schon 24 Stunden nach der Inokulation ließen sich in der Nähe der Einstichstelle Knötchenbildungen beob- achten, die mit dem Noduli bei Pockenimpfung einige Ähnlichkeit hatten, die sich aber nicht so gleichmäßig rasch entwickelten und daher ungleich groß, sowie in ihrer Gestalt etwas unregelmäßiger wurden als die Variolanoduli. In den Ausstrichen dieser Knötchen fanden sich unzählige Elementarkörperchen. Das Virus ließ sich auf den Menschen übertragen. Bei 12 von 13 nicht vaccinierten Kindern ergab sich eine Varicellenpustel, die aussah wie eine Pockenvaccinepustel. Impfstoffe aus der Hühnermembran vom 5.—6. Tage waren am wirksamsten. Das Virus bewahrte bei —4° lange Zeit seine Virulenz. Noch bei einer Verdünnung von 1:10¹⁰ trat bei intracutaner Verabreichung eine Lokalreaktion der Haut ein.

Auch TEIXEIRA (1936) gelang die Kultur des Varicellenerregers nach GOOD- PASTURE. Es war aber oft mehrmalige Beimpfung der Hühnermembran mit Bläschen- inhalt notwendig, um das Angehen der Kulturen zu sichern. 4—5 Tage nach der Inokulation traten gelbliche Knötchen mit unregelmäßigem Rand, umgeben von einer weißlichen Zone auf.

Es gelangen elf Passagen. Vorwegnehmend soll hier gesagt sein, daß auch Zosterkulturen auf dieselbe Weise angingen und ganz gleiche Noduli entstanden.

TOGOUNOWA und BRONSTEIN (1938) konnten den Varicellenerreger auf dieselbe Art färberisch und kulturell nachweisen. Die Filtrabilität des Erregers ist nach diesen Autoren nicht konstant. Das Virus war 1½—3 Monate auf Eis und 2—4 Monate in Glycerin haltbar. Es gelangen mehrere Passagen, sowie die Reproduktion der

typischen Keratitis auf der Kaninchencornea. Diese Tiere wiesen überdies nach Impfung mit dem Virus einen papulösen Ausschlag auf.

Auch RITOSSA und RAICEVICH (Infektionsklinik, Professor CARONIA, Rom), berichten neuestens (1941) über erfolgreiche Züchtung des Varicellenvirus — wie auch des Masernvirus — auf der Hühnermembran. *Makroskopisch* waren ihre Kulturen variabel nach Größe, Zahl und Verteilung auf der Fläche. Sie zeigten Tendenz zum Konfluieren und zu oberflächlicher Geschwürbildung. Infiltration der Knötchen- und Ulcusbasis in der Chorionallantois war typisch.

Die Variolavaccine machte gröbere und diffusere Veränderungen mit Pusteln und Nekrosen. Der Masernerreger erzeugte zartere Knötchen ohne Basisinfiltrate.

Mikroskopisch fanden sich Elementarkörperchen und in den spärlichen Zellen Einschlußkörperchen. Im Tierversuch am Kaninchen traten nach intralumbaler und nach intracerebraler Injektion des Virus Ödem und multiple Infiltrationsherde des Gehirns auf. Versuche einer Impfschutzwirkung beim Kind durch intracutane Verabreichung von 0,5 ccm Chorionallantoisvaccine an 79 zu schützenden Kindern waren von Erfolg gekrönt: 71 Kinder blieben verschont. 6 Kinder erkrankten so rasch, daß man annehmen durfte, die Infektion sei schon lange vor der Schutzimpfung erfolgt. Zwei Kinder wurden intramuskulär mit 1,0 ccm derselben Vaccine infiziert und erkrankten nach 16 Tagen an abortiven Varicellen (intramuskuläre Übertragung der Varicellen durch die Kulturlymphe?).

Es ist sehr schade, daß RITOSSA und RAICEVICH nicht die einzig einwandfreie Methode der „*alternierenden Reihe*“ für ihre Schutzimpfungsversuche angewendet haben. So bleibt, trotz der interessanten Ergebnisse, ein kleiner, kritischer Zweifel an der guten Wirkung der Schutzimpfung bestehen, denn die Kontagiosität der Varicellen ist lange nicht 100%ig (cf. KNÖPFELMACHER, Kapitel über Epidemiologie, S. 373). Ist aber für Untersuchungen am Menschen das Prinzip des „*ceteris paribus*“ durch genaue Kontrollversuche nicht gewahrt, so darf ein Resultat nicht mit absoluter Sicherheit als erwiesen anerkannt werden.

Nicht allen Forschern ist die Kultur auf der Chorionallantoismembran gelungen (cf. PASCHEN 1936 und BURNET 1940), auch sind viele Fragen des Erregerproblems überhaupt noch nicht bearbeitet. Die Reproduktion der Varicellen beim Menschen ist noch nicht sicher erfolgt und der Wert der klinischen Varicellenschutzimpfung nach TANIGUCHI und nach RITOSSA und RAICEVICH noch nicht überprüft.

Trotz aller Vorbehalte bedeuten die mitgeteilten Forschungsergebnisse doch einen ganz gewaltigen Fortschritt und werden als Grundlage für eine weitere, fruchtbare, wissenschaftliche Arbeit auf diesem Gebiet dienen, so wie sie sich bereits für das Zoster-Varicellenproblem als fruchtbar erwiesen haben (cf. S. 384).

Epidemiologie, Disposition und Immunität.

Die Epidemiologie der Varicellen ist noch sehr wenig geklärt. Windpocken treten zu jeder Jahreszeit, bei allen Völkern und in jedem Alter auf. Indessen sind doch gewisse Gesetzmäßigkeiten aufgedeckt worden. Nach STOCKS (England) findet sich in der Saisonverteilung ein ausgesprochener Sommergipfel im Juni und Juli, also eine Jahresperiodizität, die dadurch besonders betont wird, daß ein von der Höhe des Sommergipfels abhängiger, zweiter, mehr oder weniger stark ausgeprägter Herbstgipfel (Oktober) während mehrerer Jahre (1923—1929) regelmäßig zu beobachten war. TEZNER hebt für *Wien* die Jahresperiodizität ebenfalls hervor. Nur findet er hier die Gipfel der Kurve der monatlichen Erkrankungen im Winter (Januar oder Dezember) (1920—1930). RIVERS und ELDRIDGE bestimmten an einem Beobachtungsgut von 95 984 Fällen die Saisonverteilung in *New York* und beobachteten einen ausgesprochenen Höhepunkt der Erkrankungshäufigkeit im November—Juni, während im Juli—Oktober jeweils nur sehr wenig Varicellenfälle gemeldet wurden. Es ist noch zu klären, wodurch diese Jahreskurven zustande kommen. Ob

Epidemiologie.

sie mit dem Eröffnungstermin der Schulen zusammenhängen ist nicht sicher. STOCKS bestreitet dies als einziges ursächliches Moment.

Alter der
Kranken.

Die *Altersverteilung* der Windpocken erstreckt sich vom ganz jungen Säugling bis ins Greisenalter, jedoch besteht nach allen Beobachtungen ein ausgesprochener Höhepunkt der Erkrankungshäufigkeit im ersten Lebensjahrzehnt (BERINSOHN), nach FALES im 7.—8. Lebensjahr. (FALES, RIVERS und ELDRIDGE, CIACCIA, TEZNER, MITCHELL und FLETCHER). Der älteste, von ROLLESTON beschriebene Varicellenfall betraf eine 76jährige Greisin. PRIDHAM hat, ebenso wie BRINDEAU, angeborene Varicellen beobachtet. Es ist jedoch nicht ganz sicher, ob bei diesen zwei Fällen echte Windpocken vorgelegen haben. Die jüngsten Kranken sind 2 (SHUMANN), 5 (SEMTSCHENKO), 8 (BARON, HENDERSON) und 12 Tage alt (CAMPBELL). Diese wenigen Beobachtungen, namentlich diejenige von SHUMANN (1939) sprechen durchaus für eine *intrauterine Übertragung* des Kontagiums.

Im letzteren Fall erkrankte die Mutter 8 Tage vor der Geburt. 48 Stunden post partum trat beim Neugeborenen das Exanthem auf. Die Inkubationszeit ist scheinbar verkürzt — wie bei Säuglingen überhaupt — aber wir wissen nichts Sicheres über den Termin der intrauterinen Ansteckung. Das Virus ist wohl schon vor dem Auftreten des Exanthems im Blut der Mutter vorhanden.

Innerhalb des ersten Dezenniums fällt die *Anfälligkeitszahl* („attack rate“) vom 2. Lebensjahr (= 58,6%) bis zum 10. Lebensjahr (= 30,9%) kontinuierlich ab (STOCKS). Dies spricht für eine stumme Immunisierung.

Obschon im allgemeinen von einem *hohen Kontagionsindex* gesprochen wird, nach welchem die Empfänglichkeit bzw. Disposition etwa 95% der Menschen betragen soll, ist die *tatsächliche Anfälligkeit* der Exponierten nicht sehr hoch (STOCKS, *Med. research council* 1938). Ganz auffallend niedrig ist die Anfälligkeit bei Säuglingen der ersten 3 Lebensmonate und verhältnismäßig gering ist sie auch jenseits des 15. Lebensjahres. Dies mag dazu beigetragen haben, daß in alten Lehrbüchern die Meinung vertreten war, Varicellen bei Säuglingen und Erwachsenen würden überhaupt nicht vorkommen (PRIDHAMs Fall war vielleicht ein varicellenähnliches Bild mitigierter Masern?)

Alters-
disposition.
Stille Feiung.

Die *Ursache der verschieden starken Disposition* zur Erkrankung *in den verschiedenen Altersgruppen* ist noch nicht klargestellt. Vielleicht spielen Schutzstoffe der Mutter beim Säugling und stille Feiung beim Erwachsenen eine ausschlaggebende Rolle (vgl. STOCKS). Ob Schutzstoffe durch die Milch der Mutter übertragen werden, scheint mir fraglich. Auf jeden Fall ist die Mitteilung von GUÉNIOT, der aus dem Nichterkranken der Neugeborenen einer stillenden, an Windpocken erkrankten Wöchnerin, schließt, die Schutzstoffe der Muttermilch seien die Ursache dieser Immunität, in dieser Hinsicht nicht gerade überzeugend. WENSKAJA beschreibt eine Windpockenepidemie von 12 Fällen unter 99 Frühgeborenen. Je jünger die Kinder waren, um so weniger erkrankten. Fast nur Kinder im Alter von über 2 Monaten bekamen Varicellen (zwei Ausnahmen im Alter von 21 und 28 Lebenstagen). Es fragt sich, ob nicht bei der geringen Disposition der Neugeborenen und jungen Säuglinge ähnliche Mechanismen mitspielen, wie bei der relativen Immunität dieser Altersklasse gegenüber anderen Infektionskrankheiten (Scharlach, Diphtherie usw.).

Dispositionsschwankungen.

Bestimmt kommen Schwankungen der Empfänglichkeit beim einzelnen vor. Die folgende Beobachtung stellt ein schlagendes Beispiel hierfür vor:

Ein mir befreundeter Kinderarzt hatte vier Mädchen. 1922 erkrankten zwei davon an Varicellen. Aus äußeren Gründen wünschte er, daß alle Kinder baldmöglichst die Varicellen durchgemacht hätten und exponierte daher seine zwei übrigen Kinder, die schon während der Inkubationszeit Kontakt gehabt hatten, möglichst intensiv, indem er sie mit den erkrankten spielen ließ, zu ihnen ins Bett steckte und sie sich gegenseitig küssen ließ. Der „Erfolg“ blieb aus. Keines seiner exponierten Kinder erkrankte. Jedermann dachte, es handle sich um natürliche oder durch stille Feiung erworbene Immunität. 4 Jahre später hatten diese zwei Kinder wiederum Kontakt mit Windpockenkranken. Diesmal aber erkrankten sie an Varicellen.

Ähnliches sieht man gelegentlich anlässlich von Windpockenepidemien in Kinderheimen. Das merkwürdige Überspringen einzelner Kinder inmitten Varicellenkranker ist nur durch das *Nichthaften der Infektion* auf Grund vorläufig unbekannter, individueller und temporärer Mechanismen zu erklären, wenn dann später, gelegentlich einer neuen Ansteckungsmöglichkeit, die Krankheit bei solchen Kindern doch ausbricht (eigene Erfahrungen bei GIDIONSEN).

Individuelle und temporäre Momente bedingen oft ein *Nichthaften*.

Daß die Deutung solcher Vorkommnisse nicht ganz einfach ist, liegt auf der Hand. Auch bei den Varicellen gibt es einen bisher nicht faßbaren *Genius epidemicus*. Warum sich das Kontagium meistens in drei bis vier Generationen erschöpft, wissen wir nicht. Daß die Kontagiosität schon geraume Zeit vor dem Anschwellen der Varicellenepidemien zunimmt, hat STOCKS wahrscheinlich gemacht. Er nimmt an, daß die *Virulenz* des Erregers sich ändert, denn die Zahl der sekundären Kontaktfälle (als „in Erscheinung tretende Infektiosität“ = „apparent infectiousness“ ausgedrückt), nahm nach seinen Beobachtungen in *Paddington* schon mehrere Monate vor dem jeweiligen Sommergipfel plötzlich zu.

„Virulenz“ und „Genius epidemicus“.

Wie bei anderen Infektionskrankheiten, so ist also auch bei den Windpocken Kritik in der Beurteilung des Endemie- oder Epidemieablaufs dringend angebracht, besonders wenn es sich darum handelt, den Einfluß irgendeines äußeren, therapeutischen oder prophylaktischen Vorgehens zu beurteilen. Man kommt nicht darum herum, immer wieder nach den nötigen Kontrollen zu rufen, Kontrollen, denen nur im „*alternierenden Reihenversuche*“ die sachliche, objektive Kritik nichts anzuhaben vermag. Wenn daher ein Autor wie z. B. FULGA das Erlöschen einer Varicellenepidemie in der vierten Generation auf die Anwendung von Rekonvaleszentenserum zurückführt, so ist dieses Schema einfach nicht eindeutig.

Über die *Ansteckungsfähigkeit* der Windpocken glauben GORDON und MEADER aussagen zu können, daß die Infektiosität dem Ausbruch des Exanthems um nur sehr kurze Zeit vorangeht, wahrscheinlich um etwa 24 Stunden. In der Rekonvaleszenz ist sie viel geringer als bisher angenommen wurde, denn auch mit Krusten behaftete Patienten des 8. bis 17. Rekonvaleszententages haben nach den Beobachtungen dieser Autoren keine weiteren Übertragungen verursacht.

Dauer der Kontagiosität.

Die *Inkubationszeit* schwankt um Mittelwerte von 13—15 Tagen (minimal 7 Tage, maximal 27 Tage). Ob andere Infektionskrankheiten die Inkubationszeit verlängern können, ist wahrscheinlich (HECKH), aber nicht sicher geklärt (MAI). Das Rekonvaleszentenserum wirkt auf die Inkubationszeit uneinheitlich. Säuglinge haben oft eine kurze Inkubationszeit, wie Kinder mit inokulierten Varicellen (SYKES). Vielleicht spielt hier der unnatürliche Infektionsweg oder die Massivität der Infektion eine Rolle.

Inkubationszeit.

Zweiterkrankungen und Doppelerkrankungen.

Die *Immunität*, die das Überstehen der Varicellen verleiht, hält in der Regel das ganze Leben vor. Jedoch gibt es eine Reihe von Beobachtungen über öfteres Erkranken an Varicellen. Wir unterscheiden *Rezidive* (DAWES) und *Doppelerkrankungen* (HEISLER), d. h. Wiederauftreten des Exanthems nach kurzer Frist (2—3 Wochen), von echten *Zweiterkrankungen* nach oft monate- bis jahrelangem Intervall (LÉVY, STRANSKY). Die *Zweiterkrankung* scheint recht selten zu sein, wenn man die Berichte der Literatur mit der nötigen Kritik liest. In der Praxis erhält man von den Eltern nur allzu oft die Angabe über mehrfaches Erkranken an Varicellen. Meiner Erfahrung nach handelt es sich dabei immer um Verwechslungen mit Strophulus, auch von ärztlicher Seite. Arbeiten, in denen die *Zweiterkrankung* nur auf Grund der Anamnese diagnostiziert wird, auch wenn sie wahrscheinlicher wird durch den Befund von Narben, sind meines Erachtens dennoch sehr vorsichtig aufzunehmen.

Doppelerkrankungen sind häufiger. FEER beobachtete, daß eine frische Aussaat durch das Hinzutreten einer Pneumonie nach 24 Stunden zum Stillstand kam und 8 Tage später, nach der Krise, zu einer kräftigen Eruption führte. FREUD beobachtete ein Rezidiv nach 6 Wochen bei chronischer Pneumonie und ein ebensolches 3 Wochen nach Gastroenteritis. Offenbar können andere Infekte den Krankheitsvorgang oder die Immunitätslage durchbrechen. Hierfür spricht auch die interessante Mitteilung von DONALD und BROSIUS, nach welcher bei einem 5jährigen Kind 19 Tage nach Abfall der Varicellenkrusten und 8 Tage nach Diphtherieimpfung mit T. A. typische, frische Bläschen an Rücken, Hüften und Schenkeln auftraten. Während diese letzte Beobachtung an einen generalisierten Zoster denken läßt, sind bei den von DAWES und von HEISLER beschriebenen Doppelerkrankungen solche Deutungen kaum möglich.

Im Rahmen einer Epidemie traten bei mehreren Kindern 9—24 Tage nach einer ersten, leichten Varicelleneruption ausgesprochen schwere Rezidive mit Rash, hohem Fieber, starkem, in mehreren Schüben verlaufendem, generalisiertem Ausschlag, auffallenden Allgemeinerscheinungen wie Erbrechen, Benommenheit, Kreuz- und Kopfschmerzen auf. Daß es sich, wie TEZNER vermutet, bei den von DAWES beschriebenen vier Fällen um *Variolois* handle, scheint mir angesichts des von HEISLER beobachteten identischen Krankheitsbildes, keine Erklärung zu sein.

Neben mehreren Einzelbeobachtungen aus der älteren Literatur über ähnliche Verlaufsformen fällt auch in einigen Veröffentlichungen der letzten Jahre über *Zoster bei Erwachsenen* auf, daß hier nicht allzu selten ein ähnlicher Krankheitsablauf geschildert wird: Erst Auftreten eines lokalisierten Zosters und dann, nach 4—12 Tagen, Generalisation (meist als „Varicellen“ gedeutet) (cf. Kapitel über Zoster, S. 384).

Bei der weitgehenden Analogie, um nicht zu sagen Identität im pathologischen Geschehen bei Zoster und Varicellen ist diese Variation der Krankheitsbilder auf jeden Fall sehr auffallend.

Klinik.

Frühsymptome und Prodromi.

Frühsymptome. Das plötzliche Auftreten des Exanthems ist nur relativ selten durch Prodromalerscheinungen eingeleitet. Eigentliche *Frühsymptome* sind nicht bekannt. Auch das Zeichen von LADE, das im Auftreten eines einmaligen Durchfalls etwa 14 Tage vor der Eruption bestehen soll, ist unsicher. Persönlich habe ich es nie gesehen. WEITKAMP lehnt es rundweg ab. Am häufigsten tritt nach TEZNER einige Tage vor der Eruption Fieber auf (etwa in 10 % aller Fälle). Fieberkonvulsionen, Delirien (TEZNER), Gliederschmerzen, Husten können den Ausbruch der Krankheit einleiten.

Aber auch alarmierendere Symptome sind beschrieben worden: KNÖPFEL-MACHER sah bei einem 9jährigen Jungen Kopfschmerzen, Schwindel und superiororbitale Neuralgie 4 Tage vor der Eruption, MERKLEN beobachtete einen fieberhaften Torticollis des rechten Musc. trapezius, der 30 Stunden dauerte und nach weiteren 18 Stunden vom Exanthem gefolgt war. Kopfschmerzen 4 Tage vor der Eruption als Prodromalsymptom einer nachfolgenden Encephalitis und meningeale Symptome 8 Tage vor dem Erscheinen des Exanthems beschreibt FAUST an Hand von zwei Beobachtungen, desgleichen HALLÉE und ARONDEL. KAISER und BRADFORD veröffentlichen die Krankengeschichte eines 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Knaben mit prodromaler *Hämoglobinurie*, Fieber, Erbrechen, Gesichtsoedem und gelber Verfärbung der Haut 4—5 Tage vor der Eruption. Nach Erscheinen des Exanthems rasche Besserung.

Prodromi.

Somit scheinen auch die „harmlosen Varicellen“ gelegentlich zu alarmierenden Prodromalsymptomen Anlaß zu geben. Freilich sind das Seltenheiten. Die Prognose ist trotz der Schwere der Krankheitserscheinungen gut.

Nach meinen Erfahrungen an über 900 Beobachtungen treten am häufigsten auf Fieber (10%), hie und da bis 40° und darüber, Husten (10%), namentlich wenn ein leichtes Enanthem, das dem Exanthem ja immer vorausgeht, frühzeitig einsetzt, Conjunctivitis (8%), Krankheitsgefühl (18%) und psychische Reizbarkeit (20%). Alle anderen Prodromi spielen eine untergeordnete Rolle. Bei Erwachsenen sind sie oft viel ausgeprägter als beim Kind (GOLDSCHMID).

Symptomatologie, Kasuistik und Histologie der Varicellenblase. Abnorme Formen. Blutveränderungen.

Die letzten 10 Jahre haben zur Symptomatologie der Varicellen nur wenig Neues gebracht. Exanthem und Enanthem sind seit den ersten Veröffentlichungen Ende des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts so detailliert beschrieben (SENNERT, RIVIÈRE, FULLER, HESSE), daß das klinische Bild in allen Variationen als bekannt gelten darf. Die bekannte Tatsache, daß lokal hyperämisierende Faktoren, z. B. Sonnenbäder usw. das Exanthem stark beeinflussen, hebt MALLINCKROTH wieder hervor (Lit. bei TEZNER). Man hat immer wieder vermutet, daß es Varicellen sine exanthemate gibt. Zu beweisen ist diese Vermutung schwer. Sie gewinnt aber an Wahrscheinlichkeit durch Beobachtungen „larvierter Varicellen“ (STRANSKY), bei denen nur ein *Rash* auftrat, das typische Exanthem aber ausblieb.

Klinisches Bild.

Varicellae sine exanthemate?

Krankheitserscheinungen, die das Exanthem begleiten, sind *Fieber* während der ersten Tage (Maximum bis 8 Tage) in etwa zwei Drittel aller Fälle. Die Temperatur kann sehr hoch sein und 41° erreichen (ROGER). *Pulsfrequenz* und *Respiration* sind entsprechend der Temperatur verändert. *Juckreiz* begleitet das Entwicklungsstadium der Bläschen, oft ist er sehr stark und verführt zum Kratzen und damit zur Sekundärinfektion der Efflorescenzen. *Drüenschwellungen* am Nacken, sub- und retroaurikulär, axillar und inguinal sind ziemlich häufig, hie und da schmerzhaft, meist aber indolent. Etwa in einem Drittel aller Fälle konnte ich einen ausgesprochenen *Milztumor* beobachten. Es handelte sich dabei nicht um komplizierte Fälle, sondern um einfache, nicht sekundär infizierte Varicellen.

Die Histologie der Varicellenblase ist nicht neu bearbeitet worden. Jedoch bildet der Bläscheninhalt Gegenstand einer Mitteilung von MANICATIDE und HOROWITZ. Bei Windpocken finden sich im Blaseninhalt in wechselnder Menge Riesenzellen. Bei Zoster und Impetigo wurden sie vermißt.

Auge und Ohr. Eine sehr seltene *Irisveränderung*, *Vitiligo iridis* genannt, beschreibt ACCARDI: Bei einem 8jährigen Mädchen fanden sich multiple, kleine, depigmentierte Herde der Iris ohne entzündliche Veränderungen. Gleichzeitig bestand eine Phlyktäme. Diese sehr seltene Vitiligo iridis ist bisher nur bei Variola und bei Scharlach beschrieben.

Zweimal konnte ich in meinem Beobachtungsgut von 932 Fällen das Auftreten von Varicellenblasen im *äußeren Gehörgang* beobachten, nur ein einziges Mal sah ich eine typische Varicellenblase auf dem *Trommelfell*, am Hammergriff, aufschießen. Bei keinem dieser drei Fälle traten lokale Komplikationen auf.

Blutbild. Die zahlreichen Veröffentlichungen über das *Blutbild* bei Varicellen sind von TEZNER übersichtlich in einer Tabelle zusammengestellt worden. Schon in der Inkubation nimmt die Leukopenie ihren Anfang: Lymphocytose und Neutropenie vor oder während der Eruption, später Lymphopenie und mäßige Leukocytose. Zu einem nicht bestimmten Zeitpunkt überkreuzen sich die Kurven. Die Eosinophilen sind zu Beginn des Exanthems oft vereinzelt oder fehlen ganz (hie und da schon in der Inkubation). Selten kommt es zu einer postinfektiösen Eosinophilie. Hie und da tritt Mononukleose auf. Plasmazellen und Myelocyten sind gelegentlich vorhanden (CARRARA). Auch Basophilie kommt gelegentlich vor (SALVADEI).

Leukämoid. Die *lymphatische Reaktion* kann sich in seltenen Fällen steigern und ein ausgesprochen leukämoides Blutbild hervorrufen (GOLDMANN). Solche ungewöhnlichen Blutbefunde können lange nach Ablauf der Krankheit noch nachzuweisen sein. Der 3jährige Junge, der von GOLDMANN beschrieben wird, hatte 81000 weiße, davon 86,5% Lymphocyten vom 2. Tage des Exanthems an. Diese Blutveränderung hielt etwa einen Monat an (vgl. auch WESTRIENEN, HOLBROOK)¹. TEZNER folgert daraus, daß das Varicellenvirus imstande ist, in Ausnahmefällen ganz außerordentliche Reizwirkungen auf das lymphatische und myeloische System auszuüben.

Der Blutzucker ist nach MANGONI im Gegensatz zu Scharlach und Masern zu Beginn der Krankheit nicht herabgesetzt. Der *opsonische Index* gegen Typhusbacillen ist nach PIANA erhöht, während er sonst bei Infektionskrankheiten herabgesetzt ist.

Varianten der klinischen Erscheinungen. *Abnorme Verlaufsformen* der Windpocken sind ziemlich häufig. Mit RONALDSON und KELLEHER (1938) unterscheiden wir:

1. Abortive Formen (makulös oder papulär).
2. Verlangsamte Entwicklung bei debilen Kindern.
3. Larvierte Varicellen.
4. Gangränöse, ektymaartige Windpocken.
5. Bullöse, pemphigoide Windpocken.
6. Hämorrhagische Varicellen.
7. Herpetiforme Varicellen.

¹ RAILLET und GINSBOURG beschreiben schubweises Auftreten einer Purpura mit leukämoidem Blutbild.

Wenn unter dieser Gruppe auch die *bullösen und gangränösen* Erscheinungsformen aufgezählt werden, so geht daraus hervor, daß diese Abarten nicht ohne weiteres als Komplikationen durch Sekundärinfektion mit mehr oder weniger banalen Eitererregern aufzufassen sind. Wohl mag häufig eine vor der Erkrankung vernachlässigte Hautpflege, Kratzen, schmutzige Wäsche usw. das Entstehen dieser Abarten begünstigen. Aber Beobachtungen über *familiäres Auftreten* (THOMAS, PYE-SMITH, STUART u. a.) mahnen zur Vorsicht. Die bakteriologischen Untersuchungen haben keine einheitlichen Befunde gebracht. Es müssen nach TEZNER innere, im befallenen Individuum selbst liegende Ursachen gesucht werden. Meist werden jüngere Kinder, besonders Säuglinge, befallen; hierbei finden sich unter den Betroffenen besonders häufig dystrophe, kachektische Kinder, und Kinder, die durch andere Krankheiten geschwächt sind (Lues, Tuberkulose, Rachitis, Masern, Scharlach, Pertussis, Meningitis, Pneumonienpatienten usw.) (vgl. RAJCHES).

Anscheinend spielt auch der *Genius epidemicus* eine Rolle beim Zustandekommen der abnormen Varicellenformen, denn sie können innerhalb bestimmter Epidemien gehäuft auftreten (WIELAND, HATFIELD, HEIM, GAUTIER und THÉVENOD). Im allgemeinen jedoch handelt es sich um Einzelbeobachtungen innerhalb einer Epidemie, so daß doch der *individuelle Faktor* für die Genese *entscheidend* sein dürfte (vgl. WATSON 1934).

TEZNER gibt die Häufigkeit der gangränösen Varicellen mit 1—2% an. Sie scheinen aber sehr verschieden häufig beobachtet zu werden. — In meinem Beobachtungsgut macht der Hundertsatz der gangränösen Varicellen 2⁰/₀₀ aus. Daß Todesfälle bei Gangrän auftreten, mag hier nur ergänzend erwähnt werden. *Gangränöse und hämorrhagische Varicellen* sind schwer voneinander zu trennen, denn, da die Nekrosen häufig von hämorrhagischen Bläschen ihren Ausgang nehmen, liegt die Vermutung nahe, daß der Blutungsprozeß das Gewebe zerstört und auf diese Weise die Gangrän hervorruft (TEZNER, APERT und GOLDBERG).

Gangränöse
und hämorrhagische
Varicellen.

Die *Hämorrhagien* bei Windpocken treten nach KNÖPFELMACHER in drei verschiedenen Arten auf:

1. Als diffuse Schleimhaut- und Hautblutungen während des Prodromalstadiums. Hierher gehört vielleicht auch die Beobachtung von KAISER und BRADFORD (cf. S. 13/14) an einem Jungen mit Hämoglobinurie.
2. Blutungen in die Varicellenblase und in die Area.
3. Haut- und Schleimhautblutungen während und nach Eruption. Häufig wird diese letzte Form *Purpura* genannt.

Neue kasuistische Mitteilungen stammen von TANCREDI (zwei Beobachtungen, davon einmal unter Mitbeteiligung der Gelenke), von RAILLET und GINSBOURG (mehrere Schübe, schwere Anämie, Hämaturie, Ekchymosen und Blutungen in die Bläschen, leukämoide Reaktion), von STRÖSSER und LOCKWOOD (3⁸/₁₂jähriger Junge, am 5. Tag nach der Eruption Ekchymosen an beiden Beinen, sekundäre trockene Nekrose, die am 23. Krankheitstag die Amputation erforderte, rezidivierende Schübe der Purpura bis 4 Monate nach der Erkrankung an Varicellen). Vielleicht lag hier eine septische Thrombose vor wie im Falle von MALCARI: Bei einem 15 Monate alten Mädchen trat am 6. Tag post eruptionem eine Gangrän des linken Beines auf, die die Amputation notwendig machte. Die Ursache war ein septischer Embolus in der linken Femoralis, entstanden aus infiziertem Varicellenbläschen.

Nach dem Blutbefund kann man drei Formen der Purpura unterscheiden:

1. Eine hämorrhagisch-aleukämische Form (FIESSINGER).
2. Eine thrombocytopenische Form (COHEN) und
3. eine anämische Form (RAILLET).

Da nicht in allen Fällen, namentlich der älteren Literatur, komplette Angaben über Blutungszeit, Gerinnungszeit, Thrombocyten, Blutformel usw. vorliegen, lassen sich nach TEZNER nur Vermutungen über die Ursachen der hämorrhagischen Diathese äußern. In einzelnen Fällen scheint das Varicellenvirus eine primäre, gefäßtoxische Wirkung auszuüben, in anderen mag wohl eine Sepsis vorgelegen haben.

Einzelne Beobachtungen ergaben bei der Sektion eine Leukämie (HOLBROOCK, 1937).

Es wird auch vermutet, daß der bei Leukämie auftretende Zoster nichts anderes ist als eine Manifestationsform der Varicellen (PHILADELPHY und HASLHOFER, 1934). Indessen sind auch über dieses Kapitel die Akten noch nicht geschlossen, und es ist zu hoffen, daß die weiteren Publikationen hier Neues bringen werden.

Komplikationen.

Komplikationen durch Sekundärinfektion.

Man unterscheidet mit TEZNER am besten zwischen Komplikationen der Hautoberfläche, die durch sekundäre Infektion verursacht sind und anderen pyogenen Komplikationen einerseits und den echten Varicellenkomplikationen andererseits. Zur ersten Gruppe gehören *Furunkel*, *pustulöse Varicellen*, *Erysipel*, *Phlegmonen* und *Abscesse*, ferner *Otitis externa* und *Otitis media* (vgl. bei TEZNER), *metastatische Arthritis* (MARTIN, BUBANI), *Osteomyelitis* (*eigene Beobachtung*): Herdförmige, etwas über kirschkernegroße Staphylokokkenosteomyelitis des rechten Oberschenkelhalses, 14 Tage nach Varicellen, sekundär infizierte Pusteln mit Staphylokokken bei 3 $\frac{1}{2}$ jährigem Jungen (Heilung durch Fixation). *Myositis*, *Synovitis*, *Bursitis* (BOISSONAS und KUMMER) und *Urethritis*. Die *Sepsis* mit ihren Manifestationen wäre hier einzureihen: Endokarditis, Meningitis purulenta (*Laignel-Lavastine*), Appendicitis, Pneumonie und metastatische Nephritis, femorale Thrombosen (ROLLESTON, MACCARI u. a.).

„Echte“ Komplikationen.

Zur zweiten Gruppe gehören *Varicellencroup* (GIUFFRIDA), *Nephritis* (WALTNER, TATAFIORE) *Encephalitis* und *Augenerkrankungen* (TEZNER).

Über die *Häufigkeit der Komplikationen* geben BULLOWA und WISHIK an einem Beobachtungsgut von 2534 Patienten folgende Ziffern wieder:

5,2% aller Varicellenkranken wiesen Komplikationen auf. Am häufigsten war die Otitis (1,4%), der Absceß (0,9%), Pneumonie (0,8%), Lymphadenitis (0,6%), Sepsis (0,5%); Erysipel, Phlegmonen, Encephalitis und Appendicitis betrafen nur wenige Einzelfälle. Sehr selten war die Endokarditis, Nephritis, Osteomyelitis und Meningitis. 57% aller Komplikationen spielten sich an der Hautoberfläche ab. Fast immer fanden sich hämolysierende Streptokokken. Die Eintrittspforte war immer eine Varicelleneffloreszenz.

Während die gewöhnlichen, pyogenen, sekundären Infektionen mit Einschluß der Sepsis kaum einen Bearbeiter gefunden haben, sind doch einige Mitteilungen über *Nephritis* erschienen (WALTNER, TATAFIORE, DENNY und BAKER, OCHSENIUS). Die Nephritis braucht kein metastatischer, pyogener Entzündungsprozeß zu sein. Auch bei unkomplizierten Varicellen kann sie schon am ersten Eruptionstage auftreten. Im Nasenrachenraum finden sich eventuell hämolysierende Streptokokken. Nierenblutungen brauchen nicht Nephritis zu bedeuten, sie können Teilerscheinungen einer hämorrhagischen Diathese sein (TEZNER), auch darf die einfache, ziemlich häufige Albuminurie nicht zur Nephritis gerechnet werden. OCHSENIUS glaubt an eine familiäre Disposition zu Nephritis,

da er eine Familie mit drei Kindern an Varicellenephritis erkranken sah. Er bleibt indessen mit seiner Beobachtung allein. Die Häufigkeit der Nephritis ist nach meinem Beobachtungsgut 0,8%, indessen variiert die Zahl der Beobachtungen je nach den Epidemiejahren sehr stark.

Die Ätiologie der Nephritis ist nicht immer zu klären. Einmal treten beide Formen der Nierenschädigung, Nephritis und Nephrose etwa gleich häufig auf. Ferner ist die Möglichkeit einer metastatischen Nephritis nicht in jedem Fall mit Sicherheit auszuschließen. Man könnte sich auch die Aktivierung von im Nasenrachenraum vorhandenen Streptokokken als Ursache vorstellen. Eine rein toxische Schädigung durch das Varicellenvirus wäre schließlich auch noch möglich. Der Krankheitsverlauf, die Therapie und Prognose der Nierenschädigungen bei Varicellen bieten nichts besonders Erwähnenswertes.

Als letztes wären hier die *Schädigungen des Nervensystems* zu besprechen. Eine ausgedehnte Literatur hat sich in den letzten Jahren zu der schon vorhandenen hinzugesellt. (Etwa 60 neue Veröffentlichungen.) Eine gewisse Häufung dieser Fälle in den Jahren 1925—1932 ist unverkennbar.

Die „nervösen“
Kom-
plikationen.

UNDERWOOD stellte 1935 anschließend an eine eigene Beobachtung 119 Fälle zusammen, nach PREBIL sind bis 1937 bereits 144 Erkrankungen des Nervensystems mitgeteilt. Bis heute (1941) sind nach meinem Wissen 19 weitere Beobachtungen beschrieben, so daß bis jetzt gegen 200 Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems als Folge der Varicellen bekannt geworden sind. Eine ganze Reihe hervorragender Studien über die nervösen Komplikationen stammen aus den Federn von GLANZMANN (1927), FASELLA (1929), COUNCIL und KISSEL (1930), BRAIN (1931), CREPPI (1931), TEZNER (1931), ZIMMERMANN und YANNET (1931), v. BOGAERT (1933), UNDERWOOD (1935), BERGMAN und MAGNUSSON (1939) u. a.

Die Einteilung der klinischen Erscheinungsformen ist nach GLANZMANN und TEZNER folgende:

1. Meningitis serosa und Encephalitis mit starken meningealen Symptomen.
2. Hyperkinetische Encephalitis, Chorea (BABONNEIX) usw.
3. Encephalitis, erinnernd an die lethargische Form (GEZELIUS).
4. Großhirnencephalitis.
5. Ophthalmoplegia externa, interna (VAHLGUIST) und duplex.
6. Uncharakteristische Encephalitisformen mit Krämpfen, Inkontinenz, Anästhesien, Amaurose (MCINTYRE und BEACH), Pseudolabyrinthitis (RENDER), psychischen Erregungszuständen, vorübergehendem manisch-depressivem Irresein (VERMUYLEN, BOGAERT und VERWAK), leichten spastischen oder schlaffen Lähmungen usw.
7. Akuter cerebraler Tremor.
8. Cerebellare Ataxie.
9. Myelitis und Myelitis transversa.
10. Poliomyelitis.
11. Polyneuritis, Neuritis optica.
12. Pachymeningitis haemorrhagica.

Diese nervösen Komplikationen sind nicht sehr häufig (etwa 2⁰/₁₀₀ nach BULLOWA und WISHIK). Ihre Erscheinungsformen sind überaus mannigfaltig. Am 4.—20. Tag nach der Eruption (in sehr seltenen Fällen schon vorher — cf. S. 375 FAUST, HALLÉ und ARONDEL) stellen sie sich mit oder ohne Temperaturerhöhung ein. Das männliche Geschlecht ist stark bevorzugt. Konstitutionelle Momente spielen wahrscheinlich eine Rolle (Geschwistererkrankungen) (GALLI, BONABA). Auch ein individueller, disponierender Faktor dürfte nach eigenen Erfahrungen dabei sein:

Ich konnte einmal Geschwister beobachten, die an Varicellenencephalitis bzw. Meningitis serosa kurz nacheinander erkrankten. Ferner sah ich einen 3jährigen Jungen, der mit 2 Jahren an Masernencephalitis erkrankt gewesen war, wiederum an denselben ataktischen Erscheinungen 10 Tage nach der Varicelleneruption, erkrankten. Einen weiteren Jungen sah ich zum ersten Male an Meningitis serosa im Alter von 2 Jahren nach Mumps, zum zweiten Male nach Masern im Alter von 4 Jahren und zum dritten Male nach Varicellen, mit 5 Jahren erkrankten. Eine weitere, ähnliche Krankheitsdisposition mußte ich bei einem 5jährigen Jungen annehmen: Dessen Bruder war an Meningitis gestorben. Der Patient selbst erkrankte mit 5 Jahren an Mumps und nach 10 Tagen an Encephalomeningitis. Nach 2 Jahren, im Alter von 7 Jahren, lag er nochmals mit einer Meningitis serosa darnieder, 4 Tage nach Varicellen. Ausgang in Heilung. Tuberkulin immer negativ.

Solche Beobachtungen, die man als Hausarzt zu sammeln Gelegenheit hat, bestärken die Vermutung einer individuellen und familiären Disposition zu Erkrankungen des Nervensystems bei Virusinfektionen.

Etwa 25 % der Fälle verlaufen unter dem Bild einer Kleinhirnerkrankung, etwa 20 % zeigen mehr meningoencephalitische Syndrome. Selten sind die hyperkinetischen, poliomyelitischen, neuritischen Krankheitsbilder, die Encephalitis lethargica und die Amaurose (PREBIL). Etwa 80 % der Fälle gehen in Heilung über, 10 % zeigen später Restsymptome (Lähmungen, Koordinationsstörungen) und einen letalen Ausgang nehmen weitere 10 % aller Erkrankungen (UNDERWOOD). So restlos gutartig, wie BRODTMANN an Hand einer Nachkontrolle von 10 Fällen glaubt annehmen zu dürfen, ist also die Varicellenencephalitis doch nicht. (Vgl. auch BERGMAN und MAGNUSSON.)

Es sei hier vorwegnehmend angemerkt, daß auch der *Zoster* von Encephalitis gefolgt sein kann. Erscheinungsformen, Verlauf usw. sind der Encephalitis bei Varicellen ganz analog (BIGGART und FISHER).

Über die *Liquorveränderungen* bei nervösen Komplikationen ist nichts Neueres bekanntgegeben worden.

Histologie der
Varicellenencephalitis =
„Myelinoclasie“.

Die *Histologie der Encephalitis* hat jedoch einige Bearbeiter gefunden (WOHLWILL, v. BOGAERT, ZIMMERMANN und YANNET, MARSDEN, PICKFORD und HURST). Die Resultate dieser Autoren lauten sehr übereinstimmend:

Keinerlei Übereinstimmung mit den Befunden bei multipler Sklerose (v. BOGAERT): Typische, nicht immer streng perivasculäre Demyelinisierung, wie auch bei anderen Encephalitiden. Herde im Cerebellum, im Centrum ovale, im Pes pedunculi, in der Großhirnrinde, Degeneration der Achsenzylinder, Degeneration der Ganglienzellen der Basalganglien mit und ohne Infiltration und Gliawucherung. Das Bild soll mit demjenigen bei Masern- und Vaccinationsencephalitis nicht ganz identisch sein. Im Fall von ZIMMERMANN und YANNET fanden sich Degenerationen der Ganglienzellen in Rinde, Medulla oblongata, im Pons, in den Brückenkernen, im Nucleus dentatus, im Cerebellum (PURKINJESCHE Zellen) in beiden Vorderhörnern des Rückenmarks. Perivasculäre Demyelinisierungszonen lagen in den Parietal- und Occipitallappen. Die Gefäße waren voller Fettgranulazellen. Ähnliche Veränderungen beschreiben WOHLWILL und MARSDEN und Mitarbeiter. Für MARSDEN und seine Mitarbeiter steht die Demyelinisierung so stark im Vordergrund, daß er für diesen Degenerationsvorgang einen neuen Ausdruck prägt: *Myelinoclasie*.

Histologischen Veränderungen, die früher von BALOGH an den Interspinalganglien bei Varicellen beschrieben worden sind, kann nach den neuesten Untersuchungen dieses Autors keine spezifische Bedeutung zugemessen werden.

Sehr viele neuere Untersuchungen liegen also noch nicht vor, aber vielleicht kann man mit UNDERWOOD doch schon den Schluß ziehen, daß die Histologie der Varicellenencephalitis keine Spezifität der Reaktionsform erkennen läßt.

Das Problem der Encephalitis wurde experimentell von ECKSTEIN in Angriff genommen. Er konnte durch intracerebrale Impfung von Varicellenbläscheninhalt beim Affen eine Encephalitis nicht erzeugen, wohl aber mit Zosterblaseninhalt. ECKSTEIN vermutet daher im Zostervirus die neurotrope Form des Varicellenerregers.

Die Frage nach der *Ätiologie* und *Pathogenese* der nervösen Komplikationen bei Varicellen ist noch nicht geklärt. Es handelt sich hierbei um dieselben Probleme wie bei der Vaccinationsencephalitis usw. Ein Teil der Autoren nimmt an, daß das Varicellenvirus „neurotrop“ wird (ECKSTEIN, LUKSCH u. a.). Andere erklären die Encephalitisgenese durch Aktivierung des latent vorhandenen Virus der Encephalitis lethargica (GINS). Schließlich wird die Entstehung der Encephalitis als Ergebnis einer anaphylaktischen Gefäßreaktion gedeutet (GLANZMANN, ZIMMERMANN und YANNET u. a.). Vgl. hierzu DÖRR, LEHMANN, v. ROYEN und RHODES u. a.

Für alle diese Theorien gibt es mehrere Dafür und Dawider. Abgeklärt sind diese Fragen noch nicht, so wenig wie bei der wesentlich gründlicher untersuchten und mit reichhaltigerem Material studierten Frage nach der Ursache der Vaccinationsencephalitis.

Gleichzeitiges Erkranken an anderen Infektionskrankheiten.

Von den hier sich stellenden Fragen hat nur diejenige nach dem Einfluß der Varicellen auf die Tuberkulose einige Bearbeitung erfahren.

Varicellen und
Tuberkulose.

SCHWENK beschreibt aus der Kinderheilstätte *Scheidegg* im Allgäu den Varicellenablauf bei 87 Kindern: Ein 15jähriger Junge mit Erkrankung der Bronchial- und Paratrachealdrüsen fieberte auffallend lange (7 Tage), dann traten einige wenige Varicellenbläschen auf, 16 Tage später starb er an Meningitis Tbc. Diese Beobachtung ist meines Erachtens ein Beispiel für abnormen Verlauf des Exanthems bei Änderung der Immunitätslage (s. S. 374), denn die Meningitis ist wahrscheinlich schon vor den Varicellen ausgebrochen (vgl. auch dieselbe Ansicht von TEZNER). Nach der älteren Literatur begünstigt die Tuberkulose das Zustandekommen der gangränösen Varicellen. Hier scheint die Generalisierung der Tuberkulose die Entwicklung des Exanthems zu hemmen, wie die Pneumonie (Beobachtung v. FEER, S. 374).

Bei einem Teil der Kinder unter 6 Jahren war die Senkungsreaktion nach 14 Tagen noch beschleunigt, und in einem Fall von Spondylitis blieb sie es noch monatelang. Am stärksten wurde die Senkungsreaktion bei den acht betroffenen Spondylitikern verändert.

ABRAHAM beobachtete am zweiten Exanthemtag das rasche Auftreten und Einschmelzen einer tuberkulösen Drüse präalaryngeal bei einem 6jährigen Jungen. Er schließt daraus auf eine Aktivierung. Nach meiner Erfahrung treten die submentalen und präalaryngealen Drüsen aber gerade in dieser fast perakuten Form auf, und ich kann daher aus dieser Einzelbeobachtung gar keinen Schluß ziehen.

MONTICELLI veröffentlicht vier Krankengeschichten von Meningitis tuberculosa nach Varicellen. 6mal erlebte er Exacerbationen einer tuberkulösen Erkrankung. Varicellen und Zoster setzen die Empfindlichkeit der Haut gegen Tuberkulin herab. SACCO zeigte hierzu, daß bei 7 von 15 tuberkulinpositiven Kindern die cutane Tuberkulinreaktion abgeschwächt oder aufgehoben war. Die intracutane Reaktion blieb dagegen unverändert. Seiner Ansicht nach handelt es sich nicht um einen Einfluß auf die Tuberkulosekrankheit, sondern um eine reine, organgebundene Anergie der Haut.

Das Problem der gegenseitigen Beeinflussung zweier Infektionskrankheiten ist, wie sich aus diesen Beispielen an Hand der Tuberkulose-varicellenfrage zeigt, noch keineswegs gelöst. Nicht einmal sichere klinische Anhaltspunkte liegen vor. Es müssen vor allen Dingen mehr und der Kritik standhaltende Beobachtungen gesammelt werden. Über Scharlachvaricellen s. Kapitel *Scharlach*.

Differentialdiagnose.

Die praktisch wichtige Differentialdiagnose zwischen Variolois und Varicellen wird heute erleichtert durch die Entdeckung der Viktoriablaufärbung der E.K. durch HERZBERG (cf. S. 370).

Eine Flokulationsmethode für Variola und Varicellen geben HEAVENS und MAYFIELD an. Das Auffinden reichlicher Riesenzellen spricht für Varicellen und gegen Pocken und Zoster (vgl. S. 376). Der PAULSche Versuch zeigt Unterschiede auf der Kaninchencornea nach GROTH (vgl. S. 369). Die Allergieteste nach TRÈCHE kann für die Pocken auf das Kaninchen übertragen werden und findet so ihre praktische Anwendung nach FORCE und BLACKWITH (vgl. Kapitel *Variola*).

Die Empfänglichkeit der Kinder für Varicellen kann nach BROKMAN und MAYNZER durch einen Intracutantest bestimmt werden. Alle Kinder, die Windpocken überstanden haben, geben bei intracutaner Injektion von inaktivierter, verdünnter Blasenlymphe eine positive Hautreaktion, während die überwiegende Mehrzahl der Kinder mit negativer Varicellenanamnese diese Reaktion nicht geben.

Prognose.

Die glücklicherweise seltenen Todesfälle an Varicellen erfolgen in 0,5 % aller Erkrankungen nach BULLOWA und WISHIK, in etwa 1⁰/₀₀ nach TEZNER, in 5⁰/₀₀ nach JOCHMANN. In meinem eigenen Beobachtungsgut ist kein einziger Todesfall verzeichnet. Diese Unterschiede sind bedingt durch die Art und Weise der Auswahl: in Praxis oder Klinik, Infektionshaus oder Kinderheim, sammelt sich jeweils ein ganz anderes Material. TEZNER gibt die Statistik der Stadt Wien wieder: 34504 gemeldete Erkrankungen, 17 Todesfälle gleich 0,59⁰/₀₀. Wahrscheinlich wurden in *Wien*, wie auch anderswo, nicht alle Fälle gemeldet. Die tatsächliche Letalität dürfte darum noch wesentlich geringer sein als die obige Zahl. Die Todesursachen sind Mischinfektionen, Ernährungsstörungen mit Intoxikation (BARON, 1935), Pneumonie, Varicellencroup, Nephritis, hämorrhagische Diathese und Encephalitis.

Prophylaxe.

Die Prophylaxe. *Aktive und passive Prophylaxe* wird versucht. Rekonvaleszentenblut und -serum hat keinen prophylaktischen Erfolg zu verzeichnen. LEWIS, BARENBERG und GROSSMANN gaben 10 ccm Rekonvaleszentenserum als Schutzdosis. 91 % der „geschützten“ Kinder und 95 % der „ungeschützten“ „Kontrollkinder“ erkrankten. GUNN hat 26,7 % Serumschutz zu verzeichnen, GIDONSEN sieht gar keinen Effekt gegenüber Kontrollkindern.

Für die *Therapie* schwerer Allgemeinzustände mag Rekonvaleszentenblut manchmal gut sein (nach PARAF und BOULANGER z. B. bei Scharlachvaricellen), aber für die Prophylaxe versagt es.

Die merkwürdigen Widersprüche in der Literatur werden von GIDONSEN erklärt durch die eigenartige, bisher noch unerforschte Epidemiologie, Übertragungsweise und Disposition. Der Kontagionsindex ist nicht gleich eins zu setzen.

Wie mit dem Rekonvaleszentenserum, dem Erwachsenenserum und -blut, gelingt es auch nicht mit der Methode von KLING (Cantharidenvaricellenblasenimpfung) oder von KÉSMARSKY (Blutübertragungen), eindeutige Schutzresultate zu erhalten. Sobald man die nötigen Kontrollversuche anstellt, sind die „Erfolge“

minimal (GIDIONSEN). Dennoch werden diese Methoden empfohlen (GULACZY, BARBESI und RUBINI, FEDDERS, OROSZ, MAYNZER). Andere Autoren schränken ihre Erfolge ein: Nur bei positiver Hautreaktion an der Impfstelle soll ein Schutz entstehen (ÅLSVANG), nur bei intracutaner Anwendung ist ein Erfolg zu erwarten (FRANCESCO). Nur halbwegs brauchbare Resultate verzeichnen NATHAN, DENNĚ, LEWIN. Absolut negative Ergebnisse zeigte die Schutzimpfung (*mit Kontrollreihen*) bei SIEGL, FRICK und STRUVE, CERKASOV und Mitarbeiter, BÄUMLER, GIDIONSEN, eigene Erfahrungen). Die guten Resultate der Impfung bei amerikanischen Autoren (vgl. TEZNER) zeigen sich zahlenmäßig im Bericht von ADAMS aus Kanada: Von 6858 geimpften Kindern bleiben nach einer einmaligen Impfung 93,7% geschützt.

So große Widersprüche sind nicht ohne weiteres zu klären. Bestimmt hängen sie mit epidemiologischen Momenten zusammen. Wir wollen hoffen, daß jetzt, wo die Kultur der Varicellenerreger gelungen scheint, auch eine wirksame Vaccine in absehbarer Zeit hergestellt werden kann.

Literatur.

ACCARDI: *Boll. Ocul.* **10**, 938 (1931). — ADAMS: *Canad. publ. Health* **28**, 388 (1937). — AMIES: (a) *Lancet* **1933 I**, 1015. (b) *Brit. J. exper. Path.* **15**, 314 (1934). — AURICCHIO: *Pediatrics* **32**, 1305 (1924).

BALOGH: *Verh. 9. internat. Kongr. Dermat.* **2**, 232 (1936). — BARON: *Nourrisson* **23**, 157 (1935). — BERGMAN u. MAGNUSSON: *Acta paediatr.* (Stockh.) **26**, 31 (1939). — BOGAERT: (a) *J. de Neur.* **30**, 623 (1930). (b) *Z. Neur.* **140**, 201 (1932). (c) *Revue neur.* **40**, 150 (1933). — BRINDEAU: (a) *Obstétr.* **1910**, N. s. **3**, N. O. **6**, 593. (b) *Sitzg Paris Obstétr. Ges.*, 21. April 1910. — BROKMAN u. MAYNZER: *Acta paediatr.* (Stockh.) **11**, 364 (1930). — BULST: *Vaccinia and Variola a study of their life-history.* London 1887. — BULLOWA and WISHIK: *Amer. J. Dis. Childr.* **49**, 923, 927. — BURNET: *Handbuch der Virusforschung von DÖRR und HALLAUER*, Bd. 1, S. 443. 1938.

CAMPBELL: *Amer. J. Dis. Childr.* **57**, 1408 (1939). — CREPPI: *Clin. pediatri.* **13**, 965 (1931).

DÖRR: *Im Handbuch der Virusforschung von DÖRR und HALLAUER*, Bd. 1. 1939. — DONALD and BROSIUS: *J. amer. med. Assoc.* **96**, 2196 (1931).

ECKSTEIN: (a) *Acta paediatr.* (Stockh.) **16**, 606 (1933). (b) *Z. Neur.* **149**, 176 (1933).

FALES: *Amer. J. Hyg.* **8**, 759 (1928). — FASELLA: *Policlinico, sez. med.* **36**, 566 (1929). — FAUST: *Arch. of Pediatr.* **55**, 29 (1938).

GIDIONSEN: *Z. Kinderheilk.* **54**, 554 (1933). — GOLDSCHMIDT: *Inaug.-Diss.* Zürich 1938. — GOODPASTURE: *Amer. J. Path.* **8**, 271 (1932). — GORDON: *Edinburgh med. J.*, N. s. **44**, 65 (1937). — GORDON and MEADER: *J. amer. med. Assoc.* **93**, 2013 (1929). — GROTH: *Zbl. Bakter. Orig.* **118**, 1 (1930).

HAAGEN: *Handbuch der Viruskrankheiten von GILDEMEISTER, HAAGEN und WALDMANN*, Bd. 1, S. 138. 1939. — HALLÉ et ARONDEL: *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **31**, 104 (1933). — HAVENS and MAYFIELD: *J. inf. Dis.* **50**, 242 (1932). — HECKH: *Inaug.-Diss.* Tübingen 1935. — HERZBERG: *Handbuch der Viruskrankheiten von GILDEMEISTER, HAAGEN und WALDMANN*, Bd. 1, S. 17. 1939.

KAISER and BRADFORD: *Arch. of Pediatr.* **46**, 571 (1929).

LEHMANN: *Handbuch der Viruskrankheiten von GILDEMEISTER, HAAGEN und WALDMANN*, Bd. 1, S. 351. 1939. — LEVY: *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **21**, 298 (1933).

MACCARI: *Méd. infant.* **10**, 8 (1939). — MACDONALD and MACDONALD: *Illinois med. J.* **60**, 230 (1931). — MAI: *Z. Kinderheilk.* **57**, 659 (1936). — MARSDEN, PICKFORD and HURST: *Brain* **55**, 181 (1932). — MARTIN: *Paris méd.* **1929 II**, 72. — *Med. Research Council* **1938**, Spec. rep. Nr 227. H.M. stat. off. London 1938.

PREBIL: *Med. ital.* **20**, 2 (1939). — PRIDHAM: *Birt. med. J.* **1913**, 1054.

RAILLET et GINSBOURG: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **54**, 554 (1938). — RENDU: *Ann. Mal. Oreille* **49**, 485 (1930). — RITOSSA u. RAICEVICH: *Arch. Virusforsch.* **2**, 26 (1941). — RIVERS and ELDRIDGE jr.: *J. of exper. Med.* **49**, 899, 907 (1929). — ROLLESTON: (a) *Brit. med. J.* **2**, 1007 (1932). (b) *Proc. roy. Soc. Med.* **28**, 1073 (1935). (b) *Proc. roy. Soc. Med.* **28**, 1073 (1935). — RONALDSON and KELLEHER: *Brit. J. Childr. Dis.* **35**, 22 (1938). — ROOYEN, v. and RHODES: *Virus diseases of man.* London Oxford Univ. Press 1940, p. 250.

SACCO: *Pediatr. Riv.* **43**, 177 (1935). — SCHWENK: *Z. Kinderheilk.* **49**, 686 (1930). — SEMTSCHENKO: (a) *Jb. Kinderheilk.* **1882**. (b) *Jb. Kinderheilk.* **1886**, 25. — SHUMAN: *Amer. J. Dis. Childr.* **58**, 564 (1939). — SIEGL: *Arch. Kinderheilk.* **88**, 24 (1929). — STOCKS: *Proc. roy. Soc. Med.* **23**, 1349 (1930). — STÖSSER and LOCKWOOD: *J. of Pediatr.* **12**, 641 (1938). — STRANSKY: *Kinderärztl. Prax.* **4**, 15 (1933).

TANIGUCHI, KOGITA, HOSOKAWA et KUGA: (a) *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 707 (1932). (b) *Jap. J. of exper. Med.* **13**, 19 (1935). — TATAFIRORE: *Rinasc. med.* **11**, 367 (1934). — TEIXEIRA: *C. r. Soc. Biol. Paris* **121**, 779 (1936). — TEZNER: *Erg. inn. Med.* **41**, 363 (1931). — TOGOUNOWA u. BRONSTEIN: *Z. Mikrobiol.* **20**, 42 (1938).

UNDERWOOD: *Brit. J. Childr. Dis.* **32**, 83, 177, 241 (1935).

VERMUYLEN, BOGAERT et VEWAJ: *J. de Neur.* **30**, 39 (1930).

WATSON: *J. amer. med. Assoc.* **102**, 2179 (1934). — WOHLWILL: *Festschrift MARINESCO 1933*, S. 683. — WOODRUFF and GOODPASTURE: *Amer. J. Path.* **7**, 209 (1931).

ZIMMERMANN u. YANNET: *Arch. neur. Psychiatr.* **26**, 322 (1931).

Anhang.

Zoster.

Zoster selbständige, aber enge Beziehungen zu Varicellen.

Definition. Unter dem Namen *Zoster* verstehen wir eine spezifische Infektionskrankheit mit charakteristischem Bläschenausschlag im Gebiet des Innervationsbezirkes eines oder mehrerer Interspinalganglien derselben Körperhälfte.

Als selbständige Infektionskrankheit ist er schon 1884 von LANDOUZY erkannt worden. Bis vor wenigen Jahren wußte man aber so gut wie nichts über den Erreger, und erst seit verhältnismäßig kurzer Zeit ist einiges experimentelles Material über den Zoster gewonnen worden.

Prädisponierende Momente bilden die Verabreichung von Arsen oder Bismuth, Infektionskrankheiten wie Pneumonie, Malaria, Genickstarre, Tuberkulose, ferner Trauma (JADASSOHN 1938), Lipiodol (URECHIA 1928), Krankheiten des Zentralnervensystems wie Tabes, Myelitis, Rückenmarkstumoren, Spondylitis, schließlich Erkrankungen wie Leukämie, Lymphosarkom und Lymphadenom.

Die *Inkubationszeit* beträgt 7—14 Tage (21 Tage nach SIEGL).

Das **klinische Bild** zeigt Fieber, Neuralgien und ein Exanthem, das zuerst als Erythem auftritt, dann in Bläschen übergeht und in 5—10 Tagen unter Borken- und endlich Narbenbildung ausheilt. Das Exanthem erscheint zuerst da, wo die Nerven die Hautoberfläche erreichen (STERN 1937) und verbreitet sich von hier aus distalwärts. Aberrierende Bläschen sind ziemlich häufig am ganzen Körper verteilt. Neuralgische Schmerzen, eventuell Anästhesien können monatelang als Folge bestehen bleiben.

Varietäten. Während 76% aller Fälle einseitig am Stamm auftreten, sind *bilaterale* Krankheitsbilder außerordentlich selten (RATTNER 1938, AMBLÉE 1939). Etwas häufiger ist der Kopfzoster (*Zoster ophthalmicus*, *Zoster oticus* usw.) und der genitale Zoster. *Rezidive* sind sehr selten (GRAHAM-LITTLE 1937, HRUSZEK 1934).

Zwei- und dreimaliges Erkranken an Zoster im Intervall von $3\frac{1}{2}$, 5 und 24 Jahren beschreibt STERN 1937 (ähnlich TAYLER). *Zoster generalisatus* sive *varicellosus* (DAVIDSON 1939, HOURAND 1938) kommt hie und da zur Beobachtung. *Zoster multiplex* (*universalis*) ist nach McEVEN

streng von *Zoster generalisatus* zu trennen, denn es handelt sich hier um eine Erkrankung sämtlicher Spinalganglien. Dazu ist auch der bilaterale Zoster zu rechnen.

Komplikationen sind Endokarditis, Arthritis, Paralysen motorischer Nerven, ascendierende Myelitis, Meningoencephalitis. Einen Todesfall an Zosterencephalitis haben BIGGART und FISHER veröffentlicht.

Die *epidemiologischen* Untersuchungen von RIVERS und ELDRIDGE, Epidemiologie. CIACCIA ergeben eigene Gesetzmäßigkeiten bezüglich der *Saisonverteilung* (Maximum der Erkrankungsziffern jeweils im Herbst und Frühsommer), sowie der *Altersverteilung*: Bevorzugte Altersklassen: 20—60 Jahre. Indessen gibt es auch ältere und jüngere Menschen, die an Zoster gelegentlich erkranken. Der jüngste Fall ist von TAUSCH 1939 beschrieben: Es handelt sich um ein *Neugeborenes*, dessen Mutter an einer Graviditätsintoxikation leichten Grades gelitten hatte, selbst aber nicht an Zoster erkrankt war. Das Kind hatte die typischen Zostereränderungen an der Hinterseite des rechten Beins. Zoster beim Säugling 14 Tage nach derselben Erkrankung bei der Mutter beschreibt KUNDRATITZ 1936.

Experimentelle Untersuchungen über Zoster verliefen bis auf wenige Ausnahmen negativ. 1921 gelang LIPSCHÜTZ eine Übertragung auf die Kaninchencornea, 1933/34 konnte ECKSTEIN intracerebral beim Affen Zostervirus überimpfen und Encephalitis erzeugen. RIVERS und ELDRIDGE gelang die Impfung auf Affenhoden. Bei experimentellen Übertragungen auf Kinder erzeugte KUNDRATITZ Varicellen.

Der *Erreger* des Zoster ist ein Virus. PASCHEN (1933) beschrieb ihn Erreger. als Elementarkörperchen (E.K.) in der Zosterblase. Bestätigungen folgten 1934 von TANIGUCHI und von AMIES. Die Größe der E.K. beträgt etwa 0,25 μ . Agglutination mit Zosterserum und Varicellenserum gelang PASCHEN und AMIES. Im Kaninchentestis und auf der Cornea konnten TANIGUCHI und seine Mitarbeiter keine Veränderungen durch das Zostervirus erzielen.

Kulturversuche in Gewebskulturen von GLAUBERSOHN und BERG (1934) erreichten, daß die Aktivität des Virus für 4 Tage erhalten blieb. Auf der *Hühnermembran* (Chorionallantoiskultur) gelang TEIXEIRA (1936) zum ersten Male die Kultur durch drei Passagen.

Färberisch verhält sich das Zostervirus ähnlich wie das Varicellenvirus (HERZBERG).

Komplementbindungsversuche verlaufen nach BEDSON und BLAND und nach BRAIN spezifisch mit Serum und Blaseninhalt von Zoster und Varicellen. Gekreuzte Komplementbindungsversuche fallen für Varicellen und Zoster positiv aus (BRAIN, SPICCA). Komplementbindungsversuche mit Schorfextrakten gelingen nicht (THOMSEN). Während die Agglutination der auszentrifugierten E.K. mit Zosterserum sehr spezifisch ausfiel, gelangen gekreuzte Agglutinationen von Zoster- und Varicellenerregern mit dem entsprechenden Rekonvaleszentenserum nicht sehr eindeutig und regelmäßig (AMIES 1934).

Beziehungen der Varicellen zum Zoster.

Die erste Beobachtung über einen Zusammenhang von Zoster und Windpocken stammt, wie neuerdings bekannt wird, von MOORE, 1852. Im Anschluß an die Erkrankung der Mutter (*Zoster varicellus*?) erkrankten ihre 6 Kinder an Varicellen. Trotzdem von allen Seiten und aus allen

Identität von
Zoster und
Varicellen.

Ländern seit den Veröffentlichungen von BOKAYs 1892, 1909 und 1917 über die Beziehungen von Varicellen zum Zoster die Tatsache des engsten Zusammenhangs als über allen Zweifel erhaben betrachtet werden muß, gibt es immer noch vereinzelt Autoren, die eine solche Beziehung ablehnen (cf. Aussprache von BESSAU, KUMMER, NÄGELI, RILLE und SCHÖNFELD 1935: Drei Dermatologen lehnen jede Beziehung ab, ein Dermatologe und der Pädiater anerkennen sie).

Schon TEZNER nennt 1931 etwa 300 mitgeteilte Beobachtungen und in den letzten 10 Jahren sind noch weitere 50 Veröffentlichungen über dasselbe Problem erschienen (mit Beschreibung von über 90 klinischen Fällen).

Der größte Teil dieser Arbeiten gibt sich mit den klinischen Beobachtungen ab und bestätigt so die bekannte Tatsache, daß ein Zoster der Ausgangspunkt für eine Varicellenepidemie werden, und daß auch umgekehrt Zostererkrankungen als Folge von Varicellenübertragungen auftreten können.

Handelt es sich um zwei verschiedene Krankheiten oder sind Zoster und Varicellen identisch? Obschon die Dualisten noch ganz gewichtige Argumente ins Feld führen können, so neigen doch viele mit dem Problem vertraute Forscher dazu, die Frage nach der Identität zu bejahen. Gewisse Einschränkungen muß man allerdings geltend machen: Es fragt sich z. B., ob der Zoster durch eine Variation des Virus oder durch eine solche des „Nährbodens“ (— des Wirtskörpers —) hervorgerufen wird, z. B. durch Teilimmunisierung der Gewebe mit Ausnahme des Nervensystems (FINDLAY 1939).

Im folgenden sollen die bisherigen Ergebnisse, die als gesichert gelten dürfen, kurz zusammengestellt werden:

Die Identitätsfrage.

Epidemiologie. Varicellen sind häufig, Zoster ist eine viel seltener auftretende Krankheit. Auf den Weihnachtsinseln (CANTOR 1921) sind die Varicellen unbekannt, der Zoster indessen tritt dort auf. Die Altersverteilung ist verschieden: Varicellen im jugendlichen Alter, Zoster im Erwachsenenalter. Die Saisonverteilung der beiden Krankheiten ist verschieden (CIACCIA, RIVERS und ELDRIDGE). Alle diese Unterschiede sprechen für gewisse Verschiedenheiten der Pathogenese, sie geben aber keinen sicheren Anhaltspunkt über die Erreger.

Nach Zostererkrankungen treten typische Windpocken in der Umgebung der Erkrankung auf und umgekehrt kann der Zoster als Folgekrankheit einer Varicellenerkrankung erscheinen.

Die Inkubationszeit ist nach BARABÀS bei Zoster durch Arsen verkürzt, bei Varicellen aber nicht. Indessen ist sie sonst bei beiden Krankheiten ungefähr dieselbe. Sehr merkwürdig ist das konstante Verhältnis der „Infektionsfolge“ oder „Generationenfolge“ von 1:7 (NETTER) mit anderen Worten:

Auf *eine* Generationenfolge Varicellen → Zoster kommt die Generationenfolge Zoster → Varicellen *siebenmal* häufiger vor (AVIRAGNET, GUNDERSEN, ALTERTHUM). In einigen Epidemien treten neben Windpocken viel Zosterfälle, in anderen nur ganz seltene Zostererkrankungen auf (HEIM, v. BOKAY, PERUTZ).

Misch- und Übergangsfälle treten häufig auf. Man kann sowohl einen Zoster varicellosus als auch zosteriforme Varicellen diagnostizieren, auch

Zoster bei Varicellen kommt nicht selten vor. Immer geht der Zoster dem Ausbruch der Varicellen um einen bis mehrere Tage voraus (BOKAY). Nur ein einziger Fall, bei dem die Varicellenerkrankung zuerst auftrat und vom Zoster gefolgt war, ist bisher bekannt (AVIRAGNET, HUBER und DAYRAS). Das *Blutbild* der beiden Krankheiten ist noch nicht sehr weitgehend untersucht. Es ist sehr ähnlich. Auf jeden Fall ist es für die Differentialdiagnose Zoster oder Varicellen nicht zu gebrauchen (cf. TEZNER). Der Ablauf der Krankheiten zeigt viele Ähnlichkeiten: Meist einfacher Verlauf, hie und da Rezidive, wobei das Rezidiv schwerer verlaufen kann (Generalisation), analoge Komplikationen (Encephalitis). Die Immunität ist fast absolut, jedoch gibt es bei beiden Krankheiten gelegentlich Zweiterkrankungen. Überstehen der Varicellen schützt indessen nicht vor Zoster und umgekehrt kann ein Zosterrekonvaleszent später auch noch an Varicellen erkranken (cf. FERRIMANN 1939, BARABÁS, HILL).

Wie man sieht, sind Unterschiede in der Klinik der beiden Krankheiten aufzufinden, jedoch auch so auffällige Gesetzmäßigkeiten, wie das schon erwähnte Verhältnis der Folge Zoster → Varicellen zur Folge Varicellen → Zoster wie 7:1 und die Tatsachen, daß mit einer einzigen Ausnahme bisher immer der Zoster vor oder mit den Varicellen aufgetreten ist. Mit TEZNER kann man schließen, daß diese Gesetzmäßigkeiten nicht von ungefähr sind und zusammen mit den klinisch-epidemiologischen Beobachtungen einen Zusammenhang der beiden Krankheiten als absolut sicher erscheinen lassen.

Noch keine strikten Beweise für ätiologische Identität.

Damit ist natürlich noch keine Identität bewiesen.

Die *experimentellen Untersuchungen am Menschen* von KUNDRATITZ (Übertragung von Varicellen auf Kinder durch Überimpfen von Zosterblaseninhalte) aus dem Jahre 1926 haben eine Reihe von Nachprüfern bestätigt (KUMER, COZZOLINO, DRIEL, SIEGL, GLAUBERSOHN und WILFAND), indessen ist die Übertragung nicht immer gelungen (LAUDA und STÖHR, WALLGREEN) und manchmal bildete sich nur eine Lokalreaktion (FREUND, McCORMICK) in Form von papulovesiculären, lokalen Efflorescenzen. Ob diese Lokalreaktion unerläßliche Vorbedingung für das Zustandekommen der Immunität bei Impfungen bedeutet, ist bisher noch nicht sicher geklärt. Die Zostererzeugung beim Menschen ist von GLAUBERSOHN und WILFAND, von SIEGL und von FREUND beschrieben worden. Nach BRAIN 1931 ist die Histologie und Lokalisation der anatomischen Initialveränderungen bei Zoster und Varicellen etwas verschieden.

Experimentelles.

Die *experimentellen Übertragungsversuche am Laboratoriumstier* ergeben bis heute nur wenig sichere Anhaltspunkte: Es gelang die intracorneale Überimpfung von Varicellen (GROTH). Analoge Untersuchungen durch MINAMI und EHARA beim Zoster sind teilweise erfolgreich gewesen, im Gegensatz dazu hat aber das Varicellenvirus keine Veränderungen ergeben. Am Affenhoden findet RIVERS bei intratestikulärer Injektion typische Veränderungen durch Varicellenvirus. Diese lassen sich in einigen Beobachtungen auch durch Zosterrekonvaleszentenserum verhindern. Die Coupierung dieser experimentellen Übertragung ist indessen nicht eindeutig. TANIGUCHI und seinen Mitarbeitern gelang die Übertragung des Zostererregers auf Cornea und Testis nicht.

Diese experimentellen Untersuchungen am Menschen und am Tier, so lückenhaft sie auch bis heute noch sind, geben zwar einen sicheren Beweis

für den engen Zusammenhang von Zoster und Varicellen, aber noch keinen ebenso schlüssigen für deren Identität.

Die *färberische Darstellung und Züchtung des Zostererregers* und des Varicellenvirus auf der Hühnermembran gelang (PASCHEN, AMIES, TANIGUCHI, TEIXEIRA). Es handelt sich um Elementarkörperchen, die im Blaseninhalt und in den Knötchen auf der Hühnermembran nachzuweisen sind und die trotz gewisser Unterschiede den E.K. der Varicellen sehr ähnlich sind. Die Untersuchungen über diese Fragen stehen noch in den Anfängen, so daß auch hier noch keine Klärung des Identitätsproblems erfolgen konnte.

Agglutination
und Komple-
mentablenkung
ergeben
Gruppen-
reaktionen.

Viel aufschlußreicher scheinen die Immunitätsreaktionen zu sein. Die *Agglutination* von auszentrifugierten Zoster-E.K. gibt spezifische Reaktionen mit Zosterrekonvaleszentenserum. Gekreuzte Agglutination mit Varicellen-erregern und Varicellenrekonvaleszentenserum ist ebenfalls zu erzielen, aber nicht ganz regelmäßig (PASCHEN, AMIES). Komplementbindungsversuche mit Blaseninhalt, Schorfextrakten, Liquor, filtriertem und auszentrifugiertem Virus geben ebenfalls spezifische Resultate, die gekreuzten Komplementbindungen gleichfalls, aber wie die Agglutination weniger ausgesprochen und etwas unregelmäßig. Die etwas größere Häufigkeit des höheren Titers für die homologe Komplementbindung spricht für Differenzen der Erreger beider Krankheiten. Mit absoluter Sicherheit kann aber auch hier etwas Definitives noch nicht ausgesagt werden (CRAIGIE, BEDSON und BLAND, PASCHEN, BRAIN, FINDLAY, SPICCA, NETTER und URBAIN, v. ROOYEN und RHODES, THOMSEN, CORNELIA DE LANGE u. a.).

Es gelingt nicht sicher, Kinder mit Zosterrekonvaleszentenserum gegen Varicellen zu schützen (KUNDRATITZ, SICCARD und PARAF, LAUDA und STÖHR). Jedoch kommt, wie TEZNER bemerkt, diesen Versuchen keinerlei Beweiskraft zu, da auch Varicellenserum nicht sicher gegen Varicellen-erkrankung zu schützen vermag.

Das Problem kann mit TEZNER in folgende drei Fragen aufgelöst werden:

1. Stehen alle Zosterarten mit den Varicellen in Zusammenhang und sind daher als *Zoster varicellus* aufzufassen?
2. Ist nur ein Teil der Zosterarten varicellösen Ursprungs?
3. Ist ein Teil der Varicellenfälle durch Zoster hervorgerufen?

Dazu kommen noch die Fragen nach der Wirkung prädisponierender Momente wie Sarkom, Tuberkulose, Arsen usw.

Schließlich ist ganz ungeklärt, woher jeweils bei den epidemiologischen Beobachtungen der erste Zosterfall seine varicellösen Eigenschaften hat, denn häufig tritt der Zoster erstmals in varicellenfreier Umgebung auf.

Die Pathogenese der Komplikationen (Encephalitis) wirft dieselben Fragen auf wie bei den Varicellen (z. B. Aktivierung des „dormant virus“?). Es ist daher hier nicht der Ort, darauf einzugehen.

Auch auf die übrigen theoretischen Spekulationen, Hypothesen und Hilfhypothesen, die für das Zostervaricellenproblem aufgestellt worden sind, will ich gar nicht mehr eingehen, denn zu vieles ist noch ungeklärt und wir stehen gerade am Anfang der ätiologischen Erforschung dieser Dinge.

Aus allen diesen Untersuchungen ergibt sich also *mit Sicherheit ein enger klinischer, epidemiologischer und immunbiologischer Zusammenhang*

von *Zoster und Varicellen*. Während einige Forscher in den erreichten Resultaten schon den Beweis für die Identität der beiden Krankheiten sehen wollen, glauben andere, erst von gemeinsamen Zügen mit „Gruppenreaktionen“ sprechen zu dürfen. Wir dürfen aber heute schon die Erwartung aussprechen, daß die nächsten Jahre uns hier Aufklärung bringen werden.

Literatur.

- AMIES: Brit. J. exper. Path. **15**, 314 (1934).
 BEDSON: A System of Bacteriology in Relation to Medicine, Vol. 7, p. 157. London 1930. — BEDSON and BLAND: Brit. J. exper. Path. **10**, 393 (1929). — BESSAU, KUMMER, NAEGELI, RILLE u. SCHÖNFELD: Dermat. Wschr. **1935 I**, 209. — BIGGART and FISHER: Lancet **2**, 944 (1938). — BRAIN: (a) Brit. med. J. **1931**, Nr. 3654, 81. — (b) Brit. J. exper. Path. **14**, 67 (1933).
 CANTOR: Brit. med. J. **2**, 508 (1921). — CIACCIA: Atti 8. Congr. naz. Assoc. ital. fasc. Igiene 1933, p. 307. — CRAIGIE: Handbuch der Virusforschung von DÖRR und HALLAUER, Bd. 2, S. 1127. 1939.
 ECKSTEIN: Z. Neur. **149**, 176 (1933/34).
 FERRIMAN: Lancet **1**, 930 (1939). — FINDLAY: Handbuch der Virusforschung von DÖRR und HALLAUER, Bd. 2, S. 884. 1939.
 GLAUBERSOHN u. BERG: Acta med. scand. (Stockh.) **82**, 579 (1934).
 HERZBERG: Handbuch der Viruskrankeheiten von GILDEMEISTER, HAAGEN und WALDMANN, Bd. 1, S. 17. 1939.
 JADASSOHN: Schweiz. med. Wschr. **1938 I**, 94.
 KUNDRATITZ: Wien. med. Wschr. **1936 I**, 788.
 LANDOUZY: J. conn. med. prat. Paris III **6**, 19 (1884). — LEHMANN: Handbuch der Viruskrankeheiten von GILDEMEISTER, HAAGEN und WALDMANN, Bd. 1, S. 351. 1939.
 MOORE: Ir. J. med. Sci. VI **57**, 518 (1930).
 PASCHEN: Verh. 9. internat. Kongr. Dermat. **2**, 226 (1936). — PHILADELPHY u. HASLEHOFER: Arch. f. Dermat. **169**, 512 (1934).
 RIVERS and ELDRIDGE jr.: J. of exper. Med. **49**, 899, 907 (1929). — ROOYEN, v. and RHODES: Virus diseases of man. London Oxford Univ. Press 1940, p. 136.
 SPICCA: Riforma med. **1933**, 1157. — STERN: Brit. J. Dermat. **49**, 263 (1937).
 TAUSCH: Zbl. Gynäk. **1932**, 1629. — TEIXEIRA: C. r. Soc. Biol. Paris **121**, 779 (1936). — TEZNER, O.: Erg. inn. Med. **41**, 363 (1931).

Keuchhusten.

Von

ERWIN THOMAS-Duisburg.

Erreger. In den letzten Jahren wurden die BORDET-GENGOUSCHEN Bacillen (*B. haemophilus pertussis*) weiterhin als *Erreger* des Keuchhustens sicher gestellt und die wesentlichen, bereits von den Entdeckern gefundenen biologischen Eigenschaften derselben bestätigt. Sie teilen mit dem Influenzabacillus die Eigentümlichkeit, für das Wachstum Blut als Nährflüssigkeit zu erfordern. Insbesondere für die erste Züchtung auf Platten ist Blut oder Hämoglobin notwendig. Optimales Wachstum ist nur möglich, wenn der Gehalt des Nährsubstrates bis zu 50 % Vollblut beträgt. Gegenüber dem Influenzabacillus wurden weitere Unterscheidungsmerkmale gefunden, obwohl schon die genaue Betrachtung der Kolonien genügt (KLEINSCHMIDT, SCHLÜTER).

In einem hohen Prozentsatz der untersuchten Fälle wurden die Erreger auch histologisch und durch Untersuchung des Punktates bei Keuchhustenpneumonien sichergestellt. RICH und dann SHIBLEY konnten durch Übertragung der Erreger bei Schimpansen die Erkrankung hervorrufen mit den zugehörigen serologischen Reaktionen. (FONTEYNE). H. und E. G. MACDONALD übertrugen in 4 Fällen die Erreger auf gesunde Kinder. In 2 Fällen wurde Keuchhusten erzeugt, in zweien gelang das nicht, da sie vorher mit Vaccine Schutzgeimpft worden waren.

Wird der B.-G.-Bacillus lange fortgezüchtet, so verlieren seine Kolonien ihr früheres feuchtes, glattes *Aussehen*, werden „rauh“ und ihre *Toxizität*. LESLIE und GARDNER haben diese Veränderung in 4 Stadien eingeteilt (Phase I—IV), wobei die letzte Stufe Virulenz und Toxizität eingebüßt hat. Diese Tatsache ist auch von Bedeutung für die Herstellung von Vaccinen.

Außer dem Endotoxin, welches bei der Zertrümmerung oder Auflösung der Bacillenleiber frei wird, scheint der Bacillus in vivo noch ein schwaches, lösliches, filtrierbares Bouillongift zu erzeugen.

Frühdiagnose
im Laboratorium.

In rein klinischer Beziehung sind keine neuen Gesichtspunkte angeführt worden, welche die **Diagnose** erleichtern würden. Hingegen wurde eine Anzahl von Laboratoriumsmethoden weiterhin auf ihren diesbezüglichen Wert geprüft. Am wichtigsten ist natürlich die *Frühdiagnose*. Hierfür kommen in Betracht:

a) *Das Anhusten von Kulturplatten nach* MAYER und CHIEVITZ. SAUER und HAMBRECHT kamen auf 99 % positive Ergebnisse, andere Autoren auf 50 % und mehr. Die Ausbeute ist am größten in den ersten 14 Tagen, besonders im katarrhalischen Stadium; 14 Tage später werden die Erreger nurmehr in einzelnen Fällen gefunden, was mit der Ansteckungsfähigkeit der Erkrankung zusammenfällt (s. S. 392).

b) *Lymphocytenzahlen* über 10000, sprechen mit größter Wahrscheinlichkeit für Keuchhusten. Das ist auch im Tierversuch bestätigt. INABA fand die Anzahl der Lymphocyten bei komplikationslosem Keuchhusten parallel mit jener der Anfälle. In etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle wird die Veränderung des Blutbildes vermißt. Neuerdings wurden von GAJÁZGÓ und GÖTTSCHE, höhere Anforderungen an das Blutbild gestellt, wenn es als diagnostisch wertvoll gelten soll. Die Lymphocyten müßten 75 % der weißen ausmachen, Leukämien und PFEIFFERSCHES Drüsenfieber ausgeschlossen werden. Immerhin zeigen auch vereinzelt, sonstige Bronchopneumonien bei hohen Leukocytenzahlen ein starkes Überwiegen der Lymphocyten. Bei schweren Fällen von Pertussis sind die Lymphocyten stark erhöht und die Gesamt-leukocytenzahl erreicht einen Wert von 100000 (OTANI).

Blutbild.

c) *Blutsenkungsreaktion*. ROHR und KRIEGER fanden bei Keuchhusten im Gegensatz zu den anderen katarrhalischen Affektionen verlangsamte bzw. normale Blutsenkung, was von FASSBENDER und CAMERER u. a. bestätigt, von CHATTAS bestritten wurde. Es werden also noch weitere Untersuchungen notwendig sein, um den Wert besonders bei Frühdiagnose zu erhärten.

Blutsenkung.

d) *Komplementbindungsreaktion*. Dieselbe wurde von MADSEN besonders eingehend untersucht. Er fand sie in der 5.—8. Krankheitswoche bei 100 % positiv. In anderen Untersuchungen darüber (GUNDEL, KELLER und SCHLÜTER u. a.) wurden diese Ergebnisse bestätigt und erweitert. In der ersten Krankheitswoche und im ersten Lebenshalbjahr war sie negativ, um dann aber mit dem Fortschreiten der Krankheit und des Lebensalters immer häufiger zu werden. BAYER fand sie am häufigsten positiv in der 5.—9. Woche des Anfallstadiums. In einer Anzahl von Fällen blieb sie negativ, schwere interkurrente Erkrankungen ließen sie zeitweilig verschwinden, weshalb auch negative Reaktionen wenig bedeuten. Positive hingegen waren noch 1 Jahr und länger nach Krankheitsbeginn oftmals festzustellen. Unspezifische positive Reaktionen sind ziemlich selten und meist auf durchgemachten abortiven Keuchhusten, wirklichen unspezifischen Ausfall oder Mängel der Methodik zurückzuführen. Vaccination mit Keuchhustenimpfstoff läßt die Reaktion meist positiv werden, jedoch verschwindet sie dann schon wieder nach 3 Monaten (CHRISTENSEN und LARSEN).

Komplement-
bindung.

e) *Agglutination*. Mittels einer Abänderung der bisherigen Methode hat HANSEN dieselbe, vorher mit schwankenden Ergebnissen verwandt, zu einem brauchbaren Verfahren ausgebaut. Er fand sie schon in der ersten Krankheitswoche auftretend, im Durchschnitt positiv mit $4\frac{1}{2}$ Wochen. Der Höchstititer bis zu 1:1280 wurde durchschnittlich in der 7. Woche erreicht. Die Agglutination war bis zu 4 Monaten nachweisbar. In 7 % der Fälle fehlte sie. Im 1. Lebenshalbjahr war sie meist schon positiv, übertrifft somit die Komplementbindungsreaktion an Brauchbarkeit. Sonst bildet sie mit derselben viel Übereinstimmungen und wird mit dem 4. Monat nach Beginn der Erkrankung ebenfalls negativ. BENNHOLDT-THOMSEN und DIENST haben diese Untersuchungen bestätigt und die Agglutination schon im katarrhalischen Stadium und in den ersten Lebensmonaten, positiv gefunden.

Agglutination.

Trotz mancher Übereinstimmung sind die nachgewiesenen Antikörper doch offenbar *kein Maß für die Heilungsvorgänge*. Nach KELLER kann der komplement. bindende Antikörper niedrig sein oder fehlen, bei leichtem wie bei schwerem Verlauf-

Heilung und
Antikörper.

Ebenso verhalten sich die Agglutinine. Es handelt sich bei den nachgewiesenen serologischen Veränderungen um fakultative Begleitvorgänge des Heilungsprozesses. Auch für die Veränderungen bei der Schutzimpfung trifft das zu. Der Stand der wirklichen Abwehrbereitschaft läßt sich durch solche Proben nicht feststellen (SAUER), um so mehr als der volle Schutz nach der Impfung erst nach 3 Monaten eintreten soll, also zu einer Zeit, wo die durch die Schutzimpfung hervorgerufenen serologischen Reaktionen bereits wieder im Abklingen begriffen oder verschwunden sind.

- f) Das *Röntgenlungenbild* kann zur Frühdiagnose kaum herangezogen werden, im Frühstadium findet sich manchmal als Zeichen von Lungenblähung auffallende Helligkeit der Lungenfelder. Die typischen Veränderungen (basales Dreieck usw.) gehören bereits dem konvulsivischen Stadium an (HÜNERMANN) (s. auch unten!).
- Erwähnt sei, daß im Deutschen Reich der Keuchhusten unter die *meldepflichtigen* Krankheiten aufgenommen wurde.
- Wiederholte Erkrankungen an Keuchhusten*, mehr oder weniger typisch, kommen zweifellos vor und spielen eine beträchtliche Rolle bei der Verbreitung der Krankheit (s. auch die Arbeiten über Erwachsenenkeuchhusten von HILDEBRANDT, SCHLACK, MANNERSTEDT), außerdem können Erwachsene mit oder ohne durchgemachtem Keuchhusten in der Umgebung pertussiskrankter Kinder an Husten erkranken und dabei auch die bekannten serologischen Reaktionen zeigen (neuerdings: BENNHOLDT-THOMSEN, HANSEN) so beispielsweise Schwestern und Ärzte. In manchen Fällen kann der Husten stark zurücktreten und die betreffenden Individuen *nähern* sich dem Begriff des *Bacillenträgers*. Es sind vereinzelte Fälle bei Kindern bekannt, wo der Erreger bis zu 12 Wochen nach dem Beginn der Krankheit, gefunden wurde (BISCHOFF). Das kann vielleicht auch bei Erwachsenen vorkommen, ohne daß wesentliche Krankheitserscheinungen auftreten. Manche ganz rätselhafte Übertragung geht vielleicht darauf zurück und manche außergewöhnlich lange Inkubationszeit bei Pertussis ist vielleicht auf eine interkurrente Ansteckung durch Erwachsene zurückzuführen. Bacillenträger sind bei Keuchhusten also noch nicht nachgewiesen, aber sehr wahrscheinlich. Aber auch im Kindesalter kann es zu zweimaliger Erkrankung kommen. GAJZÁGÓ und GÖTTCHE konnten bei jahrelang später eintretender zweiter Erkrankung durch Bacillenbefund den Nachweis hierfür erbringen. In der Regel handelt es sich, wenn eine hustenarme Periode dazwischen liegt, um Wiederaufnahme des nun einmal eingefahrenen Hustentyps bei Gelegenheit einer neuen, eigenen oder benachbarten Ansteckung, nicht um die Manifestation einer durch den Keuchhusten an den Respirationsorganen dauernd gesetzten Veränderung.
- Echte Rezidive wie bei Typhus und anderen Infektionskrankheiten sind nicht nachgewiesen. Bei diesen handelt es sich um die Durchbrechung der bei der ersten Krankheit erworbenen Immunität durch die noch im Körper vorhandenen Bacillen. Diese müßten also auch wieder beim „Keuchhustenrezidiv“ gefunden werden und zur Ansteckung in der Umgebung Veranlassung geben, was noch nie nachgewiesen wurde.
- In neuerer Zeit wurde den *Lungenveränderungen* bei Keuchhusten in pathologischer und klinischer Hinsicht besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Die Häufigkeit entzündlicher Erscheinungen im Respirationstraktus und besondere Typen von Veränderungen im Röntgenbild wurden hervorgehoben. In der Folge hat sich allerdings gezeigt, daß unkomplizierte Keuchhustenfälle ohne röntgenologische Veränderungen sein können. Das

Bild des Zwerchfells kann durchaus normal sein, die für Keuchhusten angegebenen Merkmale (Zwerchfeltiefstand mit äußerst steilem, dachförmigen Verlauf der Kuppen, diffuse Trübung der Lungen, Fehlen der Aufhellung bei tiefer Inspiration) sind oft nicht vorhanden, können aber ab und zu schon im Frühstadium deutlich sein. Während POSPISCHILL in einem Teil seiner Fälle keine Beteiligung der Lungen sah, erklärt GÖTTSCHE, daß *auch bei fehlender Bronchitis* eine chronisch-interstitielle Entzündung der Lunge mit besonderer Struktur und Lokalisation dem Keuchhusten eigen ist.

FEYRTER, der sich in seinen anatomischen Untersuchungen an die klinischen Ergebnisse von POSPISCHILL anschließt, folgert für die Ausbreitung des Keuchhustens keinen anderen Verlauf als den, der auch von anderen katarrhalischen Prozessen her bekannt ist, nämlich den deszendierenden. Wie auch bei Grippe, Masern usw. gehen die Veränderungen frühzeitig auf das Interstitium über. „Keine Pneumonie in der Lunge des keuchhustenkranke Kindes ohne vorhergehende Endobronchitis.“ Nach GÖTTSCHE und ERÖS hingegen bilden als Eigenart des Keuchhustens die vergrößerten Lymphdrüsen den *Ausgangspunkt* der fortschreitenden interstitiellen Entzündungsvorgänge, welche sich entlang den Lymphwegen ausbreiten. Demgegenüber hätten die katarrhalischen Vorgänge nur eine geringe Bedeutung. Wie auch Tierversuche ergaben, zeigt das Lungengewebe besondere Anfälligkeit für das Endotoxin des Erregers, wie es eben auch bei katarrhalischen Affektionen der Fall ist. Eine Keuchhustenlunge im Sinne von POSPISCHILL, welche chronisch wird und zu echten Rezidiven neigt, konnte bisher nicht bestätigt werden (s. S. 392).

Ausbreitung
der Lungen-
affektionen.

Es ist seit langem bekannt, daß bei Keuchhusten (und Masern), mit Rachitis kombiniert, eine erhöhte *Disposition zu Pneumonien* besteht und diese Erkenntnis ist auch statistisch erhärtet worden (v. PFAUNDLER u. a.). Es fragt sich, ob diese Herabsetzung der *Immunität* eine mittelbare ist: durch mechanische Verschlechterung der Atmung infolge Thoraxrachitis, durch Meteorismus infolge rachitischer Atonie der Bauchmuskeln, wie auch durch das rachitische Schwitzen eine Disposition zu Furunkeln namentlich am Hinterkopf entsteht, oder ob durch die rachitische Stoffwechselveränderung an sich direkt die Immunität herabgesetzt wird. Mangel an Vitamin D hat keine klaren Beziehungen zu ihr (STEINER und Mitarbeiter, JUSATZ). Umgekehrt ist es denkbar, daß die Hypophosphatämie bei fieberhaften Lungenkrankungen die Rachitis begünstigt. Das würde aber auf *alle* fieberhaften Lungenkrankungen zutreffen.

Keuchhusten
und Rachitis.

Die Möglichkeit, Entstehung und Schlimmerwerden von Lungenkrankungen durch antirachitische Therapie zu verhüten, hat wohl auch zu der warmen Empfehlung der Höhensonnenbehandlung bei Keuchhusten beigetragen. Darüber hinaus hat die Düsseldorfer Klinik unter Leitung CZERNYS bei *allen* keuchhustenkranke Kindern im Rachitisalter *sofortige Vigantolbehandlung* empfohlen und ein starkes Zurückgehen der Erkrankungshäufigkeit und Letalität an Pneumonie gezeigt. Wenn schon deutliche Zeichen einer Rachitis oder Bronchitis bestehen, wird man zur Vitamin D-Stoßtherapie greifen, bei Dyspepsie das Mittel injizieren. Eigene Erfahrungen waren vorwiegend günstig. Es könnte aber sein, daß bei fiebernden Kindern die Vitamin D-Wirkung ausbleibt (B. CHAIT) oder herabgesetzt ist.

Antirachitische
Behandlung
der Pneumonien.

HANSEN fand vorwiegend Hemmung der Agglutination bei keuchhustenkranke Rachitikern, ein bemerkenswerter Befund, wenn man sich auch bewußt bleiben muß, daß die bisher untersuchten Antikörper bei dieser Krankheit keinen Ausdruck des Standes der wirklichen Abwehrbereitschaft darstellen.

Die Frage, ob Keuchhusten eine Tuberkulose verschlechtert, wurde mehrfach zu beantworten versucht (S. ICKERT). Es scheint, daß Keuchhusten nicht in dem Grad zur Ausbreitung einer bereits bestehenden Tuberkulose beiträgt wie die Masern, welche auch wie bekannt zu einer

Keuchhusten
und Tuber-
kulose.

vorübergehenden negativen Anergie führen. Eine andere Frage ist es, ob die Keuchhustenlunge einer *neu* eintretenden Tuberkuloseinfektion gegenüber nicht eine verminderte Resistenz aufweist.

Cerebrale
Erscheinungen
und Stauung.

Von besonderer Wichtigkeit sind die Veränderungen des Gehirns, welche schon seit langer Zeit bei Keuchhusten beobachtet wurden. Man führte die dabei auftretenden Erscheinungen auf Schädigung des Gehirns infolge Stauung zurück. Indessen sind nur ab und zu Hämorrhagien autoptisch nachgewiesen worden. Man kann bei jungen Säuglingen ohne wesentliche Lungenaffektionen so heftige Anfälle beobachten, daß das Gesicht tiefblau wird. Spätere Untersuchung solcher Kinder zeigt nach Abklingen der Krankheit keine Störung der geistigen und körperlichen Entwicklung. Das Moment der Stauung spielt bestimmt keine besondere Rolle.

Meningitis
simplex.

Gehirn und
Eklampsie.

Encephalitis.

In einer Reihe von Fällen mit nervösen Störungen sind in den Meningen leichtere Veränderungen von verschiedener Stärke festgestellt worden, welche NEURATH unter der Bezeichnung Meningitis simplex zusammenfaßte. Es zeigte sich, daß entzündliche Erscheinungen vielfach außer in den Meningen auch zugleich in der Hirnsubstanz vorhanden waren. Die bekannten Untersuchungen von HUSLER und SPATZ deckten in einigen Fällen von Keuchhusteneklampsie schwerste nekrobiotische Veränderungen der Großhirnrinde auf. SPIELMEYER führt diese auf Angiospasmen zurück. Die gefundenen Veränderungen seien eine Folge der Krämpfe und entsprächen denen bei Epilepsie und Eklampsie (s. auch SCHOLZ). Somit würden die Endotoxine auf dem Umwege über Angiospasmus Krämpfe und Nekrosen hervorrufen. Nach YAMAOKA sind die nekrobiotischen Veränderungen proportional der Zahl und Heftigkeit vorausgegangenen Krämpfe. Sicher ist es jedenfalls, daß bei Keuchhusteneklampsie *rein degenerative* nekrobiotische Veränderungen im Gehirn die Regel darstellen. Eine andere Frage ist es, ob es eine echte Keuchhusten*encephalitis* gibt. In der Reihe jener Infektionskrankheiten, bei welchen eine nicht eitrige Encephalitis vorkommen soll, findet sich auch der Keuchhusten aufgeführt. An sich sind ja bei vielen Infektionskrankheiten regelmäßige meningitische und encephalitische Veränderungen deutlich (OSEKI, KONSCHEGG), wie überhaupt beide fast immer kombiniert sind. Die Befunde von NEURATH wurden oben erwähnt.

Die *Lumbalflüssigkeit* ist bei Keuchhusten trotz sicherer cerebraler und meningitischer Veränderungen auffallend oft unverändert. Sie ist es erst recht, wenn solche fehlen (MAGNUSSEN).

Misch-
infektionen?

Es erhebt sich hier die interessante Frage, ob Toxine im Zentralnervensystem echte entzündliche Veränderungen hervorrufen können — und somit auch das Endotoxin des Keuchhustenbacillus, oder ob man, wenn echte entzündliche Veränderungen nachgewiesen sind, auf eine Mitwirkung der besonders bei Pneumonie neben dem BORDET-GENGOU-Bacillus häufigen Erreger von Mischinfektion zurückgreifen muß. Im Zentralnervensystem ist der BORDET-GENGOU'sche Bacillus noch nie gefunden. Bei entzündlichen Vorgängen in diesem Bereich könnten also nur andere Erreger, wie sie bei den Mischinfektionen im 1. Lebensjahr häufig sind, oder die Toxine des Keuchhustenbacillus selbst die Ursache sein.

Entzündliche
Vorgänge im
Gehirn.

An sich erzeugen Gifte und Toxine durch Fernwirkung recht wohl entzündliche Veränderungen. Bei Diphtherie finden wir Myokarditis; im Zentralnervensystem kommen bei diphtherischer Neuritis nicht nur degenerative, sondern auch entzündliche Prozesse vor (LUCE, WALTER). Noch Anderes ließe sich anführen, selbst wenn man bedenkt, daß die Grenzen zwischen entzündlichen und nicht entzündlichen Vorgängen im Nervensystem nicht immer scharf sind und sogar, wenn deutlich genug, mißachtet werden. Der Keuchhustenbacillus erzeugt sichere entzündliche Vorgänge im Respirationstrakt, man könnte annehmen, daß die geringere Konzentration

seiner Endotoxine im Blut der Hirngefäße nur Nekrosen, nicht aber entzündliche Vorgänge hervorbringen könnte. Aber auch nach Ausschluß jener meningo-encephalitischen Affektionen, welche möglicherweise durch Erreger von Mischinfektionen hervorgerufen sind, bleiben noch echte entzündliche Prozesse der Hirnsubstanz bei Keuchhusten genügend übrig, welche histologisch sichergestellt sind (s. COMBY, HABEL und LUCCHESI, MOURRET, Fall 11 usw.). Dazu kommt noch, daß bei Encephalitiden das histologische Bild nach der Dauer der Hirnerkrankung (und dem Alter) sich offenbar rasch verändern kann (DUZÁR und BALÓ, WALTHARD). COMBY nimmt folgende Reihe an: Entzündliche Herde um die Gefäße, Alteration der Neuroglia, Demyelinisation. Auch SPIELMEYER fand oft Infiltrate bei Keuchhusten mit und ohne eklamptische Anfälle.

Zusammenfassend wird man sagen können, daß bei *Keuchhusten* vorwiegend degenerative Erscheinungen im Gehirn getroffen wurden, daß aber ferner echte entzündliche Erscheinungen beobachtet sind, welche diese Bezeichnung auch anatomisch rechtfertigen (s. unten). Da aber entzündliche Erscheinungen im Nervensystem auch histologisch manchmal fraglich sind, wird man es dem Kliniker nicht verübeln können, wenn er beim Auftreten cerebraler Erscheinungen von Encephalitis spricht. Es ist meist nicht möglich, bei cerebralen Keuchhustenerscheinungen eine anatomisch richtige Diagnose zu stellen. Es kommen als Grundlage in Betracht:

1. Hirnödem und Meningitis serosa,
2. Blutungen,
3. Hirnvenen- und Sinusthrombose,
4. Funktionelle Gefäßstörungen, zu Krämpfen und Nekrobiosen führend,
5. Meningitis purulenta, mit Meningoencephalitis,
6. Encephalitis. In seltenen Fällen ist noch Embolie und „Pachymeningitis“ beschrieben.

Während früher die Krämpfe bei Keuchhusten in engsten Zusammenhang mit Spasmophilie gebracht wurden, sind in den letzten Jahren niedrige Zahlen gefunden, die niedrigsten von HUSLER und SPATZ mit 10%, während NADRAI und AUS DEM ESCHÉ höhere feststellten. Auf jeden Fall ist beim Auftreten von Keuchhustenkrämpfen eine *antispasmodische Therapie* angebracht, da es schwer ist, in diesem Stadium Spasmophilie auszuschließen und eine solche Therapie sicher nicht schadet, wenn die Diagnose nicht zutrifft. Wenn man die außerordentliche Häufigkeit der Rachitis kennt und bedenkt, daß nach den mit neuesten Methoden vorgenommenen Untersuchungen von HENNIG 82,2% seiner Rachitiker manifeste Tetanie aufwies, so wird die Möglichkeit einer außerordentlichen Häufigkeit des Zusammentreffens von Keuchhusten und Keuchhustenkrämpfen mit Spasmophilie nicht zu leugnen sein. Es kann aber eine engere Beziehung zwischen Keuchhusteneklampsie und Spasmophilie noch nicht erkannt werden, obwohl man erwarten sollte, daß zwei zu Krämpfen disponierende Grundkrankheiten nicht unbeeinflusst nebeneinander herlaufen, zumal tetanische und Keuchhustenkrämpfe in derselben Jahreszeit ihren Gipfel erreichen sollen. Beide könnten aber experimentell erzeugt und in ihrem gegenseitigen Verhalten studiert werden.

Keuchhusten
und
Spasmophilie.

Therapie.

Vaccineanwendung.

a) Prophylaxe. Amerikanische Autoren haben besonders nach der Initiative von SAUER festgestellt, daß der Schutz gegen Keuchhusten bei Vaccinierung in gesunden Tagen nicht vor 3—4 Monaten eintritt. Es wurde von den verschiedenen Autoren in gesunden Tagen vacciniert und

Prophylaxe.

sodann festgestellt, wie oft die Kinder Gelegenheit hatten, die Krankheit zu bekommen, und wie oft sie angesteckt wurden. Die Ergebnisse waren vorwiegend recht günstig. Die verhältnismäßig wenigen erkrankten Kinder machten dann vorwiegend einen leichten Keuchhusten durch, während bei den Kontrollen alle Verlaufsarten entsprechend vertreten waren. Zur Herstellung verwandte man frische, glattgewachsene Stämme des Erregers, welche im Tierversuch geprüft, schonend abgetötet und möglichst frisch verwendet wurden (s. auch S. 390, LAWSON). Die Dauer des Schutzes ist noch unbekannt, dürfte sich aber auf einige Jahre erstrecken (s. auch KENDRICK und Mitarbeiter, SINGER-BROOKS, LAWSON). Von Bedeutung schien auch die Anzahl der eingespritzten Keime zu sein. Sie schwankt zwischen Millionen und Billionen, die im Zwischenraum von einigen Tagen einverleibt werden. Indessen sind die günstigen Ergebnisse von MADSEN mit verhältnismäßig geringen Keimzahlen erreicht worden, wenn sie auch nicht im strengen Sinn für Prophylaxe beweisend sind. VOGT, der die Vaccinationsanwendung aller Art einer scharfen Kritik unterzieht, hält die eben geschilderte Prophylaxe für hoffnungsvoll. Bei der großen Bedeutung, welche der Keuchhusten für die Sterblichkeit des Kindesalters besitzt, wäre eine Schutzimpfung vom 2. Lebenshalbjahr ab durchaus erstrebenswert. Vielleicht wird ihre Methodik noch weiter ausgestaltet (s. auch FABER und MILLER).

Therapie.

b) Therapie. Bisher wurde in Deutschland die Vaccination im wesentlichen nur therapeutisch durchgeführt. Die „prophylaktischen“ Impfungen fanden statt, als in der Umgebung schon Keuchhustenanfälle aufgetreten waren oder noch später; die Zeitspanne von 3—4 Monaten zwischen Vaccination und Exposition muß aber nach den Erfahrungen der amerikanischen Autoren verlangt werden. Dabei kann das Vorhandensein agglutinierender oder komplementbindender Antikörper keine Rolle spielen, da sie zu dem Stand der wirklichen Abwehrbereitschaft keine oder nur sehr mittelbare Beziehungen haben (s. S. 391), meistens aber auch nach der Schutzimpfung schon wieder verschwunden sind, wenn der angenommene Schutz beginnt. Sicherer ist vielleicht die prophylaktische Prüfung von schutzgeimpften Mäusen gegen experimentelle Keuchhustepneumonie (LAWSON).

An sich ist es ja nicht leicht, zu verstehen, wenn man einem bereits erkrankten Kind durch Einspritzungen von Vaccine die Aufgabe stellt, nicht nur die infolge der Krankheit vorhandenen Erreger mit ihren Giften, sondern dazu auch noch die einverlebten zu bekämpfen. Man könnte noch annehmen, daß eine Vaccination kurz vor oder nach der Ansteckung eine beschleunigte Bildung von irgendwelchen Antikörpern und damit eine gewisse Schutzwirkung erzeugen würde. Wie aber bei Eintritt des konvulsivischen Stadiums die Vermehrung des Antigens günstig wirken soll, ist schwer einzusehen.

Eine große Anzahl von Veröffentlichungen aus Anstalten lehnt therapeutische Beeinflussung durch Vaccination ab. Insbesondere haben Vergleiche von so behandelten Kindern mit der „Normalverlaufskurve“, welche von BAMBERGER und MENKE errechnet wurde, keinen Unterschied ergeben (GRÜNINGER und KEMPER). Eine andere große Anzahl von günstigen Veröffentlichungen mehr aus der Privatpraxis berichtet über Einspritzungen im katarrhalischen Stadium, einige zu Beginn desselben, andere während des konvulsivischen. Es scheint, daß sich die Kliniken überwiegend gegen die Vaccination aussprechen, während in der täglichen ärztlichen Praxis dieselbe sich halten kann. Zu bedenken ist, daß in der Klinik das Beispiel

der anderen Kinder vielleicht die Anfälle länger aufrecht erhält und auch Mischinfektionen eine größere Rolle spielen, während draußen in der Familie die suggestive Einwirkung der Einspritzungsakte die Anfälle einschränkt. Die Anzahl der Mittel, welchen bei Keuchhusten ein prompter Erfolg nachgerühmt wird, ist ja bekanntlich sehr groß. Bei den vor Eintritt des Hustens vorgenommenen Einspritzungen ist darauf zu achten, daß nach DE RUDDER und BENNHOLDT-THOMSEN der Kontagions-Index nur 60—80 % beträgt, wenn man die diagnostizierbaren Fälle rechnet und somit viele verschonte Fälle nicht auf Prophylaxe zurückgeführt werden können.

Die deutschen *Vaccinen* enthalten 500—15 000 Millionen Keime pro Kubikmeter und werden in Zwischenräumen von 1—2 Tagen meistens in steigender Keimzahl in Mengen von 1—2 ccm 2—4mal eingespritzt. Zu erwähnen ist von reinen *Vaccinen*: Tuscosan in 3 Stärken von Dr. FRESSENIUS, Frankfurt a. M., Holzgraben, die Keuchhustenvaccine der Behring-Werke, das Phytossan der I.G. Farben und das Petein von Schering & Co., Berlin, welche beide letztere nebenher entgiftetes Endotoxin enthalten. Schließlich liefern I.G. Farben und die Sächsischen Serumwerke außer den reinen *Vaccinen* noch eine Mischvaccine, welche neben den Keuchhustenerregern noch Influenzabacillen, Pneumokokken usw. enthält, die des Anhaltischen Serumwerkes Berlin NW 7 eine entgiftete Vaccine Tussitropin-Asid mit Milz- und Thymusextrakten versetzt.

Mit Keuchhusten-Rekonvalescentenserum konnten keine besonderen Erfolge erzielt werden. Ob das Überimmunserum („Lyophile“) welches dadurch gewonnen wird, daß der früher einmal an Keuchhusten erkrankte Blutspender vor der Blutentnahme Vaccineinjektionen erhält, sich bewähren wird (KATSAMPER und Mitarbeiter) steht dahin. Es würde sich hier um eine passive Immunisierung handeln.

Bezüglich sonstiger Maßnahmen bei Pertussis sei nochmals betont, daß alle narkotisch wirkenden Mittel nur zur Sicherung der Nachtruhe gegeben werden sollten, daß breiige Nahrung weniger zum Husten reizt. Vigantoldarreichung ist im Säuglingsalter nicht zu vergessen (s. S. 393). Bei sehr heftigem Erbrechen sind täglich 2malige Magenspülungen mit anschließender Einfüllung indifferenten Flüssigkeit, bei heftigem Husten (auch ohne Krämpfe) Lumbalpunktion häufig von Nutzen. Hingegen hat Unterbringung der Kinder in der Nähe von Gasanstalten [zwecks Einatmung von flüchtigen Produkten der Gasreinigungsmasse (KAUFFMANN)] und Verbringung der Kinder in große Höhen mittels Flugzeuges wenig Wert (H. MÜLLER). Bei Pneumonien kommt Eubasin in Frage. Injektion von Äther oder chininhaltigen Präparaten ist schon wegen der Gefahr von Lähmungen zu vermeiden. — Freiluftbehandlung steht im Vordergrund.

Sonstige
Therapie.

Literatur.

BAMBERGER u. MENKE: *Klin. Wschr.* 1935 II, 1036. — BAYER, W.: (a) *Klin. Wschr.* 1935 I, 301. (b) *Klin. Wschr.* 1935 II. — BENNHOLDT-THOMSEN: *Z. Kinderheilk.* 57, 532 (1936). — BENNHOLDT-THOMSEN u. DIENST: *Z. Kinderheilk.* 60, 444 (1939). — BISCHOFF: *Arch. Kinderheilk.* 104, 129 (1935).

CAMERER, W.: *Z. Kinderheilk.* 60, 371 (1938). — CHAIT, BR.: *Mtschr. Kinderheilk.* 51, 32 (1931). — CHATTAS: *Kinderärztl. Prax.* 7, 344 (1935). — COMBY, J.: (a) *M. Th. Les encephalites aigues postinfect. de l'enfance.* Paris 1935. (b) *Arch. Med. Enf.* 38, 597 (1938). — CHRISTENSEN et LARSEN: *C. r. Soc. Biol. Paris* 95, 220 (1926). — CLAMANN u. BECKER-FREYSENG: *Dtsch. med. Wschr.* 1940 I.

DEGKWITZ: *Klin. Wschr.* **1935 II.** — DURÁR u. BALÓ: *Jb. Kinderheilk.* **99**, 209 (1922).

VOR DEM ESCHÉ: *M Schr. Kinderheilk.* **61**, 446 (1935).

*FABER and MILLER: *Amer. J. Dis. Childr.* **60**, 1172 (1940) — FASBENDER: *Z. Kinderheilk.* **54**, 595 (1933). — FONTEYNE: *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 976 (1932).

GAJZÁGÓ u. GÖTTSCHE: (a) *M Schr. Kinderheilk.* **65**, 141 (1936). (b) *M Schr. Kinderheilk.* **70**, 64 (1937). — GÖTTSCHE: *Kinderärztl. Praxis* **1941**, Nr. 6. — GRÜNINGER u. KEMPER: *Klin. Wschr.* **1937 I**, 531. — GUNDEL u. SCHLÜTER: *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1633.

HABEL and LUCCHESI: *Amer. J. Dis. Childr.* **56**, 275 (1938). — HANSEN: *Z. Kinderheilk.* **60**, 181 (1938). — HENNING: *Z. Kinderheilk.* **61**, 380 (1939). — HILDEBRANDT, W.: *M Schr. Kinderheilk.* **50**, 142 (1931). — HÜNERMANN: *M Schr. Kinderheilk.* **57**, 36 (1933).

ICKERT: *M Schr. Kinderheilk.* **82**, 15 (1940).

JUNGBLOOD: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1938**, 5566. — JUSATZ: *Z. Immun.forsch.* **88**, 472 (1936).

KAUFFMANN: *Münc. med. Wschr.* **1941 II.** — KATSAMPES, MCGUINNESS and BRADFORD: *Amer. J. Dis. Childr.* **58** 1234 (1939). — KELLER: *M Schr. Kinderheilk.* **68**, 67 (1937). — KENDRICK, PEARL, ELDERING and BOROWSKI: *Amer. J. Hyg.* **29**, Sec. B 133 (1939). — KLEINSCHMIDT, H.: *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1847. — KONSCHIEGG: *Virchows Arch.* **306**, 538 (1940). — KUJATH: *Arch. Kinderheilk.* **118**, 140 (1939).

LAWSON: *Amer. J. Hyg.* **29**, Sect. B 119 (1939). — LESLIE and GARDNER: *J. of Hyg.* **31**, 423 (1931). — LUCE: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **12**, 272 (1898).

MACDONALD, H. and E. G.: *J. inf. Dis.* **53**, 328 (1933). — MAGNUSSON: *Acta paediatr. (Stockh.)* **20**, 205 (1935). — MANNERSTEDT: *J. of Pediatr.* **5**, 33 (1934). — *MOMMSEN: (a) *M Schr. Kinderheilk.* **66**, 226 (1936). (b) *M Schr. Kinderheilk.* **70**, 319 (1937). (c) *M Schr. Kinderheilk.* **74**, 414 (1938). (d) *M Schr. Kinderheilk.* **85**, 307 (1941). — MÜLLER, H.: *Dtsch. med. Wschr.* **1941 I**.

NADRAI: *Arch. Kinderheilk.* **110**, 79 (1937).

OSEKI: *Beitr. path. Anat.* **52** (1912). — OTANI: *Orient. J. Dis. Infants* **25**, 9 (1939).

PFAUNDLER, v.: *Zivilisationsseuchen von DE RUDDER.*

ROHR u. KRIEGER: *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 164. — *DE RUDDER u. BENNHOLDT-THOMSEN: *Erg. Med.* **19** (1934).

SAUER: *Amer. J. Dis. Childr.* **54**, 979 (1937). — SCHLACK: *Münc. med. Wschr.* **1938 II.** — *SCHLÜTER, W.: *Erg. Hyg.* **18**, 1 (1936). — SHIBLEY: *J. of exper. Med.* **60**, 403 (1934). — SINGER-BROOKS, CH.: *J. of Pediatr.* **14**, 25 (1939). — SPIELMEYER: *M Schr. Kinderheilk.* **44**, 195 (1929). — STEINER, M. GREENE and KRAMER: *Amer. Rev. Tbc.* **35**, 640 (1937). — *STICKER: *Der Keuchhusten.* Aus NOTHNAGEL: *Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten.* Wien u. Leipzig 1911.

VOGT, H.: *Med. Welt* **1936 I**.

WALTHARD: *Z. Neur.* **157**, 100 (1937). — WALTHER: *Z. Neur.* **44**, 150 (1918). — *WILDTGRUBE: *Erg. inn. Med.* **45**, 643 (1938).

YAMAOKA: *Z. Kinderheilk.* **47**, 543 (1929).

Die mit * versehenen Arbeiten enthalten ausführliche Literaturangaben!

Die rheumatische Infektion.

Von

EDUARD GLANZMANN-Bern.

Mit 1 Abbildung.

Begriffsbestimmung. Das Wort Rheuma bedeutet im Griechischen Fließen und ist der Ausdruck dafür, daß eine Schädlichkeit gewissermaßen mit dem Blutstrom durch die Glieder von Gelenk zu Gelenk fließt, und dabei eigentümliche, heftige, ziehende Schmerzen, Empfindlichkeit und Steifigkeit in den Muskeln und Gelenken verursacht. Zunächst stand der akute Gelenkrheumatismus so sehr im Vordergrund des Krankheitsbildes, daß nach Abklingen desselben das Kind als geheilt betrachtet und aus der Behandlung entlassen wurde. Herzleiden, Chorea usw. wurden lediglich als akzidentelle Komplikationen angesehen. Nach der heutigen Auffassung hat sich dieses Bild mit Recht wesentlich verschoben. Die rheumatische Polyarthrititis gilt jetzt nur als eine besondere und nicht einmal als die wichtigste Manifestation unter anderen gleich berechtigten Lokalisationen einer Infektion, welche durch eine eigenartige Syntropie von Krankheitszuständen charakterisiert ist. Die zu dieser Syntropie gehörigen wesentlichen Glieder sind: Gelenkrheumatismus, Pankarditis, Chorea und Rheumatismus nodosus (subcutane Knötchen und Knoten). Diese Krankheitszustände werden am besten unter dem Ausdruck rheumatische Infektion zusammengefaßt, weil sie klinisch offensichtlich zusammengehören, da sie entweder mit oder nacheinander beim gleichen Patienten in Intermissionen von wochen-, monate- oder jahrelanger Dauer zur Beobachtung gelangen. Die rheumatische Infektion zeigt sich am häufigsten zunächst in einer akuten Polyarthrititis (in 61 % nach A. KAISER). Sie kann aber nicht selten auch als Chorea beginnen (28 % der Fälle) oder gleich als Karditis einsetzen (12 %). Muskelrheumatismen, die leicht mit sog. Wachstumsschmerzen verwechselt werden, können die ersten Erscheinungen bilden (in etwa 8 %) und am seltensten scheint der Rheumatismus nodosus mit seinen subcutanen Knötchen primär aufzutreten (SWIFT, GLANZMANN). Die rheumatischen Schmerzen, das rheumatische Fieber sind dadurch charakterisiert, daß sie auf gewisse Antipyretika wie besonders Salicyl und Pyramidon prompt ansprechen und mehr weniger rasch zurückgehen. Aber es wäre verfehlt, aus dem Verschwinden dieser Symptome auf eine Heilung des Grundleidens zu schließen. Wesentlich ist für die moderne Auffassung zu betonen, daß es sich um eine chronische Infektion handelt, welche wohl akut beginnt, aber in Zeiten der Latenz fortschwelt und immer wieder Neigung zeigt, in Rezidiven aufzuflackern. Hat sich einmal die rheumatische Infektion im Kinderherzen festgebissen, so bedeutet jedes Rezidiv wieder eine Verschlimmerung des Herzbefundes, bis bei ungünstigem Verlaufe das unabwendbare Ende naht. Diese neue Konzeption der rheumatischen Infektion stellt diese als ein chronisches

Rheuma.

Syntropie,
Polyarthrititis,
Pankarditis,
Chorea.

Rheumatische
Infektion.

Leiden den anderen großen chronischen Infektionskrankheiten wie der Tuberkulose und der Lues an die Seite. Diese Erkenntnis erfordert logischerweise eine viel intensivere Überwachung und Behandlung der rheumatischen Kinder, als wie dies bisher üblich war.

Zur pathologischen Anatomie.

Rheumatische
Granulo-
matose.

Pathologisch-anatomisch ist die rheumatische Infektion charakterisiert durch das Auftreten von Knötchen und Knoten im Bindegewebe der verschiedensten Organe. Wir

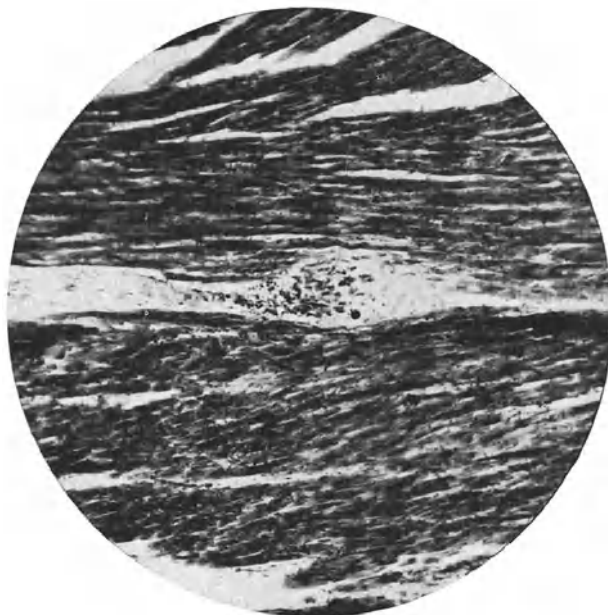


Abb. 1. ASCHOFFSches Knötchen bei einem Fall von Cor bovinum (rein visceraler Rheumatismus, nie Gelenkerscheinungen).

können diese Knötchen den Tuberkeln bei der Tuberkulose an die Seite stellen. Es handelt sich um eine Art Knötchen-seuche und FAHR spricht deshalb von einer rheumatischen Granulomatose.

Ganz ähnlich wie bei der Tuberkulose muß man auch bei der rheumatischen Infektion unterscheiden zwischen degenerativ-exsudativen Veränderungen und der proliferativen Knötchenbildung.

KLINGE, dem wir die eingehendste pathologisch-anatomische Erforschung der rheumatischen Infektion verdanken, unterscheidet 3 Stadien:

1. Das akute degenerativ exsudative Stadium, das von

ihm sog. rheumatische Frühinfiltrat. Dieses ist charakterisiert durch ein Ödem des Bindegewebes mit einer sog. fibrinoiden Verquellung einzelner Fibrillenbündel.

Pathologische
Histologie.

2. Das subakut-chronische Stadium, das Zellknötchen oder Granulom. Durch den toxischen bzw. funktionellen Reiz des Verquellungsherdes beginnen die Mesenchymzellen in der Umgebung desselben zu wuchern mit der Aufgabe, den Schaden durch Resorption wieder auszugleichen.

3. Die rheumatische Narbe. Das rheumatische Granulom kann nur unter Hinterlassung einer Narbe sich wieder zurückbilden.

ASCHOFFSche
Knötchen.

Im Gegensatz zu den Tuberkeln ist das rheumatische Knötchen in seinem Bau je nach gewissen Standorten verschieden. Am längsten bekannt sind die ASCHOFFSchen Knötchen in der Herzmuskulatur (1904). Sie entwickeln sich vorwiegend im lockeren Bindegewebe und sind hauptsächlich aus Wanderzellen zusammengesetzt. Das Sehnenknötchen dagegen bildet sich nach GRÄFF vor allem im straffen Bindegewebe und beginnt mit einer Quellung der kollagenen Fasern und Vermehrung der fixen Bindegewebszellen.

ASCHOFF und GRÄFF weisen darauf hin, daß das spezifisch rheumatische Knötchen nicht immer mit einer fibrinoiden Quellung des Bindegewebes beginnt, sondern, daß es ähnlich wie bei den Tuberkeln auch primär zur Bildung eines zellreichen Knötchens kommen kann. Fibrinoide Verquellung und Nekrose können auch erst sekundär analog der Verkäsung von Tuberkeln auftreten.

GRÄFF hat in einem Fall das histologische Bild eines rheumatischen Primäraffektes in der Tonsillenkapsel beschreiben können. Auch KLINGE fand zahlreiche

rheumatische Knötchen in der Umgebung der Tonsillenkapsel und in weiter Streuung in der Nachbarschaft der Halseingeweide, in der Schlund- und Oesophagusmuskulatur, in Kehlkopf und Luftröhre, ja selbst in der Zunge und in der Kapsel der Schilddrüse. Die rheumatischen Knötchen finden sich mit Vorliebe im Bereich von kleinen Gefäßen, der Arteriolen. Dies gilt auch für die Synovia der Gelenke, in welcher es zu fibrinoiden Verquellungen und einem oft ausgedehnten Ödem, verbunden mit seröser Exsudation ins Innere der Gelenkkapsel kommt. Die Befunde am Gelenk können auch auf Schleimbeutel und Sehnenscheiden übertragen werden. Typische rheumatische Veränderungen finden sich auch an Sehnen und Fascien und in der quergestreiften Muskulatur.

Von besonders schwerwiegender Bedeutung sind gewisse viscerale Lokalisationen. Es finden sich typische spindelförmige Granulome im Bindegewebe des Herzmuskels mit vereinzelt mehrkernigen Riesenzellen. Solche Knötchenbildung zeigt sich auch im Endokard und im Herzklappengewebe. Die herdförmige Verquellung führt zur Wärzchenbildung der Endocarditis verrucosa. Auch im Herzbeutel, den serösen Häuten überhaupt, in der Pleura und selbst im Peritoneum konnte KLINGE fibrinoide Verquellungen und Bildung von rheumatischen Knötchen nachweisen. Nicht nur das Herz, sondern auch das Gefäßsystem, vor allem die Aorta, aber auch die Venen können durch den rheumatischen Prozeß mehr weniger schwer in Mitleidenschaft gezogen werden. In Leber und Nieren wurden Herdnekrosen beschrieben.

Zur Pathogenese.

1. Die Streptokokkentheorie. Als einer der ersten hat SAHLI 1892 den akuten Rheumatismus verglichen mit einem verblaßten Spiegelbild der Pyämie. Die Blutuntersuchungen bei der rheumatischen Infektion ergaben außerordentlich widersprechende Resultate. Den einen Autoren wie z. B. POYNTON und PAINE, TRIBOULET und MENZER gelang es Streptokokken aus dem Blute von Rheumakranken zu züchten und bei Kaninchen durch Injektion gezüchteter Kokken Polyarthrit, Perikarditis usw. zu erzeugen. Man glaubte schon einen spezifischen Streptococcus rheumaticus isoliert zu haben. Von einem regelmäßigen Streptokokkenbefund im Blut konnte jedoch keine Rede sein. Nur in etwa 6—8% der Fälle gelang der Nachweis. Die meisten Autoren konnten trotz Anwendung bester Züchtungsmethoden kein positives Ergebnis erzielen. Auch die Versuche im pathologischen veränderten Gewebe, Streptokokken oder andere Keime nachzuweisen, schlugen meist fehl.

Streptokokken.

Im Rachen und auf den Tonsillen, dem Ausgangspunkt der rheumatischen Infektion wurden öfters hämolytische Stämme von Streptokokken nachgewiesen. Manche Autoren wie ROSENOW, REYE, VON MÜLLER u. a. bringen nicht hämolytische Streptokokken, besonders den Streptococcus viridans mit dem rheumatischen Fieber in Zusammenhang. VEIL spricht von einer symbiotischen Streptomycose. Gelegentlich konnten im Blut Antikörper gegen Streptokokkenproteine nachgewiesen werden. Sie haben sich jedoch nicht als streng spezifisch für die rheumatische Infektion gezeigt.

2. Die Tuberkulosetheorie. REITTER und LÖWENSTEIN glauben beim rheumatischen Fieber regelmäßig Tuberkelbacillen aus dem Blut gezüchtet zu haben. Diese Befunde konnten jedoch in den meisten Nachuntersuchungen nicht bestätigt werden. Es liegt hier ein wichtiges Problem vor. Ich habe selbst Familien beobachtet, in welchen alternierend Tuberkulose und Rheuma auftraten. So viel ist sicher, daß eine Tuberkulose auch beim Kind eine rheumatische Infektion täuschend nachahmen kann. W. BERGER hat auf diese Auswirkungen der sog. entzündlichen Tuberkulose hingewiesen, und ich selbst habe bei Kindern frische und alte Tuberkuloseinfektionen mit anscheinender Polyarthrit rheumatica, Erythema nodosum, Endokarditis und Myokarditis beobachtet. Interessant ist, daß MASUGI, MURASAWA und YÄ-SHU im Herzen von 215 Tuberkulösen 35mal interstitielle Granulome aus basophilen Zellen mit Riesenzellen fanden, die ganz den ASCHOFFSchen Knötchen glichen. LEWKOWICZ glaubt in solchen Granulomen Tuberkelbacillen in granulärer Form, sog. Tuberkulokokkoide nachgewiesen zu haben. Nach CHIARI scheint jedoch die Tuberkulinreaktion bei rheumatischen Kindern nicht häufiger positiv zu sein, wie es sonst dem Alter entspricht. Tuberkulinnegative Kinder bleiben trotz des Rheumas oft durch Jahre negativ. In einer eigenen Beobachtung trat bei einem 8jährigen Kind eine anscheinende Endocarditis rheumatica im Anschluß an ein epituberkulöses Infiltrat in der Lunge auf und bildete sich mit diesem wieder zurück.

Rheumatismus
und Tuberkulose.

In neuerer Zeit wird immer energischer betont, daß wir das Krankheitsgeschehen nicht einseitig nur aus den Eigenschaften der Krankheitserreger erklären und ableiten können. Eine ebenso wichtige Rolle spielt die Reaktionsfähigkeit des Organismus. Je nach der Immunitätslage entwickle sich z. B. bei geringer Abwehrkraft eine septisch-pyämische Form des Krankheitsbildes, bei durch Überempfindlichkeit gesteigerter Abwehr dagegen ein ganz anderes, modifiziertes und abgeschwächtes Spiegelbild einer Septicopyämie.

Hyperergie.

3. Die Allergietheorie. In neuester Zeit hat die Lehre, das akute rheumatische Krankheitsgeschehen sei auf eine spezielle hyperergische Gewebsreaktion zurückzuführen besonders durch RÖSSLE und KLINGE teils durch experimentelle, teils durch pathologisch-anatomische Untersuchungen einen weiteren Ausbau erfahren. Die Autoren konnten zeigen, daß man bei sensibilisierten Tieren durch Reinjektion von Serum in das Gelenk heftige hyperergische, ja phlegmonöse Gewebsentzündungen auslösen konnte, während beim normalen Tier eine Seruminjektion ins Gelenk reaktionslos vertragen wird. Interessant war nun, daß diese Autoren im histologischen Bild bei wiederholten Seruminjektionen rheumatische Frühinfiltrate und Granulome nicht nur in der Synovia, sondern auch im Endokard und Myokard nachweisen konnten, die vollkommen mit denen übereinstimmten, welche man bei der rheumatischen Infektion des Menschen sah.

Bakterielle
Überempfind-
lichkeit.

Beim menschlichen Rheumatismus handelt es sich aber nicht um eine Serumhyperergie, sondern wahrscheinlich um eine Überempfindlichkeitsreaktion der Gewebe gegenüber Streptokokken. Injiziert man Kaninchen abgeschwächte Streptokokken wiederholt intravenös, so tritt eine Veränderung der Reaktionsfähigkeit ein mit fibrinoiden Verquellungen des Bindegewebes, der Gefäßwände und reaktiver Granulombildung, ohne daß es zur Entwicklung von Abscessen käme. Ferner kann sich eine Endokarditis und Myokarditis entwickeln. Sehr interessant sind die Erfahrungen, die BIELING an Serumpferden gewonnen hat. Man setzte in diesen Pferden immer wieder durch lokale Infektionen ins Unterhautzellgewebe begrenzte Krankheitsherde, in die bei zunehmender Immunität immer größere Mengen von Krankheitskeimen nachgespritzt wurden. Dann ging man zur intravenösen Injektion über. Nun vertrugen die Pferde die intravenöse Injektion der Krankheitserreger ohne an Sepsis zu erkranken. Durch die vorausgegangene Immunisierung wurden die Keime im Organismus des vorbehandelten Pferdes abgeschwächt und vor allem in die Gelenke, in das Endokard und Myokard abgedrängt. Die Antigenantikörperreaktion löste hier ganz ähnliche Gewebsschäden aus, wie sie bei der Serumhyperergie im Experiment und bei der rheumatischen Infektion des Menschen zur Beobachtung gelangen. Die eigentümliche hyperergische Reaktionslage vernichtet die Krankheitserreger in den Herden sehr rasch und das würde erklären weshalb man gerade beim Rheumatismus gewöhnlich vergebens nach solchen Erregern sucht.

Trauma und
Erkältung.

Besonders lehrreich ist, daß es KLINGE gelang, diese rheumatismusähnlichen Prozesse an dem sensibilisierten Tier auch durch Traumen oder durch bloße lokale Abkühlung auszulösen. Auch bei der rheumatischen Infektion des Kindes lehrt die klinische Erfahrung, daß Traumen, Überanstrengungen, lokale Verkühlungen imstande sind, im überempfindlichen Organismus an der betroffenen Stelle eine Antigenantikörperreaktion auszulösen.

Wir können den Allergiebegriff in bezug auf den Rheumatismus in zweifacher Weise auslegen: 1. Im Sinne einer Hyperergie, ähnlich wie bei

den Serumreaktionen. Der Organismus antwortet auf ursprünglich unschädliche Stoffe bei der Reinfektion mit heftigen Entzündungserscheinungen. 2. Hochvirulente Entzündungserreger, welche sonst zu Sepsis und Pyämie führen würden, werden durch die Allergielage so abgeschwächt, daß es nur zu rheumatoiden Veränderungen kommt.

Es hat sich jedoch gezeigt, daß die histologischen Befunde der fibrinoiden Verquellung und des Granuloms nur morphologisch faßbare Reaktionsmöglichkeiten des mesenchymalen Gewebes darstellen, welche auf verschiedenste Reize nicht nur im hyperergischen, sondern auch im normergischen Organismus eintreten können. An und für sich können sie deshalb nicht ohne weiteres für die Diagnose einer hyperergischen Reaktion beim Rheumatismus verwertet werden. Die Knötchen könnten auch in einfacher Weise als sog. Resorptionsgranulome, wie sie z. B. auch nach Fremdkörpern auftreten können, gedeutet werden (VAUBEL). Werden die histologischen Veränderungen der fibrinoiden Verquellung und des Granuloms der Diagnose der rheumatischen Infektion allein zugrunde gelegt, so kommt es zu einer fast uferlosen Erweiterung des Rheumabegriffes, z. B. bei KLINGE, bei VEIL u. a., welche zu Widersprüchen mit der klinischen Erfahrung führen muß. Es erscheint deshalb nicht berechtigt für das allerdings vielgestaltige Krankheitsbild des Rheumatismus eine solche Allerweltsallergie anzunehmen. Die Resultate der Tierversuche dürfen nur mit Vorsicht auf die Klinik des Rheumatismus übertragen werden.

4. Der Rheumatismus als besondere spezifische Infektionskrankheit.

Der Eindruck des Arztes am Krankenbett des rheumatischen Kindes, das nacheinander die verschieden eigenartigen Manifestationen zeigt, ist durchaus derjenige einer besonders gut charakterisierten Krankheit, welche er differentialdiagnostisch wohl von anderen ähnlichen Erkrankungen durch klinische Beobachtung und Untersuchung abzugrenzen in der Lage ist. So kennen wir z. B. klinisch keinerlei Streptokokkeninfektionen, welche mit dem eigenartigen Bilde der Chorea einhergehen. Würde es sich bei der rheumatischen Infektion nur um eine streptomykotische Symbiose nach VEIL handeln, so müßten wir, wie dieser Autor annimmt z. B. eine Sepsis lenta sehr viel häufiger aus einer rheumatischen Infektion hervorgehen sehen, als dies tatsächlich der Fall ist. Den Übergang einer rheumatischen Endokarditis in eine Sepsis lenta habe ich bei Kindern bis jetzt überhaupt nicht gesehen, wohl aber gelegentlich bei Jugendlichen. Doch hatte man hier den Eindruck, daß sich die Sepsis lenta als ein etwas prinzipiell Neues aufgepfropft hat. Das Krankheitsbild der Sepsis lenta z. B. mit seiner schweren progressiven aplastischen Anämie zeigt bei Kindern doch ganz besondere Züge, welche es deutlich von der Endocarditis rheumatica unterscheiden. Gerade bei Kindern sind die Erscheinungen der Polyarthritiden nicht selten so milde und so flüchtig, daß einem der Gedanke an eine Hyperergie fern bleibt, man nähme denn an, es handle sich um so minimale Giftwirkungen, welche vom normergischen Organismus überhaupt reaktionslos vertragen würden. Maßgebende pathologisch-anatomische Autoren wie z. B. ASCHOFF, GRÄFF, FAHR u. a. geben an, daß sie die rheumatischen Granulome von anderen ähnlichen Knötchen z. B. beim Scharlach, beim M. Bang usw. unterscheiden können. ASCHOFF bestreitet auch die Übereinstimmung des histologischen Bildes der Knötchen des Rheumatismus spezificus mit den experimentell durch Seruminjektion gesetzten allergischen Granulomen KLINGES.

Spezifische
Infektions-
krankheit.

Wir können sehr wohl auf der soliden pathologisch-anatomischen Grundlage von ASCHOFF, GRÄFF, FAHR auch vom klinischen Standpunkte aus daran festhalten, daß es sich beim Rheumatismus infectiosus specificus um eine besondere Infektionskrankheit handelt, wobei ähnlich wie bei vielen anderen Infektionskrankheiten die allergischen Reaktionen des Organismus Beachtung verdienen.

Das Problem der Ätiologie und Pathogenese der rheumatischen Infektion hat durch die Forschungen der letzten Jahre eine bedeutsame Vertiefung erfahren, aber zu einer definitiven Lösung sind wir noch nicht gekommen. Die Streptokokkenätiologie ist trotz mancher bemerkenswerter Ansätze noch nicht spruchreif. Auch D. und R. THOMSON, welche sich bekanntlich sehr energisch für die Streptokokkenätiologie des Scharlachs eingesetzt haben, stehen ihr in bezug auf die rheumatische Infektion noch sehr zurückhaltend gegenüber.

Filtrierbares
Virus.

Von Interesse ist hier noch die Frage nach einem filtrierbaren Virus. Der wichtigste Erreger der rheumatischen Infektion ist nach VON NEERGARD das ubiquitäre filtrierbare Virus der banalen Erkältungskatarrhe (KRUSES APHONOZOON, DOCHEZ u. a.). Schon im Primärstadium dieser Erkrankung, die sich am häufigsten als Katarrh der oberen Luftwege äußere, komme dieser Infektion die Kardinal Eigenschaft des Rheumatismus zu, nämlich die ausgesprochene Klima- und Wetterabhängigkeit, die Resistenzverminderung durch Nässe und Kälte, wie sie in gleichem Maße z. B. den so häufig angeschuldigten Streptomykosen nicht eigne. Der sog. Kokkenrheumatismus, ausgelöst durch nachweisbare Herdinfekte, spiele eine untergeordnete Rolle. Von NEERGARD, KLINGE u. a. sprechen deshalb direkt von einem Katarrh-Rheumatismus. Das Katarrhvirus hat seinerseits wieder, wie BESSAU betont hat, Beziehungen zur Encephalitis, und es gibt Formen der Encephalitis, welche das klinische Bild der Chorea erzeugen können. Und gerade die Chorea im Rahmen des rheumatischen Geschehens könnte sehr für eine solche Virusinfektion sprechen.

SCHLESINGER, SIGNY und AMIES konnten in der Perikardflüssigkeit einer akuten rheumatischen Perikarditis Partikelchen nachweisen, welche an Elementarkörperchen eines Virus erinnerten. Diese Körperchen konnten spezifisch durch Rheumatikerserum agglutiniert werden. Diese Befunde wurden von EAGLES, EVANS, FISCHER und KEITH bestätigt und erweitert. Elementarkörperchen aus Gelenkflüssigkeit von Fällen rheumatischer Arthritis, von Liquor in einem Fall von Chorea, von pleuralen und perikardialen Ergüssen Rheumakranker wurden von Sera von Rheumatikern agglutiniert, doch ergaben sich leider einige Unstimmigkeiten.

SWIFT hat auf die Möglichkeit hingewiesen, daß es sich um einen Synergismus zwischen einem Virus und einem anderen Erreger z. B. Streptokokken handeln konnte, etwa so, daß das Virus des rheumatischen Fiebers erst durch den Einfluß anderer Faktoren aktiviert würde, ähnlich wie man dies bei vielen Viruserkrankungen findet, z. B. beim Herpes. Es wird Aufgabe der Virusforschung sein, schließlich das Rätsel der rheumatischen Erkrankungen zu entziffern.

Die verschiedenen Manifestationen der rheumatischen Infektion im Kindesalter.

a) Primäraffekt.

Prodromale
Krankheiten.

Prodrome. Ähnlich wie beim Scharlach tritt die rheumatische Infektion erst nach dem 2. bis 3. Lebensjahre auf und ihre Frequenz steigt bis zum 8. bis 9. Lebensjahr und beginnt dann wieder zu fallen. Die Symptomfreiheit in den ersten Lebensjahren spricht auch nach SWIFT dafür, daß,

wenn Streptokokken wirklich die Krankheit verursachen, die Gewebe zuerst für die besondere Reaktionsweise vorbereitet werden müssen. Das gilt auch, wenn wir ätiologisch ein Virus annehmen. Nach EDSTRÖM ist die Tonsillitis der häufigste prodromale Krankheitszustand vor dem Auftreten des klinischen Krankheitsbildes, das wir den akuten Gelenkrheumatismus nennen. In der Anamnese beim Gelenkrheumatismus, übrigens auch bei der Chorea treffen wir in den meisten Fällen sogar auf rezidivierende Anginen, bis eines Tages die rheumatische Reaktion ähnlich wie ein Scharlach in Erscheinung tritt. Das Intervall zwischen der prodromalen Angina und der Polyarthrit oder Chorea beträgt 2—3 Wochen. Ist einmal eine Polyarthrit aufgetreten, so wird das Intervall zwischen der rezidivierenden Angina und der Polyarthrit immer kürzer, bis schließlich beide oft fast gleichzeitig auftreten. Auch dieses Verhalten dürfte im Sinne einer Sensibilisierung sprechen. Nach EDSTRÖM war bei 850 Fällen der medizinischen Klinik in 524 Fällen eine Angina tonsillaris die prodromale Krankheit, in 284 Fällen eine Erkältung, Pharyngitis, Laryngitis, Sinusitis, in 15 Fällen eine Zahninfektion und nur eine geringe Zahl von Fällen schloß sich an Appendicitis, Thrombophlebitis, Hautinfektionen usw. an.

Angina.

Andere Krankheiten.

In Analogie zur Tuberkulose und zur Lues können wir die prodromale Krankheit als das Stadium des Primäraffektes bezeichnen und erst wenn bei gewisser konstitutioneller Krankheitsbereitschaft eine Sensibilisierung gelingt, schließt sich mit dem Erwachen der Allergie das sekundäre Stadium an. Die allergische Reaktion spielt sich zunächst charakteristischerweise meist an den Synovien der Gelenke ab (Polyarthrit). Auch Nerven- und Muskelrheumatismus kann sich zeigen. Erst etwas später beginnen meist die allergischen Hautreaktionen und noch später kommt es zum Rheumatismus nodosus. Die allergische Reaktion setzt somit meist zuerst an der Körperperipherie an.

b) Sekundäres Stadium.

Peripherer Rheumatismus.

Polyarthrit rheumatica. Für das Kindesalter ist charakteristisch, daß die Gelenkerscheinungen flüchtig und selten sehr bedeutend sind. Die Gelenke können sehr schmerzhaft sein, aber die Entzündung heilt nach einer ersten oder zweiten Attacke ab, um sich selten und nur in leichterer Form, oder überhaupt nie mehr zu zeigen. Die wandernde Polyarthrit mit starker Schwellung, Rötung, heftigem Schmerz ist viel mehr ausgesprochen bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Bei jüngeren Kindern hat man den Eindruck, daß die rheumatische Infektion die Gelenke nur kurze Zeit beleckt.

Gelenkrheumatismus.

Die Polyarthrit kann so milde sein, daß das Kind etwas herumhinkt und nicht zu Bett gehen will. Der rheumatische Charakter kann leicht übersehen werden. Die rheumatischen Schmerzen werden mit sog. Wachstumsschmerzen verwechselt. SHAPIRO gibt folgende Unterscheidungsmerkmale von Wachstums- und rheumatischen Schmerzen an: Wachstumsschmerzen zeigen sich schon bei Kleinkindern, rheumatische Schmerzen erst bei 6—7jährigen. Die Wachstumsschmerzen treten gewöhnlich gegen Abend, besonders in der Nacht auf und wecken das Kind mehrere Male. Der Schmerz ist am Morgen weg und wiederholt sich während des Tages nicht. Er erinnert an Plattfußbeschwerden und diese müssen differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Die rheumatischen Schmerzen äußern sich dagegen besonders beim Aufstehen am Morgen, zeitweise während des Tages, namentlich bei

Wachstumsschmerzen.

Bewegungen und führen oft zu leichtem Hinken. Am Abend im warmen Bett verschwinden sie. Die Wachstumsschmerzen lokalisieren sich in der Regel in den Muskeln von Ober- und Unterschenkel, kaum an den Armen. Die rheumatischen Beschwerden betreffen die Gelenke selber an Beinen und Armen. Die Wachstumsschmerzen kombinieren sich nicht mit anderen Zeichen der rheumatischen Infektion. Letztere, auch wenn sie klinisch mehr oder weniger okkult ist, läßt doch eine gewisse Rückwirkung auf den Allgemeinzustand erkennen. Die Kinder sind blaß, haben leichte subfebrile Temperaturen und vor allem wiederholtes Nasenbluten, welches recht häufig dem Wiederaufflackern rheumatischer Erscheinungen vorausgehen oder es begleiten kann. Ein objektiver Befund läßt sich bei den Wachstumsschmerzen nicht erheben. Dagegen lassen sich bei der rheumatischen Infektion an den Gelenken oft leichte Erscheinungen von lokal erhöhter Temperatur, leichte Schwellung, geringe Versteifungen erkennen, welche meist von den Eltern übersehen werden. Die Familienanamnese ergibt bei Wachstumsschmerzen nichts Besonderes, bei Rheuma ist sie meist belastet. Bei Wachstumsschmerzen normale Blutkörperchensenkung, normale Leukocytenzahlen, normales Hämoglobin. Bei der rheumatischen Infektion dagegen stark beschleunigte Senkung, leichte Leukocytose, leichte sekundäre Anämie.

Die Gelenkerscheinungen bei der rheumatischen Infektion im Kindesalter heilen in der Regel spurlos aus. Nur äußerst selten kommt es zu einer echten sekundär-chronischen Polyarthrits rheumatica, meist erst bei Jugendlichen. Die primär-chronische symmetrische progressive Polyarthrits ankylopoietica gehört nicht in den Formenkreis der rheumatischen Infektion. Es fehlt die Mitbeteiligung des Herzens, die Senkungsgeschwindigkeit ist normal oder nur wenig beschleunigt; der gleichen Ansicht ist auch HELMREICH. Spondylarthrits ankylopoietica (BECHTEREW) möchte ich auch nicht zur rheumatischen Infektion rechnen. Auch die Osteochondriten der Epiphysen im Kindes- und Jugendalter scheiden aus, ebenso wie die vorwiegend degenerativen Arthropathien, z. B. die im Kindesalter sehr seltene Arthrosis deformans.

Nerven- und Muskelrheumatismus.

Nerven- und Muskelrheumatismus. REICHE und MILLNER haben in neuerer Zeit auch auf den häufigen meist versteckten, allgemeinen Nervenrheumatismus bei Kindern hingewiesen, der sich in der Latenz nur durch gewisse Schmerzpunkte der Nervenstämme verrät, hauptsächlich aber bei Anlaß von Kälte- und Nässe-schäden in Form von Neuritiden und Neuralgien manifest wird. Ich vermisse bei der Darstellung von MILLNER die mitunter recht heftigen Neuralgien der Kopfschwarte nach lokalen Abkühlungen. Ein weiteres nicht seltenes Krankheitsbild des peripheren Rheumatismus bei Kindern ist der Rheumatismus cervicalis (Torticollis mit Kontraktur des Sternocleidoid), ebenfalls häufig verursacht durch kalte Zugluft. Lumbago kommt bei Kindern nur sehr selten vor. Etwas häufiger Rheumatismus cervico-femoralis bzw. sciaticus, welcher zu Nackenstarre und Lasègue führt und leicht mit meningitischen Zuständen z. B. Meningitis cerebrospinalis oder Heine-Medin verwechselt wird.

Torticollis usw.

Exantheme.

Exantheme. TRAUB und DUKEN haben in letzter Zeit gute Arbeiten über die Bedeutung der Hauterscheinungen beim akuten Gelenkrheumatismus zur Beurteilung der Reiz- und Giftempfindlichkeit im Ablauf der rheumatischen Infektion veröffentlicht. Der Übergang vom Primär- zum Sekundärstadium ist bei der rheumatischen Infektion in bezeichnender Weise charakterisiert durch die größte Giftempfindlichkeit und Reaktionsfähigkeit der Gelenke. Die Hautüberempfindlichkeit hinkt meist eher etwas nach. Sie äußert sich in der Urticaria rheumatica, im Erythema exsudativum multiforme und in gelegentlicher Purpura, welche aber von der SCHÖNLEIN-HENOCHSchen Purpura klinisch abgetrennt werden muß, weil letztere ein Krankheitsbild für sich darstellt und durch das Fehlen einer Mitbeteiligung des Herzens, das Freibleiben von Chorea und das häufige Auftreten von hämorrhagischer Nephritis vom Formenkreis der rheumatischen

Urticaria.
Erythema
exsudativum
multiforme,
Purpura.

Infektion zu unterscheiden ist. Das Erythema nodosum kommt im Kindesalter weit überwiegend bei der Tuberkulose vor, meist beim Übergang in das sekundäre Stadium. Es gibt jedoch auch sichere Fälle von Erythema nodosum beim Rheumatismus, bei denen Tuberkulose ausgeschlossen werden kann (WALLGREN). Es ist wie bei der Tuberkulose als Ausdruck der Giftüberempfindlichkeit aufzufassen. Erst beim Abnehmen der Überempfindlichkeit der Haut zeigt sich noch als matte Allergieerscheinung das Erythema annulare, meist schon verbunden mit visceralen Lokalisationen des Virus (Endokarditis) (DUKEN).

Erythema nodosum.

Erythema annulare.

Rheumatismus nodosus. SWIFT hat einen Knaben beschrieben, welcher in die Poliklinik kam, mit der Klage, daß ihm plötzlich der Hut nicht mehr passe und daß er beim Versuch ihn aufzusetzen, eine leichte Empfindlichkeit der Kopfhaut verspüre. Die Untersuchung ergab zahlreiche subcutane Knötchen von 3—8—10 mm Durchmesser. Der Knabe weigerte sich ins Spital einzutreten, weil er sich sonst ganz wohl fühlte. Auch ich beobachtete bei einem 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Mädchen nach wiederholten Pharyngiten ein Konglomerat von kirsch kerngroßen, auf der Unterlage verschieblichen weich elastischen und zum Teil sehr derben Knoten. Die histologische Untersuchung ergab an einem excidierten Knötchen den typischen Bau wie er bei Rheumatismus nodosus gefunden wird (WEGELIN). Diese Fälle sprechen dafür, daß der Rheumatismus nodosus schon im frühen Alter und als erste Manifestation der rheumatischen Infektion auftreten kann.

Rheumatismus nodosus.

Ich habe die Knötchen und Knoten beim Rheumatismus nodosus verglichen mit den makroskopisch sichtbaren Tuberkelknötchen z. B. bei der Perlsucht. Ihr Auftreten an verschiedenen Körperstellen spricht für eine Generalisierung der rheumatischen Infektion und wird deshalb meist erst nach Erlöschen der Hautüberempfindlichkeit in schweren Fällen mit Herzerkrankungen und düsterer Prognose beobachtet.

Visceraler Rheumatismus.

Pankarditis. Die rheumatische Infektion im Kindesalter ist besonders deshalb so zu fürchten, weil sie viel stärker als beim Erwachsenen zu visceralen Manifestationen neigt, von denen die Pankarditis mit Endokarditis, Myokarditis und Perikarditis im Vordergrund steht. Während nur etwa 35 % der erwachsenen Rheumatiker Herzleiden zeigen, so wird bei Kindern nach akuter Polyarthrit mehr als doppelt so häufig eine Endokarditis beobachtet. Manche Kliniker rechnen damit, daß fast alle Kinder mit rheumatischer Infektion irgendeine Mitbeteiligung des Herzens haben, auch wenn diese klinisch nicht immer nachweisbar ist. Namentlich im Elektrokardiogramm lassen sich häufig Veränderungen im QRS-Komplex, im ST-Intervall, Umkehrung der Terminalschwankung und Verlängerung des PR-Intervalles nachweisen. Nicht selten ist Vagusreizung mit einer gewissen Bradykardie.

Endo-, Myo-, Perikarditis.

Ekg.

Polyserositis. Ähnlich wie bei der Tuberkulose führt die rheumatische Infektion zu einer Zeit, wo die periphere Überempfindlichkeit der Gelenke und der Haut schon im Abnehmen begriffen ist, zu einer gesteigerten Empfindlichkeit der serösen Häute. So kann schon primär eine Pleuritis exsudativa rheumatica bei vollständig negativen Tuberkulinreaktionen auftreten. Häufiger ist die Pleuritis nur eine Fortleitung einer serösen Perikarditis. Auch flüchtige Lungeninfiltrate und richtige Pneumonien mit lautem Bronchialatmen, nicht selten doppelseitig und von großer Hartnäckigkeit können in diesem Stadium vorkommen. NAISH und FRAISER konnten auch anatomische Befunde im interstitiellen Lungengewebe

Pleuritis, Perikarditis.

Pneumonie.

erheben, welche an ASCHOFFSche Knötchen erinnerten. Eigentliche peritoneale Reizerscheinungen sind selten. Dagegen kommen abdominale Schmerzen, selbst verbunden mit Übelkeit und Erbrechen, bei der rheumatischen Infektion häufig vor und können eine akute Appendicitis vortäuschen. Man hat den Eindruck, daß es sich in manchen Fällen um Schmerzen in den Muskeln der Bauchwand handelt. Das Syndrom heilt von selbst in der Bettwärme rasch ab, meist auch ohne Salicylbehandlung. Selbst die Meningen können beim seltenen sog. cerebralen Rheumatismus Reizerscheinungen zeigen.

Chorea. **Chorea.** Die große nervöse Manifestation der rheumatischen Infektion ist bekanntlich die Chorea minor, eine Art Encephalitis. Die Einbeziehung in den rheumatischen Formenkreis könnte einigermaßen angezweifelt werden, weil das charakteristische Symptom der enormen Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit (100 mm und selbst darüber schon in 1 Stunde) bei der Chorea fehlt. Wir fanden in Übereinstimmung mit HELMREICH, DUKEN u. a. meist eine fast normale Senkungsgeschwindigkeit. Der Nachweis rheumatischer Knötchen im Gehirn ist bisher nie geglückt; doch hängt das wohl mit dem besonderen Charakter der Glia an Stelle des Bindegewebes zusammen. Auch mit Bezug auf die Allergielage nimmt die Chorea eine Sonderstellung ein, indem meist die periphere Allergie an den Gelenken, auf der Haut usw. erloschen erscheint. Umgekehrt führt das Erwecken einer Hautallergie durch Nirvanol, gelegentlich auch durch Luminal, zu einem Auslösen der Chorea.

e) Tertiäres Stadium.

Bleibende Klappenfehler. Die Allergie ist erloschen, die Wunden der rheumatischen Infektion sind vernarbt, zurückgeblieben ist der Klappenfehler oder die Myokarditis als lokale Organerkrankung, welche durch Kreislaufstörung noch im späten Stadium das Schicksal des Kindes besiegeln kann. Glücklicherweise wird jedoch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein Gleichgewichtszustand erreicht. Der Klappenfehler bleibt durch die Herzhypertrophie lange Jahre vollkommen kompensiert, so daß die Lebensdauer und selbst die Arbeitsfähigkeit nicht sehr wesentlich beeinträchtigt zu werden brauchen.

Therapie.

Behandlung. Kaum eine andere Krankheit verlangt mehr zielbewußten Einsatz chemotherapeutischer Mittel und deren dauernde Anwendung weit über die Erscheinungsdauer der Einzelsymptome hinaus als die rheumatische Infektion (HELMREICH). Leider wird auch heute noch in der Praxis der Hausärzte zum großen Schaden der Kranken diese Forderung nicht, oder nur ungenügend erfüllt (Lötz). Die Heilmittel müssen ihren Angriffspunkt im Mesenchym haben. Die rheumatische Entzündung führt zu einer Quellung des Bindegewebes in der Umgebung der Gelenke mit seröser Durchtränkung. Das Natrium salicylicum wirkt entquellend auf das mesenchymale Gewebe. Diese Wirkung wird noch dadurch gefördert, daß das Salicyl die in der starken Schweißsekretion liegende Heilmaßnahme des Organismus kräftig anregt.

Pyramidon. Noch besser wirkt Pyramidon, namentlich auch bei Endo-, Myo- und Perikarditis. Notwendig sind große Dosen z. B. 3—7mal 0,3, somit Tages-

dosen von 0,9—2,1 (HÄSSLER und MÖLLER, LÖTZ, KLEINSCHMIDT, SCHOTT-MÜLLER, GLANZMANN u. a.). Die Verträglichkeit ist viel besser als beim Salicyl. Pyramidon kann monatelang gegeben werden. Nebenwirkungen wurden keine beobachtet, Agranulocytose nach Pyramidon bei Kindern nie gesehen. Wegen der unberechtigten Pyramidonangst des Publikums empfiehlt sich die Verschreibung als Amidopyrin (BAYER). Nach EPPINGER wirkt Pyramidon weniger entquellend auf das Gewebe als abdichtend auf die Wand der kleinen Gefäße und eignet sich somit besser zur Verhütung der rheumatischen Quellung und Exsudation ins Bindegewebe. Pyramidon in der angegebenen Dosierung ist heute das Mittel der Wahl.

Sulfanilamide. Es ist theoretisch ganz interessant, daß sich dagegen die Sulfanilamide, die bei vielen Kokkeninfektionen wirklich Großes leisten, bei der rheumatischen Infektion ähnlich wie beim Scharlach und bei Viruskrankheiten als unwirksam erwiesen haben (HUBER, Prontosil, SWIFT und Mitarbeiter, BICKEL u. a.). Das muß doch einige Bedenken erregen gegen die Auffassung der rheumatischen Infektion als einer reinen Streptomykose.

Behandlung mit Edelmetallen. Da die rheumatische Infektion sich ähnlich wie die Lues im Mesenchym lokalisiert, war es naheliegend auch bei dieser Krankheit zu versuchen, die mesenchymale Abwehrkraft durch Behandlung mit Edelmetallen zu steigern. Auch bei der Lues handelt es sich bei der Behandlung mit Schwermetallen wie Quecksilber und Wismuth als spezifischen Mitteln weniger um eine Therapia magna sterilisans, die wie die Salvarsanpräparate den Erreger erschlagen als vielmehr um die Weckung der Eigenkräfte des Organismus im reticuloendothelialen System (VEIL).

HELMREICH hat die Verwendung von Argochrom (Methylenblausilber in 1%iger Lösung Merck) und ganz besonders die Goldtherapie empfohlen z. B. mit Lopion (BAYER, Meister, LUCIUS mit 43 % Goldgehalt). Er begann damit schon während der initialen Fieberzeit des Gelenkrheumatismus, in der Hoffnung die Metastasierung und Bildung der Organherde (Endokarditis) hintanzuhalten mit intravenösen steigenden Dosen von 0,025, 0,05—0,1 jeden zweiten Tag. Nach weiteren 5 Tagen 0,25 und dann während 10 Wochen wöchentlich 1mal 0,25. HELMREICH beobachtete als Wirkung der Goldkur raschere Entfieberung und schnelleren Rückgang der Senkungsbeschleunigung. Die Pankarditis konnte nicht verhütet werden, sie nahm aber meist einen leichteren Verlauf.

Periodisch soll die Senkungsgeschwindigkeit untersucht werden. Zeigt eine Beschleunigung die Gefahr eines Rezidivs an, so sollten die Edelmetallkuren systematisch wiederholt werden.

KRAMAR konnte leider bei der Nachprüfung der HELMREICHschen Behandlungsmethode kein einziges Mal einen überzeugenden Erfolg sehen. Wir behandeln an unserer Klinik auch mit Gold, aber mit intramuskulären Injektionen von Myoral oder Aurodetoxin, die sich durch besonders gute Verträglichkeit auszeichnen, bis zur normalen Senkungsreaktion; etwa 25 Injektionen von 1 ccm Myoral in ölicher Lösung, oder Aurodetoxin beginnend mit 0,01 und langsam ansteigend bis 0,05, 1—2mal wöchentlich. Rezidive ließen sich durch diese Behandlung nicht mit Sicherheit verhüten, sie nahmen aber meist einen leichteren Verlauf. Ein definitives Urteil über den Wert der Goldbehandlung der rheumatischen Infektion abzugeben, ist zur Zeit noch nicht möglich.

Vorsorge und Fürsorge.

Wesentlich ist die Hebung der Resistenz gegen den Katarrhinfekt und seine chronischen rheumatischen Auswirkungen. Am besten hat sich ähnlich wie bei der Tuberkulose dazu die Freiluftliegekur bewährt, welche auch von HELMREICH sehr gelobt wird. Auch nach unserer Erfahrung zeigen Kinder mit Freiluftliegekur weit weniger Katarrhneigung als die dauernd

im Zimmer gehaltenen Patienten. Sehr wichtig ist die Vermeidung von Infektionen durch Familienmitglieder oder Saalgenossen. Einzelpflege ist vorzuziehen. Domestikation, Unterbringung in Kinderheimen mit vielen Infektionsgelegenheiten wirken erfahrungsgemäß sehr schädlich.

Fürsorge,
Heilstätten.

Ähnlich wie bei der Tuberkulose wäre auch für die Rheumakinder eine Heilstättenbehandlung in geeignetem Klima angezeigt. Bei nicht ganz abgeklungenem Infekt und Rezidivgefahr kommt nur ein Schonklima in Mitteleuropa oder im Süden in Frage. Erst später zur Kräftigung Höhenklima mit seinen Reizen. In den ersten Tagen im Hochgebirge Bettruhe, zur Erleichterung der Akklimatisation.

Ernährung.

Die Ernährung kann ähnlich wie bei der Tuberkulose gestaltet werden, insbesondere empfiehlt sich Milch- und vor allem Kochsalzarme Kost (Kochsalzfreie Guigozmilch Pennac), da das Kochsalz die Entzündungsbereitschaft des Mesenchyms steigert. Deshalb auch Vermeidung von gesalzenem Fleisch, Wurst usw. Viel Gemüse und Früchte. SENDROY und SCHULTZ konnten allerdings die Ansicht vieler Autoren, daß der Vitamin C-Mangel bei der rheumatischen Infektion eine große Rolle spiele, nicht bestätigen. Calorienreiche, calciumarme, Kochsalzreiche Kost steigert die allergische Entzündungsbereitschaft. Die Rohkost mit ihrer Kochsalzarmut und ihrem Reichtum an Kalium und Calcium wirkt der „serösen“ Entzündung (EPPINGER) entgegen. Die Vitaminzufuhr ist wichtig, hat aber leider oft nur bescheidene Wirkung.

Literatur.

- BERGER, W.: Arthritis und Tuberkulose. *Erg. inn. Med.* **53**, 253 (1937). —
 BICKEL, G.: La Sulfanilamide etc. Lausanne: Payot 1940.
 DÖRR u. HALLAUER: Handbuch der Virusforschung, S. 1132 (J. Craigie). 1939. —
 DUCKEN: *Z. Kinderheilk.* **59**, 583 (1938).
 EDSTRÖM, G.: Febris Rheumatica. Lund 1935.
 FAHR, TH.: *Erg. inn. Med.* **54**, 357 (1938).
 GLANZMANN, E.: (a) Rheumatische Infektion im Kindesalter. Leipzig: Georg Thieme 1935. (b) Rheumatismus, Endokarditis und Tuberkulose im Kindesalter. *Z. Rheumaforsch.* **4**, 169 (1941). — GRÄFF, S.: Rheumatismus und rheumatische Erkrankungen. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1936.
 HÄSSLER u. MÖLLER: *Jb. Kinderheilk.* **136** (1932). — HELMREICH, E.: Der Rheumatismus im Kindesalter und seine Behandlung. *Beih. Arch. Kinderheilk.* **1935**, H. 6.
 KLINGE: Der Rheumatismus. *Erg. Path.* **27** (1933). — KRAMAR: *Jb. Kinderheilk.* **149** (1937).
 LEICHTENTRITT, B.: (a) *Erg. inn. Med.* **37**, 1 (1930). (b) PFAUNDLER-SCHLOSSMANN: Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 2. — LEWKOWICZ, K.: *Beitr. Klin. Tbk.* **92**, 680 (1939). — LÖTZ: *Kinderärztl. Prax.* **9**, H. 9/10.
 MILLNER: *M Schr. Kinderheilk.* **69**, 108 (1937).
 NEERGAARD, v.: (a) *Z. Rheumaforsch.* **1**, 375 (1938). (b) Der Katarrherumatismus. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1939.
 REITTER, C. u. LÖWENSTEIN: (a) *Wien. klin. Wschr.* **1934 II**, 1569. (b) Round table discussion on rheumatic fever. *J. of Pediatr.* **14**, 395 (1939) (DUCKETT, KING, SHAPIRO).
 SWIFT: *J. amer. med. Assoc.* **92**, Nr 25 (1929).
 THOMSON, D. and R.: Monographs, Vol. 4, The Patogenic Streptococci, Ballière, Tindall & Cox, London 1928.
 TRAUB: (a) *Z. Kinderheilk.* **58**, 769 (1937). (b) *Schweiz. med. Wschr.* **1939 II**, 1200.
 VAUBEL, E.: Akuter Gelenkrheumatismus. Sammlung: Der Rheumatismus, Bd. 11. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — VEIL, H. W.: Der Rheumatismus und die streptomycotische Symbiose. Stuttgart: Ferdinand Enke 1939.
 WALLGREN: (a) *Amer. J. Dis. Childr.* **55**, 897—912 (1938). (b) *Ir. J. med. Sci.*, Nov. 1939.

Die FEERSche Krankheit.

(Kindliche Akrodynie. Vegetative Neuropathie des Kleinkindes.)

Von

EMIL FEER-Zürich.

In den 11 Jahren, die seit der ersten Bearbeitung der Krankheit in der 4. Auflage des 2. Bandes dieses Handbuches (1931) verflossen sind, hat das Schrifttum darüber einen gewaltigen Zustrom aus vielen Ländern erhalten, darunter die zusammenfassenden Arbeiten von ROCAZ, von PÉHU und seinen Mitarbeitern, von SELTER, GLANZMANN, MAYERHOFER. Das klinische Bild wurde bereichert, atypische und abortive Formen kamen mehr und mehr zur Anerkennung. Über das Wesen der Krankheit wurde weitgehende Einigung erzielt. Immer noch ungeklärt bleiben Ätiologie und die anatomischen Verhältnisse.

Da die Akrodynie sich mehr und mehr auszudehnen scheint und diese neue Krankheit noch vielen Ärzten unbekannt ist, so verlangen die neueren Ergebnisse besondere Berücksichtigung.

Benennung. Mehr und mehr haben sich die Autoren auf wenige Bezeichnungen beschränkt. Die ersten Namen *Erythroedem* und *Pink disease* sind fast ganz verschwunden. Im Vordergrund steht der Name kindliche Akrodynie, in der deutschen Literatur auch die Bezeichnung SELTER-SWIFT-FEERSche, SWIFT-FEERSche, oder FEERSche Krankheit¹.

Geographische Verbreitung. In der *geographischen Verbreitung* stehen in Europa nach wie vor Südwestdeutschland, Frankreich und die Schweiz im Vordergrund. Viele Fälle wurden auch bekannt aus Österreich, Belgien, den Niederlanden und England, wenige aus Italien und Spanien, fast keine aus Ostdeutschland und Skandinavien. Im Balkan zeigt sich Jugoslawien als stark beteiligt. MAYERHOFER berichtete 1938 aus Zagreb (Agram) über 45 Fälle, von 1929—1937. SELTER in Solingen verfügte schon 1934 über 55 Fälle. Wohl am stärksten ist die Nordschweiz befallen. JENNY in Aarau sah bis jetzt etwa 50 Fälle. Für die vorliegende Schilderung verfüge ich über mehr als 100 Fälle aus den Jahren 1920—1940, die in der Zürcher Kinderklinik stationär behandelt und genau beobachtet wurden, unter meiner und meines Nachfolgers FANCONI Leitung.

Von außereuropäischen Ländern kommen nach wie vor die meisten Angaben aus den Vereinigten Staaten Amerikas und aus Australien, wogegen nur spärliche Berichte vorliegen aus Südamerika, sozusagen keine aus Kanada, Afrika und Asien, was noch keineswegs das Fehlen dort bedeutet.

Zu den bekannten *Hauptsymptomen*: *Störungen des Allgemeinbefindens* (psychische Veränderungen, Störungen von Appetit und Schlaf),

Haupt-symptome.

¹ Die Krankheit, die 1828—1830 besonders bei Erwachsenen epidemisch um Paris auftrat, und als Akrodynie bezeichnet wurde (vielleicht eine Arsenvergiftung?) wird jetzt auch von den französischen Autoren als nicht identisch mit der späteren kindlichen Akrodynie anerkannt.

Abmagerung, Schweiß mit Hauterythemen, Juckreiz, Cyanose der feuchtkalten Hände und Füße mit Desquamation, verminderte Motilität, Tremor, Tachykardie, erhöhter Blutdruck und trophische Störungen, möchte ich jetzt als wichtige Anzeichen noch hinzufügen: *Hyperglykämie* und *Hyperglobulie*.

Klassische Form.

Manchmal ist die vollentwickelte *klassische Form* ausgeprägt, wobei man Tachykardie, Hypertension und Hyperglykämie als Kernsymptome bezeichnen kann (GLANZMANN). Oft treten einzelne Symptome stark hervor und übertönen die anderen ganz oder teilweise, so daß man jetzt viele Sonderformen kennt, die man als atypische oder als abortive bezeichnen muß.

Atypische Formen.

Die *atypischen Formen* erweisen sich mehr und mehr als zahlreich. Einzelne Symptome stehen dabei stark im Vordergrund. Von *psychischen Formen* spricht man, wenn die Charakterveränderungen das Bild beherrschen (Depressionen, Aufregungen, Halluzinationen, Insomnie mit Umkehr des Schlafes wie bei Encephalitis lethargica, Negativismus usw.). Bei den *hypokinetischen (paralytischen) Formen* stehen Muskelschwäche bis zu totaler Lähmung der Beine im Vordergrund (GLANZMANN sah eine Art von LANDRYscher Paralyse), wobei Ähnlichkeit mit der wesensverschiedenen Poliomyelitis entstehen kann. Selten sind die *Krampf-formen* mit Myoklonie einzelner Muskelgruppen (TEBBE, NOBÉCOURT und PICHON), oder allgemeine Krämpfe (SELTER, BLACKFAN und MCKHANN), die hier in Zürich sehr selten sind. Weiterhin trifft man *nervöse Formen* (meist *neurocutane*, ROCAZ), wobei Jucken, lanzinierende Schmerzen, Hyper- oder Hypästhesie in den Extremitäten sich aufdrängen, Schmerzen im Abdomen (Koliken). Dabei können die gewöhnlichen Hautveränderungen (Schweiß, Ausschläge, naßkalte Hände und Füße) fast oder fast ganz fehlen oder ihrerseits das Feld beherrschen. Endlich sind zu erwähnen die selteneren *ulcero-gangränösen Formen*, welche die Aufmerksamkeit durch Geschwüre im Munde und anderwärts, Nekrose und Abstoßung von Fingergliedern gefangen nehmen. MAYERHOFER unterscheidet noch viele andere atypische Formen (Anorexie-, cardiovasculäre-, Photophobie u. a.). Besonders leicht werden die atypischen Formen verkannt, wenn die betreffenden Anzeichen am Anfang wochenlang allein bestehen, so Gliederschmerzen (PÉHU), Leibschmerzen (RING, MOURIQUAND).

Neben den atypischen spielen die *abortiven Formen* eine wesentliche Rolle, die sehr häufig übersehen werden. Hierher zählen die Fälle, bei denen ein oder eine Reihe von Symptomen, aber in sehr abgeschwächter Art vorliegen und oft in kurzer Zeit abheilen, so Schlaflosigkeit, Charakterveränderung, unerklärliche Abmagerung, leichte Akrocyanose, Schweiß, eine rote Nase, Lichtscheu, Haarausfall. Oft fehlen die Hautveränderungen ganz oder sind nur unauffällig an einigen Fingern zu finden. Bei genauer Nachforschung wird der Arzt aber meist noch auf verschiedene Zeichen stoßen, jedenfalls auf einen erhöhten Blutdruck.

Wir gehen nun zur Ergänzung der früheren Schilderung auf die einzelnen Ergebnisse des letzten Jahrzehntes ein.

Inkubationszeit.

Die *Inkubationszeit* verläuft nach manchen Angaben unbemerkt, fieberlos und ist von unbekannter Dauer.

Beginn.

Der Beginn ist meist schleichend, seltener akut, bisweilen mit Fieber von 2—3 Tagen (Katarrh, Grippe?) eingeleitet, ab und zu von Drüenschwellungen begleitet (DEBRÉ). Zu betonen ist, daß sehr viele Fälle von

Anfang bis zum Schluß *durchaus fieberlos* verlaufen, wenn nicht sekundäre Infektionen hinzutreten.

Haut. WYLLIE und STERN vermerkten einen „Mäusegeruch“. Die Störungen der Haut sind sicher als trophisch aufzufassen (ZECHLIN, FEER), nicht als Folge der Schweiß, außer den häufigen Sudamina, da Ausschläge und Abschuppung sich auch ohne Schweiß einstellen können. Die Abschilferung der Haut zeigt oft eine schmutzige Färbung, besonders am Bauch. Die Verfärbung der Hände und Füße fängt meist erst nach 2—3 Wochen an.

Haut.

Die *Capillarmikroskopie* (BOUCOMONT) ergab Dilatation des Papillarnetzes der venösen und arteriellen Capillaren mit normaler Zirkulationsgeschwindigkeit, wogegen GLANZMANN stark geschlängelte Capillaren mit verlangsamter Blutströmung fand.

Granulosis rubra nasi fand DRAGISIC unter 26 Fällen 11mal, auch bei ganz jungen Kindern, meist auf dem Höhepunkt der Hyperhidrose.

Ecchymosen sah SELTER, kreisförmige und kleinere RING, DRAGISIC und FEER. JENNY sah in einem Fall die Haare stundenlang zu Berge stehen (Sympathicusreizung). Glanzlose brüchige Nägel und Haare, die von den Kindern bis zu ausgedehnter großer Glatzenbildung ausgedreht wurden, sind oft beschrieben.

Die *histologische Untersuchung* der Haut ergab Akanthose, Papillomatose und nekrotische Veränderungen (BODE). NOBEL und Mitarbeiter fanden Rundzelleninfiltrate, als sekundäre Infektion Epidermophytie.

Die *Störungen der Motilität* fehlen selten ganz. Auffällig ist oft die bizarre verdrehte Lage im Bett, nur zum Teil erklärt durch Lichtscheu. WYLLIE und STERN sprechen von „Känguruhstellung“, wenn das Kind in Höckerstellung sitzt und die Arme auf die gebeugten Knie stützt. An der Erschlaffung der willkürlichen Muskeln nehmen die Bauchmuskeln ausgesprochenen Anteil. Die Hypotonie der Muskulatur bis zur völligen Untätigkeit beruht nicht sowohl auf Abschwächung der Kraft, denn auf einer Art Muskelschlaf (W. R. HESS), so daß auf Nadelstiche überraschend kräftige Bewegungen erfolgen.

Störungen der Motilität.

Die *Intelligenz* bleibt ungestört. Sie wird bisweilen durch die Apathie und den Negativismus vorübergehend verschleiert. Daneben bestehen Egozentrität und Affektlabilität (SCHMID-GANZ). In schweren Fällen werden eigentliche Psychosen beobachtet, einmal bei einem 5jährigen Knaben Suicidgedanken.

Intelligenz.

Nur ganz ausnahmsweise ergibt sich eine Verminderung der *elektrischen Erregbarkeit* (ROCAZ).

Elektrische Erregbarkeit.

Bei den häufigen Klagen über *lanzinierende Schmerzanfälle* in Gliedern und Gelenken, die meist erst im Alter von 3 und mehr Jahren deutlich geäußert werden, ist bei Druck und passiven Bewegungen nichts nachzuweisen.

Priapismus sah JENNY 2mal als Frühsymptom, FEER 1mal.

Augen. Mydriasis, die theoretisch wohl denkbar ist, wurde von mir und vielen Autoren nicht beobachtet, im Gegensatz zu BLACKFAN und MCKHANN, GLANZMANN, die sie durch vermehrte Adrenalinausschüttung erklären. Sie soll die Lichtscheu bedingen.

Augen.

Die *Lichtscheu* war in der Hälfte unserer Fälle vorhanden. Das starke Zukneifen gibt oft das Bild der Skrofulose. SELTER sah sie 20mal unter 55 Fällen, KELLER 18mal unter 50 Fällen. Die Lichtscheu tritt meist

Lichtscheu.

schon im Beginn auf und wird oft übersehen, das Zukneifen der Augen wird als Ausdruck der mürrischen und traurigen Stimmung aufgefaßt. Sie kann bis zur Heilung andauern. Begleitet wird die Photophobie oft von Brennen der Augen, Tränenfluß und Injektion der Konjunktiven, ein Analogon der Dilatation der subpapillären Gefäße der Haut und der Schleimhaut des Mundes. Die Rötung der Konjunktiven wird fälschlich gerne als Conjunctivitis erklärt, besonders wenn die Photophobie als erstes und oft längere Zeit als einziges Anzeichen erscheint (JANET und HUGUET). Doch stellt sich auch eine wirkliche *Conjunctivitis* nicht selten ein, die eitrig werden kann. Aber man sieht oft starke Lichtscheu ohne Conjunctivitis und umgekehrt bisweilen Conjunctivitis ohne Lichtscheu.

Pupillenreaktion, durchsichtige Medien und Fundus fand ich, wie fast alle Autoren, normal. Nur vereinzelt fand sich subkonjunktivale Blutung (BODE), vermindertes Sehvermögen, Cornealblutung und Stauungspapille (JENNY, RING).

Atmungsorgane. Merkwürdige Anfälle von keuchender Atmung bemerkte GLANZMANN.

Verdauungs-
organe.

Verdauungsorgane. Wie wir schon 1931 hervorhoben, sind auch seither Angina und Nasopharyngitis zu Beginn nicht häufig angegeben, so daß wir nicht berechtigt sind, hier die Eintrittspforte sicher anzunehmen. Die oft rote und geschwollene Mundschleimhaut, zum Teil aphthenartig belegt, später ulcerös, darf als trophische Störung aufgefaßt werden.

Beunruhigend wirkt oft die anhaltende *Anorexie*. Sie kann in vielen Fällen die starke Gewichtsabnahme nicht erklären, die sich selbst bei gutem Appetit einstellen kann. Tenesmen sind Folge der Darmspasmen, der öftere Prolaps des Rectums entsteht aus Sphinktererschaffung.

Im *Urin* führt die gewaltige Verminderung der Sekretion (Folge der Schweiß) oft durch Dehydration zu Albuminurie und Pyelitis. Leichte *Glykosurie* wird ab und zu beobachtet (BLACKFAN und MCKHANN) und hat schon Verdacht auf Diabetes erweckt.

Auffällig ist das konstante Fehlen einer vergrößerten *Milz* (FEER), was GLANZMANN auf Auspressen derselben zurückführen will.

Kreislauf-
organe.

Kreislauforgane. Bemerkenswert ist die oft verstärkte sicht- und fühlbare Herzaktion, die nicht selten dazu führt, daß die Kinder über Herzklopfen klagen, was im Alter bis zur Schulzeit sonst in der Regel sogar bei Herzkrankheiten vermißt wird. Die verstärkte Herzaktion führt zu einem verstärkten 2. Aortenton (ROCAZ). Die bisweilen angegebene leichte Herzvergrößerung war mir im Röntgenbilde nie deutlich.

Elektrokardiogramme.

Das *Elektrokardiogramm* ergab meist normale Verhältnisse. STEINBACH fand eine überwiegende Tätigkeit des rechten Herzens. In einigen unserer Fälle bestand ein sympathicotonischer Typus.

Die *Tachykardie* ist besonders auffällig, wenn sie bei gutem Zustande ohne Fieber und in der Ruhe 130—160, 180 und mehr Pulsschläge ergibt. Im Schläfe gehen sie oft um 40 zurück.

Hypertension.

Die *Hypertension* ist das wichtigste Kennzeichen der Krankheit (FEER), was jetzt allgemein anerkannt ist. Bei den untersuchten Zürcher Fällen betrug der Maximaldruck (größenteils auskultatorisch bestimmt) nur 4mal unter 100 mm Hg (90—100), 27mal 100—120, 37mal 120—140, 14mal 140—160, 5mal noch mehr, in 3 Fällen 180, 190, 195. Überwiegend war auch der diastolische Druck wesentlich erhöht. Das Sinken des Blutdruckes, sofern nicht eine schwere Komplikation vorlag, ist das sicherste Zeichen

der Besserung. Normale Werte erreicht er, wie die Pulszahl, oft erst längere Zeit nach der klinischen Heilung.

Blut. Die *Hyperglobulie* möchte ich jetzt den Kardinalsymptomen anreihen. GLANZMANN will sie auf sympathogene Auspressung der Milz zurückführen. Nur 5mal betrug die Zahl der Roten bei den untersuchten Zürcher Fällen unter 4 Millionen, 27mal 4—5 Millionen, 39mal 5—6 Millionen, 8mal 6—7 Millionen, darunter 1mal 6,8 Millionen.

Blut.

Eine *Hämoglobinvermehrung* findet sich oft. Doch besteht nicht selten ein chlorotischer Typus. Bei 52 unserer Fälle, wo die Roten 5 Millionen und mehr betragen, war der Hämoglobingehalt (SAHLI, unkor.) 25mal 70—80, 14mal über 80, in 12 Fällen nur 60—70 %.

Eine *Vermehrung der Weißen* kann ich nicht mehr bestätigen (20mal 5—8000, 16mal 8—10000). Eine Linksverschiebung mit Vermehrung der Stabkernigen ist nicht vorhanden (GLANZMANN). Die Neutrophilen betragen in unseren Fällen 61mal über 50 %, die Lymphocyten nur 10mal über 50 %, trotzdem $\frac{3}{4}$ der Kinder im Alter unter 3 Jahren standen.

Die Zahl der Roten und der Grad der Hypertension geht nur zum Teil parallel. Da damit aber die Zahl der Weißen nicht im Einklang steht, möchte ich jetzt der Ansicht beipflichten (GLANZMANN), daß die Hyperglobulie nicht die Folge einer Eindickung des Blutes durch die Schweißbe bedeutet.

Das von mir beachtete *Fehlen der Eosinophilen* ist weiterhin bestätigt worden (IHM, JÄGER), trotz des auffälligen häufigen Vorkommens von Ascariden in unseren Fällen. 12mal fanden wir gar keine Eosinophilen, 25mal unter 1 %, 15mal 1—2 %, nur 9mal über 3 %. Vermutlich werden die Verhältnisse der Weißen und der Eosinophilen vom autonomen System direkt beeinflußt.

Die schon früher gefundene *niedrige Blutkörperchensenkung* kann ich weiterhin bestätigen. In 22 Fällen (Mikromethode) betrug sie in 1 Stunde höchstens 4 mm, 18mal unter 7 mm, 9mal unter 9 mm. Nur 16mal betrug sie über 9 mm, wo oft eine sekundäre Infektion vorlag.

Niedrige Blutkörperchensenkung.

Die *Viscosität* betrug in unseren 17 untersuchten Fällen 1,56—1,96, im Durchschnitt 1,8, ist demnach als normal zu bezeichnen. Jedenfalls zeigt sie keine Erhöhung, die vielleicht nach der Polyglobulie und dem hohen Hämoglobingehalt zu erwarten gewesen wäre.

Viscosität.

Immer wieder ist darauf hinzuweisen, daß die weitaus meisten unkomplizierten Fälle, auch bei monatelanger Beobachtung, eine *normale Temperatur* aufweisen. Subnormale Temperaturen sind nicht selten, durchaus nicht immer als Folge starker Schweißbe.

Temperatur.

Die merkwürdigen *trophischen Störungen* [Verlust der Nägel und Haare, Nekrose und Abstoßung von Fingergliedern, Osteomyelitis des Kiefers bis zur Einschmelzung (RING, EXCHAQUET u. a.)] werden auch neuerdings mehrfach berichtet.

Trophische Störungen.

Der *Stoffwechsel* ist auch neuerdings erhöht gefunden worden (BLACKFAN und MCKHANN um 60 %), eine Ursache der starken Gewichtsabnahme.

Stoffwechsel.

Für die *Blutchemie* stehen hauptsächlich die vielen Zürcher Beobachtungen zur Verfügung. Der *Blutzucker* betrug hier wie bei anderen Autoren nüchtern oft über 110 mg-%. Wir hatten Werte von 130, 146, 162. Einige Male wurde Hypoglykämie und Glykolabilität gefunden.

Blutchemie.

Die Belastung durch wiederholte Dextrosegaben ergab uns und anderen Autoren öfters das Verhalten wie bei Diabetes, so daß auf die 2. und 3. Gabe wieder ein

beträchtliches Ansteigen des Blutzuckers erfolgte (mangelhafter Staubeffekt), offenbar als Erschöpfung der Insulinausschüttung aufzufassen.

Reststickstoff. 10 daraufhin untersuchte Fälle zeigten 27—62 mg-%, im Durchschnitt 43%, also etwas hoch.

Das *Serumeiweiß* ergab in 16 Fällen im Durchschnitt den normalen Wert von 8,6%.

Die Chloride, als NaCl bestimmt, ergaben in 12 Fällen gleichmäßige Werte von 540—640 mg-%, durchschnittlich 580, was Chloridwerten von 354 entspricht. Das *Calcium* zeigte minimum 7,1 mg-%, maximum 12,2, im Durchschnitt von 30 Fällen den normalen Wert von 9,5 mg-%.

Die Phosphate boten größere Streuung, von 2,4 mg-% bis 5,2, so daß der Durchschnitt unserer 32 Fälle die Norm betrug (4,1).

Liquor spinalis. Der *Liquor spinalis* war stets klar. Im Beginn der Krankheit zeigt er öfters mäßig erhöhten Druck (RING, FEER, GLANZMANN). Gelegentlich sind die Zellen (Lymphocyten) auf 10—30, ausnahmsweise auf 45 pro Kubikmillimeter erhöht. Die PANDYSche Probe ist ab und zu leicht positiv (ROCAZ, BLACKFAN und MCKHANN). Der Zucker kann leicht erhöht oder vermindert sein (DEBRÉ).

ABDERHALDEN hat in 15 Fällen auf seine *Abbaureaktion* geprüft. Er fand sie öfters positiv in Zwischenhirn, Oblongata und Pons.

Pathologische Anatomie.

Die *pathologische Anatomie* hat noch keine sichere Abklärung gebracht. Der Tod erfolgt meist an sekundären Infektionen. Die Zahl der histologisch im ganzen Nervensystem untersuchten Fälle ist immer noch klein. Als *äußerst wichtig ist hervorzuheben, daß das ganze Nervensystem in einer Anzahl von schweren Fällen auch mikroskopisch ganz normale Verhältnisse aufwies* (BLACKFAN und MCKHANN, WALTHARD, WIELAND, SOMMER u. a.). Ebenso auffällig ist es, daß in anderen ganz schweren Fällen der anatomische Befund *äußerst unbedeutend* war.

Gehirn und subcorticale Zentren.

Gehirn und subcorticale Zentren. WYLLIE und STERN fanden in 7 Fällen 2mal Zellinfiltrate der Rinde, der Basalganglien und der Oblongata. PÉHU, DECHAUME und BOUCOMONT stießen auf vereinzelte leicht entzündliche Läsionen, MOURIQUAND und DECHAUME auf solche im Infundibulum und im peripheren System. CAUSSADE und seine Mitarbeiter fanden in einem Falle die Wand des 3. Ventrikels übersät mit Epithelialzellen und nicht entzündliche Proliferation der Neurogliazellen.

Rückenmark.

Rückenmark. WYLLIE und STERN fanden in 5 Fällen kleinzellige Infiltrationen, die eher wie Gliazellen aussahen als wie Lymphocyten (nach der Nachprüfung DE LANGE sichere Gliazellen). LUBLIN und FABER fanden Degeneration der Vorderhornzellen.

Periphere Nerven.

Periphere Nerven. WYLLIE und STERN stießen in 4 Fällen auf degenerative Läsionen. In einem Falle mit plötzlichem Tode ergab sich Degeneration des Vagus.

Autonomes System.

Autonomes System. PÉHU und seine Mitarbeiter fanden in den prävertebralen Ganglien, im Plexus coeliacus, im Infundibulum eine Pervasculitis, auch in den cervicalen Ganglien. Im ganzen vegetativen System fanden sie Lymphocyteninfiltration und bezeichnen die Krankheit als *Pansympatheitis*¹.

Der Auffassung der Akrodynie als einer entzündlichen Affektion des Nervensystems stehen ernstliche Bedenken gegenüber, die schon durch die klinischen Verhältnisse (meist Fieberlosigkeit, Mangel einer Milzvergrößerung, niedrige Blutsenkung, meist normaler Liquor, Reparabilität) gestützt werden. Als *äußerst wichtig* sind hier die Untersuchungen von CORNELIA DE LANGE hervorzuheben.

In ihren Serienuntersuchungen des Di- und Mesencephalon fand sie in der Regio tuberoinfundibularis diffuse Gliavermehrung (kleine Gliaknötchen), auch in den Basalganglien, wobei es sich nicht um Lymphocyten und indifferenzierte Elemente handelte. Ganglienzellen und Thalamus boten zum Teil pathologischen Aspekt.

¹ ASKANAZY (Genf) schrieb mir in einem Brief, daß er in den ihm unterbreiteten Präparaten von PÉHU nichts Entzündliches habe erkennen können.

Sie fand aber die gleichen Anhäufungen von Neurogliazellen bei ganz nervengesunden Kindern in den ersten Jahren, die sie als Keimzentren für das rasch wachsende Gehirn auffaßt. DE LANGE erklärte auch die Befunde von FRANCONI und VIGI, auch von KERNOHAN und KENNEDY als falsche Deutung. Bedeutsam sind auch 2 Angaben aus den letzten Jahren. SOMMER-BERBLINGER fanden mikroskopisch das ganze Nervensystem, auch das autonome, wie die endokrinen Organe normal. In einem Zürcher Fall, 22 Monate alt, fanden RUESCH-MINKOWSKI eine verzögerte Reifung in gewissen Hirnteilen (Umgebung des 3. Ventrikels und Zwischenhirn) als Reste von Keimlagern, Gliazellen. Pathologische Veränderungen sahen sie am ehesten an der perivascularären Glia.

Zahlreiche neuere Untersuchungen zeigen, daß in gewissen subcorticalen Hirnabschnitten, speziell *im Zwischenhirn, ein Zentrum der Regulation der vegetativen Funktionen liegt*, vorab im Hypothalamus, zentralem Höhlen-grau, Infundibulum, und in den damit verbundenen Teilen, Hypophyse u. a. Besonders die feinen Tierexperimente von W. R. HESS ergaben, daß je nach Reizung oder Ausschaltung dieser Teile Schlaf oder Erregung, Ruhe oder Feindseligkeit, Adynamie der Muskeln, Blutdrucksteigerung, Tachykardie, Adrenalinausschüttung, vermehrte Schweiß- und Speichelsekretion usw. hervorgerufen wurden. Es ergibt sich also, daß auffällige Beziehungen bestehen zwischen den Funktionen des Zwischenhirns und vielen Symptomen der Akroynie, bei der gerade hier histologische Veränderungen gefunden wurden.

Nach den neueren Untersuchungen, die wir etwas ausführlich berücksichtigen mußten, ist man berechtigt, *die spärlichen Veränderungen des Nervensystems bei Akroynie als degenerativ anzusprechen* und die sog. entzündlichen Lymphknötchen als Gliazellen und als Gliawucherung zu erkennen. Da die meisten Fälle ohne alle Residuen ausheilen, sind offenbar die Läsionen des Nervensystems nicht destruktiv, sondern reversibel. Ja vielfach, selbst in den schwersten Fällen, kommt es nur zu funktionellen Störungen ohne mit den jetzigen Mitteln erkennbarem anatomischen Substrat.

Von anderen Organen ist wenig Neues zu berichten. Das öftere Auftreten einer diffusen *Struma*, die GLANZMANN angibt, war mir nie auffällig (haben wir doch in der Schweiz bei „Normalen“ oft Struma), obschon ich stets darauf achtete, da die schweren Fälle viel Ähnlichkeit mit Basedow bieten.

Ätiologie und Pathogenese. Immer wieder bestätigen sich die auffälligen *Altersverhältnisse*, die in großer Übereinstimmung fast nur das Kleinkind betreffen, mit einem scharf begrenzten Maximum der ersten 3 Jahre (OLLET 84%). Von unseren Fällen fielen 41% auf das 2., 28% auf das 3. Jahr, 6% auf den 5.—12. Monat, nach dem 4. Jahr nur noch vereinzelte Fälle (14%). Die äußerst seltenen Fälle, die von einzelnen Autoren bei Erwachsenen angegeben werden, sind zum Teil unsicher. Diese ganz eigenartige Altersdisposition spricht dafür, *daß die Krankheit durch eine verzögerte Reifung gewisser Hirnteile begünstigt wird.*

Ätiologie und
Pathogenese.

Der *Beginn der Krankheit* betrifft in Europa auch nach den neuen Statistiken (ROCAZ, SELTER, MAYERHOFER) die katarrhalische Jahreszeit vom Dezember bis Mai, so daß WORINGER sie als heliophob bezeichnet. ROCAZ glaubt an eine vorzugsweise *Verbreitung längs der Wasserläufe*, wie HOFFMANN und MAYERHOFER. Eine *stille Feiung* ist nicht für die Städte anzuerkennen, wogegen auch die Züricher Fälle sprechen, von denen 15 von 104 auf die Stadt Zürich fielen.

Beginn der
Krankheit.

Kontagiosität. Die Frage der *Kontagiosität* ist noch nicht abgeklärt. Doch spricht verschiedenes dafür, auch für Übertragung durch Keimträger (ROCAZ). Bemerkenswert sind die Erkrankungen von 3 bei 4 Geschwistern, allerdings in sehr langen Abständen, 1 Spitalübertragung nach 1 Monat, 1 Übertragung durch den gesunden Arzt. Fast alle diese Fälle stammen aus dem stark befallenen Südwesten von Frankreich (BEUTTER in St. Etienne sah 160 Fälle). Zweifel erheben sich durch die langen Intervalle, die meist mehrere Monate betragen. *Soziale Lage, Ernährungsart, Vitaminmangel* haben sich als wirkungslos erwiesen.

Soziale Lage,
Ernährungsart,
Vitaminmangel.

Es sei aber bemerkt, daß FINDLAY und STERN bei jungen Ratten, die sie vitaminreich ernährten, aber als Eiweiß nur getrocknetes Hühnereiweiß gaben, ähnliche Erscheinungen auch in den peripheren Nerven auftreten sahen wie bei Akrodynie und Heilung erzielten durch Fütterung mit roher Leber.

Pathogenese. *Pathogenese.* FEER hat schon 1923 die Krankheit als *spezifische vegetative Neurose des Kleinkindes* bezeichnet. Diese Auffassung ist jetzt allgemein zur Anerkennung gelangt. Später bezeichnete er sie als *vegetative Neuropathie*, um anzuzeigen, daß nicht nur funktionelle, sondern auch anatomische Störungen vorliegen können. Fast allgemein nimmt man jetzt ein *neurotropes Virus* oder eine *neurotrope Noxe* an, die eine besondere Affinität zum gesamten autonomen Nervensystem aufweist. Die neueren Untersuchungen sprechen alle dafür, daß die anatomisch faßbaren Veränderungen degenerativer Natur sind. Bezeichnungen wie *vegetative Encephalitis* (SELTNER) und *Pansympatheitis* (PÉHU)¹ sind darum als unrichtig und zu eng abzulehnen. Die Ähnlichkeit mit paralytischem Basedow und mit dem epidemischen Schweißfriesel (ZECHLIN) besteht sicher nur symptomatologisch und pathogenetisch, aber nicht ätiologisch. Im großen handelt es sich um eine *Störung der Regulation des sympathischen und des parasymphathischen Systems*, die ich als *Dystonie* bezeichnen möchte, eine Bezeichnung, die richtiger erscheint als Amphitonie (MAYERHOFER). Die Zentren des autonomen Systems liegen im Hirnstamm.

Vermehrte
Adrenalin-
ausschüttung.

Die *vermehrte Adrenalinausschüttung*, die man annehmen muß, konnte durch GLANZMANN durch die Auffindung von pupillendilatierenden und vasopressorischen Substanzen im Plasma von Akrodynie-Kranken wahrscheinlich gemacht werden. Die ergotrope verstärkte überwiegende Wirkung des sympathischen Systems (W. R. HESS) erklärt die Tachykardie, die Hypertension, Hyperglykämie, Steigerung des Grundumsatzes, auch die lanzinierenden Schmerzen (Gefäßspasmen), den Tremor, durch die mangelhafte Blutversorgung die trophischen Störungen. Wie weit die Nebennieren eine primäre oder sekundäre Rolle spielen, ist noch nicht festgelegt.

Plötzliche
Herztodesfälle.

Nicht selten sind *plötzliche Herztodesfälle* (WYLLIE und STERN, GLANZMANN, FEER). Bösartige, rasch tödliche Fälle beschrieb CAUSSADE und seine Mitarbeiter, mit verbreiteter Erweiterung der Capillaren, Hämorrhagien in vielen Organen, MOURIQUAND solche mit schweren Hirnsymptomen, Lethargie und Tod.

Verlauf und
Ausgang.

Verlauf und Ausgang. Die meisten Fälle heilen in 4—6 Monaten, ein Teil erst nach 1 Jahr und mehr. Die Letalität schwankt zwischen 5 und 10%. Von den 104 Zürcher Fällen starben 7. Rezidive sind ziemlich selten, oft erst nach 2 Jahren, selbst erst nach 4 und mehr Jahren.

¹ Mit Recht dürfte man dagegen in manchen Fällen von *Encephalose* bzw. *Pansympatheose* sprechen.

Diagnose. Trotzdem die Krankheit seit 20 Jahren sehr oft geschildert wurde, wird sie häufig noch von vielen Ärzten verkannt. Die voll entwickelten Fälle entgehen zwar jetzt weniger mehr der Diagnose, Schwierigkeiten bieten aber oft und lange die atypischen und abortiven Formen (s. oben). Meinen diagnostischen Gesichtspunkten im Handbuch (1931) ist außerdem kaum etwas Neues beizufügen. Den klinisch in vielen Punkten ähnlichen und pathogen viel Übereinstimmung bietenden Krankheiten, die auch vom autonomen System beherrscht werden: *Ergotismus*, *Pellagra*, *Ustilaginismus (Maisbranderkrankung)* hat MAYERHOFER eine besondere Studie gewidmet. Sie kommen aber in Zentral-europa nur höchst selten zur Beobachtung.

Diagnose.

Stößt die Diagnose Akrodynie trotz einläßlicher Prüfung auf Schwierigkeiten, so ist immer die Hypertension das sicherste Kennzeichen. Sie fehlt nie auf der Höhe der Krankheit und essentiell kommt Hypertension bei Ausschluß von Nephritis vor dem Schulalter kaum je vor und ist jedenfalls äußerst selten.

Prognose und Therapie. Wenn sehr gute Pflege und sorgfältige Ernährung zur Verfügung stehen, so gelangen weitaus die meisten Fälle zu völliger Heilung. Nur ausnahmsweise nötigen schwere Anorexie und bedrohliche Abmagerung zur Sondenfütterung. Verhütung von Infektionen (Katarrh, Grippe, Pyodermien) sind von lebenswichtiger Bedeutung. Nur ganz vereinzelt sollen psychische Störungen zurückbleiben (ROCAZ).

Prognose und
Therapie.

Gute Erfolge sieht man immer wieder von dem von mir empfohlenen *Atropin*, das vielfach verwendet wird. Man gebe kräftige Dosen, 1—2—3 mg im Tage (4mal 5—15 Tropfen einer 1⁰/₁₀₀igen Lösung). Besser und haltbarer ist die alkoholische Lösung, von der es die doppelte Tropfenzahl braucht: *Atropin. sulfuric. 0,01, Spirit. dilut. ad 10,0, D. ad vitr. nigr.* Vorsicht! 4mal täglich 6—10—20, bis 30 Tropfen. Man steigt rasch an, solange nicht sich unangenehme Nebenwirkungen einstellen: Roter Kopf, Aufregung, erweiterte Pupillen. Die Verminderung der Schweißse darauf ist auffällig, ebenso die Aufheiterung der Psyche, die Verbesserung des Schlafes usw. Ebenso deutlich ist die Verschlimmerung bei Verminderung oder zu frühem Aussetzen des *Atropins*. In neuerer Zeit wird besonders von MAYERHOFER das *Bellergal* empfohlen und als bestes Mittel gerühmt. Es ist aus 3 Bestandteilen zusammengesetzt. Das darin enthaltene *Bellafolin* (*Atropin*) wirkt vagushemmend, das *Gynergen* (*Ergotamin*) sympathicus-hemmend, das *Phenobarbital* allgemein beruhigend und antispastisch. Von den *Bellergal*dragées gibt man 2—4 im Tage, GLANZMANN noch höhere Dosen. Psyche, Schlaf, Hypertension, Schweißse, Jucken usw. werden allmählich besser. Auch ich sah oft sehr gute Erfolge, ohne daß dieses „amphitone“ Mittel immer dem *Atropin* überlegen wäre.

Von anderen Mitteln werden noch empfohlen: *Luminal* (*Phenobarbital*, *Gardenal*) von JENNY u. a., 3mal täglich 0,03—0,05—0,15, auch andere Barbitursäurepräparate, *Cibalgin* als Suppositorien. *Acetylcholin* wird gelobt gegen Schmerzen und Gangrän (intramuskulär 0,1—0,3 einer 5%igen Lösung). *Calcium lact.* in großen Dosen (10 g im Tag) wirkt öfters beruhigend und gut bei Diarrhöen.

Gegen das Schwitzen ist sehr häufiger Wechsel steriler Wäsche wichtig, um Hautinfektionen zu vermeiden, nachher Zinktalkpuder. Gegen das

Jucken und die nassen Hände wirkt gut Tupfen mit Calmitol, Aufstreuen von Campher und Acid. boric. aa 10,0, Zinc. oxyd., Talc. venet. aa 40,0.

Von den viel empfohlenen Ultraviolettbestrahlungen sahen wir wenig Erfolg. Angenehm wirken kurze CO₂-Bäder oder Bäder mit Kamillen und kräftiges Pudern nachher.

Literatur.

- ABDERHALDEN: A.-R. der FEERSchen Neurose. Fermentforsch. **1937**, H. 3.
- BLACKFAN and MCKHANN: Acrodynie. J. Pediatr. **1933**, Nr 1. — BODE: Die FEERSche Krankheit im Lichte der Dermatologie. Arch. f. Dermat. **167** (1932).
- CAUSSADE, WATRIN et NEIMANN: L'acrodynie maligne. Arch. Méd. Enf. **1939**. — CORNELIA DE LANGE: Mikroskopische Anatomie des Zentralnervensystems bei Pink disease. Jb. Kinderheilk. **136** (1932).
- DEBRÉ et DE COSMI: Formes cliniques de l'Acrodynie. Monde méd. **1930**. — DRAGISIC: Ustilaginismus MAYERHOFER. Arch. Kinderheilk. **101** (1933). — Granulosis rubra nasi. Dermat. Wschr. **1937 I**.
- FEER: (a) Die FEERSche Krankheit. Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 2. 1931. (b) Die vegetative Neuropathie des Kindes. Schweiz. med. Wschr. **1935**, Nr 41. (c) Die Beteiligung der Augen bei der Akrodynie. Schweiz. med. Wschr. **1939**, Nr 43.
- GLANZMANN: SELTER-SWIFT-FEERSche Krankheit. Volume Jubilaire Louis Dapples. Vevey 1937.
- HESS, W. R.: Das Zwischenhirn und die Regulation von Kreislauf und Atmung. Leipzig: Georg Thieme 1938.
- MAYERHOFER: Die Akropathien des Kindes. Erg. inn. Med. **54** (1938).
- PÉHU et BOUCOMONT: (a) Epid. et Pathogénie de l'Acr., Congr. de Bordeaux 1936. (b) Relations de l'Acr., Rev. franc. de Pédiatr. **1936**.
- REHSTEINER: Vegetative Störungen. Sammelref. Mschr. Kinderheilk. **70**, 73, 78.
- RING: FEERSche Krankheit. Diss. Tübingen 1935. — ROCAZ: L'Acrodynie infantile. Paris 1932. — RUESCH: Pathologische Anatomie des Zentralnervensystems bei infantiler Akrodynie. Schweiz. Arch. Neur. **42** (1938).
- SELTNER: Von Akrodynie bis Encephalitis vegetativa. Erg. inn. Med. **46** (1934). — SOMMER: Pathologisch-anatomische Befunde bei FEERScher Krankheit. Diss. Jena 1937.
- WYLLIE and STERN: Pink disease, its morb. Anatomy. Arch. Dis. Childh. **1931**.
- Besonders ausführliche Literaturangaben finden sich in den Monographien von ROCAZ, GLANZMANN, MAYERHOFER.

Die Poliomyelitis.

(Übertragbare Kinderlähmung, HEINE-MEDINSche Krankheit.)

Von

FRITZ GOEBEL-Düsseldorf.

Mit 7 Abbildungen.

Begriffsbestimmung. Die Poliomyelitis ist eine in großen und kleinen Epidemien und in sporadischen Einzelfällen auftretende ansteckende Erkrankung des Zentralnervensystems mit bevorzugter Beteiligung der grauen Vorderhörner des Rückenmarkes, die mit Vorliebe Kinder, aber auch Jugendliche und Erwachsene befällt.

Begriffs-
bestimmung.

Geschichtliches. Poliomyelitis gab es aller Wahrscheinlichkeit nach schon im frühen Altertum. Die erste eindeutige Beschreibung stammt allerdings (JOERG) aus dem Jahre 1816. Der Engländer BADHAM beschreibt 1836 4 Lähmungsfälle, die wohl Poliomyelitis waren, die er aber noch nicht als eine Krankheit eigener Art erkannte und erst HEINE hat 1840 das Lähmungsstadium als einen selbständigen Krankheits-Folgezustand erfaßt und geschildert. In der Folgezeit haben ERB, OPPENHEIM, SCHULTZE, DUCHENNE, CHARCOT u. a. den von HEINE zu eng umrissenen Krankheitsbegriff erweitert, indem sie die cerebralen Beteiligungen aufdeckten und STRÜMPELL hat 1884 die Poliomyelitis — die Bezeichnung Poliomyelitis acuta anterior stammt danach von KUSSMAUL — als Infektionskrankheit und Entzündung erkannt. Bei einer kleinen Epidemie in Stockholm 1887 lernte MEDIN auch das akute Stadium im einzelnen kennen und erweiterte seine Erfahrungen in einer zweiten Epidemie des Jahres 1895. Epidemien der Jahre 1903—1906 in Schweden und Norwegen gaben WICKMAN die Gelegenheit, unser Wissen nach allen Richtungen hin auszudehnen und er hat den von HEINE stammenden Namen spinale Kinderlähmung ersetzt durch die Bezeichnung HEINE-MEDINSche Krankheit. Aus dem Erleben der großen schwedischen Epidemien von 1911 und 1913 hat WERNSTEDT der Ausbreitungsart der Krankheit nachgespürt und in eine neue Ära trat die Lehre von der Poliomyelitis, als LANDSTEINER und POPPER, denen 1908 die erste Übertragung auf Affen gelang, der tierexperimentellen Erforschung die Türe öffneten. Als bald wurde nunmehr die Krankheitsursache als ein belebter Erreger erwiesen, der ein Virus sein mußte, dessen Züchtung gelang und aus der fast unübersehbaren Reihe der Forscher seien nur Namen wie FLEXNER und seine Mitarbeiter (NOGUKI, LEWIS u. a.), LEINER, WIESNER, LEVADITI, P. H. RÖMER, KLING, PAUL, AYCOCK, TOOMEY, PETTE, GILDEMEISTER angeführt. Die letzte umfassende monographische Darstellung, fußend auf den neuen Erkenntnissen aus der großen Kölner Epidemie von 1938 verdanken wir H. KLEINSCHMIDT und seinen Mitarbeitern.

Geschichtliches.

Die *allgemeine Meldepflicht* der Poliomyelitis wurde 1927 für das Deutsche Reich eingeführt.

Allgemeine
Meldepflicht.

Ätiologie.

Erreger.
Virusarten.

Der *Erreger* der Poliomyelitis gehört zu den kleinsten *Virusarten*, die wir kennen; er hat daher noch nicht sichtbar gemacht werden können und sein Nachweis gelingt nur durch die experimentelle Affeninfektion. Sein Durchmesser wird auf $17\text{ m}\mu$ geschätzt (1 Millimikron = 1 Millionstel Millimeter). Die von FLEXNER und NOGUCHI 1913 mit Giemsa-Färbung dargestellten und auch im Dunkelfeld sichtbaren „globoid bodies“ sind ebensowenig wie die pleomorphen Streptokokken ROSENOWS als Erreger anzusprechen. Immunbiologisch ist erwiesen, daß das *Poliomyelitisvirus* nicht einheitlich ist; es gibt Stämme mit sehr verschiedenen Eigenschaften hinsichtlich der Neutralisierbarkeit durch Rekonvaleszenten Serum und des wirksamen Infektionsortes beim Affen. Affen, die eine experimentelle Poliomyelitis überstanden haben, können durch Infektion mit einem anderen Stamme aufs neue in typischer Weise krank gemacht werden (TOOMEY).

Züchtung des
Virus.

Die *Züchtung des Virus* gelingt am sichersten aus Gehirn- oder Rückenmarksubstanz erkrankter Menschen oder Affen. Schon FLEXNER konnte es durch $1\frac{1}{2}$ Jahre und bis zur 20. Generation unter anaeroben Bedingungen in Ascitesflüssigkeit, der Kaninchenniere zugesetzt war, zu Wachstum und Vermehrung bringen. Noch besser gerät die Züchtung unter Zuhilfenahme der Gewebeskultur, wie sie nach vorangegangenen Versuchen von LEVADITI und von EBERSON 1933 GILDEMEISTER folgendermaßen angibt: Der Nährboden, der in CARRELSchen Schalen bei 37° gehalten wird, besteht aus Tyrodelösung + 10% Affenserum + zerkleinertem Gehirn von 10 bis 12tägigen Hühnerembryomen. Die Überimpfung geschieht alle 3—4 Tage und mit der 18. Subkultur wurde noch eine klassische experimentelle Affenpoliomyelitis erzeugt.

Haltbarkeit
des Virus.

Die *Haltbarkeit des Virus* ist sowohl im Körper des Rekonvaleszenten als auch außerhalb beträchtlich. Es ist noch 4 und 5 Monate nach der akuten Erkrankung im Stuhle von Rekonvaleszenten nachgewiesen worden (LÉPINE, SÉDALLION und SAUTTER). Zwar ist es gegen *höhere Temperaturen* empfindlich; bei $40\text{—}42^{\circ}$ verliert es stark an Virulenz (SHAUGNESSY, HARMON und GORDON) und stirbt bei 50° nach einer halben Stunde ab (FLEXNER und LEWIS u. a.), aber gegen *niedrige Temperaturen* ist es außerordentlich widerstandsfähig und bleibt im Eisschrank monate- und jahrelang infektionstüchtig. Die Aufbewahrung unter 0° ist eine vorzügliche Methode der Konservierung. Auch gegen *Eintrocknung* ist das Virus wenig empfindlich; noch nach 20—30 Tagen ist es vollvirulent (RÖMER und JOSEPH u. a.). Eine wochenlange Haltbarkeit in *Nahrungsmitteln*, wie Wasser, Milch und Butter, ist vielfach erwiesen worden. Mit anderen Virusarten hat das Poliomyelitisvirus seine hohe *Glycerinfestigkeit* gemeinsam; in 50% Glycerin bewahrt es viele Jahre hindurch seine Virulenz. Für den Versand von Untersuchungsmaterial und für die Aufbewahrung, bis Affen zur Verfügung stehen, eignet sich also das Glycerin vortrefflich. Die Berührung mit Äther erträgt das Virus bis zu 12 Tagen (KLING, MAGNUSON und GORD).

Chemische Ab-
tötung des
Polio-
myelitisvirus.

Zur *chemischen Abtötung* des Poliomyelitisvirus dienen 1‰ Sublimat, 2% Kaliumpermanganat, 1% Wasserstoffsperoxyd. Phenol ist für diesen Zweck weniger günstig, da 0,5% Lösung die Virulenz nicht einmal nach 1 Jahr vermindert. Zur Raumdesinfektion ist das Formaldehyd zuverlässig.

Experimentelle Poliomyelitis.

Immer wieder hat sich als Versuchstier der Wahl der *Affe* erwiesen, am empfänglichsten sind Schimpansen, dann folgen Makaken, Cynocephalen, Cercopitheken; jüngere noch nicht ausgewachsene Tiere sind geeigneter als alte. Alle anderen Versuchstiere — ausgeprobt worden ist jede Art — haben versagt. Damit stimmt überein, daß Haustierseuchen, die gelegentlich in der Umgebung Poliomyelitiskranker vorkommen, insbesondere die Hühnerlähme, die BORNASche Erkrankung der Pferde und die Hundestaube, mit der Poliomyelitis nichts zu tun haben. Auch die jüngst von FRAUCHIGER und MESERLI beschriebene Lähmungskrankheit der Schweine kann bei aller Ähnlichkeit des klinischen und anatomischen Bildes nicht als identisch mit der übertragbaren Kinderlähmung angesprochen werden.

Haustierseuchen.

Der sicherste Infektionsmodus ist von jeher die Injektion von virus-haltigem Material *in die Substanz des Gehirns* an irgendeiner Stelle. Auch die Einspritzung in das *Rückenmark* oder einen *peripheren Nerven* führt zuverlässig zur Erkrankung. Dagegen ist der Erfolg einer Injektion in den *Subduralraum*, den *Lumbalsack* und die *Zisterne* zum mindesten sehr ungewiß. *Intravenöse* Infektionen gelingen ausnahmsweise und bei Verabreichung großer Virusmengen und ähnliches gilt für die *intraperitoneale* Infektion. Die Vermutung, daß die intravenöse Infektion über den Nerv. olfactorius gehe, nach Ausscheidung des Virus auf der Nasenschleimhaut und Fortleitung über die Riechhärchen und -zellen hat TOOMEY widerlegt; solche Tiere können auch nach Zerstörung der Verbindung zwischen Olfactorius und Gehirn erkranken. *Cutane und subcutane* Infektion ist nur selten gelungen, die *intranasale* haftet auf der unverletzten Schleimhaut nur schwer und bei an mehreren Tagen wiederholter Aufträufelung; sie gelingt dagegen, wenn die Schleimhaut skarifiziert oder sonst blutig verletzt worden ist und nach einer solchen Vorbereitung besteht (PETTE) kein Unterschied zwischen der Schleimhaut der Nase, des Rachens und der Tonsillen. Noch schwieriger als von der intakten Schleimhaut der Atemwege ist die Infektion vom *Magen-Darmkanal* aus, auch wenn Schlingen vorgelagert und große Virusmengen in sie einverleibt werden. Die Magensalzsäure setzt die Virulenz nicht herab. Erleichtert wird das Angehen auch der enteralen Infektion durch künstliche Schädigung der Schleimhaut, etwa durch Santonin. Eine Erkrankung von Affen durch *Kontaktinfektion*, auch wenn kranke und gesunde Tiere noch so eng beieinander gehalten werden, kommt nicht vor.

Infektionsmodus.

Im Körper findet sich das Virus am reichlichsten auf der Höhe des paralytischen Stadiums bei cerebral infizierten Affen wie bei Menschen in absteigender Konzentration in der cervicalen und lumbalen Anschwellung des Rückenmarkes, in Occipitalhirn, Kleinhirnhemisphären, Kleinhirnwurm, sensibler Hirnrinde der prärolandischen Region, Zwischenhirn und Mittelhirn, motorischer Hirnrinde der geimpften Seite, motorischer Hirnrinde der ungeimpften Seite. Virusfrei sind der Frontal-, Temporal- und Occipitalpol. Etwa 92 % des gesamten Virusgehaltes entfallen auf Rückenmark, Hirnstamm, Mittelhirn und Zwischenhirn (BRODIE). Bei nasal infizierten Affen ist das Virus im präparalytischen Stadium am reichlichsten im Bulbus olfactorius, Thalamus, Hypothalamus, in der Medulla oblongata und der Halsschwellung des Markes anzutreffen, im paralytischen Stadium in der cervicalen und lumbalen Anschwellung (SCHULTZ und GEBHARD).

Ansiedelung des Virus im Zentralnervensystem.

Im *Liquor cerebrospinalis* dürfte das Virus nur ausnahmsweise auftreten. Einwandfreier Nachweis von Virus in den *inneren Organen* (Leber, Milz, Pankreas, Thymus) ist nur ganz ausnahmsweise erbracht worden, dagegen finden die Angaben von LEINER und v. WIESSNER, RÖMER und JOSEPH über das Vorkommen des Virus in den Lymphknoten des Halses, der Leisten und des Mesenteriums auch in jüngsten Arbeiten Bestätigung (z. B. KLING und GARD).

Verlauf und Krankheitsbild.

Verlauf und Krankheitsbild der experimentellen Affenpoliomyelitis entsprechen denen der menschlichen Spontanerkrankung. Die *Inkubationszeit* ist verschieden je nach dem Virusstamme, der Infektionsdosis und dem Modus der Infektion, am kürzesten bei der intravenösen, am längsten bei der stomachalen Viruseinverleibung. Sie bewegt sich zwischen 2 und 20, sogar 42 Tagen, am häufigsten dauert sie 6—9 Tage. Zumeist beginnen die Lähmungen nach einem deutlichen *präparalytischen Stadium* mit Unlust, Mattigkeit, Bewegungsarmut, krankem Gesamteindruck und Fieber. Durchfälle und Erbrechen kommen vor. Noch am selben oder am nächsten oder übernächsten Tage setzen, auch nach cerebraler Infektion, schlaaffe spinale Lähmungen mit Bevorzugung der hinteren Gliedmaßen ein. Die Neigung zu aufsteigenden Lähmungen nach dem Typus der LANDRYschen Paralyse mit schließlicher peripherer oder zentraler Atemlähmung ist größer als bei der menschlichen Spontanerkrankung und dadurch die Letalität mit 53—100 % wesentlich höher. Hirnnervenlähmungen werden beobachtet. Die Tiere sterben schon nach wenigen Stunden oder nach 1—2 Tagen, überlebende behalten schlaaffe Lähmungen der verschiedensten Grade, aber man sieht auch weitgehende Rückbildungen. Fieberverlauf, Liquorbefund, Blutbild und pathologische Anatomie gleichen denen der menschlichen Poliomyelitis und werden gemeinsam mit ihr besprochen, obwohl die anatomischen Befunde des präparalytischen und des frühen paralytischen Stadiums ausschließlich vom Affen stammen.

Immunität.

Die experimentelle Poliomyelitis hinterläßt ebenso wie die spontane eine langdauernde und wohl meist bleibende *Immunität*; vereinzelt sind Reinfektionen mit anderen Stämmen gelungen (TOOMEY). Ausnahmen beim Menschen kommen als größte Seltenheiten vor (GARD), sie sind vielleicht durch einen anderen Virusstamm erzeugt, und nach Tierversuchen von TOOMEY und WEAVER vielleicht in manchen Fällen nur scheinbar poliomyelitisch bedingt. Rezidive und neue Schübe nach wochenlangem Stillstande sind mehrfach beobachtet worden, z. B. von E. THOMAS. Das Blutserum enthält schon bald nach Beginn der Lähmungen *virulizide Antikörper*, erkennbar an der Neutralisation des Virus in vitro (Neutralisationstest), am reichlichsten aber nach abortivem bzw. aparalytischem Verlaufe (s. unter Prophylaxe). Die Immunität entwickelt sich in einem Zeitraume von bis zu 3 Wochen (H. MÜLLER). *Aktive Immunisierung* durch abgetötetes bzw. abgeschwächtes Virus ist möglich.

Neutralisations-test.

Pathologische Anatomie der experimentellen und spontanen Poliomyelitis.

Makroskopische Veränderungen.

Unter den *makroskopischen* Veränderungen des Zentralnervensystems bei der Poliomyelitis sind die des Rückenmarkes am charakteristischsten. Im akuten Stadium ist es hyperämisch; auf dem Querschnitt quillt die abnorm weiche graue Substanz vor und sie ist noch blutreicher als die

anderen Rückenmarksgebiete. In dem mehr oder minder gleichmäßig geröteten Gewebe sieht man kleine rote Punkte und Streifen, die stark erweiterten und infiltrierte Gefäße entsprechen. Diese Veränderungen greifen zumeist gleichmäßig von den Vorderhörnern auf die Hinterhörner über. Besonders bei sehr akut verlaufenden Fällen ist das von dem Prozeß ergriffene Gewebe stark ödematös durchtränkt.

Die *mikroskopischen* Veränderungen bestehen in erster Linie in einer *Parenchymschädigung des Zentralnervensystems*, gekennzeichnet durch eine schwere Ganglienzellerkrankung von der einfachen Schädigung im Sinne der akuten Ganglienzellerkrankung NISSLS bis zur vollständigen Neurophagie. Zu diesen in ihrer Art und Ausdehnung für die Poliomyelitis pathognomonischen Veränderungen treten solche im mesodermalen und gliogenen Gewebe, die histologisch zwar unspezifisch sind, aber durch unmittelbare Einwirkung des Virus auf das Gewebe entstehen (PETTE). Die *mesodermale Reaktion an den Meningen* tritt auf (PETTE, DEMME und KÖRNYEY), schon ehe das Parenchym morphologisch verändert ist; sie besteht in Infiltraten, zunächst von polymorphkernigen Leukocyten, dann Lymphocyten, die dicht an den Gefäßen der vorderen und hinteren Furche und der Medianfissur des Rückenmarkes beginnen und sich in schweren Fällen in Stundenschnelligkeit über das ganze Zentralnervensystem ausbreiten können derart, daß die stärksten meningealen Infiltrate über den am schwersten betroffenen Parenchymgebieten angetroffen werden, also in der Regel an den Lumbalsegmenten. Diese Infiltrate greifen auf die weiße Substanz des Rückenmarkes und in geringerem Maße auf die des Gehirns über. Parallel den meningealen Infiltraten gehen solche in den Nervenwurzeln, den Spinalganglien und in geringerem Grade auch in den peripheren Nerven. Unabhängig von der meningealen Reaktion sind die *intraparenchymatösen mesodermalen Vorgänge*, die ebenfalls den Ganglienzellveränderungen vorausgehen (PETTE, DEMME und KÖRNYEY). Durch die Wandung der erweiterten Gefäße treten Leukocyten hindurch und durchsetzen diffus die graue Substanz, vorwiegend im Areal der motorischen Ganglienzellen. Diese im Frühstadium der experimentellen Poliomyelitis erhobenen Befunde berechtigen zu der Annahme, daß auch beim Menschen jeder schwerere Lähmungsfall durch das Stadium der leukocytären Gefäß- und Gewebsinfiltrate hindurchgeht (PETTE). Capilläre *Blutungen* in das Gewebe kommen nur selten und bei schweren Prozessen vor. Die *gliogene Reaktion* tritt unabhängig von der leukocytären (mesodermalen) Reaktion und nach ihr auf; beide laufen unabhängig voneinander ab (PETTE). An der Gliawucherung, die vorwiegend an das Areal der motorischen Ganglienzellen gebunden ist, beteiligen sich die Mikrogliaelemente weit stärker als die beiden anderen Gliaelemente. Der kleinere Teil der gewucherten Glia geht schon nach wenigen Tagen wieder zugrunde, der größere steht im Dienste des Abbaues.

Mikroskopische
Veränderungen.

Die *parenchymalen Vorgänge* beginnen mit einer Strukturänderung der Ganglienzellen. Die Tigroidschollen erscheinen stellenweise verklumpt, stellenweise gelöst, der Zelleib ist mehr oder weniger gebläht, er rundet sich oder bewahrt seine ursprüngliche Gestalt. Dann entwickelt sich das Bild der schweren Ganglienzellerkrankung im Sinne NISSLS: Der Rand der Zellen ist oft wie angenagt, oft nur schwach gezeichnet und eben noch erkennbar, die Tigroidschollen verschwinden ganz. Das Protoplasma färbt sich ungleichmäßig, es erscheint von zahllosen dunkelgefärbten

Pünktchen durchsetzt. Der Zellkern ist geschrumpft und homogenisiert. Leichtere Veränderungen finden sich vor allem in der motorischen Rinde. In den betroffenen Gebieten zeigen sich stets in buntem Durch- und Nebeneinander alle Formen der Ganglienzellenerkrankung. Die schwere Schädigung der Zellen gibt den Leukocyten die Möglichkeit, in den Ganglienzelleib einzudringen = *Neuronophagie*. Dieses leukocytäre Stadium der Neuronophagie ist nur von kurzer Dauer. Sobald die aus der Blutbahn ausgewanderten Leukocyten innerhalb des Ganglienzelleibes zerfallen, erscheinen die oben erwähnten Mikrogliaelemente und nach ebenfalls sehr kurzer Zeit geht das Stadium der leukocytärgliösen Neuronophagie in das rein gliöse Stadium über. In einem ähnlich stürmischen Tempo, wie das des Abbau- und Aufräumungsprozesses war, verläuft die Umwandlung der Mikrogliaelemente in Fettkörnchenzellen und dann besorgt die Makroglia die Vernarbung der Defekte. Mit dem Untergange ihrer zugehörigen Ganglienzellen verfällt die Nervenfasern der Degeneration.

Das *Prädilektionsgebiet* der poliomyelitischen Veränderungen *im Rückenmark* ist die *graue Substanz*, wenn auch fast regelmäßig Gefäßinfiltrate und auch mesodermal-gliöse Infiltrate (SPIELMEYER, PETERS, HEINLEIN s. bei KLEINSCHMIDT) in der weißen Substanz gesehen werden. Innerhalb der grauen Substanz sind für alle Veränderungen die Vorder- vor den Hinterhörnern bevorzugt und schwere Ganglienzellveränderungen und Neuronophagie gibt es fast ausschließlich in den Vorderhörnern. Die verschiedenen Zellgruppen der Vorderhörner sind verschieden anfällig; am schwersten betroffen sind immer die großen motorischen Ganglienzellen der lateralen Zellgruppen, während die medialen weitgehend verschont bleiben. Selten sind die CLARKESchen Säulen ergriffen; fast völlig verschont bleiben die lateralen sympathischen Zellgruppen. Von den einzelnen Rückenmarkssegmenten erkranken am häufigsten und schwersten die lumbosakralen, dann, was die Schwere angeht, die der Halsanschwellung. Verhältnismäßig gut pflegen die oberen Hals- und die Brustsegmente wegzukommen.

In den *Spinalganglien* und im *Ganglion Gasseri* kann man Lymphocytinfiltrate und Amphocytenwucherung antreffen ohne schwere Ganglienzellschädigung, in den *Wurzeln der Hirn- und Rückenmarksnerven* meist nur zarte Lymphocytinfiltrate und die *sympathischen Ganglien* bleiben im allgemeinen frei.

Lokalisation
des polio-
myelitischen
Prozesses im
Gehirn.

Lokalisationen des poliomyelitischen Prozesses im Gehirn (nach PETTE). In der *Medulla oblongata*, der *Brückenhaube* und im *Mittelhirn* sieht man ausgedehnte infiltrativ-gliöse Veränderungen, aber wenig schwere Ganglienzellerkrankungen und Neuronophagien, außer bei pontinen und bulbären Formen (LANDRYsche Paralyse). Im Brückenfuße, der zumeist unberührt bleibt, sahen PETERS und HEINLEIN in einzelnen Fällen Infiltrate und Neuronophagien. Die *Formatio reticularis* ist häufig befallen und ihre großen Ganglienzellen werden oft von Leukocyten neuronophagiert. Die motorischen Hirnnervenkerne des Mittelhirns erkranken nicht bevorzugt, die sensiblen Schalt- und Endkerne und sensorischen Hirnnervenkerne verhalten sich verschieden. Ein Prädilektionsgebiet unter den Hirnnervenkernen sind die Vestibulariskerne. In der Kleinhirnrinde finden sich häufig in der Molekularschicht einzelne Gliaherde; die zentralen Kerne des Kleinhirns sind oft von Infiltraten befallen. Im Mesencephalon gibt es Infiltrate im vorderen Vierhügel, sehr selten im periaquäduktalen

Höhlengrau, häufiger im Bereiche des hinteren Längsbündels, der Ruberstrahlung und der Bindearmkreuzung. Infiltrate und auch Gewebsherde finden sich im Oculomotoriuskerne, im DARKSCHWITZSCHSchen Kerne und im Nucleus leminisci.

Im *Prosencephalon* ist vor allem der mittlere Abschnitt der Zentralwindungen bevorzugt, in schweren Fällen bis zur Neuronophagie, im allgemeinen nur der BEETZschen Zellen. PETTE, DEMMER und KÖRNYEY fanden beim Affen, KÖRNYEY und HEINLEIN s. bei KLEINSCHMIDT beim Menschen nur die III.—V. Schicht der motorischen Rinde, PETERS sah alle 6 Schichten betroffen. Von den übrigen Rindenarealen bleiben die Stirn-Schläfen- und Occipitalpole so gut wie frei von Veränderungen (PETERS). Das Hemisphärenmark, die innere Kapsel, der Balken, die Fornix, das Septum pallidum, das Putamen weisen nur unbedeutende kleine Gliaherde auf, der Nucleus caudatus bleibt verschont, im Pallidum kommen schwere Veränderungen vor, lymphocytäre Infiltrate in der Substantia innominata, fast lediglich perivaskuläre Infiltrate im Thalamus opticus. Von den vegetativen Kernen im zentralen Grau um den 3. Ventrikel findet sich der Nucleus paraventricularis besonders häufig befallen. Im Kerngebiete der Regio subthalamica sind bevorzugt die Zona incerta und der Kern des FORELSchen Feldes. Selten ergriffen ist das Corpus Luys, häufiger und stärker der Nucleus ruber.

In der *Schleimhaut* des Nasenrachenraumes, in den *Tonsillen*, im *lymphatischen Gewebe* des unteren Ileums und Coecums, im Thymus und in der Milz finden sich bisweilen bei der experimentellen wie bei der menschlichen Poliomyelitis entzündliche Veränderungen. Im unteren Dünn- und oberen Dickdarm sahen LAUDON und SMITH (zit. nach PAUL) bisweilen Erosionen und Ulcerationen, aber mit irgendwelcher Sicherheit können diese Reaktionen nicht auf das Virus bezogen werden, obwohl sein Vorkommen in Lymphdrüsen und in den Schleimhäuten erwiesen ist. Ein Beweis dafür, daß das Virus lokale Erkrankungen im nicht nervösen Gewebe auslösen kann, fehlt noch nach PETTE gänzlich. Dasselbe gilt für die endokrinen Drüsen, insbesondere für die Hypophyse (HEINLEIN s. bei KLEINSCHMIDT), der JUNGEBLUT eine Abwehrfunktion gegen das Virus zuspricht.

Anatomische
Veränderungen
außerhalb des
Zentralnerven-
systems.

Pathogenese.

Die Eintrittspforten des Poliomyelitisvirus und die Wege seiner Ausbreitung im Körper sind noch nicht endgültig geklärt, mindestens nicht vom anatomischen Substrate her (PETERS). Wenige gelungene intravenöse Infektionen sprechen für die Möglichkeit einer Ausbreitung auf dem *Blutwege* und die Histologie hat dafür Stützen gebracht, aber keine unanfechtbaren (PETERS), obwohl das Virus im strömenden Blute bei der Affenpoliomyelitis nachgewiesen wurde (GORDON). Die *Blutliquorschranke* fanden bei der experimentellen Erkrankung LENETTE und CAMPBELL für Bromnatrium, KASAHARI und Mitarbeiter für Fuchsinlösung erhöht durchlässig. Seit den ersten gelungenen Affeninfektionen ist ein gewaltiges Material für die Ausbreitung auf dem *Nervenwege* beigebracht worden — sicherster Infektionsmodus die intracerebrale und intraneurale Injektion, gekreuzte Lähmung bei intracerebraler Infektion, Stillstand des Prozesses an der Durchtrennungsstelle des Rückenmarkes. Daß aber das Virus *nur* neurotrop und neuroprobasisch ist (PETTE), wird bestritten (PETERS).

Ausbreitungs-
wege des Virus.

Nach v. PFAUNDLER muß es auch *lymphotrop* und *lymphoprobasisch* sein, weil eine Immunität nach Überstehen der Krankheit oder nach unterschwelliger Selbstfeigung durch Ektodermabkömmlinge, die keine Antikörper bilden, nicht denkbar ist. Die meningalen Reaktionen des Anfangsstadiums sind mesodermal und eine Beteiligung des lymphoiden und retico-endothelialen Gewebes kann immunbiologisch nicht von der Hand gewiesen werden, wenn auch die anatomischen Veränderungen nicht charakteristisch sind. Das Vorkommen des Virus in lymphatischen Gebilden wurde oben erwähnt. Bei der experimentellen Affenpoliomyelitis ist es auch nach intracerebraler und intraneuraler Injektion in den Filtraten der Nasen- und Rachenschleimhaut nachgewiesen und des öfteren im Nasen-Rachenschleim und der wahrscheinliche Weg dahin sind die Lymphbahnen von den Meningen her. Schließlich spricht das Haften der cutanen und subcutanen Infektion für die Möglichkeit einer Wanderung auf dem Lymphwege. Es steht also die *Verbreitung des Virus auf dem Nervenwege außer Zweifel*, eine Fortbewegung in den Lymphbahnen, mindestens an die Peripherie hin, ist wahrscheinlich.

Eintrittspforten
des Virus.

Nasen-
schleimhaut.

Als *Eintrittspforte* des Virus bei der spontanen Erkrankung des Menschen stehen die Schleimhäute der obersten Luftwege und des Magendarmkanals zur Diskussion. Da es schon im präparalytischen Stadium auf der Nasen- und Rachenschleimhaut nachgewiesen wurde, wohin es zu diesem Zeitpunkt noch nicht ausgeschieden worden sein kann, liegt die Möglichkeit des Eindringens von der Nase her nahe. Zwar haftet, wie oben berichtet wurde, die experimentelle Infektion auf der intakten Nasenschleimhaut nicht oder nur schwer, wohl aber auf der verletzten. Das Weiterwandern entlang dem *Bulbus* und *Tractus olfactorius* ist mehrfach erwiesen und von FABER von den Riechhärchen der Nasenschleimhaut über den Bulbus und Tractus olfactorius zum Hirnstamm, der Medulla, dem Olfactoriuskerne und dem Rückenmarke hin verfolgt worden. Die Zerstörung der Bulbi olfactorii macht das Angehen der nasalen Infektion unmöglich, Durchschneidung der Riechbahnen verhindert ihr Fortschreiten (nach PAUL). Auch beim Menschen bildet die gesunde Schleimhaut einen natürlichen Schutz gegen das Eindringen des Virus; eine katarrhalische Vorkrankheit, die bei der Poliomyelitis in der Regel festzustellen ist, kann den Schutz durchbrechen und dem Virus den Kontakt mit den neuralen Elementen der Schleimhaut ermöglichen.

Tonsillek-
tomien.

Nicht allzu selten sind Erkrankungen an übertragbarer Kinderlähmung *nach Tonsillektomien* zu Zeiten einer Epidemie und laufen mit Vorliebe als bulbäre Formen ab. In diesen Fällen sind die Betreffenden Virus-träger gewesen, das Virus ist in der Wunde an die lokalen peripheren Nerven gelangt und ihnen entlang vorgedrungen, wie es SABIN durch Injektionen von infektiösem Material in die tonsillopharyngeale Region von Affen wahrscheinlich gemacht hat.

Darmkanal.

Daß und unter welchen Bedingungen die Infektion vom Darmlumen aus möglich ist, wurde bei der experimentellen Poliomyelitis besprochen. TOOMEY, der mit KLING, LEVADITI u. a. ein Verfechter der *peroralen Infektion* ist, hat im Experiment gezeigt, daß das Virus dem N. vagus entlang geleitet werden kann. Die Tatsache, daß der Nachweis des Virus häufiger im Stuhle gelingt als im Nasenrachenschleim, besagt jedoch nichts für die größere Häufigkeit oder gar die Ausschließlichkeit des Eindringens durch den Magendarmkanal. Denn das Virus kann leicht aus

den oberen Luftwegen in den Verdauungstrakt gelangen (s. auch KRAMER und GROSSMAN, VIGNAC, PAUL und TRASK). Beim Menschen könnte der Schutzwall des gesunden Darmepithels durch katarrhalische Erkrankungen, wie sie den Lähmungen oft vorausgehen, durchbrochen werden und solche Störungen sind im Spätsommer und Frühherbst, der Saison der Poliomyelitis, besonders häufig (PAUL und TRASK). Nach dem heutigen Stand der Dinge müssen also *beide Eintrittspforten*, die *nasopharyngeale und die enterale*, als möglich angesehen werden; weit besser gestützt ist die nasopharygeale.

Disposition.

Endogene Faktoren. Für eine maßgebliche **erbliche Disposition** zur Erkrankung an Poliomyelitis gibt die Zwillingsforschung keinen Anhalt. Zwar sahen HOFMEIER und DINKLER ein eineiiges Zwillingpaar an einem cerebralen Typus (s. dort) völlig gleichartig erkranken. Von 4 erbgleichen Zwillingspaaren BORGSTRÖM_s dagegen verhielten sich 3 diskordant und dieselbe hohe Diskordanzhäufigkeit der Eineiigen ergibt sich aus der Zusammenstellung des Schrifttums bei CAMERER (s. bei KLEINSCHMIDT) und aus seinem eigenen Krankengute. Gleichzeitige *Geschwistererkrankungen* sind von mehreren Autoren in verschiedener Häufigkeit gesehen worden; sie beweisen wegen der starken Infektionsgelegenheit wenig für eine familiäre Disposition. Es liegt aber eine genügende Zahl von Beobachtungen über Häufungen von Erkrankungen in derselben Familie zu verschiedenen Zeiten und über ähnliche Verlaufsformen in verschiedenen Generationen vor (Lit. s. CAMERER bei KLEINSCHMIDT), um trotz dürftiger Anhalte aus der Zwillingsforschung auf eine gewisse besondere Disposition mancher Sippen schließen zu dürfen, jedoch nicht anders wie bei vielen Infektionskrankheiten. Einer *neuropathischen Belastung* der an Kinderlähmung Erkrankten steht die große Mehrzahl der Autoren ablehnend gegenüber (Lit. bei CAMERER) und ob die „*Neuroallergie*“ HOFMEIER_s wirklich die „Basis für das Vorkommen der Poliomyelitis“ bildet, muß weiteren Untersuchungen zur Entscheidung vorbehalten bleiben. Gewisse Merkmale am *Daktylogramm* wollen H. und W. BLOTEVOGEL und KIRCHMAIR und MÜLLER bei Poliomyelitiskranken festgestellt haben; ihre Art wird freilich in den beiden Arbeiten bei verschiedenem Krankengute verschieden angegeben. Ein bestimmter *Konstitutionstypus* ist, ohne Bestätigung zu finden, von DRAPER und DRAPER und DUPERTUIS aufgestellt worden. Lediglich eine gewisse „Familienähnlichkeit“ der Gestorbenen und der Tetraplegiker, dunkle Haare, zarte dunkle Haut und starke Wangen- und Lippenfärbung ist H. MÜLLER ebenso aufgefallen wie DRAPER bei jüngeren Erwachsenen, die einer Poliomyelitis erlagen. H. MÜLLER macht mit Recht darauf aufmerksam, daß besonders Kräftige und Wohlentwickelte in auffälliger Anzahl an Poliomyelitis erkranken.

Über die Beziehung von *Blutgruppen, Blutuntergruppen und Blutfaktoren* zu den Erscheinungsformen der Poliomyelitis äußern sich K. und M. RIETHMÜLLER (s. bei KLEINSCHMIDT) auf Grund ihrer Erhebungen bei der Kölner Epidemie von 1938 unter Auswertung der Ergebnisse anderer Autoren dahin, daß die Gruppen O und A 2 und der Faktor N vorzugsweise an paralytischen, die Gruppen A und B und der Faktor M an aparalytischen Formen erkranken. Bezüglich der *Empfänglichkeit für Poliomyelitis überhaupt* fanden ERB und HEAL keinen Zusammenhang mit der

Endogene
Faktoren.
Erbliche
Disposition.

Daktylogramm.

Konstitutions-
typen.

Blutgruppen.

Blutgruppenzugehörigkeit; in einem großen Materiale verteilte sich die Gesamtzahl der Erkrankten auf die Gruppen O, A, B und AB genau in dem Verhältnis der Verteilung der Blutgruppen auf die entsprechenden Altersklassen der Bevölkerung in den betreffenden Gegenden Kanadas. Ein Einfluß der *Pubertät* auf die Morbidität ist nicht deutlich oder wenigstens nicht von Bedeutung (JUNGBLUT, FORSBECKS und LUTHER) und dasselbe gilt für Beziehungen zur *Menstruation* und *Gravidität*. PETTE vermutet, daß *innersekretorische Vorgänge* Entwicklung und Ablauf der Poliomyelitisinfektion beeinflussen und JUNGBLUT und ENGLE sprechen dem Hypophysenvorderlappen eine Abwehrfunktion zu.

Innersekretorische Einflüsse.

Rassen.

Unterschiede verschiedener *Rassen* in ihrer Disposition zur Poliomyelitis sind nicht bekannt.

Höhere Morbidität des männlichen Geschlechtes.

Die *Verteilung der Poliomyelitis auf die Geschlechter* läßt in allen Statistiken eine größere Morbidität des männlichen Geschlechtes erkennen, bei Erwachsenen noch deutlicher als bei Kindern, derart, daß der Prozentsatz der männlich Erkrankten regelmäßig größer ist als der der männlichen Personen in der Bevölkerung. Aus norwegischen Statistiken errechnet SCHIFF auf 100 weibliche Kranke bei den Unterfünfzehnjährigen 116, bei den Überfünfzehnjährigen 165 männliche (zit. nach CAMERER s. KLEINSCHMIDT).

Altersverteilung.

Noch eindeutiger als die Disposition des Geschlechtes zur Poliomyelitis ist die der verschiedenen Altersklassen, die sich aus der *Altersverteilung* ergibt: Am empfänglichsten für die Poliomyelitis ist das *Kleinkind*; mit zunehmendem Alter sinkt die Morbidität. Eine Tabelle nach WERNSTEDT aus der schwedischen Epidemie von 1911—1913 veranschaulicht die Altersverteilung, die im wesentlichen für alle Epidemien bis heute gilt.

Lebensjahre	Zahl der Lähmungsfälle
0— 5	2854
6—15	2392
16—25	1019
26—35	275
36—45	97
über 45	63

insgesamt 6700

Auf dem Lande höheres Erkrankungsalter als in der Stadt.

Der *Säugling* kann schon in den ersten Lebenswochen erkranken; die Gesamtzahl der Säuglinge entspricht der in jedem folgenden Jahre. Eine Übertragung in utero von der kranken Mutter her ist mir nicht bekannt geworden. In ländlichen Gegenden ist das Erkrankungsalter höher als in städtischen. Diese schon von WERNSTEDT gefundene und jüngst von ihm gegen JÖNSSON verteidigte und noch kürzlich von AYCOCK für Epidemiezeiten — in den Intervallen ist es nach *Dauer* umgekehrt — bestätigte Tatsache liegt darin begründet, daß in den Städten die Infektionsgelegenheit durch sporadische Fälle früher und öfter gegeben ist als auf dem dünnbesiedelten Lande, so daß die größeren Stadtkinder durch unerschwellige Infektion bereits zum großen Teile immunisiert worden sind. In dichter besiedelten und mit der Großstadt in regem Verkehr stehenden Landgebieten wird dementsprechend dieser Unterschied in der Altersverteilung undeutlicher und kann ganz verwischen wie in der Kölner Epidemie von 1938 (COERPER s. bei KLEINSCHMIDT). In einem schwer erklärbaren Widerspruche dazu steht freilich die Feststellung von DAUER in einem Überblick über die Poliomyelitis in USA. von 1916—1935, daß seit 1930, in einer Zeit also mit immer stärker anschwellendem Verkehr und

dichter werdender Besiedelung, eine Verschiebung des Erkrankungsalters von den 5 ersten nach späteren Jahren hin zu erkennen sei. Gleichfalls durch *stille Feiung* erklärt sich mühelos die mit dem Lebensalter absinkende Morbidität. Demgemäß verfügt der Erwachsene häufig, ohne krank gewesen zu sein, über virulicide Antikörper im Serum (KLING und LEVADIT).

Stille Feiung.

Exogene Faktoren zur Poliomyelitisdisposition. Infektionskrankheiten der verschiedensten Art können „*Vorkrankheiten*“ (PFAUNDLER) der Kinderlähmung sein, vor allem Katarrhe der Atem- und Verdauungswege wie sie den „Dromedartyp“¹ (s. unter Frühstadium) charakterisieren. Es ist wohl denkbar (PETTE), daß diese Katarrhe die Schleimhaut für das Virus durchgängig machen. Da aber H. MÜLLER nicht nur grippale Zustände, sondern außer Mumps alle spezifischen Infektionskrankheiten einschließlich der Pockenimpfung und Schädigungen wie Stomatitis und Otitis media die Rolle der Vorkrankheit übernehmen sah, müssen ein Grund dafür, daß das bis dahin latente Virus zum Krankheitserreger wird, *Immunitätsschwankungen* sein (PFAUNDLER), wie sie H. MÜLLER aus Hautreaktionen auf Dick- und Schicktest, Bouillon und Tuberkulin exakt nachweisen konnte, um so mehr, als auch Einwirkungen, die die Schleimhäute unbeeinflusst lassen, wie körperliche Anstrengungen (z. B. DE RUDDER, BIRK), Reisen und Abkühlungen, sowie Traumen, wie Verbrühungen und Frakturen (ZENKE), Zahnextraktionen, ohne jeden Zweifel eine latente Infektion manifest machen können. Weniger als Einwirkung eines Traumas denn als mechanische Eröffnung von Eintrittspforten muß die Dispositionssteigerung nach *Tonsillo- und Adenotomien* (z. B. PAUL, KOSKOFF und LEBEAU, STILLERMAN und FISCHER, SABIN) betrachtet werden. Die mit seltenen Ausnahmen gesetzmäßige Gebundenheit der Poliomyelitis an eine bestimmte *Jahreszeit*, den Spätsommer und Frühherbst, muß als ein weiterer exogener Dispositionsfaktor gebucht werden (PETTE), zumal das Virus gegen Kälte resistent ist.

Exogene Faktoren. Vorkrankheiten.

Spezifische Infektionskrankheiten.

Überanstrengungen, Traumen usw.

Jahreszeit.

Epidemiologie.

Seit dem Anfange des 20. Jahrhunderts sind viele Länder der Erde von größeren und kleineren Epidemien heimgesucht worden und kaum eines ist von sporadischen Fällen verschont geblieben. Über die einzelnen europäischen Staaten ist die Krankheit verschieden verteilt (KLEIN-SCHMIDT); die größte Morbidität haben die nordischen Länder, die kleinste die westlichen und südlichen maritimen Randstaaten, und Mitteleuropa steht in der Mitte. Auf 10000 Jugendliche kommen in Epidemiejahren in Dänemark 5,68 Krankheitsfälle, in Schweden 3,72, in Deutschland 1,23, in Ungarn 1,39, in Italien 0,61 und in Frankreich nur 0,48. Nach einer anderen Berechnungsart (E. MEIER) machen in Deutschland von je 1 Million Kindern eines Geburtsjahres 2000 im Laufe ihrer Jugend eine Poliomyelitis durch; von ihnen sterben 200, geheilt werden 600, invalide bleiben 1200.

Der Ursprungsherd der Seuche für die europäischen Länder ist Skandinavien; in Schweden und Norwegen ereigneten sich 1905—1908 über 2000 und 1911—1913 in Schweden allein gegen 10000 Fälle. 1908 und 1909 herrschten Epidemien in Rheinland-Westfalen, Hessen-Nassau, Wien,

Skandinavien, Ursprungsherd der Poliomyelitis.

¹ Diese aus einem offenkundigen Irrtum entstandene und von vielen unbedenklich übernommene Bezeichnung sollte endlich verschwinden, da das Dromedar (im Gegensatz zum Trampeltier) *ein*höckerig ist.

Niederösterreich, Steiermark und in geringem Umfange in Frankreich. In den Vereinigten Staaten, besonders New York und Umgebung, erkrankten 1916 24000 und 1917 35000 Personen und bis heute hören in USA. größere und kleinere Epidemien nicht auf. In Deutschland wurden bekannt 1921 339 Erkrankungen, 1926 1614, 1927 2840, 1928 1002, 1929 1157, 1930 1343, 1931 1623, 1932 3869, 1933 1251, 1934 1699. Das Jahr 1938 brachte große Epidemien besonders in Köln, Hessen-Nassau und Frankfurt a. M., Chemnitz und Unterfranken, nachdem 1937 Epidemien, besonders in Altbayern, Österreich und Berlin geherrscht hatten. In Schweden entwickelten sich Epidemien verschieden großen Umfangs nach 1911—1913 1919, 1924, 1929, 1934, 1936—1937. In Deutschland steigen die Gipfelzahlen der Epidemien von Mal zu Mal an und die Wellentäler erreichen niemals mehr den Tiefstand von 1921. In Schweden behalten die Wellentäler gleichfalls eine größere Höhe als früher. *Es ist also die Poliomyelitis seit ihrem Einzuge in Nord- und Mitteleuropa im Ansteigen geblieben.* Wie man sieht, liegen zwischen zwei Epidemien eines Landes Abstände von im allgemeinen 5—6 Jahren. Die Epidemie eines Landes betrifft stets nur einzelne Städte und Landschaften und auch hier folgt auf die Lokalepidemie stets ein Zeitraum von 5—6 Jahren, in dem die Krankheit nur sporadisch auftritt. Dieser Rhythmus der Epidemien ist immunbiologisch leicht zu erklären: Während einer Epidemie ist die Ansteckungsgelegenheit so groß, daß die große Mehrheit der Kinder still gefeit wird. Eine neue Epidemie kann also erst dann auftreten, wenn neue Jahrgänge herangewachsen sind, die nur eine geringe Infektionsgelegenheit hatten. Die örtlichen Epidemien haben erstaunlich geringe Neigung zum Wandern, selbst wenn in der Nachbarschaft viele Jahre hindurch nur sporadische Fälle vorgekommen sind. Als z. B. 1938 Köln 400 Krankheitsfälle hatte, kamen in Düsseldorf nur einige 40 vor. Die einzelnen Epidemien haben nach vorherrschenden Krankheitsbildern und Schwere einen durchaus ungleichen Charakter, sowohl solche, die nacheinander an demselben Orte, als auch solche, die nacheinander an verschiedenen Orten und solche die gleichzeitig an verschiedenen Orten ablaufen.

Rhythmus der Epidemien.

Solange der Boden für die Poliomyelitis noch jungfräulich war, konnte man wie in Schweden und Norwegen in dünnbesiedelten Gebieten die Ausbreitung der Seuche entlang den Verkehrswegen, die in dem gebirgigen Skandinavien neben den Wasserläufen ziehen, deutlich verfolgen. Je größer der gefeite Teil der Bevölkerung wird, je dichter und unübersichtlicher der Verkehr und je volkreicher die Städte sind, desto unübersichtlicher wird der Seuchenweg.

Wege der Ausbreitung der Epidemien.

In dem Abschnitte „Disposition“ hatten wir erfahren, daß auf dem dünnbesiedelten Lande das Erkrankungsalter höher liegt als in den Städten, weil diese eine größere Gelegenheit zur stillen Feiung von sporadischen Fällen aus besitzen. Auf dieselbe Weise erklärt es sich, daß in ländlichen Bezirken prozentual viel mehr Jugendliche erkranken als in den großen Städten, die Krankheitserwartung auf dem Lande also bis 10mal so groß sein kann wie in der Stadt.

Wir haben bei der Pathogenese gehört, daß als Eintrittspforten die Nase und der Verdauungstrakt in Betracht kommen, die Nase weit mehr als dieser. Also muß der *Infektionsmodus* die Tröpfcheninfektion bzw. die Staubinhalation sein oder die Aufnahme mit Nahrungsmitteln. Die

Infektionsmodus.

perorale Infektion durch Nahrungsmittel und Wasser (KLING) ist als Möglichkeit anzuerkennen; tatsächlich aber spielt sie höchstens eine ganz untergeordnete Rolle. Der Mitteilung von GARD, daß in Schweden die Poliomyelitishäufigkeit bei Konsumenten von roher Milch 7,5mal größer sei als bei solchen von gekochter Milch, ist entgegenzuhalten, daß in Deutschland die städtische Bevölkerung nur pasteurisierte Milch in die Hand bekommt. Da eine Übertragung durch *Gebrauchsgegenstände* ebenfalls theoretisch wohl möglich ist, praktisch aber kaum in Frage kommt, bleibt als der Infektionsmodus der Regel die *Kontaktinfektion* auf die Nasenrachenschleimhaut als Tropfeninfektion oder Staubinhalation um so mehr, als das Vorkommen des Virus auf den Schleimhäuten der oberen Atemwege der Kranken gesichert ist.

Kontaktinfektion.

Es ist eine alte und immer wieder bestätigte Erfahrung, daß der *Kranke selbst wenig ansteckend ist*, im Krankenhause wie im häuslichen Milieu. So werden Vorkommnisse, daß etwa durch einen kranken Lehrer Schulkinder angesteckt worden sind (SOMMERVILLE) als Seltenheiten publiziert. Wenn Geschwistererkrankungen nicht so ungewöhnlich sind, so findet das seine Erklärung durch aller engsten Kontakt und familiäre Disposition. Anstaltsepidemien, die hie und da mitgeteilt werden, beruhen sicher zum Teil auch auf der engsten Berührung.

Der Kranke selbst ist wenig ansteckend.

Die Ausbreitung der Poliomyelitis geschieht zum allergrößten Teil durch *gesunde Virusträger*, die in der Umgebung der Kranken zur Genüge durch den Tierversuch nachgewiesen sind. Wir wissen überdies durch KIBLER und CAMERER und JOFFICH (s. bei KLEINSCHMIDT), daß in der *Umgebung* der Kranken zahlreiche Menschen ohne irgendwelche Krankheitsgefühle und -zeichen poliomyelitische Liquorbefunde aufweisen, DE RUDDER schätzt auf eine paretische Poliomyelitis 8—9 nicht paretische, H. MÜLLER sogar 50—100. Daß solche Personen Virusträger sind, steht außer Zweifel. Andererseits berichtet PAUL von einigen Fällen, die katarrhalische Erscheinungen ohne Liquorbefund hatten und die durch den Tierversuch als Virusträger erwiesen worden sind. Die gesunden oder wenigstens als poliomyelitisch nicht erkennbaren Virusträger also, die sich frei bewegen, sind die hauptsächlichen Vermittler der Ansteckung. Während der Epidemien sind sie vielleicht zahllos, in Zeiten sporadischen Auftretens nur vereinzelt vorhanden.

Ausbreitung durch gesunde Virusträger.

Die des öfteren diskutierte Infektionsmöglichkeit durch *Insektenstiche* ist ebenso sicher auszuschließen wie die Übertragung von *Tierseuchen* mit Lähmungen auf den Menschen.

Die Morbidität der Poliomyelitis fällt mit zunehmendem Alter, die Letalität steigt. Während sie bei Kindern um 10% der Lähmungsfälle beträgt, sieht man bei Erwachsenen eine Sterblichkeit bis zu 44%. Neuerdings tritt der Gedanke an eine Gestaltswandlung in Form einer *Abschwächung der Epidemien* in ihrer Virulenz auf, weil die nicht paretischen meningealen Formen im Verhältnis zu den paretischen zunehmen (DE RUDDER). Wir haben allen Grund, von übertriebenem Optimismus zu warnen. Bei unseren eigenen 39 Fällen in Düsseldorf überwogen 1938 die rein meningealen mit 20 die paretischen. 1939 war bei 36 Fällen das Verhältnis mehr als umgekehrt, nur 6 meningeale auf 30 paretische Formen, und dieselbe Umkehr teilte KLEINSCHMIDT in einer Diskussionsbemerkung für die Jahre 1939 und 1938 in Köln mit.

Morbidität, Letalität nach Lebensalter.

Gestaltswandlung der Epidemien?

Poliomyelitis
eine Saison-
krankheit.

Die Poliomyelitis ist eine Saisonkrankheit. Sie tritt in der Regel in den Monaten Juli bis Oktober mit einem Höhepunkt im September auf. Sobald das Thermometer 0° erreicht, erlischt die Epidemie. Sporadische Winterfälle und kleine Winterepidemien kommen nur als seltene Ausnahmen vor. Eine Schwächung der Virulenz des so kälteressistenten Erregers durch die kühle Jahreszeit kann nicht angenommen werden und die Postulierung einer jahreszeitlich bedingten Immunitätsschwankung des Menschen steht noch auf etwas schwankendem Boden. Der einzige Zusammenhang zwischen Ausbruch und Zunahme der Epidemie und Klima und Wetterlage, der bei 3 Epidemien, in Köln (COERPER s. bei KLEINSCHMIDT), in Finnland (LÖVEGRED) und im Elsaß (LEVADITI) übereinstimmend festgestellt werden konnte, ist der, daß auf eine längere Reihe von Sonnentagen (10) mit relativ hohen Temperaturen ein Ansteigen der Epidemie erfolgte. Aber auch ein Anschwellen nach einer Reihe von kühlen Tagen wird berichtet. Beziehungen zum Grundwasserstand sind ohne Beweiskraft erörtert worden. Eine genaue Überprüfung aller in Betracht kommenden Faktoren, wie Einfluß der Temperatur, Feuchtigkeit und Reinheit der Luft, chemische Zusammensetzung der Atmosphäre, barometrischer Druck, Sonneneinwirkung, Ionisation der Luft, Änderung des Kraftfeldes, Richtung und Intensität des Windes, steht noch aus (COERPER).

Krankheitsbild und -verlauf.

„Dromedartyp“.

Eine kleine Minderheit von Poliomyelitisfällen beginnt plötzlich aus heiterem Himmel mit Lähmungen ohne irgendwelche Vorzeichen und vorhergehendes Kranksein oder anderen der oben aufgezählten auslösenden Faktoren (*Paralysis in the morning* von WEST). Besondere Aufmerksamkeit haben seit WICKMAN fieberhafte katarrhalische Erkrankungen gefunden, die mit einem fieberfreien Intervall von 1—8 Tagen den Erscheinungen vorausgehen, die unmittelbar in das Lähmungsstadium überführen. Man sprach in diesen nicht seltenen Fällen von einem Verlauf in zwei Attacken, einem diphasischen Verlauf oder, nach GORDON von einem „Dromedartyp“ der Fieberkurve. Solche Vorläufer sind, auch miteinander kombiniert, Entzündungen im Respirationstrakt, Anginen, Katarrhe der oberen Luftwege, Magendarmerscheinungen, Erbrechen, Durchfall und Leibschmerzen, denen MAYERHOFER besondere Aufmerksamkeit zugewandt hat und auch fieberhafte Zustände ohne erkennbare Ursache. Wir haben oben diese Erscheinungen unter den exogenen Faktoren genannt, die eine Poliomyelitis auslösen können dadurch, daß es dem latent vorhandenen Virus die Pforte eröffnen. Sie sind also *Vorkrankheiten*, ebenso wie fast alle spezifischen Infektionskrankheiten sie sein können. Sie sind nicht durch das Poliomyelitisvirus bedingt und gehören also nicht zum Ablaufe der Poliomyelitis selbst (PFAUNDLER). Bei der eigentlichen Poliomyelitis unterscheiden wir mit SCHÄFER (siehe bei KLEINSCHMIDT) ein *Frühstadium* (die Bezeichnung „präparalytisches Stadium“ ist ungeeignet, weil vielfach Paralysen nicht nachfolgen, s. unter „meningitische Formen, abortive Poliomyelitis“) und ein *Lähmungsstadium*.

Das Frühstadium

geht den Lähmungen unmittelbar voraus und dauert 4—8, zumeist 2 bis 4 Tage. Die *Inkubation* bis zum Beginne des Frühstadiums ist nach dem

vorher Gesagten schwer zu ermitteln und darum schwanken die Angaben zwischen 1 und 14 Tagen. Das Frühstadium macht Symptome einer *Allgemeininfektion* und *nervöse Erscheinungen*, typischerweise nacheinander, manchmal von Anfang an nebeneinander. Einen für die Poliomyelitis charakteristischen Fieberverlauf gibt es nicht und ebenso ist die Höhe des Fiebers durchaus verschieden. Mit Beginn des Lähmungsstadiums pflegt es lytisch oder kritisch abzusinken. Nach PETTE gibt es keine Lähmungen ohne vorangegangenes Fieber; wenn also eine nach Anamnese, klinischem Befund und Liquoruntersuchung sichere Poliomyelitiserkrankung im akuten Stadium fieberfrei verläuft, ist die Wahrscheinlichkeit für schwerere Lähmungen gering. Aus einem hochfieberhaften Verlaufe aber sind prognostische Schlüsse nicht möglich (SCHAEFER bei KLEINSCHMIDT). Weitere Symptome der Allgemeininfektion sind grippaler Art: Schnupfen, Husten, Halsschmerzen mit und ohne deutlicher entzündlicher Rötung der Schleimhäute, manchmal mit einer follikulären Angina. Recht häufig, von Epidemie zu Epidemie verschieden, sind Magendarmbeschwerden, in Gestalt von Erbrechen und Durchfällen jeden Grades, manchmal auch von Obstipation. Entzündliche Veränderungen der Schleimhaut in der Ileocoecalgegend und Schwellungen der PEYERschen Plaques sind die anatomische Grundlage. An *Hautveränderungen* kommen Herpes labialis, masern- und scharlachähnliche, frieselartige, urtikarielle und strophulusähnliche Exantheme, sowie Erytheme in manchen Epidemien recht häufig vor. *Gelenkschmerzen* und Schwellungen werden gelegentlich beobachtet. Das *Blutbild* ist nicht charakteristisch. Die Leukocytenzahlen sind normal oder mäßig erhöht, eine Linksverschiebung kann deutlich sein. Leukopenie gibt es nur nach Auftreten der Lähmungen (MEYER). Die *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit* ist nicht oder nur wenig beschleunigt. Zu den nervösen Symptomen leiten über die *Kopfschmerzen*, über die größere Kinder recht häufig klagen. Die wichtigsten der *zentralnervösen Erscheinungen* sind meningitische Zeichen, die durch den oben dargestellten

Symptome einer Allgemeininfektion.



Abb. 1. Zurückfallen des Kopfes beim Aufrichten. Passive Schonhaltung. (E. 4 Jahre.) [Nach Dr. FR. HÖFERS Film (Kinderabteilung München-Schwabing, Prof. Dr. HUSLER)].

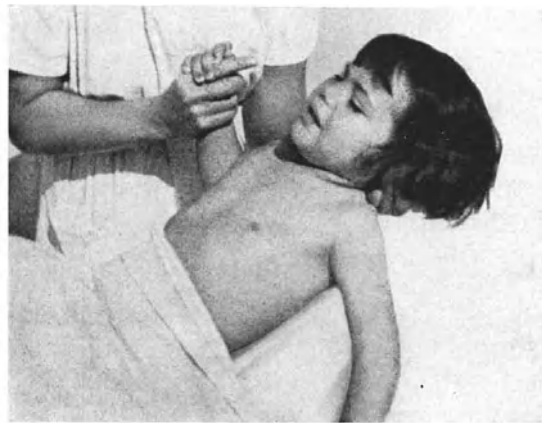


Abb. 2. Akutes Krankheitsbild, Nackensteifigkeit, Hyperästhesie. (M. M. 2³/₄ Jahre.) (Nach FR. HÖFER.)

häufig vor. *Gelenkschmerzen* und Schwellungen werden gelegentlich beobachtet. Das *Blutbild* ist nicht charakteristisch. Die Leukocytenzahlen sind normal oder mäßig erhöht, eine Linksverschiebung kann deutlich sein. Leukopenie gibt es nur nach Auftreten der Lähmungen (MEYER). Die *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit* ist nicht oder nur wenig beschleunigt. Zu den nervösen Symptomen leiten über die *Kopfschmerzen*, über die größere Kinder recht häufig klagen. Die wichtigsten der *zentralnervösen Erscheinungen* sind meningitische Zeichen, die durch den oben dargestellten

Blutbild.

Senkungsgeschwindigkeit.

Zentralnervöse Symptome. Meningismus.

anatomischen Befund erklärt sind, Nackensteifigkeit, KERNIGSches und BRUDZINSKISches Phänomen; in Fällen, in denen diese klassischen Symptome der meningitischen Reizung nicht ausgeprägt sind, findet man wenigstens zwei durch amerikanische Autoren bekanntgewordene Kennzeichen. Das *Spine sign* besteht darin, daß die Kranken wegen der Steifheit ihrer Wirbelsäule im Sitzen die fast ausgestreckten Kniee nicht küssen können, unter *Amoss sign* = *Dreifußzeichen* versteht man, daß die Kranken, um die schmerzende Wirbelsäule zu entlasten, beim Sitzen die Hände seitlich hinten aufstützen. Ein weiteres wichtiges Symptom ist ein schon frühzeitig auffälliges starkes *Schwitzen* und nahezu pathognomonisch sind sensible Reizerscheinungen in Gestalt einer *Hyperästhesie*: *Spontanschmerzen* in den Beinen und Armen, den Schultern, im Bauch, im Nacken und Rücken.

Schwitzen.
Hyperästhesie.



Abb. 3. Chien de fusil-Lage (vorgetäuschte Meningitis). (6 Jahre.) (Nach HÖFER.)

Neben den Spontanschmerzen sind die Kinder äußerst empfindlich schon bei leichter Berührung und erst recht bei Druck und passiven Bewegungen. Nicht nur, wenn man irgendeine Handreichung an ihnen vornimmt, sie aufsetzt oder hochnimmt, schreien die Kinder laut auf, sondern sie fangen aus Angst vor den

bevorstehenden Schmerzen schon an zu weinen, wenn die Mutter oder gar der Arzt ans Bett tritt; lieber schmutzen sie sich ein, als daß sie sich auf den Topf setzen lassen. Echte Blasen-Mastdarmstörungen kommen erst im Lähmungsstadium vor; sie bilden sich stets vollkommen zurück. Meningismus und Überempfindlichkeit pflegen das Frühstadium eine Reihe von Tagen zu überdauern. Weniger regelmäßige Befunde des Frühstadiums sind *Steigerungen der Sehnenreflexe*, *Dermographismus* und gewisse *Motilitätsstörungen*, eine tremorartige Unruhe, ein lokalisierter Tremor und eine allgemeine Muskelschwäche, die „prämonitorische Schwäche“ (BESSAU). Recht selten sind *allgemeine Krampfanfälle* und Trübungen des Sensoriums.

Prämonitorische Schwäche.

Die wesentlichen Symptome des Frühstadiums faßt KLEINSCHMIDT in einem Satze zusammen: „Jedes fieberhaft kranke Kind mit auffälliger Berührungsempfindlichkeit, mit Schmerzen in einer oder mehreren Extremitäten spontan, auf Druck und bei Bewegung und jedes Kind mit Meningismus ohne eindeutige oder anderweitige Erklärung ist verdächtig auf Poliomyelitis.“

Von allergrößter Bedeutung für die Erkennung einer übertragbaren Kinderlähmung schon im Frühstadium ist die Lumbalpunktion.

Liquor cerebrospinalis.

Der Liquor cerebrospinalis

weist die folgenden Befunde auf: Der *Druck* ist, wenn die Kinder pressen oder schreien, nicht meßbar. Grundsätzlich ist er erhöht. Der Liquor ist wasserklar oder leicht und ganz ausnahmsweise stark getrübt. Die *Zellzahl* kann, wenn wir 10/3 als obere Grenze der Norm ansetzen, in einer kleinen (nach GSELL auch großen) Minderheit der Fälle bis zum Lähmungsstadium normal sein; dann fehlt eine Pleocytose niemals. Die

Zahl der Zellen bewegt sich durchschnittlich zwischen 100/3 und 500/3, mit starken Abweichungen nach beiden Seiten. Als höchsten Wert zählte SCHAEFER (s. bei KLEINSCHMIDT) 14000/3 Zellen aus. Wenn die erste Lumbalpunktion noch keine Pleocytose ergibt, fehlt sie bei der zweiten niemals. Der Grad der Zellvermehrung geht der Stärke der meningitischen Erscheinungen nicht parallel und kann prognostisch nicht verwertet werden, wenn auch schwere Fälle fast immer hohe Pleocytose aufweisen. Zuerst wandern polynukleäre Leukocyten ein, bald werden sie von Lymphocyten abgelöst. Die Pleocytose überdauert den Beginn des Lähmungsstadiums nur kurze Zeit, allerhöchstens einige Wochen. Eine *Gerinnselebildung* tritt im Poliomyelitisliquor nur ausnahmsweise auf.

Zur Prüfung des *Eiweißgehaltes* des Liquors eignet sich die PANDYSche Reaktion besser als die nach NONNE-APPELT, weil sie auch Albumine ausfällt und die Globulinvermehrung erst später einsetzt. Er erreicht seinen Höchstwert von durchschnittlich über 25—40 mg-%, selten bis 100 mg-% (Normalwert 19—24 mg-%), um das Ende der 1. Krankheitswoche, vom Beginne des Frühstadiums an gerechnet. Die Höhe des Eiweißgehaltes geht dem Grade der Pleocytose parallel mit der Einschränkung, daß die Zellvermehrung früher verschwindet als die Eiweißvermehrung.

Eiweißgehalt.

Von den *Kolloidreaktionen* des Liquors, unter denen die *Normomastixreaktion* am häufigsten angestellt wird, erübrigt sich eine nähere Darstellung und eine Abbildung, da es eine für die Poliomyelitis charakteristische Kurve nicht gibt; es zeigt sich eine mäßige Trübung im 2., 3. und 4. Röhrchen.

Kolloidreaktion.

Die Bestimmung des *Liquorzuckers* ist von Wert für die Differentialdiagnose gegen Meningitis, besonders die tuberkulöse, da er niemals unter die Grenzwerte der Norm herabgesetzt ist. In der Regel bewegt er sich um 60—90 mg-% mit Schwankungen nach unten bis 31 mg-% und nach oben bis 127 mg-% (SCHAEFER bei KLEINSCHMIDT). Tödlich ausgehende Erkrankungen haben öfter besonders hohe Liquorzuckerwerte (HÄSSLER), aber nicht so regelmäßig, daß zuverlässige prognostische Schlüsse aus einem hohen Zuckerspiegel gezogen werden könnten.

Liquorzucker.

Die Anstellung der *Tryptophanreaktion* kann gleichfalls zur Differentialdiagnose tuberkulöse Meningitis, wo sie in der übergroßen Mehrzahl der Fälle positiv ist, nützlich sein; bei 80 Poliomyelitiskranken fand sie SCHAEFER (s. bei KLEINSCHMIDT) nur 5mal deutlich und 6mal schwach positiv.

Eine Bestimmung der anorganischen Bestandteile und der Alkalireserve im Liquor bei Poliomyelitis erübrigt sich, da keine nennenswerten Befunde zu erwarten sind.

Das paralytische Stadium.

Spinale Formen.

Spinale Formen.

Unter den mannigfachen Formen der poliomyelitischen Lähmungen sind die spinalen weitaus die häufigsten mit einem Durchschnitt von rund 65 % aller Lähmungsfälle. Entsprechend dem Sitze der Schädigung in den grauen Vorderhörnern sind es *schlafte Lähmungen*, die am häufigsten die Beine und den Rumpf, seltener die Arme und die von den Hirnnerven versorgten Muskeln betreffen. In kurzer Zeit, in Stunden oder höchstens Tagen, erreichen die Lähmungen ihre größte Ausbreitung und erfahren

Schlafte atrophische Lähmungen.

von da an eine Rückbildung. Die Muskeln bzw. Muskelbündel, deren Ganglienzellen neuronophagiert und damit zugrunde gegangen sind, zeigen in den bleibenden Spätstadien keine wachsartige oder fettige Degeneration, sondern nur einfache Inaktivitätsatrophie. Sie behalten bis zum völligen Schwunde ihre Querstreifung. Fett gelangt nicht durch Degeneration in den Muskel, sondern durch eine Zwischenlagerung in das Interstitium. Neben dieser durch die Neuronenläsion bedingten primären unvermeidlichen und irreparablen Atrophie gibt es eine sekundäre verhütbare durch Überdehnung der Muskelbündel, deren Ganglienzellen nicht zugrunde gegangen sind.

Weitergreifen von Lähmungen in Schüben, nach Tagen oder gar Wochen des Stillstandes (E. THOMAS) gehört zu den größten Ausnahmen. Bei jungen Kindern, die noch nicht stehen und gehen, bleiben die Lähmungen in den ersten Tagen oft unbemerkt; bei eines Frühstadiums verdächtigen Anfangserscheinungen werden aber die Hypotonie der Muskulatur und die Abschwächung bzw. Aufhebung der Patellarreflexe schnelle Aufklärung bringen. Von den im Beginn der typischen Fälle selten vermißten Lähmungen der Rumpfmuskulatur erkennt man die der Bauchdecken an einer schlaffen Vorwölbung des Abdomens und an dem Fehlen der Streichreflexe, die des Ileopsoas an der Unmöglichkeit sich aufzusetzen und am Umsinken nach hinten beim Sitzen, die der Rückenmuskulatur an dem runden Rücken und gleichfalls am Nichtsitzenkönnen. In diesem Anfangsstadium der Lähmungen sieht man auch *Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion*, die manchmal allerdings nur scheinbar und Folgen der Überempfindlichkeit sind, und die sich ausnahmslos schnell zurückbilden, abgesehen von den seltenen Fällen einer Myelitis transversa bei HEINE-MEDINSCHER Krankheit (s. unten).

Die Lähmungen bilden sich im Laufe der nächsten Tage und Wochen stets mehr oder weniger zurück, oft in einem solchen Ausmaße, daß zu Anfang unbewegliche Gliedmaßen kaum mehr eine Schädigung behalten. Derartige vollständige funktionelle Heilungen, die man immer wieder sieht, sind sicher nichts außergewöhnliches und zwingen zur Kritik in der Beurteilung der angewandten therapeutischen Maßnahmen.

In ihrer großen Mehrzahl also bleiben die von Lähmungen Betroffenen in einzelnen Muskelgebieten oder an ganzen Gliedmaßen gelähmt. Nach PRINZING sind in Deutschland 15 % aller Krüppelleiden bei Schulkindern auf Poliomyelitis zurückzuführen, heute ohne Zweifel noch viel mehr. Es sind *schlafte atrophische Lähmungen*; von Anbeginn ist der Tonus herabgesetzt, bei völligem Ausfall ganzer Muskeln so, daß die Glieder wie tot auf die Unterlage herabfallen. Die Glieder magern durch die schnell fortschreitende Atrophie der gelähmten Muskeln ab, wenn nicht bei jungen Kindern ein reichliches Fettpolster die Form der Glieder erhält. Schließlich werden auch die Knochen atrophisch.

Elektrische
Untersuchung.

Bei der *elektrischen Untersuchung* findet man in den Muskelgebieten, die dauernd gelähmt bleiben, elektrische Entartungsreaktion. Im allerersten Beginne mechanisch oder faradisch übererregbar, verlieren Nerven und Muskeln rasch, ausnahmsweise erst allmählich, die Reizbarkeit durch den faradischen Strom. Die Erregbarkeit durch den galvanischen Strom vom Nerven aus ist erloschen, bei direkter Reizung des Muskels kommen träge, sog. wurmförmige Zuckungen zustande mit Überwiegen der anodischen Erregbarkeit über die kathodische. Diese reinste und komplette

Form der Entartungsreaktion findet man allerdings nicht immer vor, weil die Nerven und Muskeln oft nicht in allen ihren Fasern degeneriert sind. Besonders bei kleinen Kindern kann man einzelne Muskeln mit den erforderlichen starken Strömen infolge ihrer engen Nachbarschaft oft überhaupt nicht reizen, ohne daß andere weniger oder gar nicht geschädigte Muskelgruppen mitansprechen und einen genauen Befund verdunkeln.

Die Prüfung der *Chronaxie* hat der mit dem faradischen und galvanischen Strom entsprechende Ergebnisse.

Die *tiefen Reflexe* der betroffenen Gliedmaßen pflegen erloschen zu sein, bei Beinlähmungen der Patellarreflex noch häufiger als der Achillesreflex. Selbstverständlich kann bei im übrigen schwerer Lähmung der Patellarreflex erhalten sein, wenn der Quadriceps femoris verschont geblieben ist. Da, wie oben ausgeführt wurde, die anatomischen Veränderungen zu Anfang sich nicht auf die graue Substanz beschränken, sondern die weiße Substanz, also auch die Pyramidenbahnen, mitbetreffen, können vorübergehend bei einer Armlähmung der Patellarreflex oder der Achillesreflex sogar einmal bis zum Klonus gesteigert sein. Hierbei kann man freilich leicht Täuschungen unterliegen, indem man den schwächeren Vergleichsreflex der anderen Seite für normal ansieht, während er in Wirklichkeit abgeschwächt ist (PETTE). Ein positiver Babinski, den man gelegentlich sieht, dürfte dadurch zustande kommen, daß die Zehenstrecker, besonders der 1. Zehe, über die paretischen Beuger überwiegen. Die *Bauchdeckenreflexe* sind, da die Bauchdecken oft betroffen sind, häufig erloschen, die *Cremasterreflexe* sehr viel seltener, nur in etwa 19% der Fälle.



Abb. 4. Schlaffe Lähmung des rechten Beines. (W. 13 Jahre.)
(Nach HÖFER.)

Bei weitem *am häufigsten*, je nach der Epidemie in einigen 50% bis zu 80% der Fälle, sind die *Beine* befallen, sowohl im Anfangsstadium als auch bei der Sichtung der bleibenden Lähmungen. Sogar bei der intracerebralen Infektion des Affen überwiegen die Beinlähmungen. Im Anfangsstadium zeigen sich, von Epidemie zu Epidemie verschieden, oftmals die Rumpf- und Bauchmuskeln noch häufiger als die der Beine beteiligt, aber diese Lähmungen bilden sich zumeist wieder zurück. Armlähmungen kommen einzeln und in Verbindung mit Beinlähmungen, gleichseitig und gekreuzt vor, wie überhaupt jede Kombination gesehen wird. Kennzeichnend für die Poliomyelitis ist, daß die Lähmung *nicht symmetrisch* auf beiden Seiten zu sein pflegt. Auch bei einer scheinbaren Symmetrie ergeben sich immer graduelle Unterschiede in den einzelnen Muskelgebieten. Nur selten ist ein Glied ganz gleichmäßig in allen Muskelgruppen gelähmt, meist sind nur einzelne befallen, andere verschont, ganz *unabhängig* selbstverständlich *von der peripheren Innervation*. Am Bein sind besonders häufig die Musculi peronei geschädigt und der Quadriceps, aber auch der Tibialis anticus und posticus, die Wadenmuskeln, die Glutäen und bei genauerem Hinsehen der Semimembranosus und Semitendinosus. Der Ileopectus ist zu Anfang sehr oft in Mitleidenschaft gezogen, erholt sich aber zumeist. Fast immer bleiben der Sartorius und

Am häufigsten die Rumpf- und Beinmuskulatur betroffen.

Lähmungen nicht symmetrisch.

Lähmungen sind unabhängig von der peripheren Innervation.

Lähmungen
der Atmungs-
muskulatur.

der Tensor fasciae latae von Anfang an verschont. Am Arme ist der Deltoideus besonders häufig gelähmt, ganz oder in einzelnen Teilen; die kleinen Handmuskeln sind nur selten befallen und auch dann nicht in ihrer Gesamtheit. Beteiligung des *Cervicalmarks* hat Störungen in den Bewegungen von Kopf und Hals zur Folge. In Verbindung damit können oculopupilläre Syndrome wie bei der KLUMPKESchen Lähmung vorkommen (Verengerung der Lidspalte und der Pupille). Lähmungen der *Intercostal-muskeln* erkennt man, sofern dieses intakt ist, an der verstärkten Tätigkeit des Zwerchfells, durch die sich die Intercostalräume bei jeder Inspiration deutlich einziehen. Der Thorax dehnt und senkt sich nicht, sondern folgt passiv dem inspiratorischen Zuge des Zwerchfells. Doppelseitige Intercostallähmungen lassen die respiratorische Differenz des Brustumfanges verschwinden oder den Thorax in der Expiration erweitert statt verengt erscheinen, einseitige erkennt man an dem Nachschleppen der betroffenen Seite bei der Atmung. *Lähmungen des Zwerchfells* können, dem Wesen des anatomischen Prozesses gemäß, vollständig oder unvollständig, einseitig oder doppelseitig sein. Leichtere und einseitige Formen erkennt man nur vor dem Röntgenschirm, doppelseitige, abgesehen von der schweren Dyspnoe, an der „paradoxen“ Atmung (BESSAU), der inspiratorischen Einziehung des Epigastriums.

Neben den Fällen, in denen einzelne Muskeln total, andere nur teilweise gelähmt sind, sieht man ausnahmsweise auch solche, die lediglich Teillähmungen als Paresen und Tonusverminderungen mit Abschwächung oder Aufhebung von Reflexen manchmal in großer Ausdehnung aufweisen, ohne daß irgendein Muskel vollständig gelähmt wäre (eigene Beobachtungen).

Prüfung der
Muskefunktion.

Die Prüfung der einzelnen Muskelgruppen und die Erkennung von Lähmungen ist bei Kenntnis der anatomischen Verhältnisse und der Funktionen der einzelnen Muskeln einfach bei größeren Kindern, wenn man auch auf leichtes Hinken und andere Gehstörungen achtet. Unmöglich ist eine genaue Analyse des Lähmungsstatus, solange eine starke Hyperästhesie besteht, bei kleinen Kindern, und besondere Kunstgriffe der Erkennung von Paralysen sind bei Säuglingen angebracht. Es empfiehlt sich (nach HOEN s. bei KLEINSCHMIDT), die Kinder in Bauch-, Rücken- und Seitenlage frei in die Luft zu heben, wobei sich nicht nur die Schlaffheit einer ganzen Extremität offenbart, sondern auch eine Parese einzelner Muskelgruppen. Die zeitraubende Beobachtung der Spontanbewegungen darf man sich erleichtern durch Auslösung von Abwehrbewegungen, durch Streichen und sanftes Stechen mit einer Nadel. Die schwierige Prüfung der Glutäen gelingt, wenn man in Bauchlage die Haut des Gesäßes mit einer Nadel berührt und darauf achtet, ob sich dabei die Gesäßmuskulatur zusammenzieht oder nicht (PEIPER). Nach amerikanischem Vorbild (LEGG) hat sich mir eine Registrierung der Lähmungen nach ihrem Grade gut bewährt, die, in bestimmten Abständen wiederholt, zugleich einen guten Maßstab für das Fortschreiten der Rückbildung gibt. Mit der Note 1 ist die normale, mit 5 die völlig verlorene Funktion zensiert. 1 bedeutet also unverminderte Spontanbewegung, Überwindung normaler Widerstände und normalen Muskeltonus, 2 ungestörte Spontanbewegungen aber verminderte rohe Kraft gegen Widerstände und herabgesetzten Muskeltonus, 3 die Möglichkeit, Spontanbewegungen nur bei Ausschaltung der Schwere des zu bewegenden Gliedes auszuführen, 4 die Unfähigkeit von Spontanbewegungen überhaupt aber noch fühlbare

Muskelkontraktion bei dem Versuche dazu und 5 das Fehlen von nur noch fühlbaren Muskelkontraktionen.

Die *Rückbildung der Lähmungen* erfolgt in der umgekehrten Reihenfolge ihres Auftretens — die zuletzt entstandenen beheben sich also zuerst — und am raschesten in den ersten Wochen; es ist aber eine gute klinische Regel, noch etwa 1 Jahr lang nach Krankheitsbeginn eine langsame Erholung einzelner Muskelgruppen zu erwarten. Allgemeinbefinden und psychisches Verhalten lassen nach Abklingen der initialen Erscheinungen bei den kleinen Patienten, die sich über ihr späteres Schicksal keine Gedanken machen, nichts zu wünschen übrig.

Rückbildung der Lähmungen.

Im *Stadium der Dauerlähmung* entwickeln sich, wenn nicht rechtzeitig Vorsorge getroffen wird, schwere Folgezustände, *Kontrakturen und Verkrüppelungen* der verschiedensten Art, die *grundsätzlich vermeidbar sind und verhütet werden müssen*. Sie entstehen teils durch einseitigen Zug der gesund gebliebenen, weniger geschädigten oder auch bei völliger Lähmung überwiegenden Muskelgruppen, teils durch äußere mechanische Einflüsse wie Druck der Bettdecke, falsche Lagerung, falsche Belastung beim Aufstützen usw. Auf die Vermeidung solcher Pflegefehler ist der größte Nachdruck zu legen, zumal Muskeln, die nur teilweise gelähmt, im ganzen also nur geschwächt aber nicht zur völligen Atrophie verurteilt sind und sich darum funktionell einigermaßen wieder erholen könnten, durch Überdehnung endgültig unbrauchbar gemacht werden würden. Ohne zielbewußte Vorsorge bahnen sich Kontrakturen schon in den ersten Wochen an! Später werden sie durch Schrumpfung der Sehnen, der Gelenkbänder und -kapsel und durch fibröse Entartung der Muskeln zur fixierten krankhaften Stellung, deren Beseitigung unendliche Mühen und Kosten verursacht. Es kommt, je nachdem die Lähmung der Peronei, Gastrocnemii, Tibiales, Flexoren überwiegt, zur Ausbildung des paralytischen Plattfußes, Spitzfußes, Hackenfußes oder Klumpfußes, bei dem die Kinder beim Gehen mit dem Fußrücken auftreten, zum Genu recurvatum, incurvatum usw.

Die Dauerlähmungen.

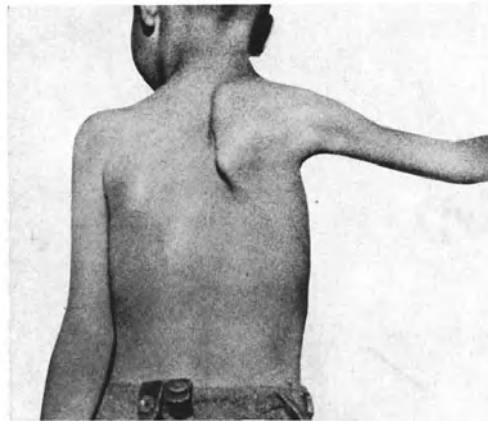


Abb. 5. Schwere Kontrakturen (Teres maj., Latissimus) bei starken Oberarmlähmungen. (9 Jahre.) (Nach HÖFER.)

Kontrakturen.

Sind alle oder fast alle Muskeln eines Gliedes gelähmt, dann kommt es nicht zu Kontrakturen, sondern das Glied hängt wie ein körperfremdes Anhängsel am Rumpfe und es gibt Schlottergelenke, die besonders an Schulter und Hüfte gefürchtet sind. Bei Verlust des Quadriceps oder bei gleichzeitiger Lähmung von Rumpf- und Beinmuskeln können die Kinder sich nur auf allen Vieren fortbewegen (Handgänger), wobei Arm- und Schultermuskeln mächtige Arbeitshypertrophien aufweisen. Es sind in der älteren Literatur sogar Unglückliche beschrieben worden, die dauernd und gewandt ausschließlich auf den Händen im sog. Handstand laufen.

Schlottergelenke.

Handgänger.

Wachstumsstörungen. *Wachstumsstörungen* und Verkürzungen von Gliedern sind bei schweren Lähmungen nahezu unvermeidlich. Die *Haut* ist an den gelähmten Gliedmaßen oft blaß, cyanotisch und kühler als auf der gesunden Seite. Trophische Störungen kommen vor.

Skoliosen und Lordosen. Bleibende Lähmungen der *Rumpfmuskeln* führen zu schweren Skoliosen und Lordosen. Vollständige Lähmung der *Bauchmuskeln* macht das Aufsitzen unmöglich; der Bauch ist tympanitisch gebläht, Husten und Defäkation sind erschwert. Bei nur teilweise Rückbildung der Lähmungen können verschiedene Typen der Bauchmuskellähmung hinterbleiben; am häufigsten sind solche der queren Muskulatur. Dann entstehen bei tieferen Atemzügen oder bei Ausspannung der Bauchpresse geschwulstartige Pseudohernien (IBRAHIM und HERMANN). Ausfall der Recti abdominis bewirkt eine eigenartige Vorblähung der mittleren Abschnitte der Bauchwand im Stehen, eine Lordose durch Herabsinken des Beckens nach vorn und Erschwerung des Aufrichtens aus horizontaler Lage. Lähmung des Transversus beeinträchtigt die Fähigkeit, den Bauch einzuziehen.

Sensible Störungen.

Sensible Störungen bei Poliomyelitis

sind im Anfangsstadium sicherlich häufiger als sie exakt festgestellt werden können, weil genaue Untersuchungen bei kleinen Kindern um so schwieriger sind, als die Hyperästhesie zuverlässige Prüfungen unmöglich macht. PETTE vermutet als Ursache eine Art von Shockwirkung infolge plötzlicher Änderungen der Blutzirkulation im Rückenmarke; durchaus denkbar sind auch reversible anatomische Läsionen in Gestalt von Zellanhäufungen, nachdem wir gesehen haben, daß alle Teile des Rückenmarkes, auch die Hinterhornzellen, gewisse Zellreaktionen erkennen lassen. Alle Sensibilitätsstörungen aber sind von kurzer Dauer; sie äußern sich als Hypästhesien gegen Schmerz- und Temperatureize, Herabsetzung der faradocutanen Sensibilität (ED. MÜLLER), Parästhesien wie Ameisenlaufen, Gefühl, als seien die Glieder abgestorben (FOERSTER, REUSS). Auch das klinische Bild der *Myelitis transversa* mit Totalanästhesie und spastischer Parese der Beine ist wiederholt gesehen worden (SACHS, NETTER und LEVADITI, HÜNERMANN u. a.). Anatomische Befunde dafür liegen nicht vor; PETTE bestreitet die Zugehörigkeit solcher Fälle zur Poliomyelitis. PETERS andererseits denkt an die Möglichkeit von perivasculären Gliawucherungen mit Beimischung einzelner Rundzellen im Grau und im Marke, die vielleicht zu kleinen Entmarkungsherden führen kann. Die ganz allein stehende Beobachtung von STRÜMPELL von Sensibilitätsstörungen vom reinen Hinterhorntypus hatte mit Poliomyelitis wohl nichts zu tun und der Begriff einer Poliomyelitis acuta posterior muß fallen gelassen werden.

Myelitis transversa.

„Poliomyelitis acuta posterior“.

Besondere Verlaufsformen.

Meningitische Formen.

Meningitische Formen.

Es gibt, wie wir gehört haben, keine Poliomyelitis mit Lähmungen ohne Liquorveränderungen und wenige ohne meningitische Symptome. Immer zahlreicher werden die Mitteilungen über Epidemien mit rein meningitischen Krankheitsfällen ohne irgendwelche Lähmungen und in vielen Epidemien, um als Beispiel nur die Kölner von 1938 zu erwähnen,

waren diese rein meningitischen Formen zahlreicher als die paralytischen. Die anatomischen Grundlagen dafür haben wir genügend eingehend besprochen. Die Natur dieser serösen Meningitiden als durch das Poliomyelitisvirus bedingt ist durch das Tierexperiment oft genug erwiesen worden ebenso wie die Tatsache, daß solche Kranke späterhin spezifische Antikörper im Serum haben, sogar in höherer Konzentration als die paralytischen Rekonvaleszenten. Jede seröse Meningitis des Kindesalters und ganz besonders in Epidemiezeiten ist darum solange als Poliomyelitis anzusprechen, als nicht das Gegenteil bewiesen ist. Untersuchungen der Personen in der Umgebung von akut Poliomyelitiskranken (s. CAMERER und JOFFICH bei KLEINSCHMIDT) haben überdies erwiesen, daß es gar nicht so selten im nahen Umkreis der Kranken Personen gibt, die lediglich den für Poliomyelitis charakteristischen Liquorbefund aufweisen ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen und -beschwerden, also auch ohne Meningismus (Liquorpoliomyelitis).

Jede seröse Meningitis ist der Poliomyelitis verdächtig.

Abortive Poliomyelitis.

Als *abortive Poliomyelitis* können wir mit PETTE, GSELL, K. H. SCHAEFER (s. bei KLEINSCHMIDT) nur solche Krankheitsfälle bezeichnen, die in der Umgebung von Poliomyelitiskranken — meningitischen und paralytischen — katarrhalische Erscheinungen bieten, wie sie zum Frühstadium der übertragbaren Kinderlähmung gehören. GSELL hat ein großes und erschöpfendes Material aus dem Schrifttum und aus eigener Beobachtung zusammengetragen und begründet eingehend seine Auffassung, daß das Poliomyelitisvirus Veränderungen lediglich außerhalb des Zentralnervensystems machen könne. PETTE hält an der Vorstellung der elektiven Neurotropie des Virus fest und erkennt eine Erkrankung ohne Liquorveränderungen nicht als poliomyelitisbedingt an. Mir scheint mit PFAUNDLER, KLEINSCHMIDT u. a. kein Zweifel zu bestehen, daß das Virus auch lymphotrop und lymphobasisch ist und ich möchte die Möglichkeit einer reinen Abortivform ohne Liquorveränderungen um so weniger von der Hand weisen, als, wie oben erwähnt, PAUL bei 2 Kranken mit normalem Liquor das Virus im Tierversuch nachweisen konnte. Jedenfalls: Wenn es eine abortive Poliomyelitis gibt, dann ist sie mindestens in Epidemiezeiten außerordentlich häufig und stellt wegen ihrer katarrhalischen Erscheinungen eine Hauptinfektionsquelle dar und die beste Gelegenheit zur stillen Feiung, die dann freilich nicht mehr absolut „still“ wäre.

Abortive Poliomyelitis.

Tödlich verlaufende Fälle — aufsteigende (und absteigende) Rückenmarkslähmung = LANDRYSCHE Paralyse.

Tödlicher Verlauf.

Die Poliomyelitis geht in durchschnittlich 10 % der Fälle tödlich aus; in Epidemien, in denen vorwiegend Erwachsene betroffen sind, kann die Letalität auf über 40 % ansteigen. Der häufigste und typische Verlauf dieser schwersten Formen ist der einer aufsteigenden spinalen Lähmung (LANDRYSCHE Spinalparalyse): Die Paralysen beginnen an den Beinen, befallen die Rumpfmuskulatur, steigen zu den Armen, dem Hals und Nacken auf und ergreifen die motorischen Zentren der Atemmuskulatur. Der ganze Prozeß vollzieht sich zumeist rasch, innerhalb von 1—3 Tagen und, wenn die Atemmuskeln ergriffen sind, dauert es kaum länger als 6—9 Stunden bis zum Tode. Ausnahmen kommen vor, teilweise Atemmuskellähmungen — nur einer Zwerchfellhälfte oder nur der

LANDRYSCHE Paralyse, aufsteigende Form.

Periphere Atemlähmung.

Intercostalmuskeln — können sich zurückbilden und, sicher nicht zum Glück der Beteiligten, kann durch komplizierte Apparate eine künstliche Atmung durch viele Jahre das Leben erhalten. Den Atemtypus der Inter-



Abb. 6. Schulterblattmuskellähmung links (Serratus ant., Rhomboidei). (H. L. 9 Jahre.) (Nach HÖFER.)

Zentrale Atemlähmung.

Absteigende Form der Rückenmarkslähmung.

typus oder sonst unregelmäßiger oberflächlicher oder schnappender Atmung äußern. Außer der aufsteigenden gibt es auch eine *absteigende Form* der LANDRYSchen Paralyse; der Prozeß beginnt im Bereiche des Cervicalmarkes und breitet sich nach unten aus; wenn gleichzeitig nach oben bulbäre Zentren ergriffen werden, kommt es zu Atemstörungen wie den beschriebenen.

Bulbär-pontine Formen

der Poliomyelitis werden isoliert und mit spinalen kombiniert angetroffen. Ihre Häufigkeit wechselt mit den Epidemien von etwa 18% bis gegen



Abb. 7. Facialislähmung rechts. (Sch. 4 $\frac{1}{2}$ Jahre.) (Nach HÖFER.)

Facialislähmung.

40% aller Lähmungsfälle. Alle Hirnnervenlähmungen sind weitgehend rückbildungsfähig. Am häufigsten ist die *Facialislähmung*, meist einseitig und vom peripheren Typus mit nicht immer gleichmäßiger Beteiligung aller 3 Äste. Verhältnismäßig zahlreich sind isolierte Facialislähmungen, derart, daß im Kindesalter jede isolierte Lähmung des VII. Hirnnerven in allererster Linie der Poliomyelitis verdächtig ist. Die Lumbalpunktion, alsbald vorgenommen, bestätigt diese Annahme so regelmäßig, daß die „rheumatische“ Facialislähmung beim Kinde überhaupt keine Rolle spielt. In ihrer Häufigkeit kommen nach den Lähmungen des Facialis solche des *Glossopharyngeus*

meist mit Beteiligung des *Vagus* und oft des *Hypoglossus*, sich äußernd in Tachykardien. Dann folgen *Abducens*-, *Oculomotorius*- und *Trochlearis*-Lähmungen. Der Ausfall der *Accessorius* macht sich durch Lähmungen des Trapezius und Sternocleidomastoideus bemerkbar, Beteiligung des

motorischen Anteiles des *Trigeminus* durch Paresen der Kaumuskulatur, solche des *Vestibularis* (sein Kern ist nach PETTE ein Prädilektionsgebiet der Affenpoliomyelitis) durch Drehschwindel, Brechreiz, Nystagmus nach der Seite des Lagewechsels. Nach H. MÜLLER und früheren Autoren ist eine häufigere Ursache eines *Nystagmus* als die Vestibulariskernschädigung eine vorübergehende Affektion des hinteren Längsbündels durch mesenchymal-gliöse Vorgänge. Vorübergehende Amaurosen haben GHORMLEY, WERNSTEDT, STOELTZNER, GUTTMANN als virusbedingte Neuritis optica gedeutet; PETTE äußert Zweifel, ob hier jedesmal eine Poliomyelitis vorgelegen hat.

Neuritisähnliche Form.

Neuritis-
ähnliche Form.

Die „polyneuritische“ Form WICKMANs wird besser als *neuritisähnliche Form* bezeichnet, nachdem schon LEOPOLD beim Menschen keine entzündlichen Veränderungen am Nerven gesehen, wohl aber die charakteristischen Befunde am Vorderhorn, den Meningen und am Hinterhorn erhoben hatte. Bei der Affenpoliomyelitis fanden PETTE, DEMME und KÖRNEY an den peripheren Nervenbahnen im Anfangsstadium keine parenchymalen Schädigungen, sondern erst nach Wochen die der Nekrose der Vorderhorn-ganglienzellen entsprechenden degenerativen Vorgänge im zentrifugalen Anteile des peripheren Nerven und KÖRNEY hat kürzlich das gleiche am Menschen bestätigt. Aus lediglich klinischen Symptomen wie Schmerzen in den Extremitäten, Druckempfindlichkeit der Nervenstämmen, LASÈGUE-schem Phänomen bei einer Krankheit, die wie die Poliomyelitis mit einer allgemeinen Hypersensibilität und Meningismus einhergeht, eine Neuritis zu diagnostizieren, ist um so weniger zugänglich, als bei dieser Form der Krankheit die Reflexe, die bei echter Neuritis lange erloschen bleiben, oft schon nach 1—2 Tagen wiederkehren (PETTE).

Ataktische Form.

Ataktische
Form.

Auf Grund von ataktischen Störungen und Störungen der Koordination im Verlaufe einer Poliomyelitis hat schon MEDIN von einer *ataktischen Form* gesprochen. Bei ihr können die Patellarreflexe gesteigert oder abgeschwächt sein, Hirnnervenlähmungen nebenher bestehen. Die Ursache kann nach WICKMAN in einer Unterbrechung der im Mittelhirne verlaufenden Gleichgewichtsbahnen gelegen sein, aber auch in einer Schädigung von Kerngebieten des Kleinhirnes, die wir oben erwähnten, und schließlich in einer Läsion der CLARKESchen Säulen.

Cerebrale Form.

Cerebrale Form.

Strittig ist das Vorkommen von *cerebralen Formen* der Poliomyelitis nach STRÜMPELL. Wohl sind in älteren Epidemien (Lit. bei PETTE) spastisch-hemiplegische Lähmungen vorgekommen, die man ätiologisch der Poliomyelitis zurechnete, aber in den zahlreichen Epidemien der neueren Zeit werden solche Fälle durchaus vermißt (Lit. bei HOEN, s. bei KLEIN-SCHMIDT). Das histologische Bild solcher cerebraler Lähmungen ist von dem der Poliomyelitis so verschieden, daß PETTE sich folgendermaßen äußert: „Es kann bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse kein Zweifel sein, daß alle Fälle mit spastischer Hemiplegie oder mit sonstigen spastischen Erscheinungen nicht in das Gebiet der Poliomyelitis gehören, sondern

anderen Krankheitsformen zuzurechnen sind, in erster Linie wohl der diffusen oder disseminierten Encephalomyelitis bzw. der akuten multiplen Sklerose, die auch in jüngeren Jahren keineswegs selten auftritt.“ Demgegenüber hält PETERS spastische Symptome bei der Poliomyelitis doch nicht für ganz undenkbar, nachdem er in der altbayerischen Epidemie von 1937 mesodermal-gliöse Herde mit Neuronophagien im Brückenfuße, im Bereiche der Brückenkerne und der Pyramidenareale und im Endhirne festgestellt hat, Herde, die nicht immer nur in der vorderen Zentralwindung, sondern gelegentlich auch in anderen Abschnitten lagen und nicht auf die III.—V. Schicht beschränkt waren, sondern manchmal die ganze Rindenschicht der Breite nach durchsetzten und in denen der Ganglienzellenuntergang nicht auf die BEETZschen Zellen beschränkt war. In der Kölner Epidemie 1938 wurden 16 Fälle mit Reflexsteigerungen und 2 mit spastischen Erscheinungen beobachtet, die das klinische Bild beherrschten. Der anatomische Befund reichte durch einen unglücklichen Zufall nicht aus, um mit aller Gewißheit die Frage der Zugehörigkeit zur Poliomyelitis zu klären (HEINLEIN s. bei KLEIN-SCHMIDT). KISS und FÉNYES glauben, daß die Veränderungen in der 5. Schicht der motorischen Schicht genügen, um klinische Pyramidensymptome zu erklären.

Encephalitische Erscheinungen.

Krämpfe.

Erscheinungen, die als encephalitisch gedeutet werden können, wie Bewußtseinstörungen bis zum Koma, wurden schon von MEDIN und von WICKMAN beobachtet und jüngst von H. MÜLLER; ein Beginn mit Krämpfen wurde in vereinzelten Fällen von MEDIN, WICKMAN, ED. MÜLLER, IBRAHIM, ZAPPERT mitgeteilt. Jedenfalls ist die Frage der cerebralen Form der Poliomyelitis noch nicht ganz abgeschlossen.

Zum Schluß sei ein Schema nach DE RUDDER wiedergegeben, das es in ausgezeichneter Übersicht erlaubt, das bunte Bild der Fälle eines Beobachtungsgutes vom Anfang bis zum Ende geordnet zu überblicken.

		Verlauf			
		aparalyt.	spinal-paralyt.	cerebral-paralyt.	ataktisch
I. Stadium	uncharakt.				
	neuritis-ähnlich				
	meningit.				
	encephalit.				
		Quersummen			
		Längssummen			

- Dauerlähmung
- † Tod
- alles übrige

Diagnose.

Im *Frühstadium*, ehe sensible Reizsymptome oder ein Meningismus deutlich sind, ist eine richtige Deutung vor allem sporadischer Fälle mit katarrhalischen Erscheinungen der Atem- oder Verdauungswege vielfach unmöglich. In Epidemiezeiten sei man mit frühzeitigen Lumbalpunktionen nicht zu sparsam. Richtungsweisend ist eine *Hypersensibilität*.

Gegen eine Überempfindlichkeit bei *Sepsis* sprechen eine nur mäßige Leukocytose und Blutsenkungsgeschwindigkeit, fehlende Urobilinogen- und Erythrocyturie, der kurz zurückliegende Fieberbeginn, fehlende Metastasen und schließlich die negative Blutkultur. Bei *rheumatischer Arthritis* ist gleichfalls die Blutsenkung sehr stark beschleunigt und eine genaue und wiederholte Untersuchung wird die Lokalisation des Schmerzes auf mehrere oder auch nur ein Gelenk erkennen lassen. Bei *Osteomyelitis* ist der Schmerz auf ein Glied beschränkt, eine Schwellung tritt alsbald auf, lange vor dem Röntgenbefund, Leukocyten- und Senkungswerte liegen hoch, das Allgemeinbefinden ist in den schweren Fällen stärker beeinträchtigt als bei Poliomyelitis. Bei in den Bauch lokalisierten Schmerzen gelingt es unschwer, eine *Appendicitis* auszuschließen bzw. festzustellen; recht häufig ist ein *Trauma* Ursache der Schmerzen. *Skorbut* ist so selten, daß er praktisch zur Differentialdiagnose kaum in Betracht kommt; Blutungen werden nie vermißt werden. Die klinischen Erscheinungen und der Liquorbefund einer serösen Meningitis nötigen zum Ausschlusse einer croupösen *Pneumonie* und der mannigfachen bakteriellen Krankheiten, die mit Meningismus einhergehen, wie Grippe, Typhus, Paratyphus, Ruhr und Pyurie. Eine Meningoencephalitis durch Mumps tritt auf, solange die Parotis bzw. die anderen Speicheldrüsen noch geschwollen sind, eine Impf-, Masern- und Varicellenencephalitis im akuten unverkennbaren Stadium der Grundkrankheit. Die Unterscheidung von *tuberkulöser Meningitis* ist meist schon durch den akuten Beginn leicht zu treffen; Spinnwebgerinnsel, positive Tryptophanreaktion sind bei Poliomyelitis äußerst selten, normaler Liquorzucker schließt die tuberkulöse Meningitis aus und bei sorgfältigem Suchen gelingt mindestens bei Wiederholung der Nachweis der Tuberkelbacillen so gut wie ausnahmslos. Stark getrübler Liquor ist bei Poliomyelitis ungewöhnlich; alle eitrigen Meningitiden außer der epidemischen lassen sofort die Erreger finden; die epidemische hat fast lediglich polymorphkernige Leukocyten im Liquor und einen verminderten Zuckergehalt. Grundsätzlich muß man es sich zur Regel machen, jede seröse Meningitis, deren andersartige Natur nicht zutage liegt, in allererster Linie als Poliomyelitis zu deuten, ganz besonders während einer Epidemie. Unter Umständen können unlösbare Schwierigkeiten entstehen, wenn der Liquorbefund den Grenzwerten des Normalen naheliegt; auch gesunde Kinder können einen leicht positiven Pandy haben.

Das Syndrom von GUILLAIN-BARRÉ¹ unterscheidet sich vom beginnenden paralytischen Stadium der Poliomyelitis durch die langsame Entwicklung der Paresen über 1 Woche hin und länger, durch die symmetrische Anordnung der Paresen, durch den in manchen Fällen als Symptom dominierenden Spontanschmerz und die Druckempfindlichkeit

¹ WISSLER: Kinderärztliche Praxis, Bd. 12, S. 69, 1941.

der Nervenstämme und als wichtigstes durch den Liquorbefund mit einem sehr hohen Eiweißgehalt bis weit über 300 mg-% bei einer ganz geringfügigen Zellvermehrung (Dissociation albumino-cytologique). Bei wenig entwickelten Symptomen der GUILLAIN-BARRÉschen Krankheit kann die Unterscheidung von Poliomyelitis unmöglich sein. Die Prognose ist gut, die Paresen pflegen langsam, aber vollständig zurückzugehen.

Für die poliomyelitischen Lähmungen sind kennzeichnend das akute Auftreten mit Entwicklung zur größten Ausdehnung innerhalb weniger Tage, der schlaffe, atrophische Charakter der Lähmungen, das Fehlen von stärkeren und bleibenden Sensibilitätsstörungen und Parästhesien sowie von Blasen- und Mastdarmstörungen nach Ablauf des akuten Stadiums. Die Lähmungen entsprechen niemals dem Versorgungsgebiete peripherer Nerven und sind so gut wie nie völlig symmetrisch auf beide Körperhälften verteilt.

Anordnung der Lähmungen. Damit ist die Differentialdiagnose gegen *Polyneuritis* leicht; die sog. akute infektiöse Polyneuritis ist sicherlich oftmals nichts anderes als eine neuritisähnliche Form der Poliomyelitis. Über die Unterscheidung von *postdiphtherischen Lähmungen* braucht kaum etwas gesagt zu werden und dasselbe gilt für *Entbindungslähmungen*, *Myatonia congenita*, *progressive Muskelatrophien* und *Dystrophien*, Beinlähmungen bei *Spina bifida*, *hysterische Monoplegien*. Vor Verwechslungen mit echten *Abdominalhernien* bei dauernden Bauchmuskellähmungen schützen die Lokalisation, genaue Nachfragen nach dem Beginne und der Nachweis anderweitiger Lähmungsreste.

Cerebrale Lähmungen. Über das noch strittige Problem der *cerebralen Form* der Poliomyelitis haben wir oben gesprochen. Sicher nichts mit HEINE-MEDINScher Krankheit zu tun haben das LITTLE-Syndrom und Fälle mit Athetose, Chorea, Idiotie, Epilepsie sowie vollständige spastische Hemiplegien. Zweifel können entstehen bei einzelnen Pyramidensymptomen; der Gedanke an Encephalitis disseminata darf nie unerwogen bleiben. Die Unterscheidung von *Encephalitis epidemica* kann im Frühstadium sogar in Epidemien große Schwierigkeiten bereiten.

Prognose.

Die Prognose der aparytischen Fälle ist ausnahmslos gut. Von den Lähmungsfällen sterben reichlich 10%; jenseits der Kindheit steigt die Letalität bis zu 44% an. Die Todesursache ist die Lähmung der Atemmuskulatur unter dem Bilde der LANDRYSchen auf- oder absteigenden Paralyse. Ganz infaust sind kombinierte doppelseitige Lähmungen der Intercostalmuskulatur und des Zwerchfells und fast infaust zentrale Atemlähmungen. Der FrühTod an CO₂-Vergiftung tritt zumeist zwischen dem 4. und 6. Krankheitstage ein, gelegentlich dauert er bis zum 12. Tage. Sogenannte Spättodesfälle fallen auf Rechnung von Komplikationen in Gestalt von Pneumonien bei Kranken mit partiellen Lähmungen der Atemmuskulatur infolge von mangelhafter Durchlüftung der Lungen bzw. weil eine paretische Atemmuskulatur den erhöhten Kraftanforderungen eines interkurrenten Lungeninfektes nicht gewachsen ist (HOENS. bei KLEINSCHMIDT).

Das Schicksal der anfangs gelähmten Muskeln ist nicht vorauszusehen; die Stärke der meningitischen Erscheinungen und die Höhe und Dauer des Fiebers geben keinen Anhalt für die Prognose und der Grad der Pleocytose nur insofern, als niedrige Zellzahlen einen milden Verlauf erwarten lassen. Was die einzelnen Muskeln angeht, so erholen sich die zuletzt gelähmten am schnellsten und wahrscheinlichsten. Auch ausgedehnte Lähmungen können sich ganz zurückbilden, aber im allgemeinen sind die bleibenden Lähmungen geringer, wenn von vornherein nur ein kleines Gebiet befallen war. Wertvoll für die Voraussage ist die elektrische Untersuchung: Muskeln, die faradisch erregbar bleiben oder die nur eine teilweise Entartungsreaktion geben, erholen sich jedenfalls wieder, während vollständige Entartungsreaktion geringe Hoffnung auf Wiederherstellung läßt. Wenn nach der oben mitgeteilten Funktionsprüfung nach LEGG nicht einmal eine fühlbare Muskelkontraktion beim Bewegungsversuch auftritt, ist die Wahrscheinlichkeit einer Erholung klein; je besser die Funktion von Anfang an ist und je schneller sie sich hebt, desto günstiger sind die Aussichten. Der Rückgang der Lähmungen geschieht am schnellsten in den ersten Wochen; auf eine Besserung refraktärer Muskeln geringen Grades und in immer langsamerem Tempo darf man 1 Jahr lang hoffen. Im Durchschnitte der Epidemien sieht man von der Gesamtheit der überlebenden Lähmungsfälle rund 30 % völlig oder im wesentlichen ausheilen, rund 45 % werden gebessert, behalten aber größere Funktionsstörungen und der Rest von rund 25 % kommt nur mit Apparaten oder mit Hilfe von größeren orthopädischen Operationen leidlich wieder auf die Beine.

Schicksal der gelähmten Muskeln.

Elektrische Untersuchung.

Funktionsprüfung nach LEGG.

Prophylaxe.

Obwohl vom Poliomyelitiskranken selbst erfahrungsgemäß verhältnismäßig selten Ansteckungen ausgehen, ist eine sorgfältige *Isolierung* auch der aparalytischen Formen geboten; der Zeitpunkt des Verschwindens des Virus liegt spät, bis zu 5 Monaten nach Beginn der Erkrankung. Als Dauer der Isolierung sind also mindestens 6 Wochen anzusetzen. Für laufende Desinfektion der Taschentücher und des Stuhles ist zu sorgen, Schlußdesinfektion wegen der großen Resistenz des Virus auch gegen Austrocknung anzuraten. Weil aber für die Ausbreitung der Epidemien weit mehr als die Kranken *die Gesunden* aus ihrer nahen und weiteren Umgebung in Betracht kommen und, wenn sie wirklich der Poliomyelitis zugehören, die zahlreichen Abortivfälle (s. oben), werden seuchenhygienische Maßnahmen, wie sie seit Einführung der Meldepflicht 1927 in großem Ausmaße möglich wären, nicht allzu viel Erfolg haben können. Obwohl die *Schulen* als Seuchenherde keine große Rolle spielen (PFAUNDLER, COERPER s. bei KLEINSCHMIDT) wird man schon aus psychologischen Gründen für 14 Tage Schulklassen schließen, in denen Erkrankungen vorgekommen sind, ganze Schulen aber nur, wenn in mehreren Klassen Poliomyelitis aufgetreten ist. Falls eine Epidemie während der Schulferien beginnt, wird man den Schulbeginn hinausschieben und in der Befreiung vom Schulbesuche weitherzig sein. Kindergärten schließe man zu Epidemiezeiten besser grundsätzlich, man warne die Eltern, die Kinder ins Kino oder zu Schaustellungen gehen zu lassen, verbiete Kirchweihfeste, verschiebe Impftermine, ordne Besuchssperre für Waisenhäuser und Krankenhäuser an und empfehle, gleichfalls aus psychologischen Gründen, der

Isolierung.

Schließung von Schulklassen.

Hitler-Jugend und dem Bunde Deutscher Mädchen, ihre regelmäßigen Zusammenkünfte auszusetzen.

Aufklärung. Wichtiger aber als das alles ist die *systematische Aufklärung* der Ärzte, Fürsorgerinnen und aller anderen Hilfspersonen der Gesundheitsämter, sowie durch geeignete Presseartikel des Publikums, damit die Kranken schon im Frühstadium isoliert und Verdachtsfälle an zentraler Stelle (Kinderklinik) geklärt werden können (COERPER s. bei KLEINSCHMIDT).

Dispositionsprophylaxe. Die Erfolge einer solchen *Expositionsprophylaxe* dürfen freilich nicht zu hoch eingeschätzt werden und mindestens ebenso wichtig ist die *Dispositionsprophylaxe*. Man bewahre die Jugend nach Möglichkeit vor grippalen und sonstigen Infekten und verhöte Magendarmstörungen durch Vorsicht im Obstgenusse, um nicht Vorkrankheiten zu erzeugen. Man schütze die Kinder vor Überanstrengungen, besonders sportlichen, vor Abkühlungen und Durchnässungen, man warne vor Fluchtreisen und vor der Rückreise in das Epidemiegebiet. Schutzimpfungen sind auszusetzen, Tonsillektomien und andere Operationen im Munde und am Halse tunlichst zu verschieben.

Passive Immunisierung. Große Hoffnungen hat man in die *passive Immunisierung* gesetzt. Tierische Immunsera haben frühzeitig enttäuscht und auch das menschliche *Rekonvaleszentenserum* hat die Erwartungen nicht erfüllt. Zwar neutralisiert es das Virus in vitro und gibt im Tierversuch einen Schutz gegen die experimentelle Infektion, aber der Schutz hält nur kurze Zeit vor. Der Gehalt an Antikörpern ist in verschiedenen Seren sehr unterschiedlich und am geringsten in denen von Lähmungsfällen, die man in erster Linie als Spender erfassen kann. Viel bessere Immunkörperbildner sind die aparytischen Fälle (PFAUNDLER, GILDEMEISTER). Überdies sind Immunsera von Rekonvaleszenten nach dem Tierexperiment als typenspezifisch anzusehen; es verdient also der Gedanke von KAUDERS Beachtung, daß man nur Rekonvaleszentenserum derselben Epidemie verwenden sollte. Da man unmöglich alle Kinder passiv immunisieren und noch weniger den Schutz im Laufe einer Epidemie wiederholen kann, ist man auf die Anwendung des Rekonvaleszentenserum im Frühstadium beschränkt. Zu dieser Zeit aber, also während der Prodrome, ist nach dem Beispiele des Masernschutzes eine prophylaktische Wirkung überhaupt nicht mehr zu erwarten (PFAUNDLER). In der Tat ist die Nutzlosigkeit des Rekonvaleszentenserums mit einer Stichhaltigkeit erwiesen (MAI, s. auch KLEINSCHMIDT), daß man keinen Kunstfehler begeht, wenn man auf seine Anwendung verzichtet. Weiteres über Rekonvaleszentenserum s. im Abschnitte „Therapie“.

Elternblut. Auch die Personen in der Umgebung von Kranken haben virulizide Antikörper im Serum und die überwiegende Mehrheit aller Erwachsenen darf als still gefeit angesehen werden. Deshalb kann man nach MOROS Vorschlag aus psychologischen Gründen einen Schutz durch *Elternblut* anempfehlen, um so mehr, als diese Maßnahme sich beliebig oft wiederholen läßt.

Aktive Immunisierung. Überstehen einer Poliomyelitis hinterläßt eine, im Tierversuch freilich nur typenspezifische, Immunität. Es hat daher nicht an Versuchen einer *aktiven Immunisierung* gefehlt (seit LEVADITI und LANDSTEINER). Sie gelingt nicht mit abgetötetem, sondern nur mit lebendem Virus und die

Erfolge beim Affen sind ungleichmäßig und unsicher (LENNETTE und HUDSON, GORDON und HARRISON). Beim Menschen hat man den abgeschwächten Impfstoff von KOLMER (Rockefellerinstitut in Philadelphia) angewandt. Die Erfolge können zwar nicht abgestritten aber auch nicht bewiesen werden. Von einem sicheren Versager berichtet ROSENBERG und vor allem: bis 1939 sind 12 Todesfälle durch Impfung mit der KOLMER-Vaccine bekannt geworden (R. E. SMITH)! Eine weitere Anwendung kommt also vorläufig nicht in Frage. Überdies müßte sie bei allen Kindern vorgenommen werden, die noch keine Poliomyelitis überstanden haben. Bei der Diphtherie gegenüber geringen Erkrankungswahrscheinlichkeit des Einzelnen auch in Epidemien aber könnte eine Massenimpfung nicht durchgesetzt werden (PFAUNDLER).

Wir haben gehört, daß wohl eine der wichtigsten Eintrittspforten des Poliomyelitisvirus die Nasenschleimhaut ist mit Fortleitung über die Riechhärchen und -zellen, den Bulbus und Tractus olfactorius zum Gehirn und Rückenmark und daß die Unterbrechung dieses Weges die nasale Infektion verhindert. Auf Grund dieser experimentellen Ergebnisse empfehlen, nachdem vor ihnen ARMSTRONG eine Lösung von 5% Pikrinsäure und 0,85% Natriumaluminiumsulfat in die Nase hatte einsprengen lassen, SCHULTZ, GORTER, ASHLEY u. a., die Nasenschleimhaut durch vorübergehende Schädigung der Riechzellen durch 2% Zinksulfat in 0,5% NaCl mit einem Zusatz von 1% Pantocain für das Virus leitungsunfähig zu machen. Der Erfolg sei gewährleistet, wenn der Geruchssinn verloren gehe und der Schutz höre mit Wiederkehr des Geruchsinnes nach 1—3 Wochen wieder auf. Beweise für den Nutzen sind schwer zu erbringen. Die Methode ist trotz des Pantocainzusatzes schmerzhaft, der Schutz ist von kurzer Dauer, so daß man zur Anwendung in weiterem Umfange nicht raten kann.

Ätzung der
Nasen-
schleimhaut.

Zusammenfassend müssen wir also resignierend mit PAUL sagen, daß wir in der Verhütung der Poliomyelitis nicht weiter sind, als es 1891 und 1905 MEDIN und WICKMAN waren und, vorausgreifend, auch nicht in der Therapie des entscheidenden akuten Stadiums.

Therapie.

Der spontane Verlauf einer Poliomyelitis ist unübersehbar; bei vielen Kranken bleibt es bei der Meningitis serosa, ohne daß Lähmungen auftreten und auch ausgedehnte und schwere Lähmungen können sich weitgehend zurückbilden. Der Charakter der einzelnen Epidemien ist bezüglich der Endausgänge verschieden und es besteht der Eindruck, daß die Epidemien der letzten Jahre milder verlaufen. Die Beurteilung des Nutzens von Heilmaßnahmen jeglicher Art ist also schwierig und subjektiven Eindrücken steht ein weites Feld offen. Nur sehr große Zahlen können zu einem Urteile berechtigen. Fest steht, daß neuronophagierte Ganglienzellen endgültig zugrunde gehen und daß die Neuronophagie sehr früh beginnt und schnell abläuft. Alle therapeutischen Maßnahmen können also bestenfalls erreichen, daß noch wenig geschädigte Ganglienzellen vor der Neurophagie bewahrt bleiben und daß geringere Schädigungen, etwa durch Zellanhäufungen, Drucksteigerung und Ödem schnellstens beseitigt werden. Eine weitere und vorläufig die wesentlichste Aufgabe unserer Heilmaßnahmen ist die, daß den Muskeln, deren zugehörige

Ganglienzellen nur teilweise zugrunde gegangen sind, die besten Bedingungen zur Erholung gegeben und alle Einwirkungen verhindert werden, die der Erholung im Wege stehen. Wir werden sehen, daß alle unsere Therapie bis heute, genau betrachtet, nur eine Prophylaxe ist.

Wir haben erfahren, daß Immunsera, sogar das arteigene Rekonvaleszentenserum, prophylaktisch selbst dann versagen, wenn sie nicht erst im Frühstadium, sondern vor Beginn jeglicher Krankheitserscheinungen verabfolgt werden.

Rekonvaleszentenserum. So ist ein therapeutischer Nutzen des *Rekonvaleszentenserums*, auch in großen Dosen, subcutan, intramuskulär, intravenös und intralumbal injiziert, um so weniger zu erwarten, als es im Tierversuch einen schützenden Einfluß nur erkennen läßt, wenn es gleichzeitig mit dem Virus oder ganz kurz danach, nach SCHULTZ und GEBHARDT 2, nach PETTE und HAMPPEL bis zu 5 Tagen verabreicht wird. Die therapeutische Unwirksamkeit des Rekonvaleszentenserums geht aus der Statistik bis zu der Kölner Epidemie von 1938 und aus der in ihr gewonnenen Erkenntnis eindeutig hervor (JOPPICH s. bei KLEINSCHMIDT) und das neueste Schrifttum teilt nichts besseres mit (z. B. MAI, JACOTTET, DE RUDDER). Die nach JOPPICH (s. bei KLEINSCHMIDT) von GILDEMEISTER in die Hand genommene Ausprobung des Serums von aparytischen meningitischen Rekonvaleszenten und des Serums von gesunden Ärzten und Pflegerinnen auf Poliomyelitisstationen muß abgewartet werden. Ob die Verwendung von *Rekonvaleszentenliquor*, der den optimalen Antikörpergehalt nach 6 Wochen erreicht, subcutan möglichst frühzeitig täglich oder jeden 2. Tag bis zu 180 ccm im ganzen eingespritzt, den günstigen Eindrücken von MEYER und von MISASI Recht gibt, muß Nachprüfungen an größerem Krankengute zur Entscheidung vorbehalten bleiben. *Tierische Immunsera* haben sich nicht bewährt, auch nicht das am meisten angewandte Pferdeserum von PETTIT; das neue Pferdeserum von TOOMEY muß weiter ausprobt werden.

Rekonvaleszentenliquor.

Tierische Immunseren.

Chemotherapie.

Urotropin. Eine Chemotherapie der Poliomyelitis gibt es z. Z. nicht; *Urotropin* spaltet zwar im Liquor Formaldehyd ab, der Erreger sitzt aber nicht im Liquor und man ist von der früher allgemein geübten Anwendung abgekommen.

Sulfapyridin. *Sulfapyridin* haben TOOMEY und TACACS unwirksam gefunden.

Goldsalze. Das von HIPPMANN für schwerste Formen empfohlene Goldsalz „Daget“ hat JOPPICH (s. bei KLEINSCHMIDT) enttäuscht. CONTAT empfiehlt *Kalium chloricum* in einer Lösung von 2,5—5,0 in 250,0 Syrup. simpl., zuerst stündlich, dann zweistündlich je nach dem Alter 1 Kaffee- bis 1 Dessertlöffel gleichzeitig mit 4—5 Tropfen einer 2%igen Lösung in die Nase. ULLRICH glaubt davon einen Nutzen gesehen zu haben, JOPPICHs, (s. bei KLEINSCHMIDT) Beobachtungen sind zu einer Stellungnahme nicht zahlreich genug, wir selbst haben in einem kleinen Krankengute nicht den Eindruck eines Nutzens gehabt.

Strychnin. *Strychnin* hatte schon HENOCH abgelehnt; trotzdem schreibt ihm neuerdings KUBATSCH eine große Wirksamkeit zu. DEBLER führt die Rettung eines Kranken mit LANDRYScher Paralyse auf Injektionen von *Campolon* zurück; JOPPICH (s. bei KLEINSCHMIDT) konnte von 8 bis 11 Campoloninjektionen bei 2 nicht paretischen und 7 paretischen Kranken nicht den mindesten Erfolg erkennen und wir selbst haben nur negative Erfahrungen damit gemacht. Bei Lähmungen der Atemmuskeln ist nach

Campolon.

den Erfahrungen bei Diphtherie und den guten Eindrücken von ELSNER, STARK, SEBESTEDT, SIEGL, HUBER, RADEMACHER, H. MÜLLER der Versuch einer einmaligen intralumbalen Injektion von 1—2 ccm von *Tetrophanlösung* (in Ampullen) anzuraten, wenn uns selbst und andere auch das Mittel im Stiche gelassen hat. Von *Glykokoll* sah FEDERAU keine eindeutigen Erfolge.

Tetrophan.

Die Mitteilungen von KAUDERS über den Nutzen einer *Fiebertherapie* mit Malaria und die von ALDER mit *Pyrifer* halten der kritischen Beurteilung von JOPPICH (s. bei KLEINSCHMIDT) nicht stand, während nach seinen Eindrücken ein Versuch mit der Erzeugung *intensiver Erytheme* durch Ultraviolettbestrahlungen nach KNAUER sich vielleicht lohnt. Wenn JOPPICH (s. bei KLEINSCHMIDT) meint, daß schon die jahreszeitliche Gebundenheit der Poliomyelitis einen Einfluß von *Vitamin D* (TOOMEY) und *Vitamin C* (JUNGBLUT) auf das Geschehen bei der Poliomyelitis unwahrscheinlich mache, so muß man ihm durchaus beipflichten. Nachdem von *Vitamin B 1* HAMBURGER eine anfangs von ihm vermutete Heilwirkung nicht aufrecht erhalten konnte, glaubt er einen prophylaktischen Nutzen zu sehen, wenn er eine Nahrung verordnet, die pro Tag und Kilogramm Körpergewicht 0,02 mg B 1 enthält. An eine therapeutische Wirkung von B 1 glaubt GISMONDI, andere wie SIEGL, BANKE, WINDORFER, BENVENUTO und wir selbst möchten sie bestreiten.

Fieberbehandlung.

Vitamine.

Den Übergang zur physikalischen Behandlung im Früh- und akuten Lähmungsstadium stellen Versuche dar, das Ödem des Rückenmarkes durch intravenöse Injektionen von *hypertonischen Salz- oder Traubenzuckerlösungen* abzuleiten. Überzeugende Erfolge hat man damit nicht erreicht. Die 12 Krankheitsfälle von VÁRSÁHELYI, der 10 Tage lang intravenöse Infusionen von je 20—40 ccm 40%igen Dextroselösung mit stündlichen Gaben von 1 Eßlöffel 10% Natriumacetallösung kombinierte, reichen zur Anerkennung eines Nutzens nicht aus.

Hypertonische Lösungen.

Physikalische Therapie.

Vielfältigen Überlegungen und Erfahrungen nach sind *Lumbalpunktionen* schon darum nützlich, weil sie vorübergehend den Lumbaldruck herabsetzen und die Schmerzen lindern; man nimmt sie alle 2—3 Tage vor, bis der Druck normal geworden ist.

Lumbalpunktionen.

Zur unmittelbaren Einwirkung auf die Krankheitsherde hat PICARD die Diathermie angewandt, die neuerdings durch *Kurzwellen-* bzw. *Ultra-kurzwellenbestrahlung* ersetzt wird (z. B. MEYER, ZEINER-HENRICHSEN). Von dem Nutzen kann sich ein kritischer Beurteiler nicht überzeugen. Die von ihm schon vorher eingeführte *Röntgentiefentherapie* hat BORDIER mit der Diathermie verbunden und dieses nach ihm benannte Verfahren spielt besonders im französischen Schrifttum eine ziemliche Rolle. In Deutschland wurden die Röntgenbestrahlungen zuerst in Einzelfällen von BIRK und SCHALL und von MAI aufgenommen, in größerem Maßstabe von NOEGGERATH, SCHNEIDER und VIETHEN, die harte Strahlen mit Schwermetallfilterung anwenden, anfangs bei ganz frischen Lähmungen 10, später 15 HED in Abständen von je 1 Woche. Wenn schon die Erfolge der letztgenannten Autoren keineswegs überzeugen können, so nicht mehr ein jüngster Bericht über dasselbe Verfahren von GEFFERTH. Da auch HÄSSLER in einem großen Krankengute keinen Gewinn erkennen konnte

Diathermie.

Röntgentherapie.

und überdies vorübergehende Verschlimmerungen gesehen worden sind, haben wir uns niemals zur Nachahmung entschließen können und wir sind mit JOPPICH (s. bei KLEINSCHMIDT) von der Unschädlichkeit der Röntgenbestrahlung keineswegs überzeugt.

Wärme und
Kälte.

Die *äußere Anwendung von Wärme oder Kälte* wirkt gleichermaßen wohltuend und beruhigend, gleichviel auf welche Weise sie geschieht. Die von JOPPICH (s. bei KLEINSCHMIDT) ausgeprobte Apparatur von JOHANNES FÜLLMANN („Frema“) ist angenehm in der Handhabung und Wirkung, hat aber keine wirklichen Vorzüge vor anderen Arten der örtlichen Wärmezufuhr z. B. durch Lichtbügel.

Elektro-
therapie.

Wenn auch der *elektrische Strom* bei seiner Anwendung im peripheren Nervengebiete einen Einfluß auf erkrankte Ganglienzellen nicht auszuüben vermag, so kann doch kaum ein Zweifel daran bestehen, daß die Erholung nicht zur Entartung verdampter Muskelteile durch aktive Bewegungsreize gefördert wird. Die alten Faradisationsapparate sind überholt worden durch die BERGONIESCHEN *Schwellstromapparate*, die den faradischen Strom im Turnus mit zum Ausruhen des Muskels ausreichenden Ruhepausen langsam einschalten, so daß Schmerzen nicht entstehen. In Deutschland sind in Gebrauch die Apparate „Tonisator“ und „Pulsator“ von Siemens und Reiniger und „Elektropan“ von Schulmeister in Wien, mit denen man den Muskel nach Wahl vom Nerven aus oder direkt reizen und geeigneten Falles den faradischen mit dem galvanischen Strome kombinieren kann. Die Elektrobildung soll beginnen, sobald die Hypersensibilität der ersten Zeit verschwunden ist und fortgesetzt werden, solange Aussichten für eine weitere Erholung der betreffenden Muskeln bestehen. Sie ist sinnlos, wenn durch den Strom Zuckungen überhaupt nicht auftreten.

Pflege der
Erkrankten.

Über die *Pflege der Poliomyelitiskranken* ist wenig zu sagen. Im fieberhaften Anfangsstadium erhalten sie die allgemein übliche *Fieberdiät*, nachher gewöhnliche Kostformen. Die *Schmerzen* des Anfangsstadiums werden wie besagt durch örtliche Wärme- oder Kälteeinwirkungen gelindert oder durch die gebräuchlichen medikamentösen Analgetica, unter denen das Pyramidon, da es möglicherweise eine entzündungswidrige Einwirkung auf den Krankheitsherd ausübt, bevorzugte Berücksichtigung verdient. Die von Anfang an entscheidend wichtige *Lagerung des Kranken* wird im folgenden Kapitel besprochen. Jeder frische Poliomyelitiskranke bedarf der strengsten Ruhe. Auch aparytische sollen mindestens 14 Tage lang das Bett hüten. Bei schweren *Schlucklähmungen* ist Sondenfütterung unvermeidlich; am besten läßt man, um die Kranken nicht mehr als unbedingt nötig zu beunruhigen, die durch die Nase eingeführte dünne Duodenalsonde jeweils mehrere Tage liegen. Die flüssige Nahrung sei kalorienreich mit hohem Traubenzuckergehalte.

Lagerung
entscheidend
wichtig.

Atem-
lähmungen.

Bei peripheren und zentralen *Atemlähmungen* hat man in Deutschland immer wieder den *Biomotor* von EISENMENGER versucht, soweit ich feststellen kann, ausnahmslos ohne Erfolg. Besseres (HYLAND, HEALAND, SOLANDT) leisten offenbar amerikanische Apparate z. B. der JACKET-Respirator (BURSTALL) oder der DRINKER-Respirator (MILLER). Ob man freilich den Kranken, abgesehen von solchen mit absteigenden LANDRY-Typus ohne Extremitätenlähmungen, einen Gefallen tut, wenn man sie um jeden Preis am Leben hält, ist eine andere Frage. Die aufsteigende

LANDRYSche Paralyse hinterläßt ausnahmslos schwerste Dauerlähmungen mit schlimmstem Krüppeltume und das Beispiel einiger amerikanischer Millionärskinder, die niemals den Respirator verlassen können, erweckt Schaudern und Mitleid.

Die orthopädische Behandlung der Kinderlähmung

betrifft keineswegs erst die späteren Lähmungsstadien, sondern muß von Anbeginn an einsetzen. Es wäre ein unverzeihlicher Kunstfehler, sich nicht immer wieder und schon in den ersten Krankheitstagen des Rates eines erfahrenen Orthopäden zu bedienen; deshalb können an dieser Stelle nur die Grundregeln besprochen werden. Alles einzelne ist der Literatur zu entnehmen, die am Ende dieses Kapitels angeführt ist.

Lagerung. Die erste Forderung ist die *richtige Lagerung*, die im Anfangsstadium Schmerzen lindert und vor allem Kontrakturen verhütet. Der Schmerzlinderung dient durch Entspannung des Rückenmarkes und der Nervenstämme die *Lordosierung*, in leichten Fällen mittels untergeschobener Kissen und Polster, in schweren durch das Reklinationsgipsbett. Die *Kontraktur* ist die Grundlage aller Deformitäten; sie entsteht durch Überwiegen des weniger geschädigten Antagonisten, der in der Regel der Beuger ist. Zusätzliche Faktoren sind die Schwerkraft und jede Belastung: „Der schlimmste Feind des Paralytikers ist die Bettdecke“ (BIESALSKI), eine Reifenbahre oder ein Bettkorb müssen ihren Druck beseitigen. Eine schwere Schädigung des gelähmten Muskels ist die *Überdehnung*, weil sie die Erholung verhindert und die sekundäre Schrumpfung von Fascien, Gelenkkapseln und -bändern begünstigt. Die häufigste Form der Kontraktur ist der *Spitzfuß*; seltener sind Beugekontrakturen im Knie- und Hüftgelenk und im Schultergelenk bei Deltoideuslähmungen. Der Fuß muß also im rechten Winkel zum Unterschenkel gestellt, die Hüftgelenke müssen gestreckt, die Knie eine Spur gebeugt gehalten werden. Die Beine sind mäßig zu spreizen. Die Wirbelsäule soll — nach Verschwinden der Schmerzen — möglichst gerade und gut abgestützt liegen, bei Armlähmungen muß der Oberarm abduziert, der Ellbogen gebeugt, der Vorderarm bei Rückenlage annähernd senkrecht nach oben gehalten und die Hand leicht dorsal flektiert sein (HACKENBROCH s. bei KLEINSCHMIDT). Die einzige sichere Garantie für die Erfüllung dieser Forderungen bietet das Gipsbett bzw. die Gipsschiene, die, wenn das Kniegelenk in einer leichtesten Beugstellung gehalten wird, die Entstehung der so schädlichen Rekurvation verhütet.

Lagerung.

Übungsbehandlung. „Das wichtigste Mittel zur *Beseitigung* von primären und sekundären Lähmungsschäden der Muskulatur ist die *Übungsbehandlung*. Sie ist daher unerläßlich und hat so früh wie möglich einzusetzen im Zusammenhange mit den mechanischen Maßnahmen“ (HACKENBROCH s. bei KLEINSCHMIDT). Die *Übungsbehandlung* beginnt, sobald das Nachlassen der Schmerzen es gestattet. Sie ist passiv und aktiv. *Passive Bewegungen* hyperämisieren den gelähmten Muskel und verhüten Überdehnungen und Schrumpfungen. *Aktive Bewegungen* dienen zusätzlich der Wiederherstellung des Innervationsmechanismus; systematische willkürliche Innervationsversuche haben nach FOERSTER einen fördernden Einfluß auf den Regenerationsvorgang selbst.

Übungs-
behandlung.Passive und
aktive
Bewegungen.

Unterwasser-
behandlung. Eine besonders glückliche Form der aktiven Übungstherapie ist die aus USA, stammende *Unterwasserbehandlung*, für die in allen Kliniken, die Poliomyelitiskranke aufnehmen, die Einrichtungen geschaffen werden sollten. Bisher bestehen sie meines Wissens an den Kinderkliniken München, Berlin und Köln. In manchen Thermalbädern, wo die Voraussetzungen am günstigsten liegen, hat man derartige Anlagen gebaut, so in Johannisbad (SELLNER) und in Ragaz (Kornmann). Im Bade wird der Körper um das Gewicht des verdrängten Wassers leichter und Bewegungen können nahezu unter Aufhebung der Schwerkraft ausgeführt werden, so daß spontane Innervationsreize auch in schon geschädigten Muskeln effektiv werden. Überdies wirkt das warme Wasser hyperämischerend, lösend auf Verkrampfungen der intakten Muskulatur, beruhigend und schmerzlindernd. Mit Vorteil verbindet man die Unterwasserbehandlung mit Unterwasser-massage und mit Heliotherapie. Einzelheiten s. bei SELLNER. Für kleinere Kinder genügt eine große Badewanne, in der sie auf einem ausgespannten Leintuche gelagert werden, besonders bei Beinlähmungen.

Elektro-
therapie. **Elektrotherapie.** In der Mitte zwischen der passiven und aktiven Bewegungsbehandlung steht die *Elektrotherapie*, die wir oben besprochen haben. Sie darf keinesfalls zum Nachteile der Bewegungsbehandlung überschätzt werden; namhafte Orthopäden verzichten überhaupt auf sie.

Massage-
behandlung. Die **Massagebehandlung** wird gleichfalls gerne überschätzt. Man soll auf sie nicht verzichten, wenn man 2 Grundforderungen erfüllt: Sie darf nur von geschultem und geübtem Personal vorgenommen und ausschließlich als *leichte Streichmassage* ausgeübt werden. Kneten, Reiben und Klopfen schädigen den gelähmten Muskel. Der Nutzen der Streichmassage liegt in der Verbesserung des Kreislaufes im Muskel und damit der Verbesserung seines Stoffwechsels und in der entstehenden leichten Hyperämie, für die nach MAX LANGE eine Bürstenmassage besonders fördernd ist. Einzelheiten s. bei GEBHARDT und GROTH und bei M. LANGE.

Apparat-
behandlung. Die **Apparatbehandlung** ist ausschließliche Sache des Fachorthopäden. Einschlägiges s. bei HACKENBROCH (s. bei KLEINSCHMIDT) und ausführlich bei STRACKER.

Operative Behandlung.

Das gleiche gilt für die *operative Behandlung*, deren Domäne hauptsächlich das chronische Stadium der Poliomyelitis nach Ablauf des ersten Jahres nach dem Krankheitsbeginne ist. Kontrakturen werden unblutig oder blutig redressiert, Muskeln und Sehnen überpflanzt, Schlottergelenke versteift (Arthrodesen) oder es werden Gelenke in ihrer Bewegung begrenzt, um sie wieder standsicher zu machen (Gelenksperren = Arthrorisen) und schließlich werden statische Umstellungen durch Osteotomien bewirkt. Je nach Lage des Falles werden diese Eingriffe miteinander kombiniert. Näheres s. bei F. LANGE, HASS, SPITZY. Nachdrücklich muß noch einmal betont werden, daß viele operative Eingriffe durch sachgemäße orthopädische Behandlung von Anfang an überhaupt nicht notwendig und zum mindesten wesentlich erleichtert werden.

Diätbehandlung der Poliomyelitis.

Die Erfordernisse des Früh- und des akuten Lähmungsstadiums wurden oben besprochen. Für das spätere und das chronische paralytische Stadium

empfiehlt JAEDICKE eine Diät, deren Zweckmäßigkeit er an der geringeren Ermüdbarkeit und der größeren Ansprechbarkeit bei Muskelübungen erprobt hat. Seine Kost strebt nach einer Erhöhung der Alkalireserve und der Vermeidung einer Mästung. Die Grundbestandteile der Nahrung sollen sein: Wenig Eiweiß in Form von magerem Fleisch, Fisch und Käse, Sauermilchen, eiweißarmen vitaminreichen Gemüsen, also keine Hülsenfrüchte, dazu reichlich Salate mit Citrone und Sahne angemacht und lipoidreiche Fettsubstanzen wie Hirn und Rückenmark. Daß der Nutzen von Glykokoll und Vitamin B 1 und C zweifelhaft ist, wurde begründet.

Literatur.

Ausführliche Literaturangaben finden sich bis 1936 bei PETTE im Handbuch der Neurologie, herausgeg. von BUMKE und FOERSTER, Bd. 13. Berlin: Julius Springer, 1936 und bis 1938 bei H. KLEINSCHMIDT: Die übertragbare Kinderlähmung. Leipzig: S. Hirzel 1939.

Ältere Standardarbeiten sind:

MEDIN: Verh. 10. internat. med. Kongr. 6, 2, 37 (1891). — MÜLLER, ED.: Die epidemische Kinderlähmung. In Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 1/I, S. 389. 1925. — WERNSTEDT: (a) Erg. inn. Med. 25, 705 (1924). (b) Erg. inn. Med. 26, 248 (1924). — WICKMANN: (a) Studien über Poliomyelitis acuta. Berlin 1905. (b) Beiträge zur Kenntnis der HEINE-MEDINSchen Krankheit. Berlin 1907. (c) Die akute Poliomyelitis bzw. HEINE-MEDINSche Krankheit. Berlin 1911.

Literatur seit Ende 1938:

ASHLEY: Arch. Otol. 29, 104—114 (1939).

BANKE: Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 205—208. — BENVENUTO: Clin. pediatri. 11, 677—685 (1939). — BORGSTRÖM: Z. menschl. Vererbgs.lehre 23, 540—554 (1939). BURSTALL: Brit. med. J. Nr 4054, 611, 612 (1939).

DAUER: Publ. Health Rep. 1938, 1003—1020. — DRAPER and DUPERTUIS: J. clin. Invest. 18, 87—93 (1939).

ERB and HEAL: Canad. Publ. Health 29, 441, 442 (1938).

FEDERAU: Mschr. Kinderheilk. 80, 337—358 (1939). — FRAMBIGER u. MESSERLI: Schweiz. med. Wschr. 1939 I, 74—79.

GEFFERTH: Arch. Kinderheilk. 116, 225—235 (1939). — GILDEMEISTER: Dtsch. med. Wschr. 1939 II, 1305—1307. — GISMONDI: Pediatr. Riv. 48, 48—58 (1940). — GORDON: J. inf. Dis. 64, 97—105 (1939). — GORDON and HARRISON: J. inf. Dis. 64, 241—251 (1939). — GORTER: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1938, 1325—1328. — GSELL: Abortive Poliomyelitis. Leipzig: Georg Thieme 1938.

HOFMEIER: Erbarzt (Sonderbeil. Dtsch. Ärztebl. 1938, Nr 47; 5, 139, 140 (1938). — HUBER: Mschr. Kinderheilk. 78, 277—297 (1939). — HYLAND, HEAL and SOLANDT: Canad. med. Assoc. J. 39, 1—12 u. 105—111 (1938).

JAEDICKE: Münch. med. Wschr. 1939 I, 48—50.

KASAHARA, KAKUSUI u. SHA-SHI-NAN: Z. Kinderheilk. 60, 391—393 (1939). — KLING et GARD: C. r. Soc. Biol. Paris 129, 451—454 (1938). — KLING, MAGNUSSEN och GARD: Acta med. scand. (Stockh.) 102, 629—638 (1939). — KOPITS: Z. Orthop. 68, Beil.-H. 30—31 (1938). — KRAMER and GROSSMANN: J. of. exper. Med. 69, 49—67 (1939). — KÜNSTLER (Rom): Clin. pediatri. 20, 720—736 (1938).

LENETTE and CAMPBELL: Amer. J. Dis. Childr. 56, 756—763 (1938). — LENETTE and HUDSON: J. inf. Dis. 65, 78—83 (1939). — LÉPINE, SÉDALLIAN et SANTTER: Bull. Acad. Méd. Paris III. s. 122, 141—149 (1939).

MAI: Öff. Gesdh.dienst 5, A1-A 18 (1939). — MEIER, ERNST: Forschgn u. Fortschr. 14, 347, 348 (1938). — MEYER: Rev. franc. Pédiatri. 14, 154—169 (1938). — MILLER: Arch. of Pediatr. 56, 339—346 (1939). — MISASI: Pediatr. Riv. 46, 324—328 (1938). — MÜLLER, H.: Tagg Dtsch. Ges. Kinderheilk. Wien 1940 u. Z. Kinderheilk. 62.

PAUL and TRASK: New internat. Clin. 3 (N. ser. 2), 59—63 (1939). — PETTE: Med. Welt 1939 I, 71—77. — PFAUNDLER: Münch. med. Wschr. 1938 I.

RADERMACHER: Mschr. Kinderheilk. **79**, 49—51 (1939). — ROSENBERG: J. of Pediatr. **12**, 507—513 (1938). — DE RUDDER: (a) Klin. Wschr. **1939 I**, 631, 632. (b) Fortschritte auf dem Gebiete der Nervenkrankheiten 1939, S. 124—133.

SABIN: J. amer. med. Assoc. **111**, 605—610 (1938). — SCHULTZ: (a) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **38**, 603—605 (1938). (b) J. of Pediatr. **13**, 38—59 (1938). — SCHULTZ and GEBHARD: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **40**, 577—581 (1939). — SIEGL: Wien. klin. Wschr. **1938 II**, 1325—1330. — SMITH, R. E.: Guy's Hosp. Rep. **89**, 139—172 (1939).

TOOMEY, J.: (a) Amer. J. Dis. Childr. **56**, 969—974 (1938). (b) Amer. J. Dis. Childr. **57**, 338—342 (1939). (c) Amer. J. Dis. Childr. **58**, 41—44 (1939). — TOOMEY, J. and TAKAES: (a) Amer. J. Dis. Childr. **55**, 1185—1188 (1938). (b) Arch. of Pediatr. **56**, 384 (1939). — TOOMEY, J. and WEAVER: Amer. J. Dis. Childr. **57**, 541—545 (1939).

VÁSÁRHELYI: Zbl. Kinderheilk. **35**, 434 (1939). — VIGNEC, PAUL and TRASK: Yale J. Biol. a. Med. **11**, 15—31 (1938).

WERNSTEDT: Acta paediatr. (Stockh.) **26**, 489—501 (1939). — WINDORFER: Mschr. Kinderheilk. **79**, 366—371 (1939).

ZEINER-HENRIKSEN: Nord. med. (Stockh.) **1939**, 521—524. — ZENKE: Münch. med. Wschr. **1939 II**, 1153, 1154.

Orthopädische Literatur.

ENGELMANN: Konservative orthopädische Behandlung der Poliomyelitis. Wien: Wilhelm Maudrich 1938.

GEBHARDT und GROTH: Z. Orthop. **67**, Beil.-H. 70 (1938).

HACKENBROCH: Siehe b. KLEINSCHMIDT-HASS: Z. Orthop. **68**, Beil.-H. 14 u. 56 (1938).

LANGE, F.: Die epidemische Kinderlähmung. München: J. F. Lehmann 1930. — LANGE, MAX: Münch. med. Wschr. **1938 I**, 273.

MOMMSEN: Orthopädie und Kinderheilkunde. Stuttgart 1938.

SELLNER: Z. Orthop. **68**, Beil.-H. 24 (1938). — SPITZY: Z. Orthop. **68**, Beil.-H. 1 (1938). — STRACKER: Z. Orthop. **68**, Beil.-H. 18 (1938).

Die Pocken und die Schutzpockenimpfung.

Von

GERHARD WEBER-München.

Mit 1 Abbildung.

Ätiologie.

Der Erreger der Variola und der Vaccine ist ein Virus. Nachdem CALMETTE und GUÉRIN bereits im Jahre 1901 die Vermutung ausgesprochen hatten, daß im ungefärbten Ausstrich von Vaccinelymphe mikroskopisch sichtbare, extrem kleine Körperchen die Erreger der Vaccine seien und NEGRI und CASAGRANDI 1905 den Nachweis der Filtrierbarkeit des Virus erbringen konnten, gelang es PASCHEN 1906 durch Anwendung besonderer Färbeverfahren (Löfflerbeize-Carbolfuchsin) den Erreger einwandfrei darzustellen und zu beschreiben.

Der Erreger ist ein Virus.

Das Variola-Vaccinevirus ist in Ausstrichen von Pustelinhalt, Vaccinelymphe, sowie besonders leicht auch in Abklatschpräparaten von skarifizierten und spezifisch infizierten Kaninchenhornhäuten in großer Zahl nachweisbar. Dieser Nachweis der nach dem Entdecker „PASCHENSche Körperchen“ benannten Erreger hat neben dem PAULSchen Cornealversuch und dem Nachweis der GUARNERISchen Körperchen im histologischen Präparat, diagnostische Bedeutung. Besonders geeignet zur Darstellung der „Elementarkörperchen“ (v. PROWAZEK), ist die Viktoria-
blaufärbung nach HERZBERG. Diese Methode erlaubt auch eine Differentialdiagnose gegenüber dem Varicellenerreger, der mit Viktoria-
blau erst nach einer Einwirkungsdauer der Farbe von 10—20 Minuten darstellbar ist, während sich das Variola-Vaccinevirus schon nach 3—5 Minuten kräftig färbt.

„PASCHENSche Körperchen“.

Technik der Anfertigung eines gefärbten Präparates. Eine möglichst frische Variola- oder Vaccinepustel wird durch Ritzen der Epitheldecke geöffnet, der in Tropfenform hervorquellende Inhalt entweder direkt auf einen sauberen, entfetteten Objektträger aufgefangen oder zunächst mittels einer sterilen Glascapillare entnommen und dann auf den Objektträger gebracht und hier dünn und gleichmäßig, nach Art eines Blutaussstriches, ausgestrichen. Nötigenfalls kann das Material vorher mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden. Die Objektträger läßt man an der Luft gut trocknen (möglichst 24 Stunden), stellt sie dann 10 Minuten senkrecht in ein Glas mit Aqua dest., trocknet sie darauf 1 Stunde im Brutschrank bei 37°. Hierauf 5 Minuten Färbung mit 3%igem Viktoria-
blau R 4 und Klarspülen in einem 2. Gefäß mit Aqua dest. Mikroskopische Betrachtung: Ölimmersion, Okular 7mal = 630fache Vergrößerung. Künstliche Beleuchtung.

Technik der Virusfärbung mit Viktoria-
blau.

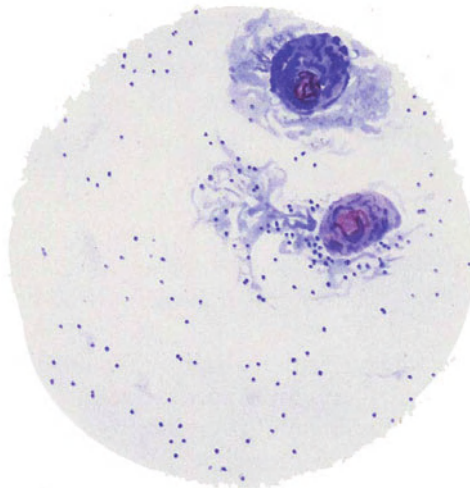
Bei angetrocknetem Material und bei der Untersuchung von Borken muß zunächst eine Aufschwemmung und nötigenfalls Verreibung in physiologischer Kochsalzlösung erfolgen. Eine Anreicherung der Erreger kann durch Verimpfung des Untersuchungsmaterials auf die skarifizierte Kaninchen-
cornea nach Art des PAULSchen Versuches erzielt werden. Nach 48, besser nach 72 Stunden werden nach Tötung des Tieres von der Cornea Abklatschpräparate angefertigt. In Zweifelsfällen wird die Diagnose durch den positiven Ausfall des PAULSchen Versuches und den Nachweis der GUARNERISchen Körperchen im histologischen Präparat der Kaninchen-
hornhaut gesichert.

Pockenvirus
im gefärbten
Präparat.

Im mit Viktoriablau gefärbten Präparat erscheinen die Elementarkörperchen meist als sehr zahlreiche, violettblaue kleine Punkte auf hellem Grunde (Abb. 1). Die Verteilung ist meistens nicht gleichmäßig, sondern zeigt „Sternbilderanordnung“. PASCHEM beschreibt die Elementarkörperchen als außerordentlich kleine, runde, kokkenähnliche Gebilde, die sich hantelförmig teilen. Ihr Durchmesser beträgt etwa $0,2 \mu$ (BECHHOLD und SCHLESINGER).

Variola- und
Vaccinavirus
wesensgleich.

Eine Differentialdiagnose zwischen Variola und Vaccine ist weder durch die mikroskopische Untersuchung, noch durch den Tierversuch möglich. Der Erreger ist in beiden Fällen wesensgleich. Bei der Vaccine handelt es sich nur um eine irreversible Virulenzabschwächung des Variolaerregers durch Tierpassage.



Fluoreszenz-
und Über-
mikroskop.

Es besteht also jetzt die Möglichkeit, den Erreger durch Anwendung einfacher und zuverlässiger Färbemethoden direkt nachzuweisen.

Abb. 1. Variola - Vaccinavirus. Viktoriablau-färbung (mit Citronensäure) nach HERZBERG. Vergrößerung 900fach. Ausstrich aus der Chorion-Allantois des Hühnchens, 77. Eihautpassage. Typische Sternbildlagerung der PASCHEM'schen Körperchen, mehrere Doppelformen. Zwei Embryonalzellen, eine mit, eine ohne Virus. (Präparat: Prof. HERZBERG-Greifswald.)

Die Virusdarstellung durch Fluoreszenzmikroskopie (HAGEMANN) und durch das Leuchtbildverfahren (HOFFMANN) ist dem Nachweis im gefärbten Präparat überlegen, aber auch mit größeren Fehlerquellen behaftet¹. Das Elektronenübermikroskop zeigt, daß das Pockenvirus, das bisher für ein kugelförmiges Gebilde gehalten wurde, eine kubische bis prismatische Gestalt mit abgerundeten Kanten und Ecken hat

(H. RUSKA). Mit diesem Instrument, das ein Auflösungsvermögen bis zu 5μ hat, sind noch weitere Forschungsergebnisse zu erwarten.

Außer der Filtrierbarkeit und der „Unsichtbarkeit“, die jetzt durch die moderne mikroskopische Technik überwunden ist, besteht ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal der Virusarten gegenüber den Bakterien darin, daß die ersteren auf toten Nährmedien nicht zur Vermehrung gebracht werden können.

Virusvermehrung
nur bei Anwesenheit
lebender Zellen.
In Haut und
Cornea.

Früher war das einzige bekannte Nährsubstrat für die Vermehrung des Variola-Vaccinavirus die Haut oder Cornea von empfänglichen Säugtieren und deshalb war es nicht möglich, das Virus ohne Verunreinigung mit bakteriellen Begleitkeimen zu gewinnen. In neuerer Zeit sind verschiedene Methoden entwickelt worden, die die Vermehrung des Virus in einem abakteriellen Medium ermöglichen.

Im Kaninchen-
hodien.

OHTAWARA konnte zeigen, daß das Hodengewebe des Kaninchens für das Vaccinavirus viel empfänglicher ist, als das Epithel der Haut oder Cornea. Es ist daher möglich, die PASCHEM'schen Körperchen in diesem

¹ Technik siehe bei HERZBERG: Handbuch der Viruskrankheiten.

Organ ohne Begleitbakterien zur Vermehrung zu bringen, wenn die Hodeninfektion mit einer bakterienfreien Vaccine erfolgt. Das gleiche läßt sich erreichen, wenn man die Chorioallantois lebender Hühnerembryonen mit Virus infiziert. In diesem Falle schützt die Eierschale vor der Verunreinigung mit Bakterien, vorausgesetzt, daß das Einbringen des Virus unter aseptischen Kautelen vorgenommen wurde.

Nach der Mitteilung von GOODPASTURE, WOODRUFF und BUDDINGH, die inzwischen durch zahlreiche Forscher bestätigt wurde, läßt sich die Infektion mit Vaccine von der Eihaut serienweise auf die Chorioallantois anderer bebrüteter Hühnereier übertragen, wobei eine starke Vermehrung des Virus stattfindet. Diesen, vom bebrüteten Hühnerei gewonnenen Impfstoff bezeichnet man auch als „Ovine“. Prinzipiell ist dies natürlich derselbe Vorgang wie die Übertragung der Vaccine von der Haut eines Rindes auf die Haut eines anderen Rindes oder wie die Übertragung der Lymphe von Arm zu Arm bei verschiedenen Menschen. Der jetzt vielfach gebräuchliche Ausdruck „Eihautkultur“ ist daher abzulehnen, weil er zu unrichtigen Vorstellungen Anlaß gibt.

In der Chorioallantois des Hühnerembryos.

Es ist auch möglich in vitro fortgezüchtete Zellexplantate oder in geeigneten Nährlösungen lebend erhaltene empfängliche Zellen mit dem Virus zu infizieren und auf diese Weise eine Virusvermehrung „in vitro“ zu erzielen. Dies kann in kleinen Mengen in der „Eintropfengewebekultur“ oder in größeren Mengen nach den Verfahren von CARREL und RIVERS oder von MAITLAND und MAITLAND geschehen. Immer ist aber die Anwesenheit lebender Zellen Voraussetzung für die Vermehrung des Virus. Eine Viruskultur auf Nährböden im Sinne der Bakteriologie ist bisher nicht gelungen. Was bei den genannten Verfahren, die für die Virusforschung bereits eine große Bedeutung erlangt haben, in vitro „gezüchtet“ wird, ist streng genommen nicht das Virus, sondern die für die Virusinfektion empfängliche Zelle. PASCHEN hat bereits darauf hingewiesen, daß der Vaccineerreger ein obligater Schmarotzer der lebenden Zelle ist und daß es sich bei den Versuchen, das Pockenvirus in überlebenden Geweben zu züchten, nur um eine Nachahmung der natürlichen Verhältnisse handelt. Kürzlich hat BARG wieder betont, daß der Ausdruck „Viruskultur“ nicht Kultur eines Virus, sondern Kultur eines mit einem Virus infizierten Gewebes bedeutet. Es wäre also zweckmäßiger, den Ausdruck Viruskultur überhaupt zu vermeiden.

In der Gewebekultur.

Der Vermehrungsvorgang konnte wie für andere Virusarten, so auch für die PASCHENSCHEN Körperchen in den letzten Jahren näher erforscht werden. Die Vermehrung erfolgt intracellulär. Nach dem Eindringen von Elementarkörperchen in die empfängliche Zelle steigt deren Zahl innerhalb von 24 Stunden auf etwa 50—100 Stück an. Dann tritt das Zellbild in eine neue Phase. Es bilden sich, bei Viktoriablaufärbung tief schwarzblau gefärbte kugelförmige Körper, die deutlich größer als die Elementarkörperchen sind. Schließlich ist die Zelle ganz mit Virus durchsetzt, es kommt zum Bersten und das Virus gelangt, überwiegend in freier Elementarkörperchenform nach außen (HERZBERG).

Der intracelluläre Vermehrungsvorgang.

Von großem theoretischem und für die Zukunft vielleicht auch von praktischem Interesse ist die Frage, ob das Virus ein Mikroorganismus oder eine leblose chemische Substanz ist. STANLEY konnte nachweisen, daß das Virus der Mosaikkrankheit der Tabakpflanze ein in Wasser lösliches Protein ist, das sich in Krystallform gewinnen läßt und auch durch

Mikroorganismus oder Autokatalysator?

vielfaches Umkrystallisieren nichts von seiner Virulenz einbüßt, somit ein „Virusprotein“, also eine leblose chemische Substanz ist. Dabei lässt sich dieses Virus bei Betrachtung im Übermikroskop auch morphologisch darstellen. Es handelt sich um längliche, fadenförmige Gebilde von einer Länge von 300—1200 $m\mu$ und einem Durchmesser von 20—30 $m\mu$. Diese Stäbchen sind mit dem Molekül des Virusproteins wesensgleich, dessen Molekulargewicht auf etwa 50 Millionen berechnet wird (KAUSCHE, PFANKUCH und RUSKA).

Es wäre gewiß verfehlt, wenn man aus diesen Untersuchungen auf Grund eines Analogieschlusses die Folgerung ziehen wollte, daß beim Variola-Vaccinevirus dieselben Verhältnisse vorliegen. Dagegen scheinen vorläufig noch die Ergebnisse der mikroskopischen Forschung, hauptsächlich die schon von PASCHEN als Teilungerscheinungen gedeuteten hantelförmigen Abschnürungen der Elementarkörperchen zu sprechen. Auch nach Aufnahmen von Vaccineviruskörperchen mit dem Übermikroskop hat KRAUSE solche Formen, die sehr an Zellteilungen erinnern, abgebildet. Es sei aber auch nochmals darauf hingewiesen, daß H. RUSKA den Elementarkörperchen eine mehr prismatischen Formen gleichende Gestalt zuschreibt. Es ist also immerhin möglich, daß die letzte Aufklärung über das Wesen des Pockenerregers ebenfalls nicht durch die mikrobiologische, sondern durch die chemische Forschung erfolgen wird. Heute wissen wir noch nicht endgültig, ob der infizierten Zelle die Rolle der „Wirtszelle“ im Sinne eines Mikroparasitismus oder die Rolle der „Mutterzelle“ des Virus zukommt, die durch die Berührung mit dem „Autokatalysator“ Virus aus zelleigenen Substanzen die Elementarkörperchen in großer Menge produziert. Daß die PASCHENSCHEN Körperchen wirklich die Erreger der Variola-Vaccine und nicht etwa nur Degenerationsprodukte der erkrankten Zelle sind, steht außer Zweifel. Die Frage, ob dieses infektiöse Agens „belebt“ oder „unbelebt“ ist, muß aber hiervon ganz unabhängig noch endgültig geklärt werden. Eine ausführlichere Darstellung des hiermit zusammenhängenden Fragenkomplexes kann an dieser Stelle nicht gegeben werden. Es sei auf den Abschnitt „Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik“ von R. DOERR im Handbuch der Virusforschung verwiesen.

Serologisch konnten sowohl eine spezifische Agglutination der Elementarkörperchen (PASCHEN 1906), als auch eine spezifische Präzipitation und Komplementbildungsreaktionen nachgewiesen werden.

Die Impfstoffgewinnung.

Die Möglichkeit, das Variola-Vaccinevirus außerhalb des Säugetierkörpers bakterienfrei zur Vermehrung zu bringen, hat zu der Frage Veranlassung gegeben, ob die vom bebrüteten Hühnerei oder aus Gewebekulturen gewonnenen Lymphen vor der üblichen animalen Lymphe für die Impfung des Menschen den Vorzug verdienen.

Praktischer
Wert der
bakterienfreien
Lymphen.

Es ist ohne weiteres möglich, sowohl von der Gewebekultur als insbesondere auch von der Chorioallantois des bebrüteten Hühnereies jederzeit ausreichende Mengen eines wirksamen Impfstoffes zu gewinnen. Die mit diesen Impfstoffen auf der Haut des Menschen erzeugten Impfreaktionen unterscheiden sich nicht wesentlich von denen, die durch animale Lymphe hervorgerufen werden. Ein Vorzug der neuen Impfstoffe besteht in dem

Fehlen der Begleitbakterien. Dieser Vorzug ist aber fast nur ein „ästhetischer“, denn man weiß seit vielen Jahrzehnten, daß die in der animalen Lymphe vorkommenden Bakterien für den Ablauf der Impfreaktion nahezu völlig belanglos sind. Zudem gelingt es bei Bedarf, auch diese Keime aus der Lymphe zu entfernen. So wird z. B. in der Wiener Impfanstalt nach dem Verfahren von KAISER eine bakterienfreie Trockenlymphe hergestellt. Ein anderer, mehr ins Gewicht fallender Vorzug wäre die größere Wirtschaftlichkeit und eine Vereinfachung der Lymphproduktion. Vorläufig steht der allgemeinen Einführung dieser Impfstoffe aber noch entgegen, daß man einmal über die Dauer der mit denselben erzeugten Immunität noch nichts weiß und andererseits, daß es bisher nicht gelungen ist, mit den neuen Methoden Impfstoffe von konstanter Wirksamkeit zu erzeugen. LEHMANN, der auf diesem Gebiete in Deutschland über die größten Erfahrungen verfügt, berichtet auf Grund von über 10000 Kinderimpfungen mit Eierimpfstoffen über unberechenbare Virulenzschwankungen. Aus diesen Gründen ist von der allgemeinen Einführung dieser Impfstoffe vorerst Abstand genommen worden. Nach den neuesten, 1940 erlassenen amtlichen Vorschriften für die staatlichen Impfanstalten darf Ovine nur als Animpfstoff für Rinder verwandt werden. Außerdem kommt für die Impfung der Rinder noch die humanisierte Lymphe, sowie die von der Haut des Kaninchens gewonnene Dermolapine in Betracht, während die durch intracerebrale Infektion aus dem Gehirn von Kaninchen gewonnene Neurolapine wegen der ihr innewohnenden Tendenz zur Generalisation und Erzeugung von Hämorrhagien für die Impfstoffherstellung nicht verwandt werden darf. Bei den von den Impfanstalten abgegebenen Impfstoffen handelt es sich also nach wie vor um animale Lymphe.

Ungleichmäßige Wirkung der Eierimpfstoffe.

In Deutschland darf nur mit animaler Lymphe geimpft werden.

Die Aufbewahrung und Behandlung der Lymphe.

Während der Vaccineerreger bei Tiefkühlung (-15°C) jahrelang wirksam erhalten werden kann und auch bei Eisschranktemperatur (bis zu $+10^{\circ}\text{C}$) wochenlang und länger virulent bleibt, verliert er seine Wirksamkeit sehr rasch unter der Einwirkung der Wärme und des Lichtes, insbesondere der ultravioletten Strahlen. Die Lymphe muß daher bis zur Verwendung unbedingt kühl und dunkel, möglichst im Kühlschrank oder allenfalls in einem kühlen Keller verwahrt werden. Für tropische Länder eignet sich wegen ihrer besseren Haltbarkeit besonders die Verwendung einer Trockenlymphe.

Die Ausführung der Pockenschutzimpfung.

Als Impfstoff darf nur die von den staatlichen Impfanstalten gestellte animale Lymphe verwandt werden. Als Impfmethode ist ausschließlich die cutane Schnittimpfung zugelassen. Auf der Haut des Oberarmes, am hinteren Rande des Musculus deltoideus, sind nach vorherigem obligatorischem Abreiben der Haut mit Spiritus oder Benzin zwei seichte Schnitte von 3 mm Länge und im Abstand von mindestens 2 cm voneinander anzulegen. Die Impfung am Oberschenkel soll auf ganz seltene Ausnahmen beschränkt bleiben und verpflichtet den Arzt zu besonders eingehender Unterrichtung der Pflegepersonen über einwandfreie Behandlung der Impfstelle.

Nur cutane Schnittimpfung.

2 Schnitte!

Um völlig gleichmäßige Impfergebnisse zu erzielen und die Schnittführung den amtlichen Vorschriften entsprechend ausführen zu können,

Impftechnik.

ist folgende Technik die zweckmäßigste: das beste Instrument ist die ausglühbare Platin-Iridiumlanzette. Diese soll nicht zu scharf geschliffen, die Spitze aber auch nicht zu sehr abgerundet sein, weil es sonst nicht möglich ist, Schnitte von 3 mm Länge mit einiger Genauigkeit auszuführen. Die linke Hand des Arztes fixiert den Impfarm gut durch Umgreifen von der medialen Seite her und spannt dabei die Haut möglichst straff. Die Lanzette wird nach Art eines Federhalters in die rechte Hand genommen, kurz gefaßt, steil, nahezu senkrecht mit der Spitze auf die Haut aufgesetzt, wobei sich die Hand auf den Arm des Kindes aufstützt. Dann wird durch leichten Druck des Zeigefingers eine Bewegung der Lanzettenspitze in der Längsrichtung des Armes ausgeführt, wobei die Epidermis gut durchtrennt wird, ohne daß es zu einer Blutung kommen soll.

Negative Impfergebnisse beruhen nahezu immer auf mangelhafter Technik.

Impfungen ohne Erfolg fast immer durch technische Fehler bedingt.

Intracutane und subcutane Impfung.

Die intracutane und auch die subcutane Impfung, die neuerdings von KAISER und HASSMANN empfohlen wird, kommen nach den amtlichen Bestimmungen in Deutschland für die Ausführung der Pockenschutzimpfung vorläufig nicht in Betracht. Die Meinungen über den Wert dieser Methoden sind noch uneinheitlich (s. unter anderem die Umfrage in der „Kinderärztlichen Praxis“ vom 20. 4. 34). Der hauptsächlichste und zugleich der einzige sichere Vorzug dieser Verfahren besteht in der Vermeidung von Kontaktübertragung des Virus von der Impfstelle auf andere Körperstellen des Impflings und auf andere Menschen. Hingegen ist die Ausbreitung des Erregers auf dem Blutwege bei subcutaner oder intracutaner Impfung natürlich mindestens ebenso leicht möglich, wie nach cutaner. Generalisierte Vaccine, vaccinale Exantheme, auch das hämatogen entstandene Ekzema vaccinatum und die postvaccinale Encephalitis lassen sich durch eine Änderung der Impftechnik nicht vermeiden.

Vaccination bedeutet immer Allgemeininfektion.

Wir wissen heute, „daß nach der Vaccination, auf welchem Wege sie auch ausgeführt wird, stets der Erreger im Blute kreist und deshalb auch in alle Organe dringt; es handelt sich um eine Septikämie“ (PASCHEN).

Sehr umstritten ist noch die Frage, ob der mit der intra- oder subcutanen Vaccination erzielte Impfschutz dem nach Cutanimpfung eintretenden gleichwertig ist. Auf Grund von Tierversuchen kommt GROTH zu einer ablehnenden Einstellung bezüglich der Intracutanimpfung, KAISER und GHERARDINI konnten die Gleichwertigkeit der subcutanen Methode experimentell nicht eindeutig erweisen. Die Erfahrungen am Menschen sind noch völlig unzureichend und ermöglichen deshalb vorläufig keine Entscheidung.

Die Impfschäden.

Über die Klinik der Impfschäden ist seit dem Erscheinen der letzten Auflage dieses Handbuches kaum etwas wesentlich Neues mitgeteilt worden. Es kann somit auf den entsprechenden Abschnitt von GROTH in Bd. 2 verwiesen werden. Die dort gegebene Darstellung dürfte auch heute noch Gültigkeit haben. Bezüglich der Encephalitis postvaccinalis mit der Einschränkung, daß ein *zufälliges* Zusammentreffen dieser Erkrankung mit der Impfung auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse über die regelmäßige Inkubationszeit und die charakteristischen anatomischen Veränderungen wohl als ausgeschlossen gelten kann, wenn die Pathogenese auch immer noch ungeklärt ist (s. Abschnitt Encephalitis). Es sei aber

Encephalitis postvaccinalis.

Pathogenese ungeklärt.

an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß nicht jede cerebrale Krankheit, die nach Inkubation und klinischem Verlauf einer postvaccinalen Encephalitis gleicht, auch wirklich eine solche ist. Die Sektion bringt in manchen Fällen Überraschungen. Es kann eine Poliomyelitis, eine Meningitis oder auch ein unerkannter angeborener oder später erworbener Cerebralschaden mit oder ohne Hydrocephalus internus vorliegen. Auch in solchen Fällen, wenn also durch die Sektion eine Encephalitis postvaccinalis ausgeschlossen werden kann, ist damit noch nicht bewiesen, daß der Eintritt des Todes mit der Impfung in keinerlei ursächlichem Zusammenhang steht. Es kommt immerhin die Auslösung oder Verschlimmerung der lebensbedrohlichen Erscheinungen durch die Vaccineinfektion in Frage. So kann man immer wieder die Erfahrung machen, daß Kinder mit geschädigtem Zentralnervensystem unter dem Einfluß eines sonst banalen Infektes infolge der durch das Grundleiden bedingten Störung der zentralen Regulation von Atmung, Kreislauf und Körperwärme so abweichend von der Norm reagieren, daß eine unmittelbare Lebensgefahr eintritt. Der amtlich vorgeschriebene Ausschluß derjenigen Kinder von der Impfung, die an einer organischen Erkrankung des Zentralnervensystems leiden, ist somit voll berechtigt.

Sichere
Diagnose oft
nur durch Ab-
duktionsbefund
möglich.

Auch die Ausführungen über die Vermeidbarkeit der Impfschäden (Bd. 2, S. 328) entsprechen noch unseren gegenwärtigen Kenntnissen. Alle Impfschäden sind bei richtigem ärztlichen Handeln und ausreichender Aufklärung und Achtsamkeit der Pflegepersonen prinzipiell vermeidbar, bis auf die postvaccinale Encephalitis, die zugleich die schwerwiegendste, wenn auch erfreulicherweise eine sehr seltene Komplikation der Schutzpockenimpfung ist. Weder Änderungen in der Beschaffenheit der Impfstoffe (Virulenzabschwächung), noch Änderungen der Impftechnik (Verminderung der Zahl und Länge der Impfschnitte, intra- und subcutane Impfung), noch die Zurückstellung der vermeintlich Disponierten (bei Erkrankungen oder Krankheitsbereitschaft des Nervensystems individueller oder familiärer Art) haben einen erkennbaren Einfluß auf die Häufigkeit der Encephalitis postvaccinalis. In den Jahren 1927—1937 wurden im Deutschen Reiche mit einer gewissen Regelmäßigkeit mindestens 10 bis höchstens 29 Fälle von Impfencephalitis jährlich gemeldet (NOEGGERATH). Von der größten Bedeutung für die Prophylaxe der Encephalitis ist die unverkennbare Tatsache der *Altersdisposition*. Insbesondere in Österreich, wo die Kinder häufig erst im Schulalter zur Erstimpfung gebracht zu werden pflegten, hat sich deutlich gezeigt, daß ältere Erstimpflinge besonders gefährdet sind (KAISER und ZAPPERT). Die nach unserem gegenwärtigen Wissensstande wirksamste Verhütungsmaßnahme besteht also darin, die Erstimpfung frühzeitig, nach Möglichkeit im 1. Lebensjahre vorzunehmen.

Alle Impf-
schäden sind
vermeidbar
mit Ausnahme
der Encephali-
tis.

Wirksamste
Prophylaxe der
Encephalitis:
Frühimpfung!

Über die Häufigkeit von Impfschäden gibt die Zusammenstellung in Tabelle 1 und 2 einen Überblick. Es muß aber betont werden, daß es sich bei den angeführten Zahlen um ein Beobachtungsgut aus einem ärztlich sehr sorgfältig überwachten, großstädtischen Impfbezirk handelt und daß in Bezirken mit weniger günstigen hygienischen Bedingungen mit einer größeren Zahl von Impfschäden zu rechnen ist.

Häufigkeit der
Impfschäden.

Wenn schon die Zahl der beobachteten Impfschäden eine sehr geringe ist — und durch unermüdliche Aufklärung und Überwachung noch weiter eingeschränkt werden kann — so ist auch die Prognose derselben durchwegs eine sehr gute. Von den in Tabelle 1 und 2 insgesamt aufgeführten

Tabelle 1 und 2. Übersicht über die innerhalb von 10 Jahren im Impfbezirk München-Stadt beobachteten Impfschäden.

Tabelle 1.

Kalender- jahr	Erstimpfliche			Wiederimpfliche		
	Gesamtzahl der Impfliche	Zahl der Impf- schäden	%	Gesamtzahl der Impfliche	Zahl der Impf- schäden	%
1929	5311	13	0,24 ± 0,06	5808	1	0,02
1930	5216	12	0,23 ± 0,06	5931	—	—
1931	6639	13	0,20 ± 0,06	8392	2	0,02
1932	5785	27	0,47 ± 0,11	10223	6	0,06
1933	5233	8	0,15 ± 0,06	9442	1	0,01
1934	4306	13	0,30 ± 0,09	8424	7	0,08
1935	6043	15	0,25 ± 0,07	7505	3	0,04
1936	6810	7	0,10 ± 0,04	7485	1	0,01
1937	6749	11	0,16 ± 0,05	7945	1	0,01
1938	7734	13	0,17 ± 0,05	8365	—	—
1929—38	59826	132	0,22 ± 0,02	79520	22	0,03 ± 0,007

Tabelle 2.

Diagnose	Erst- impfliche	Wieder- impfliche
Übertragung von Lymphe an andere Körperstellen . .	46	3
Vaccina recurrens	1	—
Eczema vaccinatum	5	1
Generalisierte Vaccine	1	—
Sekundäre Vereiterung der Impfstelle	30	6
Impetigo der Impfstelle	20	9
Wundcharlach	1	—
Allgemeine Sepsis	1	—
Erysipel	3	—
Absceß	3	3
Krampfanfall	18	—
Ekzem der Impfstelle	1	—
Postvaccinale Encephalitis	2	—
Gesamtzahl der Impfschäden	132	22

154 Impfschäden gingen alle in Heilung aus. Von ernsterer Prognose sind lediglich die Encephalitis postvaccinalis und das Ekzema vaccinatum. Letzteres bietet aber wesentlich günstigere Heilungsaussichten als die Pustulosis vacciformis, mit der es leicht verwechselt wird (s. Bd. 10) und hinterläßt nur selten entstellende Narben.

Die gesetzliche Regelung der Schutzpockenimpfung im Deutschen Reiche.

Impfgesetz vom 8. 4. 1874.

Ausführungs- und Ergänzungsbestimmungen von 1940.

Die Grundlage der Impfgesetzgebung in Deutschland bildet nach wie vor das Impfgesetz vom 8. 4. 1874. Die im Laufe der Jahre hiezu erlassenen Ausführungs- und Ergänzungsbestimmungen sind neuerdings durch die „Verordnung zur Ausführung des Impfgesetzes vom 22. 1. 1940“ und ergänzend durch den „Runderlaß des Reichsministers des Innern betreffend das Impfgesetz vom 19. 4. 1940“ ersetzt worden. Zugleich werden neue Formblätter vorgeschrieben. Damit ist eine reichseinheitliche Regelung des Impfschutzes in Kraft getreten.

In diese neuen Verfügungen sind teils ältere Bestimmungen der Länder übernommen, teils sind neue Regelungen getroffen worden. Wesentlich ist, daß aus dem Rundschreiben des Reichsministers des Inneren vom 4. 4. 1934, das unter anderen als überholt außer Kraft gesetzt wurde, die Bestimmung, daß Zurückstellungen von der Impfung auch erfolgen können, „wenn eine solche physische oder psychische Veranlagung in der Familie des Impfpflichtigen vorliegt, die einen von der Regel wesentlich abweichenden Verlauf der Impfung oder eine sonstige Schädigung des Impfpflichtigen oder seiner Eltern befürchten läßt“ in die neuen Verordnungen nicht übernommen wurde, wohl weil dieser Satz zuweilen im Sinne einer „Gewissensklausel“ ausgelegt worden ist. *Eine Gewissensklausel gibt es im Deutschen Impfgesetz nicht.*

In Deutschland gibt es keine Gewissensklausel

Durch das bereits vor mehreren Jahren erfolgte Verbot der impfgegnerischen Propaganda ist es möglich geworden, die Erörterungen über Impfschäden auf eine rein sachliche Basis zu stellen und damit die Verhütung der Impfschäden zu fördern. Die jetzt gegebene straffere Handhabung bei der Durchführung des Impfgesetzes verpflichtet den Arzt zu besonderer Sorgfalt bei der Entscheidung über eine Gegenanzeige gegen die Vornahme der Impfung, bei der Ausführung der Impfung und bezüglich der Belehrung der Pflegepersonen des Impflings. Die amtlichen Vorschriften überlassen daher dem einzelnen Arzte jetzt weniger als früher die Entscheidung, sondern legen bestimmte Richtlinien fest. So gibt es eine ganze Reihe von verpflichtenden Gegenanzeigen und vorgeschriebene Mindestzeiten für die Dauer der Zurückstellung. Bei chronischem Ekzem muß mindestens 1 volles Jahr ohne Auftreten von auch nur geringsten Krankheitszeichen verstrichen sein, bevor die Impfung ausgeführt werden darf und wenn bei einem Impfling in der Vorgeschichte von einem Krampfanfall berichtet wird, so darf die Impfung ebenfalls erst nach Ablauf eines erscheinungsfreien Jahres ausgeführt werden, ganz unabhängig von der Ursache des Krampfes. Auf die Zurückstellungsverpflichtung bei Erkrankungen des Nervensystems (besonders Kinderlähmung und Spasmophilie) sei ausdrücklich hingewiesen. Da die genaue Kenntnis der amtlichen Bestimmungen für jeden Arzt unerläßlich ist, der Impfungen ausführt, werden die wichtigsten Abschnitte der „Richtlinien für die Abhaltung von Impf- und Nachschauterminen“ im nachfolgenden Anhang im Wortlaut wiedergegeben.

Gegenanzeigen und Pflicht des Arztes zur Zurückstellung.

Bei Ekzem und Krämpfen mindestens 1 Jahr!

Anhang.

Auszug (Ziffer 7—14) aus den

„Richtlinien für die Abhaltung von Impf- und Nachschauterminen“.

(Anlage 3 zum Rd.Erl.R.Min.Inn. betr. d. Impfgesetz vom 19. 4. 1940).

7. (1) Wenn Leben oder Gesundheit des Impflings oder Wiederimpflings oder von Personen seiner Wohngemeinschaft durch die Impfung gefährdet erscheinen, darf sie nicht vorgenommen werden; das ist beispielsweise der Fall, wenn die allgemeine Widerstandskraft des Impflings gering ist, wie bei deutlich erkennbarer Rachitis, exsudativer Diathese, starker Entwicklungshemmung, Ernährungsstörungen, im ersten Vierteljahr nach überstandenen schweren Kinderinfektionskrankheiten und bei anderen krankhaften Zuständen, oder wenn der Impfling durch infektiöse Kranke in seiner Umgebung gefährdet erscheint. Ferner sind Kinder von der Impfung zurückzustellen, die an Ekzem, Milchschorf, Intertrigo, Wundrose, Mittelohreiterung, Augenlidentzündung oder Furunkulose leiden oder im letzten Jahr noch chronisch daran gelitten haben oder in deren Wohngemeinschaft sich Personen, vor allem noch nicht geimpfte Kinder, mit diesen Leiden befinden. Die

Die Gegenanzeigen.

dritte Zurückstellungsgruppe bilden Kinder, die selbst oder deren Geschwister an entzündlichen Krankheiten des Zentralnervensystems gelitten haben, besonders wenn sich noch Resterscheinungen einer solchen Krankheit vorfinden, oder bei denen Neigung zu Krämpfen besteht. Wird bei einem impfpflichtigen Kind über einen Krampfanfall berichtet, so ist der Impftermin so anzusetzen, daß vorher mindestens ein krampffreies Jahr vorübergegangen ist. Die Dauer der Zurückstellungen soll dem vorliegenden Anlaß nach Möglichkeit angepaßt sein und die erste Impfung vor Vollendung des 2. Lebensjahres erfolgen.

(2) Zur Beurteilung der Impfpflichtigen auf Impffähigkeit hat der Impfarzt sich durch geeignete Ermittlungsmaßnahmen (Plakataushang oder allgemein gehaltene mündliche Hinweise zur Beachtung wichtiger Umstände sowie anschließende Einzelbefragung der Impflinge und ihrer Angehörigen) zu vergewissern, ob in Wohngemeinschaft mit Impfpflichtigen befindliche Personen an fieberhaften Krankheiten leiden oder auf den etwa dazugehörigen Gehöften Maul- und Klauenseuche herrscht, ob der Impfpflichtige oder andere Personen seiner Wohngemeinschaft, insbesondere ungeimpfte Kinder, an den oben aufgeführten Krankheiten, vor allem Hautausschlägen aller Art und Krämpfen leiden. Ferner hat er jeden Impfpflichtigen durch Besichtigung und Betastung auf Anzeichen von Rachitis — die Rachitiker auch auf Spasmophilie —, exsudativer Diathese, Drüsenschwellungen, Entwicklungsstörungen oder anderen Krankheitszuständen zu untersuchen und die Impfung erst nach Ausscheidung aller wesentlichen, erfaßbaren Gefährdungen vorzunehmen oder anderenfalls den Impfpflichtigen zurückzustellen. Besonders sorgfältig ist die Impffähigkeit zu prüfen, wenn die Eltern der Impfpflichtigen sich auf eine in der Familie bereits beobachtete Impfschädigung berufen.

Jeder Impfpflichtige ist vorher zu untersuchen!

Zurückstellungszeugnis.

(3) Jedem zurückzustellenden Impfpflichtigen ist ein Zeugnis gem. Anl. 7 der VO. zur Ausf. des Impfges. v. 22. I. 1940 (Reichsgesetzbl. I S. 214) auszustellen.

8. Die Impfung ist unter Anwendung aller Vorsichtsmaßnahmen auszuführen, die geeignet sind, Wundinfektionen und Krankheiten zu verhindern. Insbesondere hat der Impfarzt sorgfältig auf die Reinheit seiner Hände und der Impfstelle sowie auf Keimfreiheit der Impfinstrumente Bedacht zu nehmen und saubere, waschbare Überkleidung beim Impfen zu tragen. Die Impfstelle ist mit (Zellstoff-)Watte und Alkohol, Benzin oder einem anderen gleichwertigen Mittel abzureiben. Für jeden Impfling ist ein neuer Wattebausch zu nehmen. Bei wiederholter Verwendung von Impfmessern im gleichen Impftermin sind diese vor jedem Gebrauch zu sterilisieren und ausreichend abzukühlen, bevor sie erneut mit Impfstoff beschickt werden. Der Impfstoff ist vor Verunreinigung sorgfältig zu schützen und mit keimfreien Instrumenten unmittelbar aus dem Versandgefäß zu verimpfen.

2 Schnitte!

9. Es sind nur 2 seichte Schnitte von 3 mm Länge und im Abstand von mindestens 2 cm voneinander anzulegen. Empfohlen wird, nicht zu scharfe Impfmesser ziemlich steil auf die gut gespannte Haut aufzusetzen, die Haut durch Eindrücken der Spitze oberflächlich stichförmig zu verletzen und das Messer mit einer zu einem kurzen Komma ansetzenden Schreibe Bewegung wieder herauszuziehen. Eine Blutung, die schlechtere Bedingungen für das Angehen der Vaccine schafft, kann auf diese Weise trotz Durchtrennung der obersten Epidermisschicht leicht vermieden werden. Es empfiehlt sich, den Impfstoff durch das hiermit benetzte Messer und nach Anlegen der Impfschnitte noch durch Verstreichen mit der Messerfläche in die Impfstelle einzubringen. Die Impfstellen sollen bis zum Eintrocknen der Lymphe unbedeckt bleiben. Die Vornahme der Impfung an anderen Stellen als am Oberarm, z. B. am Oberschenkel, sollte wegen der weit größeren Gefahr einer Verschmutzung nur auf ganz seltene Ausnahmen beschränkt bleiben; dabei ist der Impfarzt verpflichtet, die Pflegepersonen über einwandfreie, sorgfältige Reinhaltung der Impfstelle ganz besonders zu unterrichten.

10. In Anlehnung an die bei der Vorladung zur Impfung verteilten Merkblätter soll der Impfarzt im Impf- und Nachschautermin in mündlichen Belehrungen auf die Pflegepersonen der Impflinge dahin einwirken, daß sie die ihnen gegebenen Verhaltensvorschriften zur Sicherstellung eines normalen Impfverlaufs genau beachten und beim regelwidrigen Verlauf rechtzeitig ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

11. Im Impftermin ist allen Beteiligten der Nachschautermin bekannt zu geben.

12. Im Impftermin sind in den Listen der zur Erst- bzw. Wiederimpfung vorzustellenden Impfpflichtigen und der Erst- und Wiederimpflinge die Sp. 7, 8 und 12 bis 18 bzw. 7, 8 und 15 bis 21 auszufüllen; auch sind die Impfungen in der Impfstoffliste des Impfarztes (vgl. Anl. 5) zu vermerken.

13. Der Arzt hat bei jedem Impfling frühestens am 6., spätestens am 8. Tage nach der Impfung den Impferfolg festzustellen und einen Impfschein auszustellen. Die Erstimpfung hat als erfolgreich zu gelten, wenn mindestens eine Pustel zur regelrechten Entwicklung gekommen ist. Bei der Wiederimpfung ist zwischen Knötchen-, Bläschen-, beschleunigter Pustelreaktion und Erstimpfreaktion, die sämtlich als erfolgreich zu gelten haben, zu unterscheiden; gewertet wird statistisch die Impfstelle mit der stärksten Reaktion. Eine Früh- oder *Knötchenreaktion* liegt vor, wenn an der Impfstelle ein kleines Knötchen tastbar ist oder die am Nachschautag bereits verheilte Impfwunde einen schmalen, pigmentierten, etwas erhabenen Saum aufweist. Bei der *Bläschenreaktion* sitzt ein runder Schorf von 2 bis 3 mm Durchmesser auf der Impfwunde, die von einem geringen roten Hof umgeben sein kann. Bei der *Pustelreaktion* mit beschleunigtem Verlauf ist 1 Woche nach der Impfung eine Pustel mit noch flüssigem Inhalt vorhanden; das Zentrum zeigt aber mitunter bereits beginnende Schorfbildung und der an sich mit scharfem Rand abgegrenzte Entzündungshof oft schon Aufhellungszonen. Eine Allgemeinreaktion kann vorhanden sein. Im Gegensatz hierzu ist bei der Pustelreaktion in der Form des Verlaufs der Erstimpfung immer Allgemeinreaktion vorhanden. Es besteht hier eine regelrechte Vaccinepustel mit noch klarem, flüssigen Inhalt. Der Entzündungshof fehlt noch oder ist erst in Gestalt einer unregelmäßig begrenzten Rötung entwickelt. Sichere Zufallsinfektionen mit Pocken oder Kuhpocken (vereinzelte Pusteln, generalisierte Vaccine oder Eczema vaccinatum bei Nichtgeimpften) sind der Pockenschutzimpfung gleichzustellen. Den Erkrankten ist daher der „Impfschein über eine der gesetzlichen Pflicht genügende Pockenschutz-(Wieder-)Impfung“ mit dem Zusatz „durch zufällige Pocken- bzw. Kuhpockeninfektion“ (hinter „Pocken“) auszustellen.

14. (1) Im Nachschautermin sind die Impfscheine auszustellen und in den Listen der zur Erst- bzw. Wiederimpfung vorzustellenden Kinder die Sp. 9 bis 11 und 19 bzw. 9 bis 14 und 22 auszufüllen.

(2) Bei den zum Nachschautermin nicht erschienenen Impflingen ist auf die Nachholung der Nachschau nach Kräften hinzuwirken.

Literatur.

(Auswahl.)

Handbuch der Pockenbekämpfung und Impfung, herausgeg. von O. LENTZ und H. A. GINS. Berlin 1927. — Handbuch der Viruskrankheiten, 2 Bde., herausgeg. von GILDEMEISTER, HAAGEN und WALDMANN. Jena 1939. — Handbuch der Virusforschung, 2 Bde., herausgeg. von DOERR und HALLAUER. Wien 1938/39. — GINS: Lehrgang für Impfarzte. Berlin 1937. — KAISER u. ZAPPERT: Die postvaccinale Encephalitis. Wien 1938. — Theorie und Praxis der Pockenschutzimpfung (HAAGEN, GINS, LEHMANN, KAISER, BREGER), Sonderbd. 5 der Sammlung Immunität, Allergie und Infektionskrankheiten. München 1935. — Beiträge zur Pockenschutzimpfung von NOEGGERATH, ZELLER, KATHE, GINS, GEIGER u. RUDOLF. Veröff. Volksgesdh.-dienst **53**, H. 4 (1939).

BARG, G.: Viruskulturen als Kulturen virusinfizierter Gewebe. Ref. Zbl. Bakter. I. Ref. **137**, 51 (1940).

GROTH, A.: Die Schwankungen im Ablauf der vaccinalen Infektion, ihre Anomalien und Komplikationen. Erg. inn. Med. **49**, 580 (1935). — GROTH, A. u. H. O. MÜNSTERER: Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität. Erg. Hyg. **17**, 1 (1935).

HAAGEN, E.: Die Züchtung des Variola-Vaccinevirus. Erg. Hyg. **18**, 193 (1936). — HERZBERG, K.: Der Vorgang der Vaccinevirusvermehrung in der Zelle. Zbl. Bakter. I Orig. **136**, 257 (1936).

KAISER, M. u. M. GHERARDINI: Experimentelle Untersuchung über die durch subcutane Impfungen erworbene Vaccineimmunität. Z. Hyg. **119**, 706 (1937). — KAISER, M. u. K. HASSMANN: Praktische und klinische Beobachtungen über die subcutane Pockenschutzimpfung. Arch. Kinderheilk. **112**, 40 (1937). — KAUSCHE PFANKUCH u. RUSKA: Die Sichtbarmachung von pflanzlichem Virus im Übermikroskop. Naturwiss. **27**, 292 (1939). — KRAUSE, F.: Aufnahmen von Viren mit dem Elektronenmikroskop. Naturwiss. **26**, 122 (1938).

PASCHEN, E.: Pocken. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, begr. von KOLLE-WASSERMANN, 3. Aufl., Bd. 8, Teil 2, S. 821. 1930.

RUSKA, H.: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 692 und **1941 I**, 281.

Kurze Darstellung der wichtigsten tropischen Erkrankungen im Kindesalter.

Von

CHRISTINE J. WIJCKERHELD BISDOM im Haag (Holland),
(vorm. in Bandoeng [Java]).

Bacilläre Dysenterie.

Ätiologie. Der Dysenteriebacillus wurde im Jahre 1898 von SHIGA und 2 Jahre später von KRUSE entdeckt. In den folgenden Jahren fanden noch andere Untersucher (FLEXNER, SPRONG, DRIGALSKY, SCHMIEDECKE, MÜLLER u. a.) analoge Bacillen. Alle diese Bakterien gehören zu der Gattung Shigella. Die Shigellas sind GRAM-negative, gleichmäßig gefärbte unbewegliche Stäbchen, die aerob ohne Bildung von Sporen wachsen; sie verflüssigen die Gelatine nicht und bilden aus verschiedenen Zuckern zwar Säure, aber kein Gas. Nach der neuen Einteilung BERGEYS (1939) unterscheidet man:

Die Dysenteriebacillen gehören zu der Gattung Shigella.

Neue Einteilung.

- I. Shigella dysenteriae (SHIGA, KRUSE).
- II. Shigella ambigua (SCHMITZ).
- III. Shigella paradysenteriae (FLEXNER-Gruppe).
- IV. Shigella Sonnei (KRUSE E.).

Die Shigella paradysenteriae wird serologisch wieder in eine Anzahl Typen verteilt: FLEXNER, X, Y oder Strong. Von diesen 4 Shigellaarten bildet allein die Shigella dysenteriae ein Exotoxin, während die 3 anderen die sog. atoxischen Arten sind, die die sog. Pseudodysenterie verursachen.

Auch sog. atoxische Formen können toxisch wirken.

Was die klinischen Erscheinungen betrifft, hat diese Einteilung in toxische und atoxische Formen wenig Bedeutung, da beide Arten sowohl leichte, schwere, als sehr ernste toxische Erscheinungen bewirken können.

In dem Kampfe gegen die Verbreitung der bacillären Dysenterie ist jedoch diese differenzierte bakteriologische Untersuchung ein unentbehrliches Kettenglied.

Diagnose. Die Agglutinationsreaktion hat bei der bacillären Dysenterie wenig oder keinen diagnostischen Wert, da auch Sera von gesunden Personen einen hohen Agglutinationstiter aufweisen können.

Leichte bacilläre Säuglings-Dysenterie.

Symptomatologie. Ein Unterschied gegenüber Europa ist der Umstand, daß die bacilläre Dysenterie in den Tropen viel mehr bei Säuglingen vorkommt (DE HAAS, LAMMERTS VAN BUEREN, TEN BOKKEL HUININK, Verfasserin u. a.) und sogar auch bei Brustkindern von 3 Monaten und weniger. In einigen Fällen ist der Verlauf so leicht, daß das Krankheitsbild nicht einmal als bacilläre Dysenterie erkannt wird. Bei einem Säugling mit einer Dyspepsie, die *nicht* auf die gebräuchliche Therapie reagiert, denke man an die Möglichkeit bacillärer Dysenterie. Schließlich ist noch die hypertoxische stürmisch verlaufende Form von bacillärer Dysenterie

zu nennen, die in sehr kurzer Zeit letal verläuft. Hierbei sind die Intoxikationserscheinungen prädominierend und stehen die gastrointestinalen Erscheinungen so im Hintergrunde, daß eher an eine Vergiftung als an bacilläre Dysenterie gedacht wird. Der Beginn ist perakut, die Temperatur ist hyperpyretisch; es besteht ein großer Unterschied zwischen der Rectum- und Achseltemperatur, es sind ausgedehnte Zirkulationsstörungen vorhanden sowie Hautblutungen, der Blutdruck ist sehr niedrig; das ganze macht den Eindruck einer ernsten Intoxikation. Der Verlauf ist schnell fatal, das letale Ende kommt innerhalb 24 Stunden, die Therapie ist machtlos. Eine Erklärung der Tatsache, daß die bacilläre Dysenterie bei diesen Kindern so abweichend und stürmisch verläuft, kann nicht gegeben werden. In denjenigen Fällen, die zur Sektion kamen, wurde festgestellt, daß *nicht* die Darmbeschädigungen die Todesursache sind, sondern die Intoxikation und die Einwirkung derselben auf die Zirkulation und auf das vegetativ endokrine System, wobei die Möglichkeit besteht, daß diese Kinder konstitutionell prädisponiert waren (Status thymicolymphaticus, Hypoplasie des chromaffinen Systems). Klinisch stimmt das Toxikosebild bei dieser Form von bacillärer Dysenterie in vielen Hinsichten mit dem WATERHOUSE-FRIDERICHSENSCHEN Syndrom der bilateralen Nebennierenapoplexie überein, welche gewöhnlich einer Meningococcussepsis zugeschrieben wird.

Hypertoxische Form.

Therapie der Colitis nach Dysenterie. Bei der Nachbehandlung der Colitis ist noch ein neues Therapeuticum, „Torantil“, zu nennen. Dies ist ein aus der Darmschleimhaut gewonnenes Organpräparat, das außer antiallergisch, auch entgiftend wirkt. Die Torantilwirkung besteht offenbar in einer Entgiftung der in den Organismus eingedrungenen Darmgifte und zwar in erster Linie in einer Zerstörung des Histamins. Als Einheit gilt diejenige Menge Torantil, die imstande ist, 1 mg Histamin zu entgiften. Jede Ampulle enthält eine entgiftende Einheit, jede Tablette 5 Einheiten. Man verabfolgt die Injektionen intramuskular 2- oder 3mal wöchentlich (5—8 Injektionen), bei oralem Gebrauch 1 Tablette 3mal täglich a. c.

Antiallergische und entgiftende Wirkung des „Torantil“.

Vor allem in chronischen Fällen sieht man günstige Resultate.

Prophylaxis. Die übliche Impfmethode gegen bacilläre Dysenterie hat nicht immer befriedigende Resultate gezeitigt. Daher hat man versucht, auf andere Weise eine größere Sicherheit des Schutzes vor dieser Krankheit zu erreichen. Hierfür kommt vor allem der Impfstoff der *Behring*-Werke in Betracht, wie dieser von KESTERMAN und VOGT angewandt wird. Dieser Impfstoff enthält je ccm 100 Millionen getötete Shiga- und E-Dysenteriebacillen, ferner 5 Millionen Flexner, Y. und SCHMITZ-Bacillen, gemischt mit gleichen Teilen gereinigter Shiga-Formoltoxoidlösung. Die Impfungen müssen 3mal erfolgen, jedesmal mit einer Zwischenpause von 4 Wochen. Bei der Bestimmung des Antitoxingehaltes des Blutserums nach den Impfungen zeigte sich, daß dieser derartig gestiegen war, daß hierdurch ein wirksamer Schutz gegen die Krankheit erwartet werden darf.

Besondere prophylaktische Schutzimpfungsmethode.

Leishmaniosen.

Diagnose. Das Serum von Patienten, die an Kala-Azar leiden, weist eine spezifische Reaktion, die sog. Formolgelprobe, auf. Zu 1 ccm klarem Krankenserum wird 1 Tropfen Formalin hinzugesetzt. Bei positiver

Reaktion trübt sich das Serum bald, wird fast opaleszierend und schließlich schokoladebraun.

Übertragung durch Sandfliegen (Phlebotomusarten), die mit Vorliebe sich in Hühnermist und dgl. aufhalten.

Möglichkeit von intramuskulärer Injektion der Antimonpräparate.

Therapie. Als neuere Präparate bei der Behandlung von Kala-Azar sind *Neostibosan* und *Solustibosan* zu nennen. Das letztere, ein 5-wertiges Antimonpräparat (p-aminophenylstibinsaures Diäthylamin) bietet den Vorteil, sowohl intramuskulär als intravenös angewandt werden zu können. Je ccm enthält das Solustibosan 20 mg Sb. Während 5 Tage wird täglich eine Injektion verabfolgt, bei empfindlichen Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand jeden zweiten Tag. Wo die Möglichkeit einer Überempfindlichkeit gegen Antimon besteht, gebe man vorsichtshalber das erste Mal eine geringere Dosis. Säuglinge bekommen als erste Dosis 1 ccm, kleine Kinder bis zu 4 Jahren 2 ccm, Kinder von 5—9 Jahren 2—4 ccm und Kinder über 10 Jahre 4—6 ccm. Insgesamt erhalten Säuglinge je Kur 6 ccm, Kinder von 1—3 Jahren 12—18 ccm und Kinder von 6 bis 8 Jahren 24—30 ccm. Kontraindikationen für Solustibosan sind Nephritis und Ikterus.

Kontraindikationen!

Bei der Behandlung der Haut- und Schleimhaut-Leishmaniosen werden außer dem Neostibosan *Fuadin* (Neoantimosan, 3-wertiges Antimonpräparat) in intramuskulären Injektionen verabfolgt. Als Anfangsdosis gibt man bei Kindern 1 ccm Fuadin je 10 kg Körpergewicht. Die Gesamtmenge für jede Kur beträgt 1 ccm je kg Körpergewicht, die auf 10 bis 15 Injektionen zu verteilen ist. Es ist erwünscht, die Injektionen mit einer ganz aus Glas bestehenden Spritze auszuführen. Einmal geöffnete Ampullen müssen gleich verbraucht werden, weil das Präparat, wenn es der Luft ausgesetzt ist, leicht oxydiert. Noch ein anderes Präparat ist die organische Arsen-Antimonverbindung „Sdt. 386“.

Erscheinungen bei Antimonüberempfindlichkeit.

Wenn das Antimon nicht vertragen wird, zeigt sich dies aus den folgenden Erscheinungen: Erbrechen, Diarrhöe, Schwindel, Pulsverlangsamung, Schmerz in den Knochen, Muskelkrämpfe, Oligurie. Die Behandlung muß dann eingestellt werden.

Kongenitale Malaria.

Früher war man der Meinung, daß Malaria nicht kongenital vorkomme. Verschiedene Untersucher (PLANTENGA, CONCETTI, BLOOM, CUADRA, WESELKO, LANGERON und VAN NITSEN JEMMA, BECKEL, Verfasserin u. a.) haben aber in den letzten Jahren Fälle von kongenitaler Malaria beschrieben. Malariaplasmodien sind in der Placenta und im Nabelstrang nachgewiesen worden, und es ist bewiesen, daß die Plasmodien die placentäre Barriere passieren können, ohne daß eine Läsion in der Placenta vorhanden zu sein braucht. Das klinische Bild der Malaria beim Neugeborenen ist merkwürdigerweise ganz abweichend. Die typische Temperaturkurve fehlt, meistens verläuft die Krankheit ohne Temperaturerhöhung oder es kann sogar eine Hypothermie bestehen; die Milzschwellung, die Anämie und die anlässlich dieser pathologischen Erscheinungen unternommene Blutuntersuchung, bei welcher dann Parasiten gefunden werden, führen zu der Diagnose. Mit Recht sagt JEMMA:

Keine typische Fieberkurve, sogar Hypothermie.

„Die Anwesenheit von Parasiten im Blute oder in den blutbildenden Organen beim Fehlen anderer malariaverdächtiger Symptome ist beim Kinde viel häufiger als beim Erwachsenen.“

Therapie der Malaria. Die Malariamittel Plasmochin und Atebrin sind synthetisch hergestellte Produkte, die weder Chinin enthalten, noch der Chininreihe angehören. *Plasmochin* verabfolgt man in denjenigen Fällen, bei welchen eine Chininidiosynkrasie besteht und nach den heutigen Erfahrungen fast ausschließlich als Nachbehandlung in Anschluß an eine Atebrinbehandlung. Es hat eine ausgesprochen rezidivverhindernde Wirkung. Bei Säuglingen gibt man eine tägliche Plasmochindosis von 5 mg ($\frac{1}{2}$ Tablette), Kindern von 2—4 Jahren 1mal täglich 10 mg, Kindern von 4—8 Jahren 2mal täglich 10 mg. — Plasmochin übt auf die geschlechtlichen Formen der Malaria tropica (Gameten), tertiana und quartana eine vernichtende Wirkung aus. Für die Sanierung ist Plasmochin daher das Mittel der Wahl. Die Wirkung auf die Schizonten ist unberechenbar. Daher zieht man es vor, bei Malaria tropica Plasmochin in Kombination mit Chinin zu geben. Eine Tablette Chinoplasmin enthält 10 mg Plasmochin und 300 mg Chinin. Die Tagesdosierung für kleine Kinder ist $2\frac{1}{2}$ mg Plasmochin und 75 mg Chinin, während 7—14 Tage. Im allgemeinen gilt für die parenterale Chinoplasminanwendung dieselbe Tagesdosis. Die Injektionen müssen stets intramuskulär erfolgen. In manchen Fällen kann die Plasmochinbehandlung nach kürzerer oder längerer Zeit zu cyanotischer Verfärbung der Lippe, der Zunge und des Gaumens, mitunter auch der Ohrläppchen und der Finger führen. Als Ursache dieser Cyanose ist Methämoglobinbildung anzusprechen. Beim Auftreten dieser Cyanose ist die Plasmochinindikation sofort einzustellen. Bei Leberaffektionen, Herzkrankheiten und bei der Malaria tropica gravis muß man mit Plasmochin vorsichtig sein. Eine weitere Nebenerscheinung sind Magen- und Leibschmerzen. Diese sind dadurch zu vermeiden, daß die Plasmochinpräparate immer nach den Mahlzeiten und mit viel Flüssigkeit verordnet werden.

Vernichtende Wirkung des Plasmochins auf die geschlechtlichen Formen.

Die Kombination von Plasmochin und Chinin.

Methämoglobinbildung.

Nebenerscheinungen.

Atebrin ist ein typisches Schizontenmittel. Es wirkt auf die ungeschlechtlichen Formen aller Malariaparasiten, welche rasch abgetötet werden und aus dem peripheren Blut verschwinden.

Atebrin vernichtet die ungeschlechtlichen Formen.

Zur Behandlung gibt man:

	Säuglingen	25 mg	täglich
Kindern von	1—4 Jahren	50—100 mg	„
„	„ 5—8	200 mg	„
„	über 8	300 mg	„

Man gibt während 5—7 Tage die ganze Dosis auf einmal oder in 2 oder 3mal verteilt. Parenteral ist die Dosierung dieselbe. In der Regel wird das Mittel gut vertragen. Die Resorption ist eine sehr schnelle: bisweilen lassen sich schon nach einer halben Stunde die ersten Spuren Atebrin im Harn nachweisen. Die Ausscheidung durch die Nieren hält sich aber auf einem so niedrigen Niveau, daß das Atebrin nach $2\frac{1}{2}$ Monaten noch im Harn zu finden ist. Die auffallendste Nebenerscheinung des Atebrins ist die Gelbfärbung der Haut, welche zwar in der Regel nach kürzerer Zeit verschwindet, aber zuweilen auch monatelang dauern kann. Es handelt sich um eine Ablagerung des gelben Acridinfarbstoffes in der Haut. Obwohl diese Gelbfärbung als völlig harmlos betrachtet wird, muß man doch vorsichtig sein, weil man bei anderen Acridinpräparaten (Trypaflavin) Sensibilisierung durch Lichtstrahlen beobachtet hat (coup de soleil acridinique). Außerdem findet man bei der Atebrinbehandlung oft längere Zeit eine positive Urobilinreaktion im Harn.

Schnelle Resorption und langsame Ausscheidung.

Die Bedeutung der Gelbfärbung der Haut.

Positive Urobilinreaktion.

Die Nachteile der langsamen Ausscheidung des Atebrins.

Für die Behandlung des akuten Anfalles ist das Atebrin das Mittel der Wahl. Daneben ist die rückfallverhütende Wirkung des Plasmochins ebenso wichtig. Gegenwärtig schließt man an die Atebrinkur 3—5 Tage lang eine nachfolgende Plasmochinbehandlung mit einer täglichen Dosis von 5—15 mg Plasmochin an. In Malariafällen, welche chininresistent sind, wird Atebrin verabfolgt. Atebrin eignet sich durch die Eigenschaft, schnell resorbiert, aber langsam ausgeschieden zu werden, besonders für die Prophylaxe. Andererseits bietet diese langsame Ausscheidung bei Leber- und Niereninsuffizienz große Nachteile. Prophylaktisch wird an zwei einanderliegenden Tagen der Woche die Hälfte der therapeutischen Dosis verabreicht.

Chemotherapeutica hemmen eine spontane Immunisierung.

Für die Kombination Atebrin-Plasmochin empfiehlt sich das Atebrin compositum (Atepe), eine Tablette, die Plasmochin und Atebrin im Verhältnis 1:20 enthält.

Vorteile einer allgemeinen Lichttherapie der Malaria.

Alle Chemotherapeutica, die gegen die Malaria angewandt wurden, haben indessen einen großen Nachteil gemein, nämlich den Umstand, daß es Gifte sind, die nicht allein und ausschließlich die Parasiten angreifen, sondern ihren Einfluß auch auf die Organe geltend machen. Hierdurch wird die Aussicht auf das Erreichen einer spontanen Immunität ausgeschaltet. In Zusammenhang hiermit sei auf die allgemeine Lichttherapie der Malaria hingewiesen, wie diese von MULDER auf Java angewandt wurde und von welcher auf dem 3. Internationalen Kongreß für Lichtforschung (Wiesbaden 1936) Mitteilung gemacht wurde. Hierin heißt es: „Der nicht genug einzuschätzende Vorteil der allgemeinen Lichttherapie ist, daß das Hautorgan in die Verteidigung des Organismus eingeschaltet und zur Tätigkeit gereizt wird. Eine beträchtliche Entlastung der inneren Organe findet statt, so daß nach der Heilung der Malaria die Möglichkeit einer Organbeschädigung viel kleiner wird. Das Licht hat sich als eine wertvolle Waffe im Kampfe gegen die Malaria erwiesen“¹.

Fleckfieber.

Der Erreger ist die *Rickettsia prowazeki*. Die Übertragung geschieht durch Kopf- und Kleiderläuse.

Therapie. Nach frühzeitiger Erkennung sind intravenöse Novasurolinjektionen zu versuchen.

Schutzimpfungen noch nicht möglich.

Schutzimpfungen mit Rekonvaleszentenserum oder aktiver Immunisierung mit *Rickettsiavaccin* (gewonnen aus künstlich infizierten Läusemagen) können wegen der Schwierigkeit der Impfstoffherstellung in größeren Mengen noch nicht allgemein durchgeführt werden.

Das Gelbfieber.

Schutzimpfung ist auf verschiedene Weise angewandt worden, sowohl mit lebendem Virus als mit Immunserum (FINDLAY), mit Mäusegehirnpassagevirus ohne Immunserum (SELLARDS und LAIGRET) oder mit pantropem Kulturvirus (LLOYD, THEILER und RICCI).

¹ Verh. 3. internat. Kongr. Lichtforsch., Sept. 1936.

Febris recurrens.

Verhütungs- und Bekämpfungsmaßnahmen: Hauptsächlich gegen die übertragenden Parasiten, Läuse und Zecken. Außerdem Ermittlung und Neosalvarsanbehandlung der Spirochätenträger, infizierte Eingeborene. Auch Ratten können Spirochätenträger sein, und müssen daher vernichtet werden.

Febris undulans.

Therapie. Außer symptomatischer Therapie intravenöse 2%ige Kollargollösung oder Argochrom. Oral werden täglich 2mal 50—100 mg Prontosil verabfolgt. Behandlung mit Brucellavaccin (Bayer). Das letztere ist bei der Schutzimpfung wirksamer.

Schutzimpfung
mit Brucella-
vaccin.

Pest.

Pathologische Anatomie. I. Das Pestvirus wird zunächst von Lymphgefäßen oder Drüsen aufgenommen und gelangt erst von hier aus, nachdem der Prozeß einige Zeit lokal geblieben ist und die Pestbacillen sich enorm vermehrt haben, in den Blutkreislauf. Dies ist die von ALBRECHT und GOHN vertretene Ansicht und ebenfalls diejenige der deutschen und österreichischen Pestkommission, die zu dem Schlusse gelangten, daß die Infektion bei Pest immer lymphogen sein dürfte.

Lymphogene
Infektion.

II. Es kommt eine Pestseptichämie vor ohne oder mit spät auftretenden sekundären Bubonen, also eine primäre hämatogene Infektion.

Hämatogene
Infektion.

III. Die Krankheit bleibt auf eine lokale Lymphdrüsenerkrankung (Pestis minor und Pestis ambulans) ohne Bakteriämie beschränkt.

Lokale
Lymphdrüsen-
infektion.

Die Lokalisation der primären Bubonen wechselt; am häufigsten sind es die Leistenbubonen, am seltensten die Halsbubonen. Jedoch kommen diese letzteren bei Kindern viel häufiger vor. Die sekundären Bubonen können überall vorkommen. Pathologisch-anatomisch besteht prinzipiell kein Unterschied zwischen dem primären und sekundären Bubo.

Halsbubonen
bei Kinder
häufiger.

Anatomisch findet man bei der Obduktion die gleichen histologischen Abweichungen wie bei einer toxisch verlaufenden Sepsis (Blutungen, Degeneration und gekörnte Schwellung). Im Gegensatz jedoch zu vielen anderen septischen Zuständen hat die Milz eine stete Beschaffenheit; sie ähnelt mehr einer Stauungs- als einer Infektionsmilz (VOS, CROWELL, ALBRECHT und GHON, WU LIEN TEH u. a.). Außerdem hat VOS auf einen schmalen hämorrhagischen Hof um die Milzfollikel hingewiesen, der auf der Schnittfläche der Milz deutlich sichtbar ist, eine charakteristische Abweichung, die in 22% der Fälle vorkommen soll.

Obduktions-
befund wie
bei Sepsis.

Pathologisch-
anatomische
Abweichungen
der Milz.

Infektionsgefährdung ist bei Säuglingen gering, bei älteren Kindern erheblich größer.

Symptome. Nach einer Inkubationszeit von 2—5 Tagen beginnt die Erkrankung akut mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Schmerz in der Seite und in den Gelenken, Nasenbluten und mitunter auch Diarrhöe. Die kleinen Patienten machen einen toxischen Eindruck und sehen cyanotisch aus. Die Conjunctiva sind stark injiziert, die Sklera ikterisch. Die Zunge ist trocken und belegt, der Puls sehr weich, klein, frequent und unregelmäßig. In einigen Fällen sind die Patienten apathisch und geistig stumpf; in der Regel aber besteht eine

Starke motorische Unruhe und Bewegungsdrang.

Zwangshaltung.

Pestbacillen im Blute.

starke motorische Unruhe und Bewegungsdrang, der bisweilen sogar sub finem vitae zu einer erstaunlich großen Kraftanstrengung führt (aus dem Bett steigen und weglaufen), eine Leistung, deren Möglichkeit man in Betracht des schlechten, kaum fühlbaren Pulses ablehnen würde. Nicht selten kommen schmerzhafte Bubonen vor, meistens in den Leisten, am Hals und in den Achselhöhlen, besonders am Hals. Um die schmerzhafte Stelle möglich zu schonen, nehmen die kleinen Patienten eine typische Zwangshaltung an, wobei das Gesicht vom Bubo abgewandt ist. Die Bubonen können erweichen und nach außen durchbrechen oder von selbst wieder resorbiert werden. Im Blutbilde findet man eine Leukocytose, Polynukleose und Aneosinophilie. In der Mehrheit der Fälle können die Pestbacillen aus dem Blute gezüchtet werden. Die Milz ist meistens vergrößert und weich. Im Harn findet man Eiweiß, Zylinder, Urobilin und Pestbacillen. Auch kommen Hautblutungen und Hautausschläge vor. Die sog. Hautpest tritt in Form blaurot gefärbter Infiltrate auf, entweder mit einem nekrotischen Zentrum, das von einem typischen, etwas erhabenen anämischen Rand begrenzt wird, oder ohne ein solches Zentrum.

Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen sind: Marasmus, Gelenkschwellungen, Hautulcera und Augenkomplikationen wie Keratitis, Ulcus corneae, Hypopyon, Iridocyclitis. Die Augenkomplikationen können ziemlich plötzlich auftreten und haben eine schlechte Prognose.

Prognostische Zeichen.

Mortalität 90% (schwere Fälle).
Pestis minor und ambulans prognostisch günstig.

Die Prognose ist immer ernst. Die meisten Fälle verlaufen innerhalb einiger Tage letal; bisweilen ist der Verlauf so stürmisch, daß der Tod schon binnen 24 Stunden eintritt. Die Todesursache ist meistens die ernste Intoxikation und die Insufficiencia cordis. Eine hohe Pulsfrequenz bei Sinken der Temperatur ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Dagegen ist prognostisch als günstig der Umstand zu betrachten, wenn die Blutkultur, die anfangs positiv war, innerhalb 14 Tagen negativ wird. Die Mortalität beträgt für schwere Fälle 90%. Es kommen auch leichte Fälle vor, die sog. Pestis minor und die Pestis ambulans. Diese letztere Form beobachtet man nicht so ganz selten bei Geimpften. Die Temperatur ist hierbei subfebril; es besteht ein kleiner Bubo, der spontan wieder resorbiert wird. Prognostisch sind diese Fälle günstig. Rückfälle und Reinfektionen sind eine große Ausnahme.

Das klinische Bild kann sehr abweichend sein.

Diagnose. Die Diagnose ist während einer Epidemie, wenn das klinische Bild klassisch ist, verhältnismäßig einfach. Daneben kann die Krankheit aber in einer derart heterogenen und atypischen Form auftreten, daß überhaupt nicht an Pest gedacht wird. Wenn man Gelegenheit hat, viele Pestkranke zu sehen und zu behandeln, dann wird man immer wieder aufs neue von dem abweichenden und wechselnden Bilde überrascht, unter welchem die Krankheit vorkommen kann. Auf Grund dieser Erfahrung denke man bei verdächtiger Anamnese und atypischen Erscheinungen (z. B. Fehlen von Bubonen) vorsichtshalber doch immer an die Möglichkeit von Pest.

Pestbacillen im Blutausstrichpräparat.

Differentialdiagnostisch kommen im Anfangsstadium Typhus und Malaria tropica in Betracht. Die Blutuntersuchung ist hierbei entscheidend. Im Blutausstrichpräparat kann man vereinzelt auch die Pestbacillen antreffen; dies ist meistens eine agonale Erscheinung. Die Blutkultur ist von größter Bedeutung, besonders in denjenigen Fällen, wo eine

Pestseptichämie ohne Bubonen besteht. Die besten Resultate erzielt man mit der sog. Blut-Gallevorkultur, wie diese von KIRSCHNER angegeben ist: Die Galle hat nämlich die Eigenschaft, das Wachstum von Staphylokokken und Streptokokken zu hemmen, wodurch bei Mischinfektionen oder Verunreinigung die Pestbacillen in der Kultur nicht überwachsen werden. Durch diese verbesserte bakteriologische Technik ist es gelungen, nicht allein bei der septichämischen Pest die Bacillen im Blut nachzuweisen, sondern hat sich auch gezeigt, daß in 90 % der Fälle mit klinisch deutlichen Erscheinungen von Pest auch eine Bakteriämie besteht.

Die Bedeutung der Blutkultur.

Fast immer besteht eine Pestbakteriämie.

Post mortem geben die Milzpunktion und der Tierversuch immer Aufschluß.

Als diagnostisches Hilfsmittel ist noch die Hautreaktion zu nennen, wie sie von BONEBAKKER angegeben wird. Diese besteht in einer cutanen Impfung mit 0,2 ccm Filtrat einer Kultur von Pestbacillen. Bei Rekonvaleszenten und Geimpften fällt die Reaktion negativ aus; dieselbe muß jedoch noch näher in großem Umfange ausprobiert werden.

Hautreaktion.

Therapie. Außer einer symptomatischen Behandlung mit Exzitantia und Kardiotonika kommt eine frühzeitige Serumbehandlung, kombiniert mit Verabfolgung von Pestbakteriophagen in Betracht. Die Behandlung des Bubos kann entweder in Incision oder Punktion desselben oder in einer mehr konservativen Behandlung mit nassen Umschlägen oder Ichtyolverbänden bestehen.

Prophylaktisch bekämpft man die Pest durch Verbesserung der Wohnungen (Rattenvertilgungsverfahren). Das HAFFKINESCHE Pestvaccin, das in Britisch-Indien angewandt wird, hat auf Java keine günstigen Resultate ergeben. Viel bessere Ergebnisse hatte das Pestvaccin OTTEN, das während der in den Jahren 1929—1935 auf Java herrschenden Pestepidemie in großem Umfange angewandt wurde. Die Anzahl Geimpfter betrug fast 2 Millionen. Im Gegensatz zu den anderen Vaccinen, die bisher Anwendung fanden, ist das Pestvaccin OTTEN ein teilweise lebendes Vaccin. Je Injektion wurden 3 Milliarden Pestbacillen verabfolgt, davon ein Drittel lebend. Kindern gibt man die Hälfte dieser Dosis. Die Immunisierung beginnt sofort und erreicht ihr Maximum in der 3. Woche. Die Dauer der Immunität beträgt 6—8 Monate, worauf eine Wiederimpfung erforderlich ist. Das durch diese Impfung erreichte Resultat bestand in einem Rückgang der Sterblichkeit auf 20 % der ursprünglichen. Als nachdrückliches Bekämpfungsmittel ist diese Impfung also fraglos als ein großer Fortschritt zu betrachten.

Das Pestvaccin OTTEN ein teilweise lebendes Vaccin.

Bedeutender Rückgang der Sterblichkeit erreicht.

Lungenpest.

Diese Krankheit entsteht durch eine aerogene Infektion und pflanzt sich in der Regel als Lungenpest wieder fort. Doch sind einige Fälle bekannt, bei welchen im Verlaufe von Lungenpestepidemien sporadisch auch andere Formen von Pest, septichämischer und Bubonenpest vorkamen (BONEBAKKER, WUH LIEN TEH). Außerdem hat man während der großen Lungenpestepidemie in der Mandschurei die Erfahrung gemacht, daß die Lungenpest nicht eine rein örtliche Erkrankung ist, sondern auch immer mit einer Bakteriämie endigt. Der Patient stirbt meistens nicht an seinen Lungenherden, sondern an der Intoxikation, welche von Anfang

Auch bei Lungenpest gibt es eine Bakteriämie.

Die Todes-
ursache ist
meistens die
Intoxikation.

an im Vordergrunde steht. Der Tod tritt innerhalb 2 Tage ein, ehe die Lungenherde zu vollständiger Entwicklung gekommen sind (Bericht der Konferenz von Mukden).

Lungenpest bei
hoher relativer
Feuchtigkeit.

Für das Zustandekommen einer massiven aerogenen Infektion ist jedoch noch ein anderer Faktor nötig, nämlich ein relativ hoher Feuchtigkeitsgehalt der Luft (Untersuchungen STRONGS und TEAGUES). In warmen tropischen Gegenden (Java) ist die Aussicht auf Epidemien von Lungenpest hierdurch weniger groß. Obgleich sporadisch Fälle von Lungenpest während einer Bubonenpestepidemie beobachtet werden, kommt es doch nicht zu einer ernstesten Explosion von Lungenpest. Dagegen kamen in der Mandschurei und in Britisch-Indien ernste Lungenpestepidemien während der Wintermonate bei sehr strenger Kälte vor, bei welcher die Aussicht auf einen relativ hohen Feuchtigkeitsgrad groß ist.

Kurze Krank-
heitsdauer,
schneller
Rückgang des
Allgemein-
zustandes.

Symptomatologie. Auffallend ist bei dem Krankheitsbilde der Lungenpest die Diskongruenz zwischen dem Ernst des Allgemeinzustandes und den Abweichungen, die man bei der klinischen Untersuchung findet. Daneben überrascht der schnelle Rückgang des Zustandes in einem kurzen Zeitraum. Eine Krankheitsdauer von mehr als 2 Tagen ist eine große Ausnahme. Die Temperatur sinkt im präagonalen Stadium bis unter die Norm. Der Tod tritt meistens durch Lähmung der Zirkulation, oft sehr plötzlich, z. B. bei einer unerwarteten Bewegung oder Kraftanstrengung wie dem Aufrechtsetzen im Bett, ein.

Die hypertrophische Pylorusstenose des Säuglings.

Von

E. STOEBER-München.

Mit 3 Abbildungen.

Das klinisch eindrucksvolle, meist eindeutige Krankheitsbild der hypertrophischen Pylorusstenose der Säuglinge hat seit HIRSCHSPRUNG's erster Mitteilung im Jahre 1887 zu einer fast unübersehbaren Zahl von Veröffentlichungen Anlaß gegeben. Grund dieses Interesses ist vor allem die bisher noch nicht endgültig gelöste Frage der Entstehung und der günstigsten Behandlung der Erkrankung.

In Literatur und Klinik findet sich immer mehr die synonyme Verwendung der Bezeichnung „*Pylorospasmus*“ und „*Pylorusstenose*“, meist wohl aus Bequemlichkeitsgründen, teils von der Beobachtung ausgehend, daß spastische Momente auch bei der hypertrophischen Pylorusstenose meist im Spiel sind. Zwar hat PFAUNDLER, der Begründer der „dualistischen Lehre“ in Deutschland selbst ausdrücklich hervorgehoben, daß die Wahrscheinlichkeit enger genetischer Beziehungen zwischen beiden Typen besteht. Jedoch sollte die Bezeichnung „*Pylorospasmus*“ auf jene Fälle beschränkt werden, deren klinisches Verhalten eine Verengung am Magenausgang sicher annehmen läßt, denen aber ein nachweisbares organisches Substrat fehlt. Als beweisend für das früher mehrfach bezweifelte Vorkommen des „*Pylorospasmus*“ gelten Einzelbeobachtungen tödlich verlaufender Fälle mit unstillbarem Erbrechen und spastischen Erscheinungen bei negativem autoptischen Befund am Pylorus. Daß solches unstillbares Erbrechen ohne pathologisch-anatomischen Befund am Pylorus mitunter auch ohne Beobachtung von Spasmen einhergehen kann, und von einzelnen Autoren deshalb dem „habituellen Erbrechen“ zugezählt wird (FEER, MONRAD, NOBEL) besagt nichts gegen Vorkommen und Berechtigung der Bezeichnung *Pylorospasmus*. Solange jedoch eindeutige anatomische oder röntgenologische Beweise über ein fließendes Übergehen von habituellem Erbrechen oder *Pylorospasmus* zur hypertrophischen Pylorusstenose des Säuglings ausstehen, erscheint die synonyme Verwendung der Krankheitsbezeichnungen für Klinik und Forschung unberechtigt und ohne praktischen Vorteil.

„Dualismus“

Synonyme Krankheitsbezeichnung unberechtigt!

Die Schwierigkeiten bei Beurteilung pathologischer Bewegungsvorgänge und Erkrankungen im Pylorusgebiet erhellen daraus, daß 1. schon hinsichtlich der **normalen Physiologie** des Pylorus keine übereinstimmende Meinung besteht, und 2. eine scharfe Trennung der Pylorusfunktionen von denen der Kardial- und der Fundus praktisch unmöglich ist (s. CATEL, „Bewegungsvorgänge im gesamten Verdauungskanal“).

Normale Physiologie.

Ob der Pyloruschluß durch *Kontraktion* der Muskulatur oder durch *Tonusänderung* („Tonusmuskel“ nach KESTNER) zustande kommt, ist nicht eindeutig geklärt. Es ist anzunehmen, daß in der Ruhe des Verdauungskanales ein Zustand äußerst niedrigen Tonus besteht. Die Sphinkteren klaffen nicht, ihre Ränder liegen

Wesen des Pyloruschlusses unsicher.

Zwei Hypothesen.

unmittelbar einander an, können jedoch jedem Druck der vorgeschalteten Organe nachgeben, somit gewissermaßen als Lumen fungieren. Der Pylorus verändert seinen Tonus, wenn er von mechanischen, chemischen und nervösen Reizen getroffen wird. Nach älterer Ansicht wird die Pylorustätigkeit durch mechanische und chemische Reize, die vom Duodenum aus wirken, angeregt. Neuere Forschungen bringen dagegen Öffnung und Schließung des Pylorus ausschließlich mit der Magenperistaltik in Zusammenhang, und fassen den pylorischen Abschnitt des Magens und den Sphincter pylori als funktionelle Einheit auf. Auch vermittelnde Ansichten liegen vor. Durch Eintreffen einer peristaltischen Welle wird Tonusabfall des Sphinkters ermöglicht, ohne daß sich jedoch der Pylorus bei jeder peristaltischen Welle zu öffnen braucht. Menge und Beschaffenheit der Nahrung in Magen und Duodenum sind dafür maßgebend. Diese frustrierten Wellen ohne Öffnung des Sphinkters bewirken kräftige Durchmischung des Speisebreies.

Antiperistaltik tritt am Magen unter normalen Verhältnissen nicht auf. Nach CANNON und CATEL beruht Auftreten von Antiperistaltik am Darm auf Nichteintreten des BAYLISS-STARLINGSchen Gesetzes, welches besagt, daß Reizung des Darmes oberhalb der gereizten Stelle Zustandekommen von Erregung und vermehrter Kontraktion, unterhalb derselben Hemmung und Erschlaffung bewirkt. Am Magen erscheint Antiperistaltik, wenn die zum Zweck der Entleerung auftretenden peristaltischen Antrumbewegungen auf einen nicht oder schwer überwindbaren Widerstand stoßen.

Eine weitere Meinung bezeichnet den Pylorus ebenfalls als Tonusmuskel, stellt ihn aber dem *Schließmuskel der Muschel* gleich (RUHMANN, RIEDER und MÜLLER). Die feste, tonische *Geschlossenheit* soll den eigentlichen Ruhezustand darstellen, der Pylorus arbeitet nur, indem er sich öffnet: allein seine Öffnung verbraucht kinetische Energie.

Nervöse Impulse können auf dem Weg des Vagus, Sympathicus und des intramuralen Ganglienzellapparates an die glatte Muskulatur des Verdauungskanals gelangen.

Innervation.

Die *sympathische Innervation* des Magens vermitteln Äste aus dem Plexus coeliacus, die vielfach ohne nachweisbare Kommunikation neben den Vagusfasern verlaufen (L. R. MÜLLER). Der *li. Vagus* verläuft über die Kardialfläche zur Vorderfläche des Magens. Er versorgt Fornix, obere $\frac{2}{3}$ des Corpus, Vestibulum und Canalis pyloricus. Vom *re. Vagus*, der auf der Hinterfläche der Speiseröhre zur hinteren Magenwand verläuft, wird die Kardialfläche, die kleine Kurvatur, ein Teil des Corpus und der präpylorische Abschnitt innerviert. Der größere Teil der *re. Vagusfasern* gelangt nicht zum Magen, sondern zieht weiter abwärts und senkt sich in das Ganglion coeliacum ein. Die Verbindung mit dem sympathischen Geflecht ist nunmehr eine so innige, daß auf anatomischem Weg das weitere Verteilungsgebiet der Vagusfasern nicht mehr darstellbar ist (CATEL).

Der *AUERBACHSche Plexus* ist, vielleicht durch die komplizierte Anordnung der glatten Muskelfasern, am Magen nicht so regelmäßig entwickelt, wie vom Pylorus abwärts. Der *MEISSNERSche submuköse Plexus* dagegen zeigt eine regelmäßige Ausbildung. Er entsendet feinste marklose Fasern zur Muscularis mucosae, zum Epithel und den Drüsen.

An der Grenze zwischen Corpus und Sinus ventriculi, sowie an der Kardialfläche und am Pylorus soll sich ein *verstärkter* intramuraler Plexusapparat befinden.

Die *Tätigkeit des Magen-Darmkanals* hängt wesentlich von der Funktion der *intramuralen Plexus* ab. So können auch nach Durchschneidung aller zum Magen führenden Fasern des Vagus und Sympathicus noch peristaltische Kontraktionen zustande kommen und die Magendrüsen in Tätigkeit gesetzt werden.

Die nervösen Impulse, die über den *Vagus und Sympathicus* den Magen-Darmkanal erreichen, üben nur eine erhöhte anregende oder hemmende Funktion aus. Dabei werden die *Sphinkteren* des Verdauungsrohres in prinzipiell anderer Weise als die Kammern beeinflusst, (TRENDELENBURG) da sich ein scharfer Antagonismus, wonach der Vagus am Darmbereich nur fördernde, der Sympathicus nur hemmende Einflüsse haben soll, für die Sphinkteren nicht bestätigt.

Sonderstellung
der
Sphinkteren.

Aus einer großen Zahl, teilweise widersprechender Ergebnisse ergibt sich über die *Innervation* des Magens und des Pylorus folgendes: die reflektorische Öffnung der Kardialfläche erfolgt über die sensible und motorische Reflexbahn im Vagus, während sich der sphinkterartige Verschluss nach Beendigung des Schluckaktes über den Sympathicus vollzieht, sowie vermutlich durch einen intramuralen Reflex

(CATEL). Am Magen erschwert der Sympathicus die Entleerung durch Verringerung des Tonus und der Peristaltik. Am Sphincter pylori kommt es durch Sympathicusreiz niemals zu einer Tonusabnahme, der *Sympathicus hat keine hemmende Wirkung* auf den Schließungsmechanismus des Pylorus! Der Vagus erleichtert dagegen die Magenentleerung durch Tonussteigerung und Peristaltikförderung, „wahrscheinlich auch durch gleichzeitige Abnahme des Pyloruston“ (CATEL). Mehrfach werden im Vagus fördernde *und* hemmende Fasern für den Pylorussphinkter angenommen. STAHNKE kommt bei Versuchen experimenteller Erzeugung von Magenculcera zu der Annahme, daß der Vagus allein im Experiment eine Öffnung des Pylorus nur bei *herabgesetztem* Sympathikotonus bewirken kann.

Die Reflexbahn für Öffnung und Schließung des Pylorus verläuft nach L. R. MÜLLER zentripetal im Vagus, zentrifugal über Medulla oblongata, Rückenmark und Splanchnicus. Intaktheit der Splanchnicusbahn ist Vorbedingung. Auch intramurale Reflexbahnen dürften vorhanden sein. Dauerverschluß des Pylorus ist für den Brechakt Voraussetzung.

Eingehende Darstellung der **pathologischen Anatomie** der hypertrophischen Pylorusstenose mit Abgrenzung gegenüber dem „systolischen“ (PFAUNDLER) und dem „antrumkontrahierten“ Säuglingsmagen WERNSTEDTS gibt v. PFAUNDLER (2. Aufl. dieses Handbuches). Als sicher wird demnach angenommen, daß der sog. Pylorustumor eine echte Hypertrophie der Muskulatur des Canalis egestorius darstellt, mit Vermehrung und Vergrößerung der Muskelzellen und Kerne. Die Massenzunahme betrifft nicht allein die Ringmuskulatur, sondern es findet auch eine Massenschiebung mit Anreicherung der Längsmuskelfasern im Bereich des Kanals statt. Die Schichtdicke der Längsmuskeln beträgt bei voll ausgebildeter hypertrophischer Stenose das 3—5fache, der Ringmuskulatur das 5—8fache gegenüber der Norm (s. IBRAHIM, HERTZ u. a.).

Pathologisch-anatomisch nichts Neues.

Gegen das Duodenum hin setzt sich die Pylorushypertrophie als scharfe „Pylorusstufe“ ab, mit einem gelegentlichen Recessus der Schleimhaut, der unter Umständen zur Eröffnung des Duodenums bei der Pyloromyotomie führen kann. Magenwärts geht der verdickte Pyloruskanal, je nach Stadium der Erkrankung scharfwinkelig in die ebenfalls verdickte Magenwand über. Dicke der Muskelschicht sowie Vermehrung des elastischen Gewebes ist von der Dauer der Erkrankung, nicht dem Alter des Kindes abhängig. Vorkommen von Schleimhautödem, das unter Umständen eine unvollständige Pförtnersperre akut vervollständigen kann, ist beschrieben.

Gefäßveränderungen im Bereich des Pylorostumors werden im histologischen Bild auffälligerweise vermißt. Das blasse, perlmutterfarbige Aussehen des Tumors läßt sich daher nur durch eine *funktionelle Durchblutungsstörung* deuten. Der Gefäßapparat ist aufs engste anatomisch mit dem Nervengeflecht des betreffenden Erfolgsorganes verknüpft, Anomalien der intramuralen Innervationsvorgänge treffen auch das dazugehörige Gefäßsystem. Eine resultierende Durchblutungsstörung wird wiederum sekundär Anlaß muskulärer Kontraktionen sein, die erneut anämisierend wirken. Es entsteht ein Circulus vitiosus!

Gefäßstörungen.

Neue Wege weisen *histologische Untersuchungen* des *intramuralen Ganglienzellapparates* bei Pylorusstenose mit verschiedenartigster Degeneration und Zerstörung von Zellen und Achsenzylindern der intramuralen Plexus (CH. HERBST).

Histologisch nachweisbare Störungen im intramuralen Plexus?

Ob es sich bei diesen Befunden tatsächlich um primäre Degenerationserscheinungen am intramuralen Nervenapparat handelt, bedarf bei der prinzipiellen Wichtigkeit dieser Befunde der Bestätigung an größerem Material.

Die *Anschauungen über die Genese* der hypertrophischen Pylorusstenose haben eine Reihe von Wandlungen durchgemacht. Sie gingen aus von der Annahme einer *primären*, pathologischen Massenentfaltung der Pyloruswand im Sinne einer angeborenen Mißbildung (HIRSCHSPRUNG). Weitere Auffassungen nahmen an, daß die Hypertrophie eine *sekundäre* ist. Sie soll 1. kompensatorisch durch Überwindung einer primären Stenose des Magenausganges oder eines anderen, der Magenentleerung ungünstigen mechanischen Momentes entstehen (Strangbildung usw.), oder 2. die Folge eines primären Spasmus, bzw. einer Koordinationsstörung in der gesamten

Wechselnde Hypothesen über Entstehung.

Magenmuskulararbeit, eine Art von Aktivitätshypertrophie darstellen. Als Erklärung des primären, hypothetischen Spasmus wurden Irritationen der Magenschleimhaut mit folgenden Reflexkrämpfen, auch Bildungsfehler des nervösen Apparates in foetu, Dysfunktionen der Mageninnervation angenommen (THOMSEN, v. PFAUNDLER, ASCHOFF, STILLs „Magengstottern!“). Diese nervösen Störungen sollen lokal (Magenschleimhaut + intramurales Nervensystem) wie auch zentral bedingt sein, bzw. eine kombinierte Störung im Zusammenspiel beider Zentren darstellen.

Die pathogenetischen Erklärungen gingen über auf das Gebiet der inneren Sekretion (Adrenalinämie), der Hormone (STOLTEs Hypothese), des Vitaminmangels (Vitamin B, MOORE und Mitarbeiter, BRODIE, REYHER). Weiterhin wurden Konstitutionsanomalien (mesenchymale Dysplasie), Verarmung des Organismus an sauren Valenzen, jahreszeitliche Einflüsse, sowie schließlich allergische Reaktionen ätiologisch in Erwägung gezogen (COHEN, SCHMID, SCHARDT), ohne bewiesen zu sein.

Im Mittelpunkt pathogenetischer Erwägungen steht heute die Frage nach Art und Wirkung nervöser Störungen bei der Entstehung der hypertrophischen Pylorusstenose.

Nervöse
Störungen im
Mittelpunkt.

Dies dokumentiert sich in einer Fülle einzelner Beobachtungen und Hypothesen:

Vagotonie?

Die Annahme, die Pylorusstenose beruhe auf einer *Vagotonie*, ist in ihrer Begrenztheit auf das vagische System unwahrscheinlich. Es spricht dagegen, daß das vaguslähmende Atropin bei röntgenologischer Kontrolle, Autopsie oder Nachuntersuchung durch Atropin geheilter Pylorusstenosen *niemals* eine Lähmung des Pylorus bewirkt hat. Sistieren des Erbrechens und funktionelle Heilung der Stenose beruhen auf *Verlängerung der Magenentleerungszeit* (BRÜHL, WIEDEHOPF, KLEE) mit *Beruhigung vagaler Gastrosplasmen durch das Atropin*.

Sympathico-
tonie?

Der Vagotonie gegenüber steht die Ansicht KLEES, daß die Pylorusstenose Ausdruck einer *Sympathicotonie* ist. Für eine Beteiligung des Sympathicus an der Erkrankung sprechen neue Beobachtungen (PAUL, Univ.-Kinderklinik Marburg 1939/40), wonach mit dem sympathikolytischen Alkaloid „Gynergen“ (Ergotamin-tartrat) eine Beeinflussung der Krankheitserscheinungen der Pylorusstenose erfolgreich durchgeführt werden konnte. Eine Gleichgewichtsstörung *beider Systeme* mit dem Erfolg einer funktionellen Pfortnersperre geben PAUL und BARD an. Eine reine Prävalenz des vagischen oder sympathischen Systems bei der Erkrankung ist nicht anzunehmen. Die Scheidung der vegetativ Stigmatisierten oder der vegetativen Diathetiker (L. R. MÜLLER) in Vago- oder Sympathicotoniker wird von v. BERGMANN, ROMINGER u. a. überhaupt abgelehnt, da sie sich bei Prüfung mit Adrenalin-Atropin usw. in *beiden* Teilsystemen übererregbar erwiesen („*Amphotonie*“ nach ROTHLIN, DANIELOPULO).

Zentral-
nervöse
Störungen.

Zentral nervöse Störungen mit mangelhafter Reife im vegetativen Nervensystem (GOETT) sowie Unfertigkeit der nervösen Verbindungen von Peripherie und Erfolgsorgan nahm HEUBNER an. Es setzen demnach die Störungen nach Ablauf gewisser Zeit dann ein, wenn größere Anforderungen an die noch schwankenden Magenfunktionen gestellt werden. Eine zentrale Beeinflussung des Pylorus mit Kontraktion von Pylorus und Pars pylorica soll nach v. OPENCHOWSKI experimentell durch Reizung der 4 Hügel hervorgerufen werden. SCHWARTZ will das charakteristische Auftreten der Pylorusstenose mit reparatorischen Vorgängen im Zentralnervensystem in Zusammenhang bringen, die er als Folge geburtstraumatischer Blutungen im Verlauf der ersten Lebenswochen beobachtet hat. SCHWARTZ und DOLLINGER weisen auf das gleichzeitige Vorkommen von Blutungen im Zentralnervensystem und Geschwüren im Magen-Darmkanal von Neugeborenen hin.

Störung der
Öffnungs-
reaktion,
„Achalasie“!

Inwieweit lokale pathologische Vorgänge in den *intramuralen Plexus* (HERBST) ätiologisch in Betracht kommen, etwa durch Leitungsstörungen, welche die Eröffnungsreaktion (s. S. 480) stören, ist noch nicht sicher zu entscheiden (RIEDER-MÜLLER u. a.).

Es soll infolge angeborener Störung oder verlangsamter Entwicklung der Magen-funktionen, speziell des Pylorus zum Zustand der Sphinctersperre, „Achalasie“ (CAMERON, HURST) kommen. Der Muskel verharrt im refraktären Schließungs- und Tonuszustand, und wird somit zum Hindernis am Magenausgang (s. Physiologie des Pylorus, S. 480 unten). Durch *Magenhypertrophie* und verlängerte *Entleerungszeit* entsteht zunächst eine *Latenzzeit* bis zum vollen Ausbruch der klinischen Erscheinungen. Die bereits durch die Achalasie gestörten Reflexvorgänge im intramuralnervösen Gebiet greifen weiterhin über auf die übergeordneten Zentren des *Vagus* und *Sympathicus* (BOECKER). In der Fehlsteuerung dieser Systeme vollziehen sich die schweren motorischen Funktionsstörungen der gesamten Magenmuskulatur mit Pylorus, Kardia, Oesophagus, die sich klinisch in *Hyperperistaltik*, *Antiperistaltik*, *Magenspasmen* und *Erbrechen*, also dem voll ausgeprägten Bild der *Stenose* zeigen.

Lokal sollen verschiedenste *Reizzustände* der Magenschleimhaut (Katarrh, Ulcera, Rhagaden) störend auf den normalen Ablauf der Magenmuskelfunktion einwirken. Hinsichtlich der häufig angeführten Magen- oder Duodenalulcera nimmt KLEINSCHMIDT jedoch eine *sekundäre* Entstehung infolge Ischämie von Endarterien im Bereich der pathologisch veränderten Pyloruspartien an. Weiterhin sollen Faktoren der *Ernährung* zu Überempfindlichkeit der Magenschleimhaut mit folgenden *Reflexkrämpfen* der Muskulatur Anlaß geben. Die quantitative Steigerung der Nahrungsaufnahme nach Ablauf der ersten Lebenszeit kann wohl zu einer Diskrepanz zwischen Beanspruchung und Leistungsfähigkeit des kindlichen neuromuskulären Regulationsmechanismus führen. Eine mechanische Überdehnung mit Einrissen in der Magenschleimhaut anzunehmen, erscheint dabei unnötig. Forschungen nach *qualitativ* schädigenden Einflüssen in der Nahrung haben zu keinem Ergebnis geführt. Es wurde Irritation der Magenschleimhaut durch die *Muttermilch* entsprechend der größeren Anzahl von Brustkindern bei den Pylorusstenotikern angeführt, mit Annahme toxischer, krampfauslösender Stoffe lipoider oder cholinartiger Natur. Eine schädliche Wirkung des Fettgehaltes der Nahrung ließ sich nicht beweisen.

Lokale Reizzustände.

Wirkt Muttermilch ursächlich?

Gegen die Annahme schädlicher Stoffe in der Muttermilch spricht:

Gegengründe.

1. Es erkrankten auch Kinder, die vom ersten Lebenstag an mit Kuhmilch ernährt wurden. 2. Die Erkrankung läßt sich durch die Milch einer Frau, deren Kind an Pylorusstenose leidet, nicht übertragen. 3. Weitere Verfütterung von Muttermilch hat sich bei operativer oder konservativ-medikamentöser Behandlung der Pylorusstenose nicht als heilungswidrig erwiesen. 4. Gerade die stark stillenden südlichen Länder haben eine sehr geringe Erkrankungszahl an Pylorusstenose.

Das Überwiegen der Brustkinder dürfte den Stillstatistiken der einzelnen Beobachter entsprechen, und regionär und zeitlich verschieden sein. (Nach MONRADS Statistik waren unter 228 Säuglingen 64% ganz gestillt, nach v. PFAUNDLER waren 1910 unter 4 Erkrankten im Durchschnitt nahezu 3 bishin ausschließlich natürlich ernährte). In den letzten 20 Jahren hat sich im Material der Münchener Univ.-Kinderklinik das Verhältnis an 250 Kindern mit Pylorusstenose erheblich verschoben: nur 35% der Säuglinge waren ganz gestillt, 26% teilgestillt, 39% waren nicht gestillt, oder bei Auftreten der Erkrankung bereits längere oder kürzere Zeit abgestillt! Ähnliche Zahlen gibt BEHRMANN.

Auf die *bakterielle Besiedlung* der Magendarmschleimhaut mit Wirkung histaminartiger Abbaustoffe weist SCHMID hin. Schleimhautschwellungen, sowie die vereinzelt beobachteten Schleimhautblutungen (ROSENBAUM) aus Magen und Darm hält SCHMID für *anaphylaktisch* bedingt. Er stellt in den Familien pylorusstenotischer Kinder eine Häufung *allergischer Erkrankungen* fest (Heufieber, Urticaria, QUINCKESches Ödem, Asthma, Ekzem, gehäufte Magen-Darmstörungen).

Über den Entstehungsmechanismus der hypertrophischen Pylorusstenose ist wenig bekannt. Hypertrophie der glatten Muskulatur entwickelt sich leichter, als die der quergestreiften; frühkindliche Disposition zur muskulären Hypertrophie wird angenommen.

W. SCHMID ist, hauptsächlich auf röntgenologische Befunde der Pylorusdarstellung gestützt, der Ansicht, daß eine *zunehmende Schließung des Antrumkanals* in Richtung der Resultante aus Kontraktionskraft und Kontraktionsrichtung der Längs- und Ringmuskulatur erfolgt. Bereits unter normalen Umständen sind die Bewegungsvorgänge im Canalis egestorius mit dem Auftreten schlauchförmiger Konstriktionen

Schließung des Antrumkanals.

von denen der übrigen Magenabschnitte verschieden (KIRSCHNER, MANGOLD). Der in oraler Richtung zunehmenden Schließung des Antrumkanals ist eine Grenze gesetzt: die Magenwände streben vom Lumen des gebildeten Kanals in immer stumpferem Winkel auseinander, die Muscularis der Magenwandung wird schwächer, d. h. Kontraktionsrichtung und Kontraktionskraft verändern sich derart, daß das

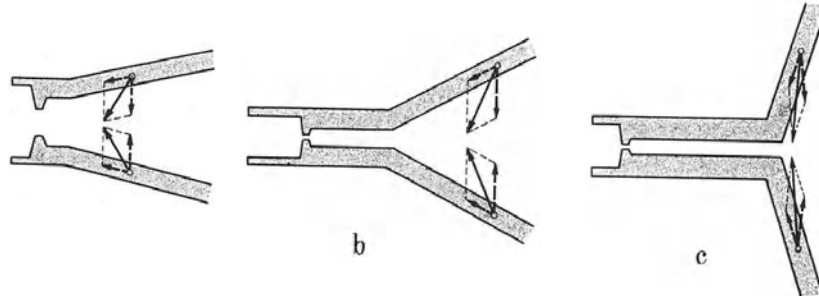


Abb. 1 a—c. Schließung des Antrumkanals in Richtung der Resultante aus Kontraktionskraft und Kontraktionsrichtung der Längs- und Ringmuskulatur nach W. SCHMID.
a Einsetzender Reiz. b Zunehmende Schließung des Kanals. c Kraft zur weiteren Verlängerung des Kanals nicht ausreichend.

weitere Fortschreiten in oraler Richtung eine Unterbrechung erfahren muß. Der Muskelwulst geht in die Magenwand über, die ihren Gleichgewichtszustand zwischen Hypertrophie und Dilatation sucht. Schwellung und Stauchung der Schleimhaut können den Vorgang der muskulären Schließung des Kanals begleiten. Plötzliches Versagen dieser Gleichgewichtslage bei ektatischen Mägen wird beobachtet, unter Umständen mit akutem Einsetzen schwerster, bis hin latenter Stenosezeichen.

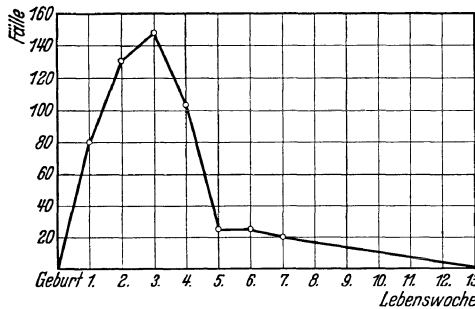


Abb. 2. Zeitliche Manifestierung (Beginn) der hypertrophischen Pylorusstenose. (553 Fälle.)

Das Längenwachstum des Kanals hört auf, wenn sich die Möglichkeit zur Massenschiebung erschöpft, die Höhe ist bestimmt durch die Erschöpfung der Fähigkeit zur Massenzunahme.

Das gleichartige Aussehen der Pylorustumoren auf der Höhe der Erkrankung wird somit durch die SCHMIDSCHE Hypothese erklärlich. Der Kanal erreicht seine größtmögliche Länge (bis 30 mm nach v. PFAUNDLER, im Röntgenbild bis zu etwa 24 mm). Die Wiederöffnung des Kanals bei

Heilung der Stenose erfolgt nach MEUWISSEN und SLOOF trichterförmig von der Übergangsstelle des Kanals in die Magenwand aus.

Die zeitliche Begrenzung des Auftretens der hypertrophischen Pylorusstenose ist stets aufgefallen. Diese Altersgebundenheit der Manifestierung der Erkrankung erlaubt auch pathogenetische Folgerungen. Nach Zusammenstellung von 553 Pylorusstenosen aus eigener Beobachtung sowie Statistiken anderer Autoren (IBRAHIM, RAMSTEDT) liegt der Höhepunkt der Manifestierung der Erkrankung in der 3. Lebenswoche, und zeigt von der 5. Lebenswoche an einen starken Abfall. Jenseits der 13. Woche fand sich im vorliegenden Material keine Neuerkrankung mehr. Vereinzelt Beobachtungen späterer Erkrankung sind Seltenheiten und bedürfen stets eingehendster Differentialdiagnose.

Die strenge Altersbegrenztheit der Pylorusstenose in der „Übergangszeit“ (im Sinne v. PFAUNDLERS) in das extrauterine Leben kennzeichnet die

Erkrankung als „Übergangsstörung“. Ihre Manifestierung ist in der „Metabasis“ und nicht im Vorliegen einer angeborenen Mißbildung begründet. Eine mehr weniger latente Phase zwischen Geburt und Ausbruchsalter ist vorhanden. Die ursächliche Störung, die hinsichtlich der Beteiligung des vegetativen Nervensystems oder sonstiger Faktoren endgültig nicht geklärt ist, setzt offenbar gleich beim *Übergang* als Folge eines *erbkonstitutionellen* (geschlechtsgebundenen) *Anlagefehlers* ein. Nach Hinzukommen der muskulären Hypertrophie, die vielleicht einen Ausgleichversuch des Organismus gegenüber dem funktionellen Schaden darstellen soll, tritt klinisch das volle Krankheitsbild in Erscheinung. Diese Ansicht ist durch die Beobachtung unterstützt, daß auch bei *Frühgeburten verschiedenster Reifegrade die Pylorusstenose erst nach dem Eintritt in das extrauterine Leben mit der üblichen Latenzzeit wie bei ausgetragenen Säuglingen auftritt.*

Eine „metabasische Störung“.

Die vereinzeltten Mitteilungen über hypertrophische Pylorusstenose bei Feten und Neugeborenen bedürfen weiterer Beobachtung und der Abgrenzung gegen den „*systemischen*“ und „*antrumkontrahierten*“ Säuglingsmagen (s. S. 481). Sie waren mir zum Teil, so WACHENHEIMS Veröffentlichung¹ nicht im Original zugänglich.

Auftreten der Pylorusstenose jenseits des 4. Lebensmonats wird nicht beobachtet, weil die metabasische Störung entweder im Verlauf einiger Zeit zu einer Anpassung geführt hat, oder die Säuglinge an ihr zugrunde gingen.

Beobachtungen unstillbaren Erbrechens in der *Neugeburtperiode* mit oder ohne Spasmen vom Charakter des pylorusstenotischen bei Fehlen eines anatomischen Befundes am Pylorus lassen vermuten, daß es vereinzelt foudroyant verlaufende nervöse Fehlsteuerungen gibt, die dem Organismus nicht Zeit zum Versuch der Anpassung lassen. In diese Gruppe dürften frühe, tödliche Fälle von „Pylorus-spasmus“ und „habituellem Erbrechen“ zu rechnen sein (Fälle von FEER, MONRAD, NOBEL, eigene Beobachtung).

Ebenso auffällig wie bekannt ist das *Überwiegen männlicher Säuglinge* bei hypertrophischer Pylorusstenose. Im eigenen Material ist das Verhältnis 194 ♂ : 50 ♀, eine Zusammenstellung mehrerer Angaben der Literatur ergibt eine Zahl von 846 ♂ : 200 ♀.

Das *Geschlechtsverhältnis* (G.V. = Anzahl der Knaben auf 100 Mädchen) bzw. das *reine G.V.*, der Wert γ^k mit korrigiertem Fehler nach PFAUNDLER-GÜNTHER beträgt im eigenen Material $372,0 \pm 30,6$, im Gesamtmaterial $405,6 \pm 15,8$. Die tatsächliche Konstanz des G.V. bei der Pylorusstenose erhellt daraus, dass das G.V. des kleineren Eigenmaterials nur eine Abweichung, die fast noch im Bereich des *einfachen* mittleren Fehlers liegt, vom G.V. des Gesamtmaterials zeigt.

Das G.V. bei der hypertrophischen Pylorusstenose ist so hoch, daß hier neben der allgemeinen, durch Geschlechtsbegrenztheit verursachten Androtropie fast aller Krankheiten des frühen Säuglingsalters (v. PFAUNDLER) eine besondere, anatomische oder funktionelle Sexualdisposition vermutet werden muß.

Geschlechtsverhältnis.

Eine anatomisch bedingte Sexualdisposition (fehlender Uterus bei Knaben) liegt ja im Sinne von STOLTES geistreicher Hypothese. Vielleicht ist die Sexualkonstitution hinsichtlich des *vegetativen Nervensystems* eine *geschlechtsverschiedene*.

Von der *Vagotonie* wird solches angenommen (BONELL). Die Androtropie der Pylorusstenose würde dann jener des Asthma bronchiale möglicherweise im Wesen

¹ WACHENHEIM: Amer. J. Dis. Childr. 1916.

verwandt sein. Vergleichende Feststellungen über das G.V. des Megacolon congenitum, die in diesem Zusammenhang ebenfalls von Interesse wären, sind infolge der erheblich geringeren Zahl von Beobachtungen nicht zu verwerten.

Allen Theorien funktionell-nervöser Einflüsse bei der Entstehung der Pylorusstenose zufolge wird die Annahme einer angeborenen Hypertrophie des Antrum pylori abgelehnt.

Argumente. Diese Ablehnung läßt sich durch folgende Beobachtungen stützen:

1. Die Entstehung des Muskelwulstes des Antrumkanals macht nach röntgenologischen und operativen Erfahrungen eine Anlaufzeit durch.

„Anlaufzeit“. Fall SCHMID 1938: Beginn klinischer Erscheinungen der Pylorusstenose bei 5wöchentlichem Säugling. Mit 7 Wochen Röntgenbild, das Verengung des Kanals bei 7 mm Längenausdehnung ergibt. Geringe Verzögerung der Entleerung. Nach weiteren 3 Wochen wegen Zunahme von Erbrechen und Auftreten von sichtbarer Magenperistaltik erneut Röntgenuntersuchung: Darstellung eines eingeeengten Kanals von 18 mm Länge, bei noch ausreichender Entleerung. Konservative Heilung.

„Zu früh geröntgt!“ Weitere Fälle „zu früh geröntgt“ Stenosen: BEHRMANN, MEUWISSEN und SLOOF, JOCHIMS, LAMBRECHT mit späterer operativer oder röntgenologischer Bestätigung.

Entgegen FEERs Anschauung wächst also mit längerer Dauer und zunehmender Schwere der Erkrankung die Längenausdehnung des Stenosenkanals (Entstehungsmechanismus, s. S. 483).

Befunde bei Rezidivoperationen: Fall MEUWISSEN und SLOOF: 2 $\frac{1}{2}$ wöchentlicher Säugling zeigt seit mehreren Tagen gußartiges Erbrechen, Magenperistaltik, starke Abmagerung. Die Operation nach WEBER-RAMSTEDT zeigt einen nur leicht verdickten Pylorus. Nach der Operation Gewichtszunahme, noch vereinzelt Erbrechen. Nach 4 Wochen erneut heftige Peristaltik, alle Nahrung wird erbrochen. 2. Operation: ein stark verdickter Pyloruswulst wird durchtrennt. Heilung.

Rezidivoperation von GAISFORD: 26 Tage nach WEBER-RAMSTEDT'scher Operation erfolgt wegen erneuten Erbrechens Rezidivoperation: oral von der zuerst durchtrennten tumorartigen Verdickung am Pförtner hatte sich ein 2. Muskel-tumor gebildet. Erst nach dessen Durchtrennung endgültiges Sistieren des Erbrechens.

2. Angeborene Hypertrophie bei Pylorusstenose ließe annehmen, daß pylorusstenotische Frühgeburten von der ersten ausgiebigen Nahrungsaufnahme an das volle Krankheitsbild bieten würden. Dies trifft jedoch nicht zu: die jüngste mir bekannt gewordene pylorusstenotische Frühgeburt (1500 g, WOLFFs Tabelle) erkrankte erst mit 2 Wochen und kam in der 4. Woche in Behandlung. (Feten, Neugeborene, s. S. 485.)

3. Längeres Bestehenbleiben der hypertrophischen Pylorusstenose nach der klinischen Ausheilung ist bekannt. Jedoch ist endgültig, entgegen den Heilungsaussichten einer angeborenen Mißbildung, auch eine anatomische, nicht nur funktionelle Heilung der Erkrankung anzunehmen, da nach RÖSSLE Pylorusstenosen bei Sektionen des späteren Kindesalters fast völlig fehlen. Bei den Pylorusstenosen der Erwachsenen handelt es sich nicht um Restbefunde aus der Säuglingszeit, sondern um selbständige Erkrankungen mit gleicher Geschlechtsbeteiligung. Ursächlich werden dafür außerhalb des Magens gelegene „Reizbildungsstätten“ (entzündliche Gallenwegsaffektionen usw.) mit nervöser Beeinflussung der Pylorusinnervation angenommen.

4. Zugunsten der Annahme einer angeborenen Hypertrophie des Pylorus wurde häufige Kombination mit anderen Mißbildungen angeführt (4 % bei IBRAHIM). Dies entspricht nicht den Tatsachen! Insgesamt sind in der Literatur der letzten 40 Jahre nur in etwa 20 Fällen Kombinationen

Kombination mit anderen Mißbildungen nicht häufig!

Funktionelle und anatomische Heilung.

Erkrankungstermin bei Frühgeburten.

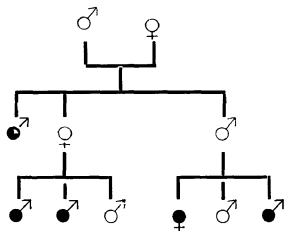
von Pylorusstenose mit Mißbildungen zu finden, eine bei dem großen Beobachtungsgut an Pylorusstenosen verschwindend geringe Zahl!

Zu den in der älteren Literatur bereits angeführten Mißbildungen kommt hinzu: Kombination mit Polydaktylie und Klumpfuß, Urachuspersistenz, Schädelasymmetrie mit Sternocleidohämatom (eigene Beobachtung), ebenso Kombination mit Mongoloid. Einen Fall von Zusammentreffen von Pylorusstenose und Arachnodaktylie beschreibt KROEGER und schließt daraus auf eine mesenchymale Dysplasie.

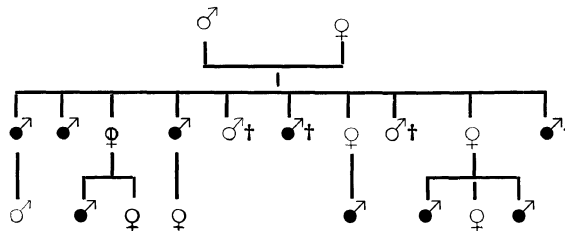
5. Die Erblichkeit des Leidens kann demnach nicht als Vererbung einer angeborenen Mißbildung dargestellt werden, sondern läßt sich als Vererbung einer Disposition deuten.

Familiäres und erbliches Auftreten der hypertrophischen Pylorusstenose kann nach größeren Zusammenstellungen nicht mehr angezweifelt werden. Auftreten in 2 Generationen ist beschrieben: der Vater war erkrankt, die Tochter starb an der Stenose, der Sohn wurde durch konservative Behandlung geheilt. Unter den eigenen 250 Beobachtungen findet sich in 3,2% Erkrankung zweier Geschwister, deren Erkrankung teils operativ, teils konservativ behandelt wurde, in einem Fall väterliche Erkrankung. Beobachtung über Erkrankung von 3—4 Geschwistern stellt SCHMID zusammen. FABRICIUS und VOGT-MOLLER beschreiben Erkrankung von 4 Kindern einer Familie, von denen 3 den gleichen, das 4. Kind einen anderen Vater hatte. Träger der Anlage scheint demnach die Mutter zu sein. Vereinzelt, eindrucksvolle Stammbäume sind veröffentlicht. Über den Erbgang der Erkrankung ist noch nichts Endgültiges zu sagen (COCKAYNE, HALBERTSMA, BRENDLE).

Erblichkeit nicht zu leugnen!



Stammbaum nach HALBERTSMA.



Stammbaum nach BRENDLE.

Zwillingserkrankungen sind bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen beschrieben. Bei eineiigen Zwillingen sind nach HALBERTSMA stets beide Partner erkrankt, jedoch beschreiben LASCH und SHELDON Erkrankung nur eines Partners bei sicher eineiigen Zwillingen. Da es jedoch eine klinisch erscheinungslose Form der Stenose gibt, wie aus den Zwillingsbeobachtungen von SCHMID und WALLGREEN hervorgeht, kann ohne Probelaparatomie oder eindeutigen Röntgenbefund eine latente Erkrankung des angeblich gesunden eineiigen Zwilling nicht ausgeschlossen werden.

Zwillingserkrankungen.

Außer den familiären Erkrankungen an Pylorusstenose weisen häufig Vater oder Mutter des erkrankten Säuglings Magenstörungen auf: so Ulcus, Hyperacidität, meist nur Bezeichnungen wie „schwacher oder nervöser Magen“ (in 11% der eigenen Fälle). Eine große Zahl der Eltern — im eigenen Material etwa 13%, bei anderen Autoren bis 50%, bezeichnen sich als „stark nervös“. In 2 eigenen Fällen war der Vater asthmaleidend.

„Nervöser Magen“ familiär.

SCHMID stellt in 36 Familien operierter pylorusstenotischer Säuglinge 6mal gehäufte allergische Erkrankungen (s. S. 483) fest. Größere Untersuchungsreihen über Häufigkeit des Zusammentreffens allergischer Erkrankungen mit Pylorusstenose stehen aus. Stammbäume über diese Frage gibt SCHARDT.

Ausgesprochene Neuropathie des erkrankten Säuglings selbst erscheint im eigenen Material geringer als meist angenommen. Ähnliches berichten SCHMID sowie LANGOWOI, die neuropathische Belastung hauptsächlich bei Pylorospasmus und habituellem Erbrechen feststellen.

Hinsichtlich der Konstitution des Stenosenkindes soll nach MEUWISSEN und SLOOF der Typus cerebrealis, mit starken Differenzen zwischen Kopf- und Brustumfang vorherrschen. Auffällig hohe Geburtsgewichte, entsprechend „Plusvarianten“ findet BEHRMANN. Im eigenen Material herrschen solche nicht vor.

Typus cerebrealis.

Die *Stellung* des pylorusstenotischen Kindes innerhalb der Familie ist im eigenen Material folgende: 43 % Erstgeborene, 25 % 2., 10 % 3., 11 % 4., 5., 6. Kinder, sowie ein 8. Kind.

Milieu.

Diese Zahlen entsprechen durchaus einer durchschnittlichen Berechnung über die Prozentzahlen der 1., 2. und 3. Kinder innerhalb den Lebendgeborenen Münchens der Jahre 1933—1938. Lediglich bei den 4.—6. Kindern scheint die Pylorusstenose häufiger zu sein, als nach der durchschnittlichen Statistik zu erwarten wäre. Hier ist jedoch der Fehler der kleinen Zahl zu berücksichtigen! Einer *Bevorzugung* des 1. Kindes an der Erkrankung, wie sie WALLACE und WEWILLE 1934 angeben, kann ich für hiesige Verhältnisse *nicht* zustimmen.

Das *Milieu*, dem die Kinder mit hypertrophischer Stenose entstammen verschiebt sich im eigenen Material in Richtung der sozial höherstehenden Schichten, während eine verhältnismäßig geringere Beteiligung der unteren Bevölkerungsschicht auch der illegitimen Kinder auffällt, die sonst eher in der Mehrzahl bei frühen Säuglingserkrankungen, speziell Ernährungsstörungen vertreten sind. Überwiegen des kleinbürgerlichen, nicht des proletarischen Milieus finden ebenfalls BEHRMANN, sowie DUFFING (Karlsruhe). BOECKERS und v. METTENHEIMS Angabe über eine Bevorzugung der geistig arbeitenden Bevölkerung dürfte etwas zu einseitig beobachtet sein.

Stadt und Land.

Eine *Bevorzugung der städtischen Bevölkerung* an der Erkrankung, wie sie zuletzt COLARIZI an kleinem italienischen Material beschreibt, trifft für Deutschland nicht zu. Im Gesamtmaterial beider Münchener Kinderkliniken, die ein weites bäuerliches Hinterland umfassen, beträgt das Verhältnis der behandelten Stadt- zu den Landkindern seit 1929 etwa 3:2. Zunehmende Kenntnis der Erkrankung, soziale Fürsorge und Besserung der Verkehrsmöglichkeiten dürften dieses Verhältnis hinsichtlich der Landbevölkerung weiterhin noch angleichen. Im Material der Karlsruher Kinderklinik (251 Fälle der letzten 20 Jahre) ist nach DUFFING das Verhältnis annähernd gleich.

Rassendisposition, geogr. Verbreitung, Jahreszeit.

Die *Prädisposition der angelsächsischen Rasse* erscheint sicher. COLARIZI gibt an, daß in Italien von 1903—1935 nur 44 Fälle von hypertrophischen Pylorusstenose bekannt wurden. Ungenügende Kenntnis der Erkrankung in romanischen Ländern kann heute wohl nicht mehr zur Erklärung des selteneren Vorkommens herangezogen werden.

Die *geographische Verbreitung* der hypertrophischen Pylorusstenose scheint annähernd der der Rachitis zu entsprechen!

Eine auffällige *jahreszeitliche Häufung* der Erkrankungen an Pylorusstenose im Frühjahr beschreiben BAYER ($\frac{3}{4}$ der beobachteten Fälle lagen in den Monaten Januar—Juni), sowie BÖCKER, WOLFF u. a. an ebenfalls kleinerem Material. Eine eigene Zusammenstellung von 305 Fällen ergibt jedoch nur ein Verhältnis von 167 Erkrankungen im 1. : 138 im 2. Halbjahr. Auch Hinzurechnung des Monats Dezember (als Beginn des „physiologischen Frühjahrs!“) ändert das Verhältnis nur unbedeutend. Die Hypothesen über Beziehung der Pylorusstenose zur Spasmophilie dürften diesen Zahlen nach ihrer Voraussetzung entbehren.

Zunehmende Häufigkeit?

Wird die hypertrophische Pylorusstenose häufiger? Manche Autoren (METTENHEIM u. a.) stimmen dem zu. Sicher ist, daß man die Erkrankung in den letzten 2 Jahrzehnten wesentlich häufiger *sieht*. Ein zahlenmäßig vermehrtes Auftreten der Erkrankung läßt sich jedoch nicht beweisen: gegenüber der Zahl der Lebendgeborenen Münchens der letzten 12 Jahre zeigt die Prozentzahl der Münchener Pylorusstenosen zwar starke Schwankungen, hat im ganzen jedoch *nicht* zugenommen! Vergleiche mit Zahlen vor 1920 sind praktisch nicht möglich!

Ikterus.

Klinik. Die hervorstechendsten **Merkmale** der hypertrophischen Pylorusstenose sind hinreichend bekannt. Bisher zu wenig berücksichtigt ist das Vorkommen von Haut- und Sklerenikterus verschiedenster Grade als Zeichen der Schwere der Stenose. Sein Zustandekommen erklärt WOLFF dadurch, daß die in den mehr minder leeren Darm des Erkrankten entleerte Galle immer wieder zurück resorbiert wird. Unter 85 eigenen Fällen der letzten 4 Jahre fand sich 6mal Ikterus, WOLFF sah ihn in 5,8 % seiner Fälle. Nach Einsetzen der Besserung und Aufhören der Pseudo-obstipation geht auch der Ikterus zurück.

Im Blut tritt durch den dauernden Verlust an Cl-Ionen bei anhaltendem schweren Erbrechen eine *Hypochlorämie* mit alkalotischer Stoffwechselrichtung auf. Starker Chlorverlust in Blut und Geweben kann zu dem sog. „Coma pyloricum“ (SECKEL) mit Bewußtseinsverlust, kleiner Atmung und Muskelhypertonie führen. Der sehr bedrohliche Zustand dürfte nicht häufig sein, in 250 eigenen Beobachtungen findet sich nur eine derartige Beobachtung. Das Auftreten einer Tetanie ist selten, da nach FREUDENBERG „wegen des Hungerzustandes bei Pylorusstenose trotzdem eine Gewebsacidose anzunehmen ist“, außerdem der Blutkalkgehalt hoch gefunden wird (14 mg-% nach GRAHAM und MORRIS).

Hypochlorurie bei alkalischer Reaktion des Harnes kann als Frühsymptom der Stenose differentialdiagnostisch verwandt werden. Hypochlorurie mit erhöhter Alkalireserve des Blutes spricht bei anhaltendem Erbrechen für eine dauernde Stenose am Magenausgang (NEVEU, SCHNOHR u. a. zit. nach METTENHEIM).

In der Mehrzahl der Fälle ist die **Diagnose** der Erkrankung aus Vorgeschichte und klinischer Untersuchung zu stellen. Allgemein bewährt hat sich hiezu der sog. „Teeversuch“, der es dem Arzt in Klinik und Sprechstunde ermöglicht, selbst in Kürze die krankhaften Erscheinungen zu beobachten.

Unter dem Schutze einer Wärmelampe wird der Säugling nackt auf eine Gummunterlage gelegt und ihm eine Flasche mit gesüßtem Tee gereicht. Während der Fütterung kann Auftreten und Art von Magenperistaltik, Enterospasmen, bloße Magensteifung sowie Trinkweise des Kindes, Ungeschicklichkeit, Luftschlucken, Nervosität usw. beobachtet werden. Nach Anzeichen leichten Unbehagens und Trinkunlust erfolgt in typischen Fällen das gußartige Erbrechen. Menge des hierzu erforderlichen Tees, Beimischung von Nahrungsresten, Schleim, Eiter oder Blutfasern im Erbrochenen sind von Interesse. Weit nach re. reichende, meist träge Peristaltik und Aufnahme einer großen Teemenge bis zum typischen Erbrechen lassen sich klinisch bereits für Bestehen einer Ektasie verwerten.

Die *Tastbarkeit* des Pyloruswulstes hängt wesentlich von der Übung des Untersuchers ab. Erfahrene Chirurgen z. B. geben an, in 80—100 % die Geschwulst zu tasten, RAMSTEDT selbst dagegen tastet sie nur in vereinzelten Fällen bei stark abgemagerten Kindern.

Am günstigsten für die Palpation ist der Zustand unmittelbar *nach Entleerung* des Magens. Gute Erwärmung des Säuglings und der untersuchenden Hand, am besten Palpation unter der Bettdecke und genügend Zeit sind erforderlich. Durch Gleitbewegungen der re. Hand am Rectusrand unterhalb der Leber wird die Luft aus den darüberliegenden Därmen weggedrückt, diese beiseite geschoben, und der verdickte Pylorus in der Tiefe tastbar. Kontraktionen, Härter- und Weicherwerden des Pylorus unter den palpierenden Fingern sollen vorkommen.

Der Wert *röntgenologischer Darstellung* von *Magenperistaltik* und verzögerter *Magenentleerung* für Diagnose und Operationsindikation wird, entgegen NOBEL neuerdings gering bewertet (KNAUER u. a.). Katamnestische Röntgenuntersuchungen ergaben nach Heilung keinen Unterschied gegenüber dem Befund bei Erkrankung! (WALLGREEN, VIETHEN, ANDERSEN). Ein Vergleich beim normalen Säugling ergibt dort bereits weitgehende Differenzen in der Zeit der Magenentleerung (FINDLAY, VOSS). Der Eingriff bedeutet dabei für den schwerkranken Säugling die Gefahr der Erkältung, des Röntgenschadens, teilweiser Nahrungskarenz und einer dauernden Beunruhigung während etwa 24 Stunden! Ein *Fortschritt* ist dagegen der *röntgenologische Nachweis* des *verlängerten* und *verengten Pyloruskanals*, der, erstmalig 1913 beschrieben in den letzten Jahren praktisch bestätigt wurde. Eine Darstellung der Technik des kurzdauernden, für den Säugling schonenden Verfahrens gibt JOCHIMS.

Spasmus allein ergibt keinen typischen Röntgenbefund. Bei der Stenose herrscht im allgemeinen röntgenologisch eine bandartige Form mit Längsstreifung vor, da der Kontrastbrei den Kanal nicht nur zentral, sondern auch zwischen den sternförmigen

Stoffwechsel.

„Teeversuch“.

Röntgenologie.

Pyloruskanal-
darstellung
ein Fort-
schritt!

Schleimhautfalten durchsetzt. Gegenüber dem *Normalbefund* von 1,4—4 mm röntgenologischer *Länge* des Kanals wird bei Pylorusstenose eine *Länge von 10—24 mm* angegeben. Scharfkantiges *Absetzen* des Magenschattens gegen den *Canalis egestorius* ist auffällig. Der Grad der Dünndarmfüllung gibt außerdem ein Bild von der Schwere der Passagestörung durch die Stenose.

Die röntgenologische Darstellung des verlängerten und verengten Pyloruskanals kann die klinische Untersuchung, vor allem bei der *Operationsentscheidung*

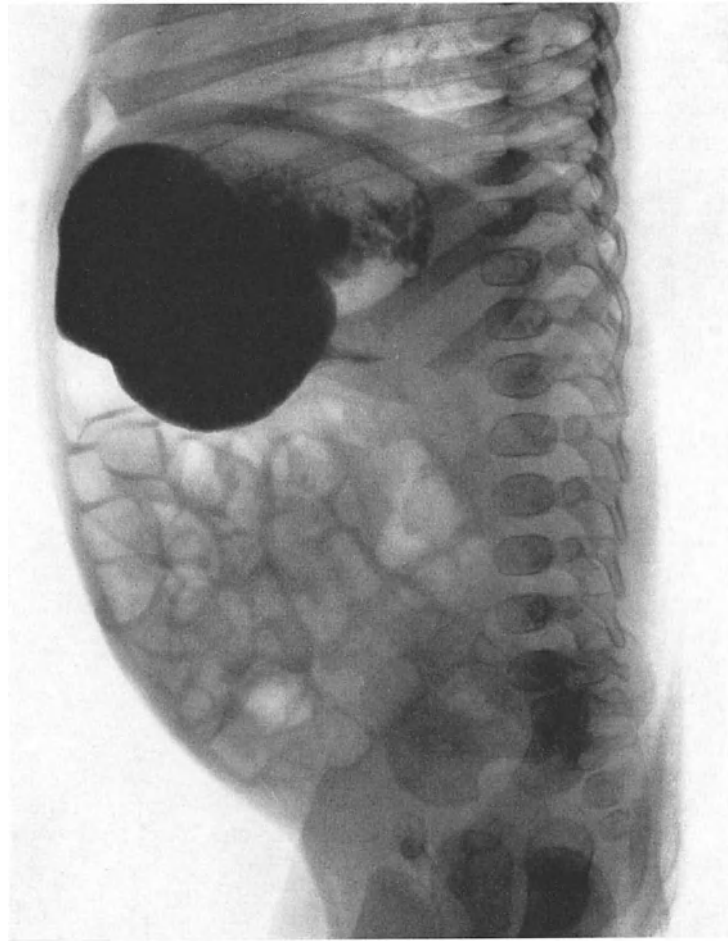


Abb. 3. Männlicher Säugling, 5 Wochen, Pylorusstenose mit etwa 14 mm Kanallänge. Heilung mit Vasano.

unterstützen. Auf die praktisch und theoretisch wichtige Möglichkeit der Beobachtung des *Wachstums* der Stenose wurde bereits hingewiesen!

Differential-
diagnose.

Die *differentialdiagnostisch* wichtigen Erkrankungen sowie der in praxi nicht seltene Pylorospasmus sind von NOBEL¹ eingehend besprochen. An die Möglichkeit „atypischen Pylorospasmus“ muß künftighin gedacht werden: GRASERS Fälle verliefen klinisch unter dem Bilde habituellen Erbrechens, das jedoch solches Ausmaß annahm, daß zur Operation geschritten werden mußte, die isolierte Muskeltumoren in der Magenwandung in Pylorusnähe aufzeigte. Nach deren Einkerbigen Aufhören des Erbrechens. Die HIRSCHSPRUNGSche Krankheit kann bald

¹ NOBEL: Handbuch der Kinderheilkunde 1931.

nach der Geburt zu heftigem Erbrechen und Obstipation führen, und eingehender differentialdiagnostischer Untersuchung bedürfen. Anomalien des Lig. hepatoduodenale, Strangbildungen, Verwachsungen nach Peritonitis, anormaler Verlauf von Art. und Vena mesenterica sup. sowie Zwerchfellhernien oder Ovarialcysten (s. GOETERS) als Ursache schweren, stenotischen Erbrechens sind nicht häufig. Bei jungen Säuglingen kommt Infektspeien oder Erbrechen bei geburtsmechanischer Läsion des Rachens differentialdiagnostisch in Betracht, zumal sie sich mit Magensteifung, Pyloro- und Enterospasmen kombinieren können. Oesophagusspasmen kommen isoliert, oder in Verbindung mit Pylorospasmus in Frage. Wenig beachtet in der Literatur ist die Differentialdiagnose gegenüber der Säuglingscystitis, die gerade bei jungen Säuglingen, allerdings häufiger weiblichen, mit Gußerbrechen (gallig oder gallefrei), verbunden mit spastischen Magendarmerscheinungen einhergehen kann. Die Pseudoobstipation ist dabei jedoch meist nicht hochgradig, Vorkommen von Dyspepsie ist ebenfalls möglich.

In der Mehrzahl der Erkrankungen an typischer Pylorusstenose wird, auch bei *konservativer Behandlung*, *klinische Aufnahme* erforderlich sein. WOLFFs Erfolge bei häuslicher Behandlung sind zwar ausgezeichnet, diese jedoch aus sozialen Gründen sowie wegen ärztlicher Überbelastung oft unmöglich. Ausschlaggebend bei einem Versuch der *häuslichen Behandlung* ist, ob es mit den im Haushalt verfügbaren Mitteln gelingt, das Erbrechen in einem erträglichen Ausmaß zu halten und ein, wenn auch langsames Ansteigen des Gewichtes zu erreichen. FEER sagt mit Recht, daß die Schwere einer Pylorusstenose parallel der Größe und Schnelligkeit der Gewichtsabnahme geht!

Klinik- oder Hausbehandlung?

Der endliche Erfolg konservativer wie operativer Behandlung der Pylorusstenose hängt zu einem großen Teil von *Pflege* und *Diät* des erkrankten Kindes ab.

Je kleiner die Pflegeeinheit ist, um so günstiger für das erkrankte Kind. Es wird ihm damit Ruhe gesichert, und dem meist widerstandslosen, dystrophischen Kind katarrhalische oder dyspeptische Hausinfektionen ferngehalten, die sich bei Pylorusstenotikern katastrophal erweisen. Der Wert einer, besonders in der Pflege der Pylorusstenose erfahrenen Schwester ist nicht hoch genug einzuschätzen! Häufiger Pflegewechsel ist deshalb zu vermeiden. Strikte *rechte Seitenlage*, unter Umständen auch Bauchlage ist von Vorteil. Die Fütterung soll, wenigstens anfänglich, am *Arm* der Pflegerin erfolgen, um eine möglichst gute Beobachtung des Kindes zu ermöglichen. Bei den ersten Zeichen des Unbehagens ist die Flasche abzusetzen und das Kind vorsichtig zum Aufstoßen zu bringen. Rasches Hochdrücken des Unterkiefers bei Anzeichen von Würgebewegungen kann bei erfahrener Pflege das schon in Gang befindliche Erbrechen noch unterdrücken. Aspiration sehen wir dabei nie. Sorgfalt in der Wärmepflege ist selbstverständlich.

Pflege wichtig!

Die Kunst der *Diätetik*, das „lavierende Verhalten“ IBRAHIMS kommt vor allem bei der konservativen Behandlung der Pylorusstenose zur Geltung. Auf die prinzipielle Forderung nach häufigen kleinen Mahlzeiten, Anreicherung der Nahrung und Breivorfütterung hat NOBEL eingehend hingewiesen. Breivorfütterung vor dem 3. Lebensmonat war Verf. nie erforderlich. Die Breivorfütterung hat überdies ihren größten Erfolg bei „nervösen Speiern.“

Diät.

Grundlage der Ernährung soll bei der Pylorusstenose abgedrückte *Muttermilch* oder Ammenmilch sein. Saugen an der Brust erhöht bekanntlich häufig den Brechreiz. Stellt sehr häufiges Erbrechen die Ernährbarkeit in Frage, so muß die Frauenmilch mit Zucker (5—10%), oder mit Plasmon sowie Mondamin angereichert werden.

Als zusätzlicher Zucker hat Aletezucker den Vorteil der „Körperrnähe“ (Malyoth), und erfordert außerdem kein Kochen der Frauenmilch. Entfettung und Kühlung der Milch hat sich uns nicht nötig erwiesen. Volle Frauenmilchernährung ist nicht erforderlich. Immerhin sollte bei jungen Säuglingen der Frauenmilchsockel wenigstens $\frac{2}{3}$ der nötigen Gesamternährung betragen. Zusatz von Kochsalz oder Normalsalzsäure in kleinsten Dosen ist günstig.

Hinsichtlich der Wahl der *Beifütterung* (Buttermilch, Eiweißmilch, Malzsuppe, milchfreie Ernährung usw.) ist zu sagen, daß *jede Nahrung, die für den jungen Säugling gut verträglich und gleichzeitig ausreichend calorienreich ist, zum Ziele führen kann.* Dieser Forderung entspricht in vorzüglicher Weise die *Säurevollmilch* oder *Säure- $\frac{2}{3}$ -Milch*. Sämtliche Herstellungsarten wie Citronensaftvollmilch, Alete-milch, Milchsäurepulvermilch (Pelargon) oder Citrettenmilch sind brauchbar. Auch die endgültige Abstillung, nach Heilung der Pylorusstenose auf Säuremilch hat sich Verf. stets bewährt. Es muß getrachtet werden, zu Beginn der Behandlung wenigstens den *Erhaltungsquotienten* zu sichern. Allzu rasches Steigern der Nahrung, wie es praktisch nach der Operation sowie bei raschem Erfolg medikamentöser Therapie möglich sein mag, ist anfänglich zu vermeiden, weil damit dyspeptischen Störungen Vorschub geleistet wird. Später ergeben sich dieselben Regeln wie bei Behandlung jeder Dystrophie oder Atrophie.

Die *Zahl der Mahlzeiten* stellt, besonders bei der konservativen Therapie einen Kompromiß dar zwischen dem Erfordernis häufiger kleiner Mahlzeiten sowie Nachfütterung erbrochener Mahlzeiten, und der Forderung nach *Ruhe* für den erkrankten Säugling. Nachtmahlzeiten lassen sich zu Beginn der Behandlung natürlich nicht umgehen. Es gelingt auch bei konservativer Behandlung meist nach wenigen Tagen auf 7—8 Mahlzeiten zurückzugehen. Einzelne Sondenfütterungen sind im schwersten Stadium der Erkrankung oft von Vorteil. Unmittelbar nach starkem Erbrechen verabfolgt, werden sie am ehesten behalten. Nährklysmen waren an hiesiger Klinik seit Jahrzehnten nicht mehr erforderlich. Dagegen sind subcutane *Infusionen* von Normosal oder Normosal + 2,5% Traubenzucker zu Beginn der Behandlung bei schweren Fällen unvermeidlich. Wirkung außerdem prophylaktisch gegen das Coma pyloricum! Die medikamentöse Therapie hat die früher allgemein gebrauchten Magenspülungen meist unnötig gemacht. Sie erscheinen nur zweckvoll bei Gastritis und starker Zersetzung der retinierten Nahrung.

Die *rein konservative, medikamentöse Therapie* der hypertrophischen Pylorusstenose hat stets einzelne Kliniken und Ärzte zum Mittelpunkt, für die diese Behandlung in jahrelanger Erfahrung an großem Material erfolgreich und damit traditionell geworden ist. Wer gewohnt ist (Ärzte wie Pflegepersonal!) bei allen schweren Fällen gleich an das rettende Messer des Chirurgen zu denken, wird die Möglichkeiten einer konservativen Therapie nicht voll beurteilen können.

Noch immer wird die über 30 Jahre bekannte *Atropinbehandlung* der Pylorusstenose durchgeführt, nachdem sich ihre Wirksamkeit bei hohen Dosen und deren meist gute Verträglichkeit gezeigt hatte. Neuere Statistiken, wie z. B. die WOLFFSche beweisen die Leistungsfähigkeit des Atropins. Die Verträglichkeit hoher Atropindosen hängt nach MOMMSEN vom p_H des Mageninhaltes ab: je saurer, um so größere Dosen werden vertragen. Prätoxische Erscheinungen zwingen meist nicht, das Mittel abzusetzen. Vagotoniker sollen erhöhte Toleranz zeigen. Alkoholische, häufig frisch zubereitete Lösungen werden gefordert. Einer der beschriebenen 3 *Atropintodesfälle* (OCHSENIUS, RITTE, WILLI) wird auf verdorbene Lösung zurückgeführt.

Pharmakologische Wirksamkeit des Atropins am Pylorus siehe S. 482. Nach VAN ESVELDS Untersuchungen an plexusfreien Magenpräparaten greift die Atropinwirkung, die resorptiv auf dem Blutweg eintritt, nicht nur zentral und vagal, sondern auch erregend am AUERBACHSchen Plexus an.

Das dem Atropin nahestehende *Eumydrin* (Atropinmethylnitrat), das in letzter Zeit erneut gelobt wird (SVENSGARD, BRAITWAITE, RINVIK) erwies sich Verf. in leichten Fällen in 0,2%-iger Lösung als wirksam. *Syntropan* wie *Bellafolin* haben sich nicht bewährt. Eine Kombination des Eumydrins mit dem schon von THOMSON gelobten Opiumalkaloid Papaverin (2 Vergiftungsfälle bei MONRAD!), das tonusmindernd und krampflösend auf die glatte Muskulatur wirkt, stellt *Papavydrin* dar.

Pathogenetischen Erwägungen folgend kamen weiterhin auch *sympathomimetische* Stoffe, vor allem *Adrenalin* zur Verwendung, meist in Kombination mit Atropin, im Sinne einer Verstärkung der Atropinwirkung durch den peristaltikhemmenden, tonussenkenden Sympathicuseinfluß. Die erforderliche intracutane Verabreichung des Suprarenins erwies sich auch an hiesiger Klinik zwar erfolgreich, jedoch pflegerisch sehr lästig. *Ephetonin* sowie das sympathicusanregende *Octin* hat sich dagegen (bei oraler Gabe) nicht bewährt.

Sympatho-
mimetische
Stoffe.

Theoretisch im Gegensatz zu den genannten Behandlungsprinzipien stehen Erfolge mit der *Gynergentherapie* (s. S. 482), deren Wirksamkeit bei der HIRSCHSPRUNGSCHEN Krankheit von WISKOTT angegeben wurde. Größere Erfahrungen bei der Pylorusstenose liegen noch nicht vor.

Weiterhin wurde versucht, eine Herabsetzung der *zentralen* Erregbarkeit und Blockierung der Reflexbahnen mit *sedativen* Mitteln zu erreichen. Es sind Luminal, Allional, Sedormid u. a. im Gebrauch, sowie vor allem Adalin, das sich weniger in Form der von ECKSTEIN empfohlenen Dauernarkose, sondern als Unterstützung operativer wie diätetischer Behandlung bewährt. Über die ebenfalls zentral dämpfende Wirkung des *Nautisan* fehlen größere Erfahrungen. Im eigenen Material vereinzelt angewandt, versagte es in schweren Fällen.

Sedativa.

Eine Sonderstellung in der medikamentösen Behandlung der Pylorusstenose nimmt das Nauseamittel *Vasano* ein, das nach eigener Erfahrung dem Atropin wie den übrigen genannten Medikamenten hinsichtlich Wirksamkeit und erforderlicher Dauer der Behandlung überlegen ist. Es wird in Form von Suppositorien seit 1936 an hiesiger Klinik *konsequent bei jeder* Pylorusstenose verwandt; an einem *rein* konservativen Behandlungsgut von über 90 Fällen zeigt sich, daß auch die schwersten Erkrankungen an Pylorusstenose mit *Vasano* konservativ zu heilen sind. (Frühere Einzelbeobachtungen erstmalig von WIENER, weiterhin LIEBE, MISCHKE.)

Vasano.

Das Medikament stellt ein Kombinationspräparat der camphersauren Salze der Mandragorabasen (Alraune) dar: die verstärkte vaguslähmende Wirkung des camphersauren li. Hyoseyamins wurde mit dem, die unerwünschte zentral erregende Wirkung des Atropins antagonistisch beeinflussenden Skopolamin verbunden. Die Wirksamkeit des *Vasano* ist größer als die des schwefelsauren Atropins bei Verminderung der Toxizität.

Immerhin sind Erscheinungen wie Hautröte, Glanzauge sowie Temperatursteigerungen bei der Behandlung üblich, haben jedoch in keinem Falle gezwungen, die Behandlung abzubrechen. Die Beeinflussung des *Erbrechens* ist nach 3—10 Tagen, je nach Schwere des Falles so günstig, daß sekundäre Operation nie erforderlich war. Hinsichtlich der örtlichen Beeinflussung am Pylorus scheint sich das *Vasano* wie das Atropin zu verhalten (s. S. 482).

Der Erfolg der *Vasanokur* hängt wesentlich von der ärztlichen Erfahrung in der Handhabung des Mittels und einem individualisierenden Vorgehen ab. Es eignet sich nicht für die häusliche Behandlung (Einzelheiten s. STOEBER¹).

Der *Nachteil* der konservativen Behandlung der Pylorusstenose liegt in der häufig längeren Klinikbehandlung mit der größeren Gefährdungsmöglichkeit des Säuglings durch sekundäre Infektionen. Gunst oder Ungunst der Pflegeverhältnisse bestimmen also in noch größerem Umfang als bei operativer Behandlung den endgültigen Erfolg.

Die Operation der Wahl bleibt weiterhin die RAMSTEDTSCHES subseröse *Pyloromyotomie*. Keilexcisionen, sowie mehrfache Spaltung des Muskelwulstes haben sich nicht durchgesetzt, da diese Verfahren, ohne das an sich seltene Versagen der Operation ganz auszuschließen, eine erhöhte Gefahr für den Säugling bedeuten. Die Zusammenarbeit des Chirurgen mit dem Kinderarzt bei Operationsvorbereitung (Infusion, Cardiaca) und der weiteren Behandlung des frisch operierten Kindes ist zweckmäßig.

Operativ
weiterhin
Pyloromyo-
tomie!

¹ STOEBER: Z. Kinderheilk. 63 (1941).

Schonende Narkose, meist örtliche Betäubung oder Vinethennarkose sowie Schutz gegen Wärmeverlust sind ausschlaggebend.

Heilungs-
verlauf.

Der Heilungsvorgang an der Operationswunde ist durch zahlreiche, autoptische Untersuchungen bekannt. Eingehende Untersuchungen WOLLSTEINs erstrecken sich auf Befunde wenige Stunden bis 2 Jahre nach der Operation. Die Muskelwunde ist nach 6—9 Tagen durch die Bildung eines Granulationsgewebes aus Serosa und Mucosa ohne Beteiligung der glatten Muskulatur geheilt. Die auseinandergedrängten Muskelwandränder klaffen bereits nach wenigen Wochen nicht mehr, RAMSTEDT findet bei einer Rezidivoperation nach 4 Wochen nur mehr eine „seichte, narbige Einziehung“.

Operations-
termin.
Keine „Früh-
operation“!

Das Erbrechen sistiert nach der Operation meist prompt. Längeres *Weiterbestehen* von Erbrechen, meist leichteren Grades beobachtet v. HABERER bei Säuglingen, die vor der Operation Blutbrechen gezeigt hatten. v. METTENHEIM glaubt jedoch mit Recht, daß Vorherrschenden einer nervösen Komponente, u. U. auch gleichzeitiger Kardio-, Oesophago- oder Enterospasmus Anhalten des Speiens verursacht. Bei solchen Kindern ist die Operation jedenfalls nicht zweckmäßig. Glatte Mißerfolge oder Notwendigkeit von *Rezidivoperation* sind seltene Ereignisse. Befunde bei rezidivierten Säuglingen haben, wie beschrieben, zur Beobachtung des Wachstums des Pylorustumors geführt. SCHMID weist deshalb darauf hin, daß, „entgegen der Forderung der Frühoperation im Sinne einer prophylaktischen Operation nach Auftreten der ersten Erscheinungen bei bester Verfassung des Säuglings, die volle Ausbildung des Muskelwulstes abgewartet werden muß.“ Voraussetzung hiezu muß Beherrschung der konservativen Behandlung sein! Da die Entwicklungszeit des Muskelstumors keine fixe ist, sondern individuellen Verschiedenheiten unterliegt, ergibt sich die *Indikationsstellung zur Operation nach wie vor aus der klinischen Beobachtung*.

Indikations-
stellung.

Vorbedingung zur Operation ist selbstverständlich eine sichere Diagnose. In Zweifelsfällen ist röntgenologische Pyloruskanal-darstellung erforderlich. Gelegentlich (s. GRASERS Fälle „atypischen Pylorospasmus“) dürfte in seltenen Fällen erst eine Probelaparatomie Klärung bringen.

Magenektasie.

Je günstiger Pflege, Milieu und ärztliche Erfahrung sind, um so eher kann in jedem Fall der Operation ein Versuch interner Therapie vorausgeschickt werden. Bedingung ist, daß das Gewicht des Säuglings unter dieser zuwartenden Behandlung nicht mehr wesentlich absinkt. Sich auf eine bestimmte Zeit des Zuwartens festzulegen ist unmöglich und widerspricht der Forderung nach individualisierendem Verhalten bei der konservativen Behandlung der Pylorusstenose. Je später sich die Pylorusstenose manifestiert, um so eher kann, allgemein gesagt, auf einen leichteren Verlauf geschlossen werden. Eine Ausnahme bildet akutes Versagen eines *ektatischen*, vordem noch einigermaßen suffizienten Magens, das sich häufig erst jenseits der 8. Woche zeigt, ein Vorkommnis, das für konservative wie operative Behandlung gleich unangenehm ist. Unter Umständen soll in solchen Fällen das Versagen der Hubkraft des Magens eine Gastroenterostomie erfordern (s. HEILE, KIRSCHNER).

Verschlechte-
rung durch
Infekte.

Plötzliche Verschlechterung von Pylorusstenosen, die unter konservativer Behandlung langsame Besserung gezeigt hatten als Folge eines *Infektes* stellt keine unbedingte Operationsanzeige und kein erwünschtes Operationsobjekt dar. Bei *Kombination mit Infekten* der Atemwege, Otitis, Gastritis, Cystitis und Hautaffektionen wird nicht gerne operiert. Selbstverständlich sind solche Begleiterkrankungen auch für den Erfolg der konservativen Behandlung ungünstig.

Hypertrophie
zunächst
unbeeinflusst.

Die *Wirkungsweise* der RAMSTEDT'schen Operation ist keineswegs geklärt. Das augenblickliche Klaffen des Muskelwulstes oder die „Schleimhautlüftung“ sind Vorgänge, die mit der Heilung der Muskelwunde nach wenigen Wochen als mechanisch günstige Umstände nicht mehr in Betracht kommen können. Einzelne sehen daher den Erfolg der Operation

in einer ausgiebigen Zerstörung von Nervenfasern (WETZEL), in „Sympathektomie“ durch Nervenfaserdurchtrennung (v. PAYR).

Sicher ist, daß sich *bei operativer und konservativer Therapie trotz klinischer Heilung längere Zeit hindurch nichts an der Hypertrophie des Muskels noch an der Enge des Kanals ändert*. Dies ist aus zahlreichen Autopsiebefunden von Kindern, die nach Überstehen der Pylorusstenose an anderen Erkrankungen im späteren Säuglings- und Kleinkindalter starben, sicher. Den Beginn des Heilungsstadiums zeigt im Röntgenbild trichterförmige Erweiterung des Pyloruskanals gegen den Magen zu an (MEUWISSEN und SLOOF). Dieser Befund findet sich gleichermaßen bei operativ wie konservativ Behandelten.

Klinische und röntgenologische *Nachuntersuchungen* von pylorusstenotischen Kindern nach interner wie operativer Behandlung haben mehrfach, sogar noch nach Jahren zum Nachweis funktioneller Störungen mit Atonie des Magens, Verzögerung der Austreibung, mangelhafter Peristole und ungenügender Wandelastizität geführt (VIETHEN, HEILE, SCHIPPERS und MOLEN u. a.). Andere bestätigen diese Befunde nicht in solchem Umfange (PAAS, ECKHARDT, BAU). Im eigenen Material, das keine röntgenologischen Nachuntersuchungen enthält, fällt auf, daß gerade die Kinder, die eine schwerste Pylorusstenose überstanden hatten, später nicht als Patienten, sondern um ihr glänzendes Befinden bestaunen zu lassen, wieder in die Klinik kamen. SCHMID bringt Späterscheinungen am Magen-Darmkanal, Verdauungsstörungen in Zusammenhang mit allergischen Vorgängen, die zum Bilde des „schwachen Magens“ des Erwachsenen überleiten sollen. Nervöse Momente dürften dabei zumindest mitspielen.

Funktionelle
Störungen
weiterhin?

Zahlenmäßige Vergleiche über den Erfolg der konservativen oder operativen Behandlung sind zwecklos, da eindeutige Vergleichsverhältnisse praktisch nie gegeben sind. Aus IBRAHIMS Statistik (1923) über 400 rein konservativ behandelte Fälle ergibt sich eine Letalität von 0—38,1 %, durchschnittlich 10,2 %, im eigenen Material beträgt sie 9,4 %. RAMSTEDT berechnet aus einer chirurgischen Sammelstatistik eine Letalität von 8,5 %. Bei den vielen Fehlerquellen, denen ein Vergleich beider Zahlen unterliegt, bedeutet der verhältnismäßig kleine Unterschied *nichts!* Operatives wie konservatives Vorgehen sind gleichermaßen berechtigt und erfolgversprechend, wenn es auch, bei den vielen Unklarheiten, die über das Wesen der hypertrophischen Pylorusstenose noch bestehen, nicht ganz sicher ist, ob sie eine *ursächliche* Therapie im strengsten Sinne des Wortes darstellen.

Letalitäts-
zahlen.

Literatur.

Ausführliche Literaturangaben bei den mit * bezeichneten Autoren.

ANDERS: In SCHWALBE-GRUBER: Handbuch der Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Bd. 3. 1928. — ANDERSEN: Ref. Arch. Kinderheilk. **120**, 174 (1940).

BAU: Kinderärztl. Prax. **8**, 277 (1937). — BEHRMANN: Mschr. Kinderheilk. **59**, 81 (1933). — BOECKER: Dtsch. Z. Chir. **241**, 377 (1933). — BONELL: Z. Kinderheilk. **57**, 588 (1936). — BRENDLE, E: Ref. Zbl. Kinderheilk. **32**, 301 (1937). — BRÜHL: Dtsch. Z. Chir. **238** (1932).

CAMERON: Brit. med. J. **1925**, 815. — *CATEL: Bewegungsvorgänge im Gesamtverdauungskanal. Leipzig: Georg Thieme 1936. — COCKAYNE: Lancet **1934 I**, 698. — COHEN and BRAIBART: Amer. J. Dis. Childr. **33**, 741 (1929). — COLARIZI: Zbl. Kinderheilk. **31**, 568 (1935).

FINDLAY: Arch. Dis. Childh. **13** (1938).

- ECKHARDT: Kinderärztl. Prax. 1934, 193. — VAN ESVELD: Arch. f. exper. Path. 134, 5 (1928).
- GAISFORD: Arch. Dis. Childh. 6, 111 (1931). — GOETERS: Übersichtsref. Mschr. Kinderheilk. 72 (1938). — GRASER: Kinderärztl. Prax. 10, 159 (1939).
- HABERER, v.: Münch. med. Wschr. 1934 I, 903. — HALBERTSMA: Acta paediatr. 18, 463 (1936). — HEILE: Dtsch. med. Wschr. 1932 II. — HERBST: Z. Kinderheilk. 54, 122 (1934).
- *IBRAHIM: Erg. inn. Med. 24 (1923).
- JOCHIMS: Z. Kinderheilk. 58, 796 (1937).
- KESTNER: Zit. nach CATEL. — KIRSCHNER: Med. Klin. 1937 I, 785. — KLEE: Zit. nach CATEL. — KLEINSCHMIDT: Med. Klin. 1925 I. — KNAUER: (a) Arch. Kinderheilk. 111 (1937). (b) Ther. Gegenw. 79 (1938). — KNOFLACH: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 43, 43 (1933).
- LASCH: Münch. med. Wschr. 1925 I, 1155. — LIEBE: Mschr. Kinderheilk. 61 365 (1935).
- *METTENHEIM, v.: (a) Med. Welt 1929 II. (b) Med. Welt 1934. (c) Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, 9. Erg.-Bd., S. 457. 1934. — MEUWISSEN u. SLOOF: Acta paediatr. (Stockh.) 14, 5 (1932). — MISCHKE: Jb. Kinderheilk. 143, 374 (1934). — MOORE, BRODIE u. Mitarb.: Arch. of Pediatr. 46, 416 (1929). — MONRAD: Mschr. Kinderheilk. (a) 37, 473 (1927). (b) Acta paediatr. (Stockh.) 7, Suppl. 2 (1928).
- NOBEL: Wien. klin. Wschr. 1935 I, 305.
- PAAS: Bruns' Beitr. 155, 383 (1932). — PASCHLAU u. WILKE: Arch. Kinderheilk. 105, 167 (1935). — *PFAUNDLER, v.: Z. Kinderheilk. 62 (1941).
- *RAMSTEDT: (a) Chirurg 1931, 449. (b) Erg. Chir. 27 (1934). — REYER: Arch. Kinderheilk. 76, 291 (1925). — RIEDER u. MÜLLER: Dtsch. Z. Chir. 231, 10, 11, 12 (1931). — RINVIK: Acta paediatr. (Stockh.) 27 (1940). — RÖSSLE: Schweiz. med. Wschr. 1935 I, 174. — ROSENBAUM: Mschr. Kinderheilk. 54, 409 (1932). — ROTHLIN: Klin. Wschr. 1925 II, 1437. — RUHMANN: Verh. Ges. Verdgskrkh. 9, (1929). — RUNSTRÖM u. WALLGREEN: Acta paediatr. (Stockh.) 17, 261 (1935).
- SCHARDT: Diss. Gießen 1938. — SCHIPPERS u. MOLEN: Zit. Zbl. Kinderheilk. 33, 316 (1937). — *SCHMID, W.: Bruns' Beitr. 168, 483 (1938). — SECKEL: Jb. Kinderheilk. 140, 263 (1933). — SHELDON: Zit. Zbl. Kinderheilk. 36, 69 (1939). — STAHNKE: Arch. klin. Chir. 132, 1 (1924). — SVENSGARD: Zit. Zbl. Kinderheilk. 31, 520 (1935).
- TRENDELENBURG: Verh. Ges. Verdgskrkh. 9, (1929).
- VIETHEN: Jb. Kinderheilk. 146, 61 (1936). — VOSS: Z. Kinderheilk. 53, 650 (1932).
- WALLACE and WEWILLE: Brit. med. J. 1934, 1053. — WALLGREEN: Mschr. Kinderheilk. 68, 290 (1937). — WETZEL: Münch. med. Wschr. 1922 I, 35. — WIEDEHOPF: Dtsch. Z. Chir. 238 (1933). — WIENER: Mschr. Kinderheilk. 57, 441 (1933). — WILLI: Jb. Kinderheilk. 138, 259 (1933). — WOLFF: (a) Jb. Kinderheilk. 128 (1930). (b) Jb. Kinderheilk. 150 (1938). — WOLLSTEIN: Amer. J. Dis. Childr. 23, 511 (1922).

Die Erkrankungen der Leber.

Von

OTTO BOSSERT-Essen.

Mit 2 Abbildungen.

Physiologische Vorbemerkungen.

Der Kampf der Meinungen über die physiologische Bedeutung der einzelnen Strukturelemente der Leber ist noch nicht verstummt. Im Mittelpunkt des Streites steht die Bilirubinbildung; die Anhänger der NAUNYN-MINKOWSKISCHEN Lehre verlegen sie in die Leberzellen selbst, ASCHOFF und seine Schüler dagegen in das reticulo-endotheliale System, insonderheit in die KUPFFERSCHEN Sternzellen. Daneben sollen nach der Ansicht EPPINGERS andere Organe und Gewebe, die zum Reticuloendothel gehören, wie Milz, Nebenniere, Lymphdrüsen und Knochenmark ebenfalls an der Gallenbildung beteiligt sein.

Bilirubin-
bildung.

Die anatomischen Substrate der Leber, die Epithelien, die Gallen- und die Blutcapillaren faßt RÖSSLE zum Hepaton zusammen und deutet damit den innigen Zusammenhang zwischen dem epithelialen und mesenchymalen Parenchym an. Jedenfalls sind die besten Kenner der Leberphysiologie und -pathologie sich darüber einig, daß die einzelnen Funktionen des Organs nicht ausschließlich an bestimmte Lebergewebsanteile gebunden sind. Wir werden dies bei der Besprechung der Funktionsprüfung noch sehen. Wichtig ist die Erkenntnis, daß verhältnismäßig geringe Teile intakten Lebergewebes die normale Funktion der Leber erhalten können und daß selbst schwere partielle Schädigungen, wie Tumoren u. ä. der ungestörten Leberfunktion viel weniger abträglich sind als leichte diffuse Erkrankungen sämtlicher Leberzellen.

Hepaton.

Teilschädi-
gungen ohne
Funktions-
störungen

Die Bedeutung der Leber als Regulator des Blutzuckerspiegels ist bekannt. Das Überangebot von Zucker führt zu seiner Speicherung als Glykogen und zur Durchführung seiner Aufgaben erhält der Körper aus den Glykogenbeständen den Zucker geliefert. Fehlen die für den Glykogenaufbau notwendigen Kohlehydratmengen, so ist die Leber imstande, auch aus Eiweiß, wahrscheinlich auch aus Fett Glykogen aufzubauen. Nach den Untersuchungen SCHÖNFELDS kann die Fütterung von Fett allerdings auch zu einer Mobilisierung von Glykogen führen. Klinisch machen wir derartige Erfahrungen bei zu starker Bevorzugung von Fett in der Ernährung durch die starke Belastung des Kohlehydratstoffwechsels.

Glykogen.

Der Umsatz des Glykogens in der Leber steht in Beziehung zu den Drüsen der inneren Sekretion, Adrenalin setzt den Glykogenbestand herab und führt zur Hyperglykämie, ebenso Thyreoidin und der Hypophysenvorderlappenextrakt, letztere beide vielleicht indirekt durch Beeinflussung der Nebenniere; im gegensätzlichen Sinne wirkt das Insulin.

Beziehungen
zur inneren
Sekretion.

Neben der Harnstoffbildung erfolgt wahrscheinlich auch eine Eiweißsynthese und -speicherung durch die Leber.

Eiweiß-
synthese.

- Wasserhaushalt.** Aus unseren früheren Ausführungen ist die von PICK und MAUTNER erforschte, vom vegetativen Nervensystem abhängige Lebervenenperre und ihre Bedeutung für den Wasserhaushalt bekannt. Daß die Leber wie ein Reservoir Wasser sammelt und abgibt, zeigen die Untersuchungen von DUZAR, der nach Injektion von Dextroselösungen verschiedener Konzentration röntgenologisch deutliche Volumenveränderungen der Leber nachweisen konnte: Hypotonische Lösungen führen zu einer Vergrößerung, hypertotonische zu einer Verkleinerung des Organs.
- Entgiftung.** In der Abwehr der Gifte stehen neben den Nieren die KUPFFERSchen Sternzellen an erster Stelle, deren Funktion durch Leberextrakte gesteigert werden kann (HIRATA).
- Rhythmus der Leberfunktion.** Die Arbeit der Leber geht in einem bestimmten Rhythmus vor sich (FORSGREN). Zur Nachtzeit speichert die Leber auf und wird groß und schwer, am Tage wird sie klein und leicht, wenn sie ihre sekretorischen Aufgaben erledigt. Diese Tatsache ist für die Prüfung ihrer Funktionen von Wichtigkeit.
- Mineralien.** Unsere Kenntnisse über den Mineralstoffwechsel der Leber sind noch bescheiden. Ihren Gehalt an Eisen, Kupfer, Mangan, Rubidium, Kalk und Silber haben RENNAGE und seine Mitarbeiter bei Feten und zahlreichen, an den verschiedensten Krankheiten verstorbenen Kindern untersucht und dabei in Übereinstimmung mit bekannten Resultaten eine Zunahme des Eisengehalts bis zur Geburt gefunden. Der Kupfergehalt ist ebenfalls verhältnismäßig groß, viel kleiner der an Kalk und Mangan. Silber und Rubidium sind nur in Spuren gefunden worden.
- Vitamine.** Beziehungen des Vitaminstoffwechsels zur Leber sind erst in neuerer Zeit bekannt geworden. Das mit Hilfe eines Ferments, der Carotinase aus dem Carotin gebildete Vitamin A ist in der Leber enthalten. Bei länger dauernden Leberleiden kommt es zur A-Avitaminose mit Nachtblindheit, Xerophthalmie und Keratomalacie (WAGNER u. a.). Die Untersuchungsergebnisse über den Gehalt der fetalen und der Neugeborenenleber an Carotin bzw. Vitamin A differieren sehr (EPPINGER, WENDT, NEUWEILER, GAEHTGENS, DEBRÉ u. a.). Bei Säuglingen wird dagegen eine Vitamin A-Reserve angenommen, die bei Erkrankungen allerdings schnell verbraucht ist. Das in der Nahrung zugeführte Carotin wird in der Leber rasch umgeformt und als Vitamin A in ihr gestapelt. Die Vitaminzufuhr ist in diesem Alter durch die Nahrung beschränkt und der Bedarf größer als beim älteren Menschen. Von einer fettreichen oder fettarmen Kost soll der Vitamin A-Gehalt der Leber unabhängig sein (LEASE und STEENBOCK). Thyroxinverabreichung beschleunigt die Vitamin A-Ausscheidung.
- Im animalen Gewebe hat QUERNER mit Hilfe des Fluoreszenzmikroskops das Vitamin A an die Lipidtröpfchen des Leberparenchyms gebunden entdeckt und spricht von einem Leuchtstoff X. Dieser fehlt bei Tieren, die längere Zeit vitaminfrei ernährt worden sind, fast ganz.
- Bei Gallengangverschluss bestehen schwere Resorptionsstörungen von Vitamin A und Carotin und ALTSCHULE hat hierbei in histologischen Untersuchungen eine Metaplasie und Keratinisierung der Epithelien auch im Lebergewebe festgestellt. Zur Kohlehydratassimilation in der Leber steht das Vitamin A nach NISIOKA in engster Beziehung.
- Vitamin B-Reihe.** Von der *Vitamin B-Reihe* findet man B 1 reichlich in der Leber. Bei experimentell lebergeschädigten Kaninchen, deren Organ fettig degeneriert

ist und an Glykogengehalt abnimmt, hat HIRATA auch bei gesunden Tieren durch i.v. Injektion von B 1 den Leberglykogengehalt erhöhen und bei den geschädigten die Leberdegeneration bessern können. Auch die bei vergifteten Tieren bei Dextrosebelastung auftretende Hyperglykämie wird durch B 1 verkürzt, wodurch dessen entgiftende Wirkung erwiesen ist. Von dem Vitamin B 2 Komplex findet sich der Wachstumsfaktor Lactoflavin, sowie der Pellagraschutzstoff und der Anämiefaktor reichlich in der Leber.

Entgiftende Wirkung.

Der Vitamin C-Vorrat ist groß und die entgiftende Wirkung der Leber wird durch Vitamin C angeregt (HIRATA). Auch im übrigen Stoffwechsel kann das Vitamin C als Aktivator auftreten (STROEBE).

Vitamin C.

Über den Vitamin D-Gehalt ist noch wenig bekannt. Die Neugeborenenleber soll jedenfalls sehr wenig D enthalten.

Vitamin D.

In großen Mengen ist der Hautfaktor H (GYÖRGY) in der Leber. Sein Fehlen spielt offenbar beim seborrhoischen Ekzem und bei der Erythrodermia desquamativa eine Rolle.

Hautfaktor H.

Leberfunktionsprüfungen.

Wenn so gute Kenner der Leberphysiologie und -pathologie, wie v. BERGMANN und LEPEHNE die Bedeutung der Leberfunktionsproben stark einschränken, so hat dies zwei Gründe: Einmal ist eine Differenzierung der verschiedenen Formen der Gewebsschädigung nicht möglich und zum zweiten lassen die Proben auch dort im Stich, wo eindeutige schwere Erkrankungen vorliegen. Wie bei allen biologischen Methoden kann auch hier der Prüfungsausfall auf seinen diagnostischen Wert nur im Gesamtbild klinischer Betrachtungen bemessen werden.

Zunächst behandeln wir die Funktionsprüfungen des Zuckerstoffwechsels. Von der Lävuloseprobe ist man wegen ihrer Unzuverlässigkeit mehr weniger abgekommen. Auch die Traubenzuckerbelastungsprobe wird wenig angewandt, weil die Toleranzgrenze der Leber für Traubenzucker verhältnismäßig hoch ist und die Glucose im Gegensatz zu Galaktose auch von anderen Geweben verarbeitet werden kann. Empfehlenswert ist aus diesem Grund die Galaktoseprobe.

Funktionsprüfungen des Zuckerstoffwechsels.

Sie wird so ausgeführt, daß das Kind 30 g Galaktose in 400 g Tee zu trinken bekommt und nun halbstündlich der Urin auf Zucker untersucht wird. Nach 90 Minuten muß die Ausscheidung beendet sein. Da die Kinder manchmal schwer zum halbstündlichen Urinieren zu veranlassen sind, ist unter Umständen die Bestimmung der Blutzuckerkurve nach UEXKÜLL, nach peroraler Verabreichung der Galaktose vorzuziehen. Diese gilt als pathologisch, wenn sie den Wert von 130 mg-% überschreitet oder später als nach 90 Minuten unter das Niveau von 120 mg-% sinkt.

Galaktoseprobe.

Versuche mit Milchsäure oder Phlorhizinverabreichung den Zuckerstoffwechsel zu prüfen, haben fehlgeschlagen.

Die von WACHSSTEIN angegebene Methode der Belastung mit einer Ketotriose, dem Dioxyaceton, ist auch beim Kinde als brauchbar befunden worden (HEUSER, MENGEL). Die geschädigte Leber kann die Triosen nicht in Hexosen umwandeln, so daß das unveränderte Dioxyaceton den Blutzuckerspiegel in die Höhe treibt. Die Funktionsprüfungen mit Harnstoff, Ammoniak und Harnsäure haben keine befriedigenden Resultate ergeben (KIRK). Der Rest Nüchternwert liegt bei leberkranken Kindern fast stets über der Norm (TINDEL).

Dioxyaceton.

Harnstoff, Ammoniak, Harnsäure, Rest N.

Dem MILLONschen Reagens hat ILSE REICH jede diagnostische Bedeutung beim Kinde abgesprochen, da auch andere im Harn beim Kinde

MILLONsche Reagens.

häufig vorkommende Substanzen, z. B. Phenole unter anderem eine positive Reaktion geben, desgleichen verschiedene Medikamente.

Senkungs-
geschwindig-
keit.

Mit der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist wegen ihrer Vieldeutigkeit nicht viel anzufangen; HELMREICH fand sie im Gegensatz zu den Erfahrungen bei Erwachsenen oft beschleunigt. Noch weniger brauchbar ist die hämoklasische Reaktion WIDALS.

Die Funktionsprüfungen des Fett- und Lipoidstoffwechsels sind kompliziert und geben außerdem schwer verwertbare Resultate.

Citronensäure.

Die Citronensäure, die in einer bestimmten Konzentration im Serum des gesunden Menschen vorhanden ist, wird bei Leberkranken vermehrt (SJÖSTRÖM). THUNBERG hat eine brauchbare Mikromethode für ihren Nachweis ausgearbeitet. Ihre praktische Anwendung ist uns sonst nicht begegnet. Die Funktionsprüfung des Wasserstoffwechsels hat wenig Eingang in die Klinik gefunden wegen ihrer starken Fehlerquellen durch Niere und Vorniere.

Trypanocide
Substanz.

In Beantwortung der von CZERNY aufgeworfenen Frage, ob die Funktion der Leber durch ihre Verfettung bei der Intoxikation des Säuglings leide, hat SCHRÖDER die trypanocide Serums substanz bestimmt. Er kommt dabei zu dem Resultat, daß die Abwehrfähigkeit der Leber stark beeinträchtigt wird. In ähnlicher Weise wirken der Typhus und die Diphtherie, während der Scharlach im allgemeinen offenbar weniger eingreifende Leberstörungen zur Folge hat und den Gehalt des Serums an trypanociden Substanzen nicht herabsetzt.

HIJMANS VAN
DEN BERGHSche
Bilirubin-
reaktion.

Dem Bestreben, einen Einblick in die isolierten Funktionsstörungen der Leber zu gewinnen, kommt die HIJMANS VAN DEN BERGHSche Bilirubinreaktion vielleicht am nächsten, wenn auch ihre Exaktheit für wissenschaftliche Untersuchungen bei den quantitativen Bestimmungen nicht ganz ausreicht (DIRR). Sie ist verhältnismäßig einfach und wird folgendermaßen ausgeführt:

In 3 kleine Reagensgläschen bringt man 0,25 ccm des zu untersuchenden Serums und fügt in die beiden ersten 0,2 ccm Diazoreagens. Ist direktes Bilirubin vorhanden, so ergibt die Mischung im Glase eine Rotfärbung und man spricht von einer direkten Reaktion.

Zur Ausführung der indirekten Reaktion fügt man noch 0,5 ccm 96 % igen Alkohol in das zweite Röhrchen. Ist viel indirektes Bilirubin vorhanden, so tritt eine starke Rotviolett färbung auf, die im Normalserum nur schwach angedeutet ist. Quantitative Bestimmungen lassen sich nur mit einem Colorimeter durchführen. Wir werden bei Besprechung des Ikterus und der Gallenerkrankungen noch auf die besondere Wichtigkeit der HIJMANS VAN DEN BERGHSchen Reaktion zu sprechen kommen.

Takata-Ara-
Reaktion.

Bei einer Reihe von Leberkrankheiten werden Substanzen in den Organismus ausgeschieden, die dessen kolloidchemisches Gleichgewicht stören. Eine qualitative und vielleicht auch eine quantitative Verschiebung der Zusammensetzung der Serumeiweißkörper muß für den positiven Ausfall der Takatareaktion verantwortlich gemacht werden. Allerdings ist die Leberschädigung nicht die alleinige Ursache des beschriebenen Vorgangs, sondern auch in anderen eiweißbildenden Organen ist sie zu suchen, soweit sie dem reticuloendothelialen System angehören, wie in Milz und Knochenmark. Die spezifische Bedeutung ist dadurch erschüttert worden, daß sie bei allen schweren Infekten, bei schweren Herzfehlern, bei der Nephritis und auch der alimentären Intoxikation, nicht aber bei banalen Ernährungsstörungen positiv werden kann (HIRSCH). Die Methode, die RECHT für

Nicht unbedingt
spezifisch.

das Kind ausgearbeitet hat, verwendet die Hälfte der beim Erwachsenen verbrauchten Mengen und gestaltet sich folgendermaßen:

Zu $\frac{1}{2}$ ccm physiologischer Kochsalzlösung wird $\frac{1}{2}$ ccm Serum gebracht und gut gemischt und dann gibt man in weitere 5 Röhren je $\frac{1}{2}$ ccm physiologischer Kochsalzlösung. Hierauf wird vom 1. Röhren von der Mischung $\frac{1}{2}$ ccm übergeführt in das zweite und wird gut vermischt, von der Mischung des 2. Röhrens $\frac{1}{2}$ ccm in das dritte und so fort bis zum letzten Röhren. Dann wird $\frac{1}{2}$ ccm dort weggeschüttet. In jedes Röhren kommen nunmehr 0,125 ccm einer 10%igen Natriumcarbonatlösung und 0,15 ccm einer frisch bereiteten Takatareagens, 0,02%iges Fuchsin Grüber und 0,5%iges Sublimat Kahlbaum. Das ganze wird sorgfältig durchgeschüttelt, 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann das Ergebnis abgelesen. Die Probe ist als positiv zu bezeichnen, wenn mindestens 3 Röhren eine deutliche Flockung zeigen. Dabei kommt es auch auf die Intensität der Flockung an.

Die WELTMANNsche Serumkoagulation als Diagnosticum der Lebererkrankungen ist uns in der kinderärztlichen Literatur nicht begegnet.

Serum-
koagulation
WELTMANNs.

Die Chromodiagnostik, auf die wir früher näher eingegangen sind, hat in die Klinik wenig Eingang gefunden. Von EPPINGER wird der Azorubinprobe nach i.v. Injektion und Nachweis des Farbstoffs im Duodenalinhalt am meisten Bedeutung beigemessen, namentlich bei anikterischen Lebererkrankungen. Die mit dem HASELHORSTschen Bilirubinometer bestimmte Serumbilirubinmenge nach i.v. Injektion von Bilirubin nach v. BERGMANN-EILBOTT wird bei Leberkranken oft erhöht gefunden. Ihre Empfindlichkeit wird von v. BERGMANN selbst eingeschränkt, wenn er sagt, daß nicht einmal jede Lebercirrhose eine positive Belastungsprobe gibt.

Chromo-
diagnostik.

Und so kommen wir zu der Überzeugung, daß noch heute der Ausspruch alter erfahrener Kliniker beherzigenswert ist, daß die Urobilin- und Urobilinogenprobe mit die wertvollste Leberfunktionsprobe sei. Dabei hat sie den Vorteil größter Einfachheit und gibt schon die leichtesten Leberschäden an. Zu beachten ist nur, daß hohes Fieber, vermehrter Blutzerfall, Glykogenmangel im Hunger und reichlicher Fleischgenuß eine positive Reaktion herbeiführen können. Außerdem kann auf der Höhe der Erkrankung vorübergehend beides verschwinden. Schon beim gesunden Kinde wird das Urobilin in einem bestimmten Tageszyklus ausgeschieden, wobei Schwankungen z. B. durch die Nahrungsaufnahme bedingt sein können (SIMON).

Urobilin- und
Urobilinogen-
probe besonders
wertvoll.

Röntgenuntersuchung der Leber.

Die Röntgenuntersuchung in Verbindung mit dem Pneumoperitoneum haben uns in der Diagnostik nicht sehr gefördert. Es war deshalb allgemein begrüßt worden, als das von anderen Organdarstellungen her bekannte Thorotrast, ein 25%iges Thoriumdioxydsol auch für die Leberdarstellung empfohlen wurde. Bald haben sich jedoch Spätschädigungen in Form von Nekrosen herausgestellt, so daß das Thorotrast für die Leberdarstellung verlassen worden ist (BECKERMANN). Ein von DEGKWITZ auf Grund eingehender Studien hergestelltes Kontrastmittel in Form eines Jodsols hat sich, soweit uns bekannt geworden ist, bisher sehr gut bewährt.

Thorotrast.

Jodsol von
DEGKWITZ.

Laparoskopie.

Ein dem Thorakoskop ähnliches Instrument hat JAKOBÆUS für das Abdomen konstruiert zur Besichtigung der Bauchhöhle. Bei Cirrhosen und Tumoren soll das Laparoskop wichtige Aufschlüsse geben.

Probepunktion und Probepunktion.

In manchen Fällen läßt sich eine Probepunktion für die Diagnose nicht umgehen. WEIL und seine Mitarbeiter empfehlen die Punktion der Leber und sehen nur in der hämorrhagischen Diathese eine Gegenindikation. Wir haben sie selbst bei desolaten Fällen angewandt.

Die Duodenalsondierung.

Wie wir aus unseren eigenen Untersuchungen wissen, gibt uns die Duodenalsondierung einen wichtigen Aufschluß über die Absonderung der Galle in den Zwölffingerdarm und über die Störungen dieses Mechanismus. In dem gewonnenen Duodenalsaft sind jedoch neben der Galle auch die Exkretionsprodukte des Pankreas und des Duodenums; namentlich beim Säugling haben wir auch oft regurgitierenden Magensaft bei richtiger Lage der Sonde mit ausgehebert. Quantitative Untersuchungen des Duodenalinhalts haben wir ganz aufgegeben, weil sie uns nicht zuverlässig genug erscheinen. Intraduodenale Magnesiumsulfateingießungen lassen durch einen Reflexvorgang am ODDISCHEN Sphincter, dem am duodenalen Ende des Choledochus befindlichen Schließmuskel, diesen erschlaffen, so daß eine Entleerung der Galle aus der Gallenblase direkt zustande kommt. Auf diese Weise hofften MELTZER und LYON durch gleichzeitige Ausheberung des Duodenums eine fraktionierte Leber- und Blasengalle zu gewinnen. Die LYON-MELTZERSCHE Methode ist nicht ohne ernsthaften Widerspruch geblieben, seitdem LINTZ die gleichen Untersuchungsergebnisse bei einer Kranken mit einer Gallenblasenaplasie bekam.

LYON-MELTZER-
sche Methode.

Der Ikterus als Krankheitszeichen.

Der Ikterus braucht nicht das führende Symptom einer eigentlichen Lebererkrankung zu sein. Wir begegnen ihm vielfach auch bei anderen Erkrankungen als Komplikation, worauf wir noch zu reden kommen. Normalerweise enthält das Blut kleine Mengen Bilirubin und erst eine starke und länger anhaltende Erhöhung des Bilirubinspiegels führt zur Gelbsucht. Neben dem eigentlichen Bilirubinikterus gibt es verschiedenartige Farbstoffablagerungen in der Haut, die sie gelb oder braun färben. Am bekanntesten ist die uns Kinderärzten geläufige Ablagerung des Carotins an den Nasenflügeln, den Ohren und den Fuß- und Handtellern, besonders bei Säuglingen und zuckerkranken Kindern nach reichlicher Gemüsekost. Farbstoffe, wie Trypaflavin, Rivanol und besonders Prontosil meist in Überdosierung, können ähnliche Erscheinungen machen. Durch Harnchromogene verursachte Pigmentationen sind der GAUCHERSCHEN und der NIEMANN-PICKSCHEN Krankheit eigen.

Normales Blut
enthält kleine
Mengen
Bilirubin.

Farbstoff-
ablagerungen
in der Haut.

Die Hauptgruppen des Ikterus sind nach HORSTERS:

A. Die hepatisch bedingten Formen. B. Die anhepatisch bedingten Formen.

Zu der ersten Gruppe rechnet er den mechanischen Verschlößikterus, den hepatotoxischen, die Mischformen, die Leberentzündungen und die Cirrhosen.

Zu der zweiten Gruppe die hämolytischen Ikterusformen, den Ikterus bei genuinen Anämien und den durch Blutzerfall. Auf Grund eingehender Untersuchungen mit dem OSTWALDSCHEN Farbmesser unterscheidet HORSTERS vier Grundfarben des Ikterus:

Grundfarben
des Ikterus.

1. Den Flaviniikterus, 2. den Rubiniikterus, 3. den Verdiniikterus und 4. den Melasikterus.

Auf den Melasikterus können wir in diesen Ausführungen füglich verzichten, da er für das Kindesalter belanglos ist und ebenso auf den Flavinkterus, der höchstens einmal bei einer Lentasepsis in unseren Gesichtskreis rückt.

Der Rubinikterus umfaßt: 1. Den Icterus catarrhalis. 2. Die Funktionsstörungen der KUPFFERSchen Sternzellen. 3. Den toxischen Ikterus bei Vergiftungen. 4. Den durch Bakteriengifte bedingten Ikterus und 5. den vegetativ bedingten Ikterus bei der Zuckerkrankheit und beim Basedow.

Der Verdinikterus, bei dem es zu einer Ablagerung des Bilirubin-oxydationsproduktes in der Haut kommt, wird bei den hämatogenen Formen des Ikterus und bei den Gallenleiden, insbesondere bei absoluten Gallengangverschlüssen durch Mißbildungen oder Steine oder von außen her durch Drüsen beobachtet. Mit Hilfe einer intracutanen Hautquaddel mit 1%iger Kaliumferricyanidlösung kann man ihn vom Bilirubinikterus unterscheiden, es fehlt die Blaufärbung. Die Serumbilirubinreaktion ist bei ihm vorwiegend indirekt.

Verdinikterus.

Intracutane
Hautquaddel-
reaktion.

Von einem Subikterus sprechen wir, wenn geringe Farbtöne an der Haut zu erkennen sind. Entscheidend ist dabei eine Verfärbung der Bindehäute. Beispiele für den Subikterus sind 1. der beginnende oder abklingende katarrhalische Ikterus. 2. der chronisch hereditäre, hämolytische Ikterus, 3. der Hämatinikterus und 4. die vegetativ-hormonalen Ikterusformen. Auch der Icterus neonatorum kann als Subikterus verlaufen.

Subikterus.

Klinisch unterscheiden wir bei den Leberkrankheiten nach v. BERGMANN:

1. Diffuse Hepatopathien, zu denen wir den Icterus simplex, die schweren akuten Hepatopathien (akute Leberinsuffizienz bzw. akute gelbe Leberatrophie), die Fettleber und die Lebercirrhosen rechnen müssen.

2. Circumscrippte Formen, die im Kindesalter eine geringere Rolle spielen, Leberabscesse, Parasiten, Tumoren, Gummaformen der Syphilis (HUBER) und tuberkulöse Veränderungen.

3. Die Erkrankungen der Gallenwege. In der Pathogenese des Icterus catarrhalis hat die alte VIRCHOWSche Auffassung vom Katarrh der Schleimhaut in dem UMBERSchen Cholangebegriff ihre Auferstehung erlebt. Wenn auch die Möglichkeit eines Aufstiegs der Entzündung durch die Gallenwege von vielen Seiten zugegeben wird, so muß doch die hämatogene Entstehungsart als die gewöhnliche anerkannt werden. EPPINGER leitet den Krankheitsvorgang auf Grund anatomischer Untersuchungen von einer Destruktion des Leberparenchyms ab, behält aber trotzdem den Ausdruck katarrhalisch bei und spricht vom „sog. katarrhalischen“ Ikterus. Er stellt sich den Vorgang so vor, daß es zu einer serösen Entzündung kommt im Sinne des toxischen Leberödems von RÖSSLE, das sich experimentell durch parenterale Histaminverabreichung erzeugen läßt (PALTITSCHKE). Das Plasma tritt aus den Capillaren aus und die DISSESchen Räume zwischen den Leberzellen selbst und den Capillaren werden erweitert. Die Leberzellen lösen sich aus dem Verband und können nekrotisieren, die Capillarwand wird nunmehr völlig zerstört, so daß Blut und Leberzellen sich berühren. Die einzelnen Zellelemente werden aufgelöst und in „Blutseen“ liegt ein Gemenge von roten Blutkörperchen, Leber und Sternzellen.

Pathogenese
des Ikterus.Auflösung des
Lebergefüges.

Es ist immer noch nicht sicher erwiesen, ob wir eine Aufteilung des Ikterus nach ätiologischen Gesichtspunkten vornehmen können. Einmal sollen verdorbene oder sehr fettreiche Speisen eine Gelbsucht provozieren,

Ätiologische
Gesichtspunkte.

eine Anschauung die dadurch verständlich wird, daß neben den Giften des Eiweißzerfalls auch an ungesättigte Fettsäuren als Noxe gedacht wird.

Auf der anderen Seite rechnen einige Autoren (FREUDENBERG und BRÜHL) mit der Möglichkeit, daß selbst der sporadische Ikterus nur im Rahmen einer Epidemie auftritt. Es darf jedoch nicht vergessen werden, daß der Ikterus als Begleiterscheinung zahlreicher Infektionen auftreten kann, wir nennen ohne Anspruch auf Vollständigkeit den Scharlach, die Diphtherie, die Lungenentzündung, die Reihe der septischen Erkrankungen, Ruhr- und typhusartige Krankheiten, Influenza, Coli- und Enterokokkeninfektionen, Encephalitiden, Mumps u. a. Bei einwandfrei rezidivierenden Fällen von Gelbsucht sind des öfteren die Erreger aus dem Blut isoliert und durch positive Serumagglutination deren pathogenetische Bedeutung erhärtet worden (HASSMANN, DEBRÉ u. a.). Daß ein gutartig verlaufender Ikterus mit schweren Krankheitserscheinungen einhergehen kann, zeigen die Beobachtungen von GRAM, der bei Ausschluß einer Meningitis oder Encephalitis mehrere Kinder unter toxischen Hirnsymptomen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, starker motorischer Unruhe und Pyramidenbahnreizerscheinungen hat erkranken sehen.

Ikterus als Begleiterscheinung.

Erreger im Blut.

Schwere Gehirnsymptome.

Der epidemische Ikterus.

Über den epidemischen Ikterus liegen aus den letzten 10 Jahren zahlreiche Veröffentlichungen vor. Wir verdanken v. BORMANN eine zusammenfassende Studie in den Ergebnissen. In vielen Fällen ist der Übertragungsmodus einwandfrei sichergestellt worden (SEYFFARTH, v. BORMANN, SELANDER, WALLGREN u. a.)¹. Die letzteren haben in ausführlichen Arbeiten die Epidemien in den skandinavischen Ländern beschrieben mit wertvollen Einzelbeobachtungen. An der Veröffentlichung von VAS aus der Budapester Kinderklinik ist bemerkenswert, daß in der Zeit der gehäuften Ikterusfälle auch über viele anikterische Fälle Notizen vorliegen, bei denen nur eine Lebervergrößerung und eine lokale Schmerzhaftigkeit im rechten Hypochondrium vorhanden ist. Solche anikterischen Erkrankungen sind auch von KLEINSCHMIDT, WOLFF u. a. mitgeteilt worden, wobei KLEINSCHMIDT weniger auf die vergrößerte Leber als auf die positive Urobilinogenreaktion in der Diagnose Wert legt. An sich ist es nur ein gradueller Unterschied, ob der Ikterus sofort erkennbar ist oder ob der Bilirubingehalt im Blute steigt, ohne daß die Haut schon gelb ist, oder ob nur die feinsten Leberproben (Urobilinogen) erst positiv sind. Jedenfalls sollte man bei anhaltenden Leibschmerzen mit Aufstoßen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Druckgefühl in der Lebergegend und eventueller Empfindlichkeit der Leber bei der Palpation an solche larvierten Lebererkrankungen denken.

Anikterische Lebererkrankungen.

Der infektiöse oder besser epidemische Ikterus, auch Hepatitis ep. genannt, hat eine Inkubationszeit von etwa 1—4 Wochen. Selten dehnt sie sich noch weiter aus. Die Erkrankung ist schon vor dem Auftreten des Ikterus ansteckend² und wird besonders auch durch heimkehrende Rekonvaleszenten übertragen (SELANDER). Die Prodromalsymptome sind vieldeutig, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und starke Reizbarkeit. Bald stellen sich Magen- und Darmstörungen in Form von dünnen Stühlen aber auch von hartnäckiger Obstipation ein. Bauchschmerzen zusammen mit Erbrechen und Darmspasmen können zunächst eine Appendicitis

Inkubation.

Prodromi.

Klinisches Bild.

^{1, 2} Siehe Nachtrag S. 519.

vortäuschen. Nach wenigen Tagen tritt Fieber auf, oft mit starken lokalen Leberschmerzen und hieran schließt sich ein fieberfreies ikterisches Stadium an. Die Stühle werden hell, der Harn bierbraun, erst werden die Augenbindehäute gelb, hernach Gesicht, Rumpf und Extremitäten, kurzum es entwickelt sich das Bild des klassischen Ikterus. Die Dauer der Gelbsucht ist großen Schwankungen unterworfen, von wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten, wobei Übergänge in degenerative oder bindegewebige Parenchymveränderungen möglich sind (SELANDER, HOLM und WILLIAMS u. a.). Rückfälle sind von SELANDER mitgeteilt worden. Überanstrengung, Diätfehler und zu frühes Aufstehen sollen sie verursachen. Auch nach fieberhaften Allgemeinerkrankungen soll der Ikterus nach einem symptomlosen Intervall wieder von neuem auftreten (v. BORMANN, DIETL u. a.). Echte Komplikationen sind selten. Die vom Erwachsenen her bekannte Pulsverlangsamung ist beim Kind nicht häufig. Kernhaltige Erythrocyten sind ein inkonstanter Befund ebenso die Steigerung der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen. Im Beginn ist eine Leukocytose die Regel, sie weicht mit Eintreten des Ikterus einer Leukopenie¹. Im Frühstadium und in der Rekonvaleszenz ist Urobilinogen stets im Urin und bei Appendicitisverdacht differentialdiagnostisch besonders wertvoll, auf der Höhe der Erkrankung kann es völlig fehlen (s. oben bei den Leberfunktionsprüfungen). Gallenfarbstoff findet sich reichlich und tritt auch dort auf, wo der Ikterus ausbleibt. Als Zeichen des gestörten Fett- und Kohlehydratstoffwechsels vermißt man kaum die Ausscheidung von Aceton. Die Schwellung der Milz ist nicht obligat und ist unabhängig von der Schwere der Erkrankung. Hautjucken quält die Kinder selten.

Die beobachteten Epidemien erstrecken sich fast auf alle Länder. Wir selbst sind Zeugen gewesen eines epidemischen Auftretens von Gelbsucht in den Jahren 1920/21 in Breslau. Der Gipfelpunkt der Erkrankungen fällt gewöhnlich in die Wintermonate November bis Februar. Enges Zusammenleben fördert die Übertragung, die durch Wasser, Milch oder durch Tiere ausgeschlossen sein soll (LISNEY). Säuglinge erkranken selten, die Kinder im Vorschul- und im ersten Schulalter sind besonders gefährdet (WALLGREN). Die Krankheit hinterläßt eine Immunität. Als Träger wird ein ultravisibles Virus vermutet. Manche Ärzte, z. B. NOBÉCOURT verzichten auf jede Behandlung. Wir halten dafür, daß die übliche Kost mit Bevorzugung von Obst und Fruchtsäften bei Einschränkung von Fett und Eiweiß, dazu eine lokale Wärmebehandlung am Platze ist. Galletreibende Mittel in Form von Medikamenten oder Rettichsaft sind oft nützlich. Bei schweren Fällen sind Traubenzucker-Insulinkuren oder Einspritzungen von Blut oder Rekonvaleszentenserum zu empfehlen. Ob man die gefürchtete Leberatrophie oder die Cirrhosenentwicklung dadurch aufhält, wie behauptet wird, ist zweifelhaft.

Wenn der Ikterus nicht den üblichen günstigen Verlauf nimmt und nach spätestens 6—12 Wochen schwindet, dazu die Leber sich verkleinert und leichte Bewußtseinsstörungen auftreten, dann müssen wir die an sich günstige Prognose des epidemischen Ikterus ernst auffassen. Im Harn auftretende Spaltprodukte des Eiweißes, vor allem Tyrosin und Leucin weisen auf eine Selbstverdauung der Leber hin. Schon frühere Beobachtungen (BOXBÜCHEN u. a.) haben den Gedanken nahe gelegt, daß

Übergänge in Leberdystrophie und Cirrhose.
Rückfälle.

Blutbild.

Urin.

Jahreszeit.

Erreger mutmaßlich ein ultravisibles Virus.

Therapie.

Akute gelbe Leberatrophie als Übergangserscheinung.

¹ Siehe Nachtrag S. 519.

Als primäre Erkrankung.	die akute gelbe Leberatrophie nicht immer eine primäre Erkrankung wie z. B. bei der Lues, der Chloroform- und Phosphorvergiftung, bei der Pilzvergiftung (CHODLOWKA) und anderen Gelegenheiten zu sein braucht, sondern daß auch aus einem banalen Leberschaden schwere autolytische Veränderungen des Parenchyms sich entwickeln können. Die durch die Leberdegeneration verursachte Leistungsschwäche haben v. BERGMANN veranlaßt von einer Untätigkeit der Leber, einer Hepatargie zu reden. Störungen des Cholesterinstoffwechsels hat BEUMER dabei nachgewiesen.
Ursache der Destruktion.	Die Ursache des zum völligen Zelluntergang führenden Leidens sieht BENEKE in einer reflektorischen Schädigung der Leber und zwar derart, daß ein Spasmus der Leberhauptarterie zu einer kurz dauernden, aber
Heilung selten.	ausgedehnten Totalischämie führt. Die Prognose ist meist infaust. RUPILIUS und MÜLLER haben einen 6jährigen Jungen mit i.v. Injektionen von Neosalvarsan und Decholin geheilt. Der verhältnismäßig seltene Ausgang in die akute gelbe Leberatrophie liegt an der starken Regenerationskraft der Leber. Die zahlreichen in der Nähe der Nekrosen sichtbaren Mitosen berechtigen zu dieser Annahme (EPPINGER).

Die Lebercirrhose.

Ursachen.	Eine Trennung der Lebercirrhosen in die atrophische und hypertrophische Form erübrigt sich im Kindesalter, da sie meist nicht möglich ist. Eine stärkere fettige Degeneration als beim Erwachsenen ergeben die histologischen Untersuchungen von REUBER und PESTIN. Die Lebercirrhose im Kindesalter entsteht einmal als Folgeerscheinung von Mißbildungen der Gallenwege und weiterhin primär aus unbekannter Ursache. In bestimmten Bezirken Indiens sind bei Eingeborenen im Gegensatz zu den dort wohnenden Engländern gehäufte Lebercirrhosen aufgetreten. Die bei 10 Kindern hinzugekommene Lichtscheu, Mundhöhlen- und Zahnfleischblutung, sowie eine teilweise bis zur Erblindung führende Keratomalacie lassen an einen Vitaminmangel denken (NARAYAMURTHI). An dem familiären Auftreten der Erkrankung mit und ohne Anzeichen verzögerter geistiger und körperlicher Entwicklung kann nach zahlreichen Berichten nicht mehr gezweifelt werden (OPITZ, HALBERTSMA, DEBRÉ, VAN DER HOEVEN u. a.). Bluterbrechen (LANGMEAD) und Rupturen von Oesophagusvaricen mit Todesfolge bei 2 Brüdern (CHAPMANN und BARBER) scheinen immerhin nichts alltägliches zu sein. Aus dem Umkreis eines kleinen Tiroler Dorfes berichten PRIESEL und SCHULER über 22 Kinder mit Lebercirrhosen. Sie denken wegen des immer vorhandenen Fiebers und der Leukocytose an eine Infektion mit einem unbekanntem Erreger.
Familiäres Auftreten.	Eine Beteiligung des Nervensystems an dem Grundleiden ist wiederholt mitgeteilt worden. So ist von SJÖVALD und WALLGREN bei einem 10jährigen Knaben mit einer Cirrhose ein Tremor, eine Ataxie mit Torsionsspasmus, Rigidität und Zwangslachen beobachtet worden mit einem deutlichen FLEISCHERSchen Ring an der Hornhaut. Nach 4 Jahren stirbt das Kind und bei der Obduktion finden sich neben der Lebercirrhose schwere degenerative Veränderungen im Neostriatum, Pallidum und im Frontallappen.
Beteiligung des Nervensystems.	Selten verlaufen Cirrhosen unter dem Bilde der Cöliakie. Sie sind dann gewöhnlich mit einer Fettleber und mit Veränderungen an der Bauchspeicheldrüse vergesellschaftet (HUST).
Ähnlich der Cöliakie.	Noch unklar sind die Beziehungen der Tuberkulose zur Lebercirrhose. BEYER, RINNE und HAUSBRANDT haben bei einem Icterus catarrhalis,
Beziehungen zur Tuberkulose.	

der in eine Cirrhose überging, mehrere Male Tuberkelbacillen im strömenden Blut nachgewiesen und wollen diesen Befund ätiologisch verwerten. Damit in Einklang stehen die experimentellen Resultate von STÖRK und von GERHARTZ, die bei Meerschweinchen nach Infektion mit Tuberkelbacillen eine Art Lebercirrhose produziert haben.

Verschiedentlich ist auch ein Zusammenhang zwischen einem Icterus neonatorum gravis und einer Lebercirrhosenentwicklung nach Jahren, angenommen worden (BRAID und EBBS).

Beziehungen zum Icterus neonatorum gravis.

Wie der zweifelsohne vorkommende Alkoholabusus bei Kindern, so ist auch der starke Gewürzgenuß in Niederländisch Indien als die Lebercirrhose begünstigender Faktor angenommen worden (FIESSINGER). Aber alle diese wichtigen Einzelbeobachtungen haben die letzte Ursache der Lebercirrhosenentwicklung noch nicht aufgedeckt. Die Behandlung der Cirrhose ist ziemlich aussichtslos. Von der Entfernung der Milz kann man vorübergehende Besserung des Allgemeinbefindens erwarten (OPITZ).

Letzte Ursache meist unbekannt.

Wir haben eben schon kurz die Frage der Entwicklungsstörungen gestreift. Sie sind nicht an die Lebercirrhosen geknüpft, sondern sie sind bei den verschiedensten Leberkrankheiten beschrieben worden.

Entwicklungsstörungen.

Die ersten Mitteilungen liegen 50 Jahre zurück und stammen von LERBOULLET. PFAUNDLER (Abb. 1) hat einen 8¹/₂jährigen Knaben mit sehr großer Leber ohne Milztumor mit deutlichen Funktionsstörungen der Leber beobachtet, bei dem das Wachstum, die Knochenbildung und die normale Entwicklung der Proportionen des Körpers gestört sind bei fehlender Rachitis und ohne Hypogenitalismus, ein Bild, das am ehesten dem „temporären Zwergwuchs“ ROSENSTERNs gleichkommt. Ähnliche Störungen werden von GÖTTSCHE, BISCHOFF und BRÜHL geschildert, während THOENES eine verzögerte Entwicklung beschreibt, bei der sich der kleine Patient nur durch die Länge und das Gewicht, nicht aber durch die Proportionen von einem gleichaltrigen Kinde unterscheidet. THOENES denkt im Gegensatz zu der PFAUNDLERSchen Auffassung von einer Störung der inneren Sekretion, an eine solche des Kohlehydratstoffwechsels, wobei der Organismus die aufgenommenen Kohlehydrate restlos verbrennt, ohne sie zu speichern.

„Miniaturtyp“ ROSENSTERNs.

CORNELIA DE LANGE und WOLTRING haben bei der Entwicklungsstörung eigenartige dicke plumpe Knochen mit Beugekontrakturen an den Fingern, kurzen dicken Händen und Uhrglasnägeln bei 2 Brüdern mit großer Milz und Leber gesehen. Neben der Leberfunktionsstörung sind beide Kinder geistig zurückgeblieben, eines davon ist ein Zwerg. Wegen der Unmöglichkeit, dieses Krankheitsbild unter die bekannten einzugliedern, spricht DE LANGE vom Typus E nach dem Familiennamen der Kinder.

Schwere luetische Leberveränderungen (COCKAYNE) und eine Endophlebitis obliterans hepatica (Sanos) können gleichfalls mit Entwicklungsstörungen verlaufen. Bei einem 2 Monate alten von SOETERS beschriebenen Säugling von 2500 g Gewicht, der im Wachstum absolut stillsteht mit Ikterus, Leberfunktionsstörung und Hypoglykämie, muß wohl auch die Kohlehydratstoffwechselstörung für die Hyposomie verantwortlich gemacht werden. Einen Zusammenhang zwischen Zuckerkrankheit mit Lebervergrößerung und Wachstumsstörungen erwähnen RÄTHÄ, sowie MARBLE und sein Mitarbeiter.

Beziehungen zur Lues.

Zuckerkrankheit bei Wachstumsstörung.

Hepatische
Rachitis.

Nicht unbestritten geblieben ist der Begriff der Rachitis hepatica (GERSTENBERGER) zu dem der Autor auf Grund folgender Beobachtungen kommt:

3 Kinder, 2 Säuglinge und 1 Kleinkind mit Lebercirrhose unbekannter Ursache, zwei bei kongenitaler Gallengangsatresie erkranken trotz reichlicher Prophylaxe mit Lebertran und Höhensonne an einer schweren, durch nichts zu heilenden Rachitis.

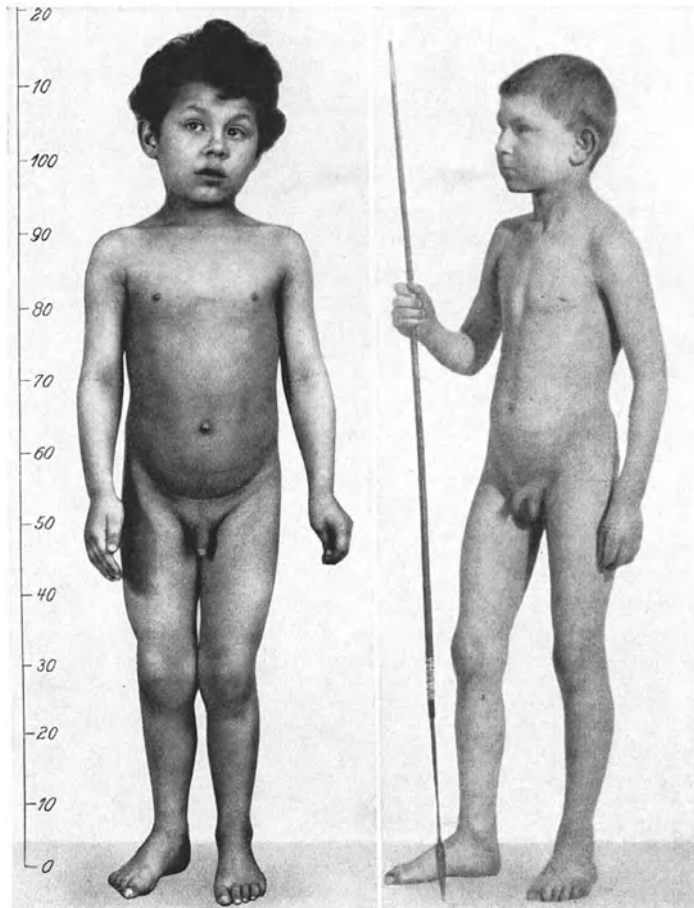


Abb. 1. Links Patient W. B., $8\frac{1}{2}$ Jahre alt, 114 cm lang. Rechts ein normales Vergleichskind von $8\frac{1}{2}$ Jahren, 123 cm lang, jedoch auf die Körperlänge des nebenstehenden Patienten verkleinert. Man beachte die Abweichungen des letzteren in der Körperfülle, in der Unterlänge, in der Kopfhöhe, im Gesichtsausdruck usw. (Nach M. PFAUNDLER.) (Aus Z. Kinderheilk. 41, 79.)

GERSTENBERGER ist der Meinung, daß die cirrhotische Leber das Vitamin D nicht auszunutzen vermag, mindestens aber, daß durch bestimmte Leberfunktionsausfälle das Vitamin D sich bei der Rachitis nicht auswirken kann. THOENES widerspricht der GERSTENBERGERSCHEN Auffassung auf Grund eingehender Untersuchungen bei einem Säugling mit einer Gallengangsatresie nebst biliärer Cirrhose. Die bei dem Kind auftretende Rachitis kann durch massive Dosen Vigantol nicht zur Ausheilung gebracht werden, dagegen durch Höhensonnenbestrahlung. THOENES kommt daher zu dem Schluß, daß es sich nur um eine Resorptionsstörung handeln kann, da die indirekte Vitamin D-Behandlung eine

prompte Wirkung hat. Eine wichtige Rolle der Leber bei der Ergosterinverwertung, wie sie GERSTENBERGER annimmt, ist deshalb auszuschließen. Die Frage ist noch ungeklärt, ob die GERSTENBERGERSchen Patienten eine echte Rachitis gehabt haben oder ob sie zu einer Sondergruppe gehören (wie die Verdauungsinsuffizienz, oder renale Rachitis) wegen ihres refraktären Verhaltens gegenüber der abgestimmten Behandlung. Frage, ob echte Rachitis.

Leberabscesse.

Ursachen für die Leberabscesse sind zahlreich: Traumen, auch schon bei der Geburt, Appendicitiden, abscedierende Infektionen der Gallenwege, Amöbenruhr, Bakteriämien und in seltenen Fällen Scharlach und Furunkulosen (HUARD und MAY, SLESINGER und ANTILES). Die Prognose ist fast immer infaust. Ursachen.

Leberverletzungen kommen gehäuft nur bei Neugeborenen vor, auch bei Spontangeburt. Dabei sind die Kinder meist 1—2 Tage vollkommen in Ordnung. In der Regel entstehen subkapsuläre Blutungen (CYMNICH, HÜSSY u. a.). Leberverletzungen.

Bei kongenitalen Vitien mit einer unzureichenden Blutversorgung, können Fettinfarkte in der Leber sich entwickeln. Fettinfarkte

Lebertuberkulose.

Die tuberkulösen Erkrankungen der Leber äußern sich vornehmlich in der miliaren Tuberkelbildung. Großknotige, von der Wand der Gallengänge ausgehende Tuberkulosen sind nicht häufig, noch seltener die geschwulstähnlichen Solitärtuberkel, die manchmal große Teile der Leber ergreifen. Ein in der Intensität wechselnder Ikterus, ein nur geringer Milztumor, meist fehlender Ascites und eine ausgesprochene lokale Schmerzhaftigkeit der Leber sollen für die Tuberkulose charakteristisch sein (ROSKE). Wir halten die positive Tuberkulinreaktion und ein mit verfeinerten Methoden hergestelltes Röntgenbild für eine bessere Stütze der Diagnose.

Die Lebersyphilis übergehen wir in diesem Abschnitt mit Absicht, weil sie in anderen Kapiteln zur Abhandlung kommt.

Parasitenerkrankungen.

Von den Parasitenerkrankungen sind die wichtigsten in unseren Breiten die mit Ascariden. Die Spulwürmer können teils in Höhlen der Lebersubstanz, oder in subkapsulären Ausbuchtungen sich verkriechen, teils frei auf der Oberfläche des Organs sich aufhalten, ohne viel Erscheinungen zu machen (BABONNEIX). Ein andermal rufen sie ein schweres Krankheitsbild hervor, Leberschwellung, Ikterus, peritoneale Reizsymptome usw. Der Harn enthält Urobilinogen und die hohen Zahlen der eosinophilen Zellen im Blut sind entscheidend für die Diagnose. HERZMANN sah bei einer solchen Erkrankung 200 Ascariden abgehen. Leberegelerkrankungen gehören in unseren Gegenden zu den Seltenheiten beim Kind (BÜRGI). Ascariden.

Geschwülste.

Unter den gutartigen Geschwülsten sei auf die von YLPPÖ beschriebenen Adenome verwiesen, die mit einer auffallenden Hemmung des Wachstums einhergehen. Adenome.

Hämangio-
endotheliome.

Bei den vom Gefäßendothel ausgehenden Hämangioendotheliomen ist das Krankheitsbild vielgestaltig und deshalb die Diagnose schwierig außer in den Fällen, in denen zu gleicher Zeit Hämangiome größeren Ausmaßes an der Haut vorhanden sind (KUNSTADTER). Wir begegnen solchen korrespondierenden Hämangiomen auf der Haut auch bei Gehirnhämangiomen, die zu epileptischen Anfällen führen.

Bösartige
Geschwülste.

Unter den bösartigen Tumoren finden sich Epitheliome (ARMAND-DELILLE und Mitarbeiter) Carcinome mit Metastasen in der Lunge und in den Knochen (STEINER) und Mischgeschwülste (OSTERMANN).

Wanderleber.

Die beim Kind sehr seltene Wanderleber, ist von EDITH GRÜBER beschrieben worden. Die subjektiven Beschwerden des beobachteten 3 $\frac{1}{2}$ jährigen Patienten bestehen darin, daß er beim Aufrichten ängstlich wird und ein Gefühl des Herunterfallens hat. Im Röntgenbild beim Stehen ist unter der rechten Zwerchfellkuppe ein Konvolut lufthaltiger Darmschlingen sichtbar, wogegen der Leberschatten in der linken Bauchseite direkt auf der Beckenschaukel in Erscheinung tritt. GERSTENBEGER erklärt die Entstehung durch eine unzureichende Entwicklung der Ligamente, vielleicht in Verbindung mit einem Absinken des abdominalen Drucks und dem Fehlen eines normalen Lungenzugs.

Icterus neonatorum.

Abnormer Ab-
bau von Hb.

Ausscheidungs-
insuffizienz
der Leber.

Gallen-
capillaren-
verengung
erwiesen.

Über den Icterus neonatorum, der in einem anderen Kapitel noch ausführlich abgehandelt wird, sei nur soviel gesagt, daß ANSELMINO und HOFFMANN und mit ihnen zahlreiche Forscher auf dem Standpunkt stehen, daß der Ikterus auf einem abnormen Abbau der für die fetale Leber nötigen, im extrauterinen Leben überflüssigen großen Hb-Mengen beruht bei gleichzeitiger Erhöhung der Hautcapillarenpermeabilität bei Neugeborenen. Andere Autoren denken an eine Ausscheidungsinsuffizienz der Leber für die reichlich angebotene Gallenmenge (HEINIÖ, LEREBoullet u. a.), wobei die Lumenverengung der Gallencapillaren bei Neugeborenen ausschlaggebend sein soll (WAKABAYASHI). Zu dieser Idee kommt WAKABAYASHI auf Grund interessanter vergleichender Studien. Im Tierreich kommt der Icterus neonatorum häufiger nur beim Pferd vor. Untersuchungen bei Hunden, Kaninchen, Kälbern ergeben, daß die Größe der Gallencapillaren bis zum Ausgewachsenensein sich nur wenig ändert im Gegensatz zum Pferd und zum Menschen, deren Feten gegen Ende des vorgeburtlichen Lebens einen deutlichen physiologischen Verkleinerungsprozeß der Gallencapillaren aufweisen.

Icterus neona-
torum gravis.

Das Schrifttum über den Icterus neonatorum gravis ist stark angewachsen. THOENES hält im Gegensatz zu CORNELIA DE LANGE, die eine Schwangerschaftsnoxe für die Ursache des Icterus neonatorum gravis annimmt, eine Vererbung der Schädigung vom Vater her für möglich, weil eine Mutter seiner Klientel neben 3 Kindern mit schwerem Ikterus außerehelich ein gesundes Kind geboren hatte.

Prophylaxe
und
Therapie.

Vorschläge zur Prophylaxe bestehen in Campoloninjektionen in den letzten Schwangerschaftsmonaten neben reichlichem Genuß von frischer Leber (HOTZ, BLECKMANN und LEVY u. a.). Bei der Behandlung wird von Bluttransfusionen Gutes berichtet (KLEINSCHMIDT).

Thesaurismosen.

Die Glykogenspeicherkrankheit, auch Thesaurismosis glycogenica, Hepatonephromegalia glycogenica oder kurzweg Glykogenose genannt, ist ein Leiden, dessen Selbständigkeit nicht unwidersprochen geblieben ist. BEUMER, dem wir ein besonders eingehendes Studium der Erkrankung verdanken, definiert die Erkrankung folgendermaßen:

Glykogen-
speicher-
krankheit.

„Die Glykogenose ist eine angeborene, manchmal familiäre, aber von bestimmbareren hereditären oder rassischen Einflüssen unabhängig auftretende Stoffwechselanomalie, mit der Eigentümlichkeit, daß trotz gewaltiger Glykogen-vorräte infolge einer in ihrem Wesen noch nicht sicher erkannten Störung des Glykogenabbaues der Stoffwechsel im Zeichen chronischen Zuckermangels steht und die Glykogenreserven ihre Bedeutung als Garant für den normalen Ablauf des intermediären Zucker- und Fettstoffwechsels verloren haben.“

Im Vordergrund des Krankheitsbildes steht die mächtige Glykogenspeicherung in fast allen Geweben, die die befallenen Organe zur Vergrößerung bringt. Dabei steht die Leber im Vordergrund, wenn wir von einer gelegentlich besonders starken Speicherung in der Niere oder im Herzmuskel absehen. In dem klassischen Autopsiebefund GIERKES zeigt die BESTsche Carminfärbung auch wieder eine besonders starke Speicherung des Glykogens in der Leber. Für die Störung des Glykogenabbaues werden zwei Möglichkeiten angenommen. 1. Es liegt ein mit dem Glykogen nicht identisches Polysaccharid vor, das deshalb nicht abgebaut werden kann oder es liegt 2. eine Störung im fermentativem Abbau des Glykogens vor, da die Leber im Autolyseversuch nicht imstande ist, eigenes Glykogen abzubauen. Auch bei der Glykogenose will WAGNER zwei Typen mit Miniaturwuchs und mit periodischem Zwergwuchs trennen. Das eine ist sicher, daß in der Regel die Kinder entwicklungsgehemmt sind.



Speicherung
fast in allen
Geweiben.

GIERKES
Autopsie-
befund.

Abb. 2. Ernst H., 3 Jahre 8 Monate alt.
(Aus Z. Kinderheilk. 58, 179.)

Zwei Typen.

In der Vorgeschichte hören wir vielfach von unmotiviertem periodischem Erbrechen. Die Leber ist gewöhnlich immens groß, so daß ihr Träger schleppend geht (Abb. 2). Die Leberschwellung reicht in die erste Lebenszeit zurück, nimmt jedoch erst im Laufe der ersten Lebensjahre ihre ungewöhnliche Größe an. Manche Kinder leiden an Haarausfall und zeichnen sich durch eine ausgesprochene Feingliedrigkeit aus. Knochenbrüche kommen vor (BIEDERMAN und HERTZ). Die Milz ist nicht vergrößert, der enorm vergrößerte linke Leberlappen kann mit ihr verwechselt werden. Ascites und stärkere Venenzeichnungen werden vermißt. Ein regelrechter Ikterus fehlt; dagegen kann die Haut der Kinder zuweilen subikterisch sein. Ebenso ist die Ausscheidung von Gallenfarbstoffen nicht vermehrt.

Ungewöhnlich
große Leber.

Neigung zu Infekten. Die Schädigung der entgiftenden Funktion der Leber drückt sich in der starken Neigung zu Infekten aus.

Störungen der inneren Sekretion sind zum Teil vermutet worden, so Nebennierendysfunktionen von SMITH und O'FLYNN und von HERTZ hypophysäre Störungen; allerdings ist demselben Forscher der Nachweis einer Verminderung der Kohlehydratstoffwechselhormone im Hypophysenvorderlappen in dahingehenden Untersuchungen nicht gelungen. Hingegen haben HERTZ und JECKELN eine Glykogenose mit einem Myxödem beobachtet, bei dem im Gegensatz zu sonstigen Befunden der Grundumsatz erheblich herabgesetzt gewesen ist.

Im allgemeinen ist die Intelligenz der Kinder beeinträchtigt. Von Geschwistererkrankungen ist des öfteren die Rede.

Das Blutbild bietet keine Besonderheiten. Die von BEUMER und LOESCHKE erhaltenen hohen Diastasewerte im Blutplasma und die normalen bzw. leicht erhöhten von UNSHELM und STOLLEIS sind beachtenswert, weil bei der Untersuchung der Leber des von GIERKE obduzierten Kindes, im Hinblick auf die fehlende postmortale Glykogenolyse SCHÖNHEIMER verständlicherweise an einen Mangel an Diastase als pathogenetischen Faktor gedacht hat.

Die Stoffwechselschäden sind in folgender Weise gekennzeichnet:

1. Der Nüchternblutzucker ist dauernd herabgesetzt und kann zu hypoglykämischen Insulten führen. Dieser Zuckermangel zeigt mit den seltenen Formen von Hyperinsulinismus (HARNAPP) wesensverwandte Züge. Aus der Hypoglykämie erklärt sich auch die Empfindlichkeit der Kranken gegen Insulin.

2. Eine Mobilisierung des gestapelten Glykogens durch Adrenalingaben findet nicht statt, was sich in dem mangelnden Blutzuckeranstieg ausdrückt. Ausnahmen beschreiben HARNAPP und STOLLEIS. Nach oraler Zuckerverabreichung steigt der Blutzucker an und erscheint im Urin.

3. Die Ketonurie ist obligat und Aceton erscheint nicht nur im Harn, sondern auch in der Atemluft. Wahrscheinlich hängt mit dieser starken Acetonbildung das in der Anamnese, aber auch später auftretende Erbrechen zusammen.

Die Krankheitszeichen sind nicht immer so ausgesprochen, wie eben ausgeführt. Sehr eindrucksvoll spricht darüber HARNAPP, der gelegentlich außer einem riesigen, seit der Geburt bestehenden Lebertumor, alle anderen Anzeichen vermißt hat.

Nicht immer charakteristische Zeichen. Er ist der Meinung, daß mindestens in einzelnen Phasen der Krankheit die charakteristischen Symptome fehlen können. Erst eine Probelaparotomie kann in solchen Fällen den richtigen Weg weisen.

Differentialdiagnose. Für die Differentialdiagnose empfiehlt LINNEWEH die schon oben genannte Dioxyacetonprobe: Bei der Lebercirrhose ist nach peroraler Verabreichung der Triose fast der gesamte Blutzucker durch unverändertes Dioxyaceton bedingt, weil die Cirrhoseleber die angebotene Triose nicht in eine Hexose umzubauen vermag, während bei den Speicherkranken das Dioxyaceton im Blut nicht nachweisbar ist. BEUMER und LOESCHKE halten die Lipämie nach Fettbelastung für einen brauchbaren Test, gegenüber der Cirrhose, bei der die Fettanreicherung im Blut infolge enteraler Resorptionsstörung ganz oder teilweise ausbleibt.

Die Pathogenese ist noch nicht geklärt, WAGNER und PARNASS möchten die Ursache im Pankreas suchen, wieder andere im Hypophysenzwischenhirnsystem als Regulator der verschiedensten Inkretdrüsen. GRAYZEL und RADWIN, ebenso wie SEMELAIGNE und DEBRÉ glauben, daß das Glykogen durch extreme Fetteinlagerungen in der Leber verdrängt werden und eine solche Steatose zu dem Symptomenkomplex der Speicherkrankheit führen kann, so daß nur die Probeparotomie oder die Autopsie eine Entscheidung bringen kann. Die Annahme vieler Autoren (s. o. SCHÖNHEIMER) von dem Fehlen des diastatischen Ferments ist zum mindesten für zahlreiche Fälle nicht haltbar (BEUMER, UNSHELM, STOLLEIS). UNSHELM selbst denkt an eine feste Bindung des Eiweißes an Glykogen und einen dadurch bedingten mangelhaften Abbau.

Pathogenese.

Zentrale
Störung.Bedeutung des
diastatischen
Ferments.

Die Prognose der Erkrankung ist nicht unbedingt schlecht. Wesentliche Besserungen sind im Schulalter (VAN CREVELD, BIEDERMANN und HERTZ) und nach der Entwicklung (WORSTER-DROUGHT) mitgeteilt worden.

Prognose nicht
unbedingt
schlecht.

Allerdings kennen wir keine wirksame Behandlung. Die guten Erfolge UNSHELMs mit Röntgenstrahlen, der sie mit Rücksicht auf ihre glykogen-treibende Wirkung angewandt hat, sind von SCHARFF nicht bestätigt worden. Weder die Stoffwechsellage noch die Größe der Leber änderten sich. HARNAPP sah dagegen auch wenigstens eine vorübergehende Verkleinerung der Leber nach der Bestrahlung. Der Versuch einer Thyreoidinbehandlung und einer solchen mit dem männlichen Sexualhormon Androsteron (HARNAPP) ist gescheitert.

Therapie.

Die Lipoidosen.

Die Lipoidosen, von denen wir kurz sprechen wollen, sind nicht häufige Erkrankungen. Es wird viele Ärzte geben, welche sie noch nie gesehen haben und sie nie sehen werden. Trotzdem muß im Rahmen der Abhandlung der Lebererkrankungen über sie der Vollständigkeit halber berichtet werden.

Lipoidosen
selten.

Sowohl bei der GAUCHERSchen als auch bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit handelt es sich um die Einlagerung von Lipoidfettgemischen in der Leber und zwar bei ersterer von Cerebrosiden, bei letzterer von Phosphatiden und Lecithin. Für das Cerebrosid Kerasin gibt es einen charakteristischen Absorptionsstreifen im Spektrum (DWORACEK und PASTA). Die GAUCHER-Zellen, die mit Lipoiden gespeichert sind und zum Reticuloendothel gehören, findet man besonders in der Milz und Leber, aber auch in den Lymphdrüsen und im Knochenmark. Ist das letztere betroffen, so sind Spontanfrakturen nicht selten.

Einlagerung
von Lipoid-
fettgemischen.

GAUCHERSche Krankheit.

Die GAUCHERSche Krankheit, die familiär auftritt, zeigt schon im Säuglings- und frühen Kindesalter die charakteristischen anatomischen und histologischen Befunde. Die eigentliche Entwicklung der Erkrankung erstreckt sich aber meist bis ins spätere Lebensalter.

Die enorme Milz beherrscht das ganze Krankheitsbild. Auch die Leber ist groß, bei fehlendem Ikterus und Ascites, desgleichen die Gruppe der regionären Lymphdrüsen. Die Befunde im Knochenmark bringt das

Enormer
Milztumor.

- Blutbild. Röntgenbild zur Darstellung. Im Blutbild ist neben einer Anämie eine Leukopenie. Blutungen der Nasenschleimhaut und des Zahnfleisches sind Hautfarbe. nicht selten, ebenso Verfärbungen der Haut und Schleimhaut (Pinquecula) in braungelber Tönung.
- Der Vererbungsgang des Leidens ist rezessiv.
- Therapie. Ein oft wirksamer Eingriff soll die Milzexstirpation sein, die allerdings zu einer Ableitung des Kerasins ins Skeletsystem führen kann (ULLRICH).

NIEMANN-PICKSche Krankheit.

- Für die kinderärztlichen Belange wichtiger ist die NIEMANN-PICKSche Krankheit, die auf das frühe Kindesalter beschränkt ist und meist Mädchen jüdischer Abstammung trifft. Leber und Milzschwellung, sowie Lymphknotenvergrößerung sind neben einer starken Abmagerung die führenden Anzeichen des Leidens. Die Haut ist ähnlich, wie beim Gaucher verfärbt. Die statischen Funktionen gehen verloren, so daß die kleinen Patienten nicht einmal mehr ihren Kopf halten können. Der Blick ins Leere läßt unschwer den geistigen Rückgang erkennen. Selten fehlt eine starke Schweißbildung. Häufige Veränderungen an der Macula (kirschroter Fleck) lassen die Kinder allmählich erblinden.
- Leber und Milz. Abmagerung.
- Röntgenbild der Lungen. Das Röntgenbild erinnert an eine miliare Tuberkulose durch die in den Alveolen und noch mehr in den Lungensepten angehäuften charakteristischen Zellen.
- Sphingomyelin-speicherung. Die Wesenseigentümlichkeit des Leidens ist die Speicherung von Sphingomyelin in Leber und Milz beim Zusammentreffen mit der TAY-SACHSSchen amaurotischen Idiotie auch im Gehirn. Im Stuhl tritt eine Anhäufung von Cholesterin auf.
- Experimentelle Erzeugung. Durch Injektion von Sphingomyelin haben BEUMER und GRUBER beim Kaninchen das charakteristische Bild der NIEMANN-PICKSchen Krankheit hervorgerufen.
- Dysfunktion des Lipidstoffwechsels. Die Lipidspeicherung kommt nicht so sehr aus dem Blut als durch eine primäre cellulärintermediäre Dysfunktion des Lipidstoffwechsels zustande.

Die Aussichten der bedauernswerten Patienten sind in jeder Beziehung schlecht. Auch hier sind Milzexstirpationen vorgeschlagen worden.

Mit Beobachtungen, die nicht ohne weiteres in die bekannten Krankheitsbilder der Lipidosen eingereiht werden können, suchen GRENET und Mitarbeiter eine Verbindung zu diesen herzustellen. Anatomisch ist von ihnen nur eine Fettleber gefunden worden.

Erkrankungen des Gallensystems.

Die Erfahrungen haben gelehrt, daß die Erkrankungen des Gallensystems im Kindesalter viel häufiger sind als man bisher angenommen hatte.

Die Physiologie und pathologische Physiologie der Gallenblase hat CATEL beim Kinde studiert, wobei er zu dem Schluß kommt, daß sie sich im wesentlichen nicht von der des Erwachsenen unterscheidet.

- Cholecystographie. KNOPF, CATELs Schüler hat eine Methodik der Cholecystographie mit Jodtetragnost nach Verabreichung eines Eigelbs zwecks Entleerung der Gallenblase für Säuglinge und Kinder ausgearbeitet, die sich an die

bei Erwachsenen anlehnt. Nach HARTLEB liegt kein Grund vor, von der bewährten Eidottermethode abzugehen und zur Auslösung der Gallenblasenkontraktion Doryl, ein Cholinderivat, zu wählen.

Cholecystographie.

Die Methodik der Cholecystographie, deren sorgfältige Ausarbeitung beim Kinde wir, wie schon erwähnt, KNOPF verdanken, gestaltet sich folgendermaßen:

Um von den verschiedenen Resorptionsbedingungen des Kontrastmittels unabhängig zu sein, wendet man am besten die intravenöse Injektion an. Von dem zur Zeit empfehlenswertesten Mittel, dem Jodtetragnost werden pro Kilogramm Körpergewicht 0,05 g verwendet. Die Injektion macht gar keine Beschwerden unter der Voraussetzung, daß das paravenöse Gewebe verschont bleibt. Sonst sind hohe Temperatursteigerungen und unangenehme Infiltrate unvermeidlich. Aus diesen Gründen empfiehlt KNOPF, die Lösungen mit destilliertem Wasser zu verdünnen (bei Dosen unter 5 ccm auf 5 ccm, bei solchen über 5 ccm auf 10 ccm) und sterile physiologische Kochsalzlösung nachzuspritzen zur Verhinderung des Heraussickerns des Kontrastmittels aus dem Blutgefäß.

Alle Kinder müssen am Tage vorher schon für die röntgenologische Untersuchung vorbereitet werden, kleine Kinder unter 1 Jahr erhalten 8%igen Reisschleim mit Saccharin gesüßt und dazu etwas Tee, in der Nacht um 2 Uhr gleichfalls Reisschleim und unmittelbar vor der Injektion nochmals etwas Tee.

Kinder jenseits der Säuglingsjahre bekommen am Vortag einen Kohlehydratbrei und Tee, abends 1—2 Eßlöffel Ricinusöl. Zweckmäßig ist vor den ersten Röntgenaufnahmen ein Einlauf mit Tierkohleaufschwemmung, weil sonst der Luftgehalt der Därme störend wirken kann.

Säuglingen verabreicht man zur Prüfung der Gallenblasenentleerung 1 Eigelb mit etwas Milch gequirlt, älteren Kindern 2 in einer Flasche.

Die Aufnahmen werden am besten in Bauchlage im zweiten schrägen Durchmesser leicht gedreht, aufgenommen. Zentriert wird auf die Mitte der rechten Seite etwas unterhalb des Rippenbogens. Die Unruhe und die schnelle Atmung der jungen Kinder erfordert ein Arbeiten mit hoher Milliampèrezahl ohne BUCKY-Blende, wobei die dadurch entstehende geringere Differenzierung in Kauf genommen werden muß.

In Abständen von 2 Stunden nach Injektion des Tetragnosts wird jeweils eine Röntgenaufnahme angefertigt, wobei sich ein Optimum der Gallenblasenfüllung gewöhnlich nach 6—8 Stunden ergibt. Je älter das Kind ist, um so einfacher ist die Darstellung der Gallenblase. Der starke Luftgehalt des Magendarmtractus bei Kindern im ersten und zweiten Lebensjahr erschwert ohnehin die Diagnostik des Bauchraums. Nach KNOPFs Erfahrungen ist die Schattendichte der Gallenblase des Säuglings viel geringer als beim älteren Kind.

Was die Form der Gallenblase anbelangt, so ist sie beim Säugling birn-, beim älteren Kind mehr sackförmig. Sie liegt beim Säugling höher und weiter seitlich von der Wirbelsäule aus, als später.

Form und
Lage der
Gallenblase.

8—20 Minuten nach der Eigelbmahlzeit beginnt im Durchschnitt die Entleerung der Gallenblase. Sie ist meist nach 1 Stunde beendet. Der Gallenblasenschatten ist meist nach $\frac{1}{4}$ Stunde schon auf die Hälfte verkleinert. Bei der Darstellung der Gallenwege ist zu beachten, daß sie bei älteren Kindern viel einfacher ist als bei jungen. Besonders schwierig ist die Erkennung des Choledochus.

Solange noch eine Schädigung des Leberparenchyms beim abklingenden Ikterus vermutet wird, ist die Gallenblase schwer darstellbar, weil das Kontrastmittel nicht in genügendem Maße aus dem Blut ausgeschieden wird.

Sind die Gallenwege teilweise oder ganz verlegt, so kommt es zum Verschlußikterus mit hellgelben bis grauen Stühlen. Wir haben bei

Besprechung des Ikterus bereits gesehen, welche Veränderungen an den Gallenwegen von außen und innen zu einer Okklusion führen können und verweisen darauf.

Mißbildungen. Mißbildungen an den Gallenwegen sind nicht selten, Aplasien der Gallenblase, völlige und relative Stenosen der Gallengänge, die oft mit Cirrhosen verbunden sind, wechseln mit scheinbaren Stenosen, die durch Stauung in den Gallenwegen zustande kommen können.

Scheinbare Stenosen.

Duodenalsondierung.

Bei der Frage, ob es sich um einen totalen Verschuß des Choledochus handelt, soll man sich auf den acholischen Stuhl nicht verlassen. Hier leistet die Duodenalsondierung wertvolle Dienste, aber nicht durch eine einmalige Untersuchung, weil es auch bei völligem Verschuß der Gallenwege zur Ausscheidung von Galle aus dem Blut in den Darm kommen kann (EPPINGER). Nur so ist es möglich, daß Kinder mit einer völligen Obliteration der Gallengänge ein gewisses Alter erreichen. FINLAYSON beschreibt ein Mädchen mit einer solchen Mißbildung, das ein Alter von 3 Jahren 3 Monaten erreichte. Interessant ist die Beobachtung FINLAYSON an demselben Kind, daß trotz fehlender Galle die Behandlung einer bestehenden Rachitis mit Vitamin D einen vollen Erfolg bringt.

Verschuß durch Schleimpfropf.

Die Operationsaussichten bei echten Stenosen mit Cholecystogastro- bzw. Duodenostomien sind ungünstig; anders ist es bei der Verlegung durch eingedickte Galle bei Gallenblasenerkrankungen (GOETERS) oder beim Verschuß durch einen Schleimpfropf. Im letzteren Falle führt eine Durchspülung der Gallenwege zu einem überraschenden Erfolg (DONOVAN).

Röntgenuntersuchung. Duodenalsondierung.

POTTER und ABELS sind der Meinung, daß eine große Anzahl von Gallenerkrankungen beim Erwachsenen schon im Kindesalter beginnen. Und trotzdem werden solche Erkrankungen, wovon wir uns des öfteren haben überzeugen können, in den wenigsten Fällen diagnostiziert, weil einfach nicht daran gedacht wird angesichts der Jugend der Patienten. Wir halten die Anamnese in dieser Richtung für ganz besonders wichtig und wir stehen nicht an zu behaupten, daß wir fast in allen Fällen, in denen wir später durch die Röntgenuntersuchung und durch Duodenalsondierung eine Erkrankung des Gallensystems nachgewiesen haben, eine familiäre Belastung eindeutig gewesen ist. Ein Beispiel:

Bei einem Kind, das wir schon seit seiner Säuglingszeit kennen und bei dem sich etwa im 8. Lebensjahr ein eigentümlich gelbes Kolorit der Haut zeigt, ist eine starke Belastung vorhanden. Die Mutter hat seit ihrem 25. Lebensjahr schwere Gallenkoliken, von denen sie periodisch durch häufige Kuren in Karlsbad befreit wird. Die Großmutter und deren Schwester haben seit langem ein Gallenleiden und leben diät. Mit 12 Jahren hat das Kind erstmals Erscheinungen, die als Gallenschmerzen gedeutet werden müssen. Der Hausarzt des Kindes denkt zunächst an beginnende Menses, ein andermal an eine Appendicitis bzw. an eine Erkrankung der Harnwege.

Die Klagen des Kindes bestehen in Schmerzen in der Nabelgegend, Kopfschmerzen und Übelkeitsgefühl. Bei der Palpation sind zunächst keine umschriebenen Schmerzen in der Gegend der vergrößerten Leber nachzuweisen. Bei weiteren Attacken, die bemerkenswerterweise immer im Anschluß an grippale Infekte der Luftwege eintreten und mit subfebrilen Temperaturen einhergehen, ist mit Regelmäßigkeit in der Gegend der Gallenblase ein umschriebener Druckschmerz zu provozieren. Eine zweimalige Cholecystographie ergibt keinen sicheren Befund, im Duodenalinhalt sind bei mehrmaligen Sondierungen Epithelien und reichlich Leukocyten und Flocken vorhanden. Außer Bacterium coli sind keine Keime zu isolieren. Das Blutbild, hat abgesehen von einer vorübergehenden geringen Leukocytose nichts besonderes ergeben. Eine Kur in Karlsbad bringt dem Kinde sichtliche Erleichterung und der gelbliche Ton der Haut ist frischen Farben gewichen.

Die Symptome die wir eben aufgezählt haben, können noch ergänzt werden durch solche, die im Schrifttum immer wieder erscheinen, wie Schwindelgefühl, Abwehrspannung in der rechten Oberbauchgegend, eigenartige, in den rechten Arm und die rechte Schulter ausstrahlende Schmerzen und eine oft tumorartige Resistenz in der Gallenblasengegend. Bei den unbestimmten Leibscherzen ist die öftere Fehldiagnose Appendicitis verzeihlich, aber oft verhängnisvoll. Auch Invaginationen können vorgetäuscht werden (FÉVRE). Schwere Gallenblasenempyeme, Verwachsungen und nicht selten Peritonitiden sind die Folgen davon, daß oft zu spät operiert wird. Bei der bevorzugten Ausscheidung des Prontosils durch die Leber hat sich dieses als gutes Desinfiziens der Gallenwege erwiesen und zur raschen Entfieberung geführt.

Gallenblasenaffektionen sollen im Verhältnis zu denen der Gallenwege seltener sein; im Beginn der Cholepathien treten fast immer leichte Durchfälle auf. Bezüglich der Ursachen ist man über Vermutungen nicht hinausgekommen.

Reine Gallenblasenerkrankung selten.

Der Cholecystographie verdanken wir auch seltenere Erkrankungen. So hat CATEL ein Gallenblasendivertikel auf diese Weise zu Gesicht bekommen, von dem der Autor annimmt, daß es entweder durch die Dauerkontraktion des Ringmuskels oder durch ein stehengebliebenes Septum bedingt ist. Wegen der Stein- bzw. Entzündungsgefahr hält CATEL die Entfernung der Gallenblase in solchen Fällen für unbedingt nötig und zwar so früh, daß keine Entzündungserscheinungen die Operation erschweren.

Divertikel.

Gallensteine.

Gallensteine können schon im Säuglingsalter vorkommen, ohne überhaupt irgendwelche Erscheinungen zu machen, worauf ECKARDT aufmerksam gemacht hat. Im späteren Kindesalter sind sie öfters beobachtet worden und können auch einmal schwere Erscheinungen machen, Erbrechen, starke Schmerzen im Abdomen rechts oben, Druckgefühl usw. Der fette Konstitutionstyp scheint auch im Kindesalter zu Cholepathien besonders zu neigen (BERGMANN). Die häufigste Ursache angeborener Konkremente sind enge Gallenwege. Infektionen im Verlauf von Appendicitiden und nicht selten Typhuserkrankungen (SHAWAN), können später Steinbildung verursachen. Bei stürmischen Anzeichen und größeren Gebilden ist die Operation die Methode der Wahl.

Fette Kinder neigen zu Cholepathien.

Literatur.

Monographien, Handbuchabschnitte und Übersichtsreferate.

BERGMANN, v.: Funktionelle Pathologie. Berlin: Julius Springer 1937. — BERGMANN, v. u. STROEBE: Krankheiten der Leber und Gallenwege. Lehrbuch der inneren Medizin. Berlin: Julius Springer 1938.

EPPINGER: Die Leberkrankheiten. Wien: Julius Springer 1937.

MÜLLER, ERICH: Die diffusen Hepatopathien im Kindesalter. Sonderabdruck Arch. Kinderheilk. 114, H. 1 (1938).

RÖSSLE: Entzündungen der Leber. HENKE-LUBARSCHE' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 5 Verdauungsdrüsen, Teil I: Leber. Berlin 1930.

STROEBE u. SCHWIEGK: Handbuch der inneren Medizin. Berlin: Julius Springer 1938.

Einzelarbeiten.

ABELS: Mschr. Kinderheilk. 29 (1935). — ALTSCHULE, M. D.: Ref. Zbl. Kinderheilk. 32. — ANSELMINO u. HOFFMANN: Arch. Gynäk. 143 (1931). — ARMAND-DELILLE, FÉVRE et LESTOCQUOY: Bull. Soc. Pédiatr. 33 (1935).

BABONNEIX: Zbl. Kinderheilk. **25**. — BECKERMANN: Dtsch. Z. Verdgs- u. Stoffw.krkh. **1**, H. 4. — BERGMANN, v.: Klin. Wschr. **1927**. — BERMANN: J. Pediatr. **5** (1934). — BEUMER: (a) Neue Deutsche Klinik, Erg.-Bd. **1**. 1933. (b) Jb. Kinderheilk. **145** (1935). (c) Verh. Ges. Verdgskrkh. **14**. Tagg **1939**. — BEUMER u. GRUBER: Jb. Kinderheilk. **146** (1936). — BEUMER u. LOESCHKE: Klin. Wschr. **1932**. — BEYER, RINNE u. HAUSBRANDT: Z. klin. Med. **129** (1936). — BISCHOFF u. BRÜHL: Z. Kinderheilk. **40** (1926). — BLECKMANN u. LEVY: Zbl. Kinderheilk. **31**. — BORMANN, v.: Erg. inn. Med. **58**. — BOXBÜCHEN: Mschr. Kinderheilk. **29**. — BRAID and EBBS: Arch. Dis. Childh. **12** (1934). — BÜRGI: Schweiz. med. Wschr. **1938**.

CATEL: Mschr. Kinderheilk. **73** (1938). — CHAPMANN and BARBER: Arch. of Pediatr. **48** (1931). — CHODLOWKA: Ref. Zbl. Kinderheilk. **36**. — COCKAYNE: Zbl. Kinderheilk. **30**. — VAN CREVELD: Z. Kinderheilk. **52** (1932).

DEBRÉ et BUSSON: Presse méd. **31** u. **39** (1934). — DEBRÉ, CORDEY et DUCLOS: Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**. — DEBRÉ u. SEMELAIGME: Zbl. Kinderheilk. **25**. — DEBRÉ, SEMELAIGNE et LAMY: Arch. Méd. Enf. **33** (1930). — DEGKWITZ: Fortschr. Röntgenstr. **58**. — DIETL: Wien. klin. Wschr. **1934**. — DIRR, K.: Z. exper. Med. **104** (1938). — DONOVAN: Zbl. Kinderheilk. **34**. — DUZAR: Scritti med. in onoreh. Jemma **1** (1934).

ECKARDT: Mschr. Kinderheilk. **58** (1933) (viel Literatur). — EILBOTT: Z. klin. Med. **106** (1927).

FALTITSCHKE: Z. klin. Med. **128** (1935). — FÈVRE: Bull. Soc. Pediatr. Paris **31** (1933). — FIESSINGER: Zbl. Kinderheilk. **35**. — FINLAYSON: Arch. Dis. Childr. **12** (1937). — FORSGREN: Zit. nach EPPINGER. — FREUDENBERG u. BRÜHL: Lehrbuch der Kinderheilkunde, S. 405. Berlin 1933.

GAEHTGENS: Klin. Wschr. **1937 I**, 1073. — GERHARTZ: Z. Tbk. **28** (1917). — GERSTENBERGER: Mschr. Kinderheilk. **56** (1933). — GIERKE, v.: Beitr. path. Anat. **82** (1932). — GOETERS: Arch. Kinderheilk. **117** (1939). — GÖTTCHE: Mschr. Kinderheilk. **35** (1927). — GRAM: Ref. Zbl. Kinderheilk. **32**. — GRAYZEL and RADWIN: Amer. J. Dis. Childr. **56** (1938). — GRENET, LEVENT et MOURRUT: Bull. Soc. Pediatr. Paris **30** (1932). — GRÜBER: Dtsch. med. Wschr. **1937**. — GYMNIICH: Mschr. Geburtsh. **91** (1932). — GYÖRGY: Zit. nach EPPINGER.

HALBERTSMA: Z. Kinderheilk. **53** (1932). — HARNAPP: (a) Dtsch. med. Wschr. **1936 I**. (b) Mschr. Kinderheilk. **66** (1936). — HARTLEB: Dtsch. med. Wschr. **1939 I**. — HASSMANN: Münch. med. Wschr. **1935**. — HEINIÖ: Zbl. Kinderheilk. **28**. — HELMREICH bei HANS REICHEL: Blutkörperchensenkung. Wien: Julius Springer 1936. — HERTZ: Z. Kinderheilk. **57** (1935). — HERTZ u. BIEDERMANN: Z. Kinderheilk. **56** (1934). — HERTZ u. JECKELN: Z. Kinderheilk. **58** (1936). — HERZMANN: Kinderärztl. Prax. **7** (1936). — HEUSER: Diss. Düsseldorf 1937. — HIRATA: (a) Zbl. Kinderheilk. **34**. (b) Ref. Zbl. Kinderheilk. **35**. — HIRSCH, WALTER: Ann. pädiatr. **152** (1939). — VAN DER HOEVEN: Ref. Zbl. Kinderheilk. **35**. — HOLM u. WILLIAMS: Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**. — HORSTERS: Erg. inn. Med. **56**. — HOTZ: Kinderärztl. Prax. **8** (1937). — HUARD u. MAY: Zbl. Kinderheilk. **33**. — HUBER: Kinderärztl. Prax. **9**. — HÜSSY: Zbl. Gynäk. **1933**. — HUST: Mschr. Kindergeneesk. **3** (1933).

KIRK: Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**. — KLEINSCHMIDT: (a) Klin. Wschr. **1930**. (b) Kinderärztl. Prax. **7** (1936). — KNOPF: Dtsch. Z. Verdgs- u. Stoffw.krkh. **2** (1939). — KUNSTADTER: Amer. J. Dis. Childr. **46** (1933) (viel Literatur).

LANGMEAD: Zbl. Kinderheilk. **29**. — DE LANGE: (a) Jb. Kinderheilk. **114** (1926). (b) Jb. Kinderheilk. **124** (1929). (c) Jb. Kinderheilk. **142** (1934). (d) Jb. Kinderheilk. **145** (1935) (viel Literatur). — DE LANGE u. WOLTRING: Acta paediatr. (Stockh.) **19** (1936). — LEASE u. STEENBOCK: Ref. Zbl. Kinderheilk. **36**. — LEPEHNE: Slg Abh. Verdgskrkh. **8** (1929). — LEREBoullet: (a) Bull. Soc. Pediatr. Paris **1901**. (b) Zbl. Kinderheilk. **26**. — LINNEWEH: Mschr. Kinderheilk. **68** (1937). — LINTZ: Zit. nach EPPINGER. — LISNEY: Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**.

MELTZER-LYON: Zit. nach EPPINGER. — MENGEL: Diss. Düsseldorf 1937.

NARAYAMURTHI: Ref. Zbl. Kinderheilk. **36**. — NOBÉCOURT: Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**. — NEUWEILER: Z. Vitaminforsch. **5** (1936). — NISIOKA: Ref. Zbl. Kinderheilk. **32**.

OPITZ: Jb. Kinderheilk. **144** (1935). — OSTERMANN: Mschr. Geburtsh. **92** (1932).

PFAUNDLER: Z. Kinderheilk. **41** (1926). — POTTER: Zbl. Kinderheilk. **34**. — PRIESEL u. SCHULER: Wien. klin. Wschr. **1939 II**.

QUERNER: *Klin. Wschr.* **1935 I.**

REICH, ILSE: *Mschr. Kinderheilk.* **69** (1937). — RENNAGE, I. H., SHELDON and WILFRIED SHELDON: *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **29**. — REUBER u. PESTIN: *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **47** (1930). — ROSENSTERN: *Z. Kinderheilk.* **34** (1922). — ROSKE: *Mschr. Kinderheilk.* **48** (1930). — RUPILIUS u. MÜLLER: *Arch. Kinderheilk.* **93** (1931).

SCHARFF, IRMGARD: *Mschr. Kinderheilk.* **66** (1936). — SCHÖNFELD: *Mschr. Kinderheilk.* **68** (1937). — SCHÖNHEIMER: *Z. physik. Chem.* **182** (1929). — SELANDER: (a) *Kinderärztl. Prax.* **8** (1937). (b) *Acta paediatr. (Stockh.)* **23**, Suppl. 4 (1939). — SEYFFARTH: *Mschr. Kinderheilk.* **53** (1932). — SHAVAN: *Zbl. Kinderheilk.* **28**. — SIMON: *Zit. nach EPPINGER: Acta psychiatrica.* — SJÖSTRÖM: *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **32**. — SJÖVALD u. WALLGREN: *Zit. nach KYORA.* **1936**, 42. (*Københ.*) **9** (1934). — SLESINGER u. ANTILES: *Zbl. Kinderheilk.* **36**. — SMITH u. O'FLYNN: *Zit. nach HARNAPP.* — SOETERS: *Mschr. Kindergeneesk.* **2** (1933). — STEINER: *Amer. J. Dis. Childr.* **55** (1938). — STÖRK: *Wien. klin. Wschr.* **1904 II.** — STOLLEIS: *Med. Welt* **13** (1939). — STRÖDER: (a) *Arch. Kinderheilk.* **118** (1939). (b) *Klin. Wschr.* **1940 I.** (c) *Arch. Kinderheilk.* **119** (1940).

THOENES: (a) *Mschr. Kinderheilk.* **48** (1930). (b) *Mschr. Kinderheilk.* **65** (1936). (c) *Mschr. Kinderheilk.* **67** (1936). — THUNBERG: *Zit. nach BOSSERT: Mschr. Kinderheilk.* **70** (1937). — TINDAL: *Zbl. Kinderheilk.* **28**.

ULLRICH: *Z. Kinderheilk.* **55** (1933). — UNSHELM: (a) *Jb. Kinderheilk.* **137** (1932). (b) *Mschr. Kinderheilk.* **57** (1933). (c) *Dtsch. med. Wschr.* **1934**.

VANOS: *Zbl. Path.* **71** (1938). — VAS: *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **26**.

WACHSSTEIN: *Z. klin. Med.* **128**, H. 5. — WAGNER: *Erg. inn. Med.* **53** (viel Literatur). — WAGNER u. PARNAS: *Z. exper. Med.* **25** (1921). — WAGNER, R.: *Erg. inn. Med.* **53**. — WAKABYASHI: *Zbl. Kinderheilk.* **28**. — WALLGREN: *Acta paediatr. (Stockh.)* **9**, Suppl. 2. — WEIL: *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **36**. — WENDT: (a) *Klin. Wschr.* **1935 I.** (b) *Klin. Wschr.* **1936 I.** — WOLFF: *Klin. Wschr.* **1937**. — WORSTER-DROUGHT: *Zit. nach HARNAPP.*

YLPPÖ: *Acta paediatr. (Stockh.)* **16** (1933).

ZIEGLER: *Ann. Paediatr.* **157**, No 3 (1941).

Nachträge.

Zu S. 504, Fußnote 1. ROBERT und WILLIAM JUNET erwähnen in der *Revue medicale de la Suisse romande* 1938 eine Beobachtung, daß nämlich nach einer Bluttransfusion von einem Spender, der unmittelbar nach der Blutentnahme an einem Ikterus erkrankte, nach einer Inkubationszeit von 25 Tagen auch bei der Empfängerin ein Ikterus festgestellt werden konnte. HÖSCH, FINDLEY und ZIEGLER berichten über Erkrankungen von Laborantinnen, die mit Ikterusharn bzw. Ikterusserum gearbeitet haben (*zit. nach ZIEGLER*).

Zu S. 504, Fußnote 2. ZIEGLER denkt in erster Linie an eine Tröpfcheninfektion, weil man im präikterischen Stadium so häufig Katarrhen der oberen Luftwege begegnet. Eine Ansteckung soll auch bei bereits abklingendem Ikterus noch erfolgen können.

Zu S. 505, Fußnote 1. ZIEGLER verdanken wir Blutbildkurven in den verschiedenen Stadien der Erkrankung. Nach seinen Untersuchungen ist die Leukozytenzahl von Anfang an niedrig, bei starker Linksverschiebung und Vorhandensein von Eosinophilen. Die Anwesenheit der letztgenannten Zellen und ihre manchmal beobachtete Vermehrung spricht differentialdiagnostisch gegen einen Typhus. Das Vorhandensein von Plasmazellen erleichtert die Frühdiagnose.

Die Respirationserkrankungen.

Von

ALFRED WISKOTT-München.

Mit 7 Abbildungen.

Die Lungenentzündungen.

Die Luftwegserkrankungen als zunehmend wichtiger Mortalitätsfaktor.

Die Entwicklung des zahlenmäßigen Verhältnisses der einzelnen Mortalitätsfaktoren im frühen Kindesalter durch die beiden letzten Dezennien lehrt, daß die Kinderheilkunde immer mehr Veranlassung hat, dem Gebiet der unspezifischen Respirationserkrankungen ihre Aufmerksamkeit zu widmen. Die Anteilkurve der Luftwegserkrankungen an der Säuglingssterblichkeit hat etwa mit dem Jahre 1929 diejenige der Ernährungsstörungen überkreuzt und somit den zweiten Rang nächst der Frühsterblichkeit erreicht; diesen Platz scheint sie, soweit Zahlenangaben vorliegen, bis in die jüngste Zeit zu halten. Im Kleinkindesalter ist das Primat der Pneumonien als Todesursache (wenigstens wenn man die sekundären Formen nach Masern und Keuchhusten einrechnet) nach wie vor unerschütterter.

Neben der Beibringung klinischer und therapeutischer Einzelergebnisse hat die Forschung der letzten Jahre sich neuerlich Fragen der Ätiologie und Pathogenese zugewandt. Es ist ihr in mancher Hinsicht Erfolg beschieden gewesen. Die Kernfrage muß aber wohl noch als in der Erörterung stehend bezeichnet werden; sie betrifft die *Einheitlichkeit der pathogenetischen Auffassung* und damit die *Ordnung des umfangreichen Gebietes auf einer die Klinik befriedigenden Grundlage*. Ich muß also vorweg um Nachsicht bitten, wenn die folgenden Ausführungen stellenweise mehr problematischen Charakter tragen, als es gemeinhin bei der Handbuchdarstellung eines Gebietes üblich ist.

Die anatomische Zweiteilung ist für die kindlichen Pneumonien unzureichend.

Die Zweiteilung in *herdförmige* und *croupöse* Pneumonien ist seit AUFRECHT gewiß auch für die Klinik der Kinderpneumonie fruchtbar gewesen. Abgesehen davon, daß sie heute dem Anatomen selbst nicht mehr genügt (LAUCHE), muß sie eben als anatomisches Prinzip für die Klinik ein Notbehelf bleiben. Es hat sich denn auch gezeigt, daß es keineswegs regelmäßig gelingt, mit den geläufigen physikalischen Untersuchungsmethoden unter Einschluß des Röntgenverfahrens eine Zuteilung zur einen oder anderen Form zu vollziehen, und daß vor allem die ursprünglich als Hauptkriterium der croupösen Pneumonie angesehene *lobäre* Anordnung gerade beim Kinde weder für noch gegen die „croupöse“ Natur verwertbar ist. Die Fassung des pathologischen Substrates als „fibrinös“ und die Verbindung dieses Begriffes mit einem klinischen Merkmal, nämlich dem „zyklischen“ Ablauf (ENGEL, DOXIADES) ist gleichfalls unzureichend.

Geht man an das Einteilungsproblem von einem mehr *allgemein pathologischen* Standpunkt heran, nämlich von der Analyse der Anpassungsvorgänge, die sich nach dem klinischen Augenschein im Makroorganismus abspielen, so läßt sich eine einheitliche Hauptgruppierung herausstellen, die zunächst weder bezüglich des speziellen pathologisch-anatomischen

Gefüges noch hinsichtlich der bakteriellen Ätiologie etwas vorweg nimmt. Den Lungenentzündungen mit *geringer örtlicher Bindung* und *schwach ausgeprägter spezifisch-humoraler Abwehr* wären solche bei Individuen gegenüberzustellen, die diese Eigenschaften in *positiver* Form in Erscheinung treten lassen; in jenen Fällen multizentrische Ausbreitung in der Lunge, Mitreaktionen anderer Organsysteme, Fehlen rhythmischer Fieberverläufe, bei diesen unizentrischer Lungenprozeß mit einer durch das Fieverhalten deutlich gemachten präzisen Antigen-Antikörperreaktion. Nach letzterem Typus verlaufende Pneumonien sind von GROSSER als *lokalisierte*, von WISKOTT als *fokale* bezeichnet worden.

Der Grad der örtlichen Bindung als ordnendes Prinzip.

Der Ausdruck „fokal“ soll besagen, daß sich die sichtbare Auseinandersetzung zwischen Makroorganismus und Krankheitserreger im Lungenherd wie in einem *Brennpunkt* lokalisiert. Dieser Fokus wird zum Schlachtfeld, in dem sich die starke örtliche Bindung durch den heftigen exsudativen Entzündungscharakter zu erkennen gibt, während die gleichzeitige spezifische immunbiologische Auseinandersetzung im Fieberturnus ihren Spiegel findet.

„Fokale“ Pneumonien.

Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß letztere Bezeichnung für die klassische „croupöse Pneumonie“ des älteren Kindes in vollem Maße zutrifft. Wir gewinnen aber mit diesem Begriff gleichzeitig die Möglichkeit, eine nicht kleine Gruppe von Lungenentzündungen klinisch zu rubrizieren, welche eine Sonderstellung in der Nosologie der Pneumonie einnehmen, nämlich jene Formen der ersten Lebensjahre, denen nach ihrem klinischen Verhalten eine Zwischenstellung zwischen der croupösen Pneumonie und den Bronchopneumonien zukommt, die auch durch Besonderheiten in pathologisch-anatomischer Hinsicht und bezüglich ihrer bakteriellen Ätiologie gerechtfertigt ist. Diese Lungenentzündungen sind nach ihrem klinisch funktionellen Verhalten den fokalen Pneumonien zuzurechnen, wobei die diese kennzeichnenden Eigenschaften aber weniger ausgeprägt sind als bei den klassischen croupösen Pneumonien; so sprechen WISKOTT und KRAMÁR-GYÜRE von „*Übergangsformen*“. Die eigenartige Häufigkeitsverteilung, nach der die frühkindlichen Bronchopneumonien durch die fokalen Pneumonien vom Übergangstyp und diese wiederum von den richtigen croupösen Pneumonien gleitend abgelöst werden, hat zu lebhafter Erörterung Veranlassung gegeben, begreiflicherweise, da eine Analyse der ursächlichen Faktoren zur Kenntnis der speziellen Pathogenese der einzelnen Pneumonieformen einen wichtigen Beitrag liefern müßte.

„Übergangsformen“ als Bindeglieder.

Bakteriologie und Immunbiologie.

Die bakteriologische Pneumonieforschung hat zweifellos wesentliche neue Ergebnisse aufzuweisen. Es wäre zu untersuchen, inwieweit diese geeignet sind, in die Verhältnisse Licht zu bringen. Das Blickfeld ist hier in erster Linie auf die Gruppe der *Pneumokokken* gerichtet, obwohl ihre Glieder keineswegs als die ausschließlichen Erreger anzusprechen sind.

Insbesondere ist auf die Möglichkeit des Mitwirkens von *Virusarten* im Rahmen der allwinterlich auftretenden endemischen Grippewellen hinzuweisen. Über die inneren Beziehungen dieser infektiösen Noxen zu den im strengsten Sinne dann sekundären Pneumokokkenpneumonien wird man Endgültiges erst sagen können, wenn die Virusforschung weiter ausgebaut ist. Primäre Viruspneumonien, also Parenchymerkrankungen, die nur durch das Virus ohne Mitwirken von anderen Keimen hervorgerufen werden, sind noch wenig bekannt.

Entwicklung
der Pneumo-
kokkenbak-
teriologie.

Die *Pneumokokkenbakteriologie* ist in jüngster Zeit sehr gefördert worden. Die grundlegende Feststellung von *Neufeld* und *Haendel*, daß die Bakterienart der Pneumokokken in Typen aufteilbar ist, führte zunächst zur Aufstellung dreier fixer Typen sowie eines umfangreichen Restbestandes, den man als Typ IV, dann in der Erkenntnis, daß in ihm offensichtlich noch eine Reihe differenter Individuen enthalten war, als Gruppe X bezeichnete. Unter den praktischen Anforderungen der spezifischen Serumtherapie wurde hauptsächlich durch amerikanische Forscher (COOPER, BULLOWA) eine weitgehende Auflösung der Gruppe X durch Identifizierung von 29 Typen (IV—XXXII) herbeigeführt, so daß heute der Anteil der nicht bestimmbareren Pneumokokken auf wenige Hundertteile zurückgegangen ist. Die alten Typen I—III bezeichnete man als *fixe* und wollte damit zum Ausdruck bringen, daß sie in einem gewissen Gegensatz zu den Vertretern der Gruppe X in ihren spezifischen Eigenschaften „fest“ seien. Nach jetziger Kenntnis sind auch die neuen Typen unter natürlichen Bedingungen als weitgehend unwandelbar anzusehen; einige Fragen der Nomenklatur und der etwaigen Identität einzelner Typen sind noch offen.

Methodische
Schwierig-
keiten.

Ohne Berücksichtigung der Typenunterschiede, einschließlich einer möglichst weitgehenden Aufteilung der Gruppe X ist eine Erfolg versprechende Erforschung der Lungenentzündungen vom bakteriologischen Standpunkt aus nicht mehr denkbar. Daß die Sachlage durch die Inrechnungsstellung derartig zahlreicher Keimindividuen sehr verwickelt werden würde, war vorauszusehen. Dazu kommen die an sich beträchtlichen *Schwierigkeiten der intravitale bakteriologischen Diagnose*, die gerade beim Kinde in der Materialgewinnung liegen.

Die Rachen-
Sputum-Unter-
suchung ist
praktisch
brauchbar.

Als Untersuchungssubstrat dienen gemeinhin das *Sputum*, etwaiger *Eiter aus Komplikationen*, die *Blutkultur* und das *Lungenpunktat*. Die Sputumuntersuchung hat sich für die Keimbestimmung bei der lobären Pneumonie des Erwachsenen als ausreichend zuverlässig erwiesen; hier hat man aber auch am ehesten typisches, sicher aus dem Lungenherd stammendes Sekret zur Verfügung. Schwieriger ist bereits die Auswertung bronchopneumonischer Sputa des Erwachsenen. Bei dem jungen Kinde muß an Stelle des bekanntlich fast immer fehlenden Auswurfes das mittels eines gebogenen Stieltupfers nach künstlichem Hustenreiz möglichst im Larynxausgang aufgefangene Rachensputum benutzt werden. Eine fakultative Verunreinigung durch die Flora des Nasopharynx, die an sich in einem hohen Hundertsatz Pneumokokken auch schon beim Gesunden einschließt, wird unvermeidbar sein. So kann sich z. B. die Anwesenheit zweier Typen ergeben, die auf Grund endgültiger Befunde etwa aus dem Blut durch einen dritten als den wirklichen Erreger, ersetzt werden müssen. Auch eine mehrmalige Untersuchung schützt vor solchen zweifelhaften Ergebnissen nicht, zumal auch noch an die Möglichkeit wirklicher Mischinfektionen gedacht werden muß. Die Resultate aus Empyemeiter und positiven Blutkulturen sind ebenso wie die postmortalen Lungenpunktionsbefunde für die Beurteilung allgemeiner Fragestellungen nur beschränkt brauchbar, da sie einem Auslesekrankengut entstammen. Daß dem Vorgehen der von Einigen empfohlenen Untersuchung des Mageninhaltes oder der Auswertung von Nasenabstrichen Fehlerquellen innewohnen, ist ohne weiteres ersichtlich. Als einzig wirklich einwandfreie Methode hätte die *intravitale Lungenpunktion* zu gelten, die aber für die Bronchopneumonie bei Nichttreffen des Herdes Versager gibt; ihre Anwendung in größerem Maßstabe verbietet sich beim Kinde aus naheliegenden Gründen. Wir werden uns also zunächst mit der Rachensputummethode behelfen müssen, deren Fehler sich durch die wiederholte Untersuchung an aufeinanderfolgenden Tagen sowie durch ergänzende Heranziehung des auf den anderen Wegen gewonnenen Materials vermindern läßt. Der Nachweis von Agglutininen und Mäuseschutzkörpern im Rekonvaleszentenblut vermag beim Kinde keine Förderung der Typendiagnose zu bringen. Die bakteriologische Identifizierung der Typen erfolgt durch serologische Reaktionen

oder mit der NEUFELDSchen *Quellungsreaktion* bei Anwendung von Kaninchen-typenseren.

Die umfangreichen Untersuchungsreihen (vornehmlich amerikanischer Autoren) ergaben, daß den alten *fixen Typen I, II und III als Erreger der lobären Pneumonie des Erwachsenen eine bevorzugte Stellung* zukommt, obwohl auch manche Typen der früheren Sammelgruppe eine nicht unerhebliche Häufigkeit aufweisen. H. SCHMIDT weist darauf hin, daß die von einzelnen Autoren aufgestellten Rangordnungen hinsichtlich Erregereigenschaften bestimmter Keime nicht verallgemeinert werden dürfen; für diese Unterschiede werden neben solchen technischen Ursprungs regionale und epidemische Einflüsse verantwortlich zu machen sein. Das gilt wohl auch bis zu einem gewissen Grade für die Ergebnisse GUNDELS und seiner Mitarbeiter, die auf Grund kleinerer mit besonderer Sorgfalt gewonnener Reihen die nahezu ausschließliche Bedeutung der „fixen Typen“ I—III für die croupöse Pneumonie jeden Alters vertreten. Inzwischen liegen weitere deutsche Untersuchungen vor (GROSSMANN, GOETERS, JOPPICH, G. MÜLLER u. a.), welche die Mitwirkung auch anderer Typen bei der croupösen Pneumonie erkennen lassen. Für die *Bronchopneumonie* gilt allgemein, daß sich bei ihr Vertreter der früheren *Gruppe X* vornehmlich finden. Ferner ist die Rolle der Pneumokokkengruppe weniger beherrschend wie bei der lobären Pneumonie.

Die bislang vorliegenden Unterlagen für die Beurteilung etwaiger bakteriologischer Besonderheiten der *Kinderpneumonien* sind noch in mancher Hinsicht ergänzungsbedürftig. Abgesehen davon, daß die Zahl der Gesamtuntersuchungen (nach JOPPICH immerhin über 2000 Fälle von herdförmiger und lobärer Pneumonie) bei der großen Zahl der in Frage kommenden Erregerindividuen im statistischen Sinne als klein anzusehen ist, setzt sich das Ausgangskrankengut einseitig zusammen, da es vorwiegend von amerikanischen Beobachtern stammt. Die für die Pathogenese wichtige Frage nach der Stellung der Übergangsformen ist vorläufig noch nicht einwandfrei beantwortbar, weil dieser Begriff im amerikanischen Schrifttum noch wenig verwandt wird. Gemeinbin wird in den maßgeblichen amerikanischen Veröffentlichungen die lobäre Pneumonie den Bronchopneumonien und lobulären Formen gegenüber gestellt. Da der Anteil der lobären Lungenentzündungen bei Kindern unter 2 Jahren in diesen Mitteilungen ein recht hoher ist, darf man folgern, daß hierunter neben den sicheren croupösen Pneumonien auch die Pneumonien vom Übergangstyp nach unserer Nomenklatur inbegriffen sind. Eine Unterteilung nach dem Alter innerhalb der verfügbaren Angaben über die Gesamtgruppe der lobären Pneumonien wird also vielleicht etwas Einblick gestatten.

Mängel der bisherigen bakteriologischen Unterlagen.

Die Tabelle 1a bringt zunächst eine Übersicht über 1668 Fälle von *kindlicher Pneumokokkenpneumonie ohne Berücksichtigung der anatomischen Form*. Aus ihr ergibt sich ganz allgemein, daß für die sog. primären Pneumonien (die alljährlich in verschiedenem Ausmaß sich wiederholenden Grippewellen einbegriffen) in der Kindheit die Typen IV—XXXII einen beträchtlicheren Teil ausmachen, als für die gleichen Erkrankungen beim Erwachsenen. Die ätiologische Bedeutung bestimmter Typen macht sich bereits geltend.

Eine Betrachtung der Typenzusammensetzung bei den *lobären Pneumonien der ganzen Kindheit* (Tabelle 1b) zeigt eine Betonung einzelner Typen, wobei aber noch nicht eine so bedeutsame Einengung auf den Typ I hervortritt, wie sie für die croupöse Pneumonie der Erwachsenen in Deutschland (GUNDEL) angegeben wird. Nach der Häufigkeit wäre folgende Reihe aufzustellen: I, XIV, VI, V, VII, IV, III.

Pneumokokkentypen bei der lobären Pneumonie.

Ein deutlich anderes Bild ergibt sich bei einer Unterteilung der Kindheit. Eine solche ist in den amerikanischen Aufstellungen vorwiegend in die Altersklassen *unter 2 Jahren* und *von 2—12 Jahren* möglich (noch erheblichere Unterschiede würden wahrscheinlich bei einer Verschiebung der Zweiteilung auf das Ende des 3. Lebensjahres herauskommen). Nach den in Tabelle 1c niedergelegten Zahlen ist die Bedeutung der I-Pneumonien in den beiden ersten Lebensjahren lange nicht so ausgesprochen.

„Lobäre“ Pneumonien junger Kinder bieten besondere Erregerverhältnisse.

Tabelle 1. Der Anteil der einzelnen Pneumokokkentypen

Typen	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
a) Alle kindlichen Pneumonien.											
Absol. Zahlen	284	55	85	72	86	207	63	31	32	20	29
Relat. Zahlen	17,02	3,29	5,09	4,32	5,15	12,41	3,78	1,86	1,92	1,20	1,74
b) Lobäre Pneumonien.											
Absol. Zahlen	264	40	49	53	83	113	55	13	24	11	21
Relat. Zahlen	22,45	3,40	4,17	4,51	7,06	9,61	4,68	1,11	2,04	0,94	1,79
c) Lobäre Pneumonien unter 2 Jahren.											
Absol. Zahlen	44	4	12	16	14	53	16	5	11	6	8
Relat. Zahlen	9,82	0,89	2,68	3,57	3,12	11,83	3,57	1,12	2,45	1,34	1,79
d) Lobäre Pneumonien: 2 Jahre und darüber.											
Absol. Zahlen	220	36	37	37	69	60	39	8	13	5	13
Relat. Zahlen	30,22	4,95	5,08	5,08	9,48	8,24	5,36	1,10	1,79	0,69	1,79
e) Bronchopneumonien.											
Absol. Zahlen	17	7	22	15	9	83	9	14	7	5	12
Relat. Zahlen	3,7	1,5	4,8	3,3	2,0	18,3	2,0	3,1	1,5	1,1	2,6

Insbesondere steht der Typ XIV im Vordergrund, neben anderen Vertretern der früheren Gruppe X; umgekehrt gewinnt für das Alter nach 2 Jahren der Typ I eine bevorzugte Stellung (Tabelle 1d).

Wie JOFFICH betont, ist die Häufigkeit des Typ XIV möglicherweise eine amerikanische Besonderheit. Die bisher für Europa vorliegenden zahlenmäßigen Unterlagen über die Angehörigen der Gruppe X sind aber noch viel zu klein, um Sicheres auszusagen. Soviel geht jedoch auch aus der Betrachtung der Erregerverhältnisse bei den croupösen Pneumonien des älteren Kindes hervor, daß die von GUNDEL und KELLER auf Grund ihrer Heidelberger Zahlen angenommene absolute Sonderstellung der Typen I und II (gegebenen Falles III) keine Verallgemeinerung verdient.

Pneumokokkentypen bei der Bronchopneumonie.

Zahlenangaben, die sich auf differenzierte bakteriologische Durchforschung eines geschlossenen kindlichen Krankengutes stützen können, sind für die *Herdpneumonie* noch spärlicher, zumal wenn man die hier gegebenen verwickelten Verhältnisse bezüglich des häufigen Vorkommens von Mischinfektionen in Rechnung stellt. Tabelle 1e bringt die Ergebnisse aus den verwertbaren Angaben des Schrifttums. Die Zahlen können kaum als statistischen Anforderungen genügend angesehen werden. Eine gewisse Gruppenbildung um die Typen VI und XIX scheint jedoch einigermaßen sichergestellt (JOFFICH), wie auch das Zurücktreten des Typ I im Vergleich zu den croupösen Pneumonien eindeutig ist. Die bei den Bronchopneumonien angetroffene Typverteilung hat in dieser Bevorzugung ein gewisses Übereinstimmen mit der von Gesunden, wie sie für Deutschland vor allem von GUNDEL und Mitarbeitern in großen Untersuchungsreihen aufgestellt wurde. Sie weist ferner deutliche Verwandtschaft mit den Befunden bei Bronchitis sowie bei schnupfenkranken Säuglingen und Kleinkindern auf (NEUFELD und ETINGER-TULCZYNSKA).

Unter Berücksichtigung der Unvollkommenheit der zitierten bakteriologischen Daten durch statistische und Auswahlmängel wird man

bei den kindlichen Pneumonien¹.

Typen	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII
a) Alle kindlichen Pneumonien.											
Absol. Zahlen	11	13	275	18	21	24	50	98	25	24	34
Relat. Zahlen	0,66	0,78	16,49	1,08	1,26	1,44	3,00	5,87	1,50	1,44	2,04
b) Lobäre Pneumonien.											
Absol. Zahlen	7	4	245	7	12	9	29	33	4	14	31
Relat. Zahlen	0,59	0,34	20,83	0,59	1,02	0,76	2,47	2,81	0,34	1,19	2,64
c) Lobäre Pneumonien unter 2 Jahren.											
Absol. Zahlen	3	2	160	5	10	2	9	22	3	8	9
Relat. Zahlen	0,67	0,45	35,71	1,12	2,23	0,45	2,01	4,91	0,67	1,79	2,01
d) Lobäre Pneumonien: 2 Jahre und darüber.											
Absol. Zahlen	4	2	85	2	2	7	20	11	1	6	22
Relat. Zahlen	0,55	0,27	11,68	0,27	0,27	0,96	2,75	1,51	0,14	0,82	3,02
e) Bronchopneumonien.											
Absol. Zahlen	4	8	48	11	8	13	18	57	15	8	11
Relat. Zahlen	0,9	1,8	10,6	2,4	1,8	2,8	4,0	12,9	3,3	1,8	2,4

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

Typen	XXIII	XXIV	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI	XXXII	Gesamtzahl
a) Alle kindlichen Pneumonien.											
Absol. Zahlen	25	12	14	1	2	13	20	12	11	1	1668
Relat. Zahlen	1,50	0,72	0,84	0,06	0,12	0,78	1,20	0,72	0,66	0,06	100
b) Lobäre Pneumonien.											
Absol. Zahlen	14	6	4	1	—	3	12	6	9	—	1176
Relat. Zahlen	1,19	0,51	0,34	0,08	—	0,25	1,02	0,51	0,76	—	100
c) Lobäre Pneumonien unter 2 Jahren.											
Absol. Zahlen	5	—	1	1	—	3	7	3	6	—	448
Relat. Zahlen	1,12	—	0,22	0,22	—	0,67	1,56	0,67	1,34	—	100
d) Lobäre Pneumonien: 2 Jahre und darüber.											
Absol. Zahlen	9	6	3	—	—	—	5	3	3	—	728
Relat. Zahlen	1,24	0,82	0,41	—	—	—	0,69	0,41	0,41	—	100
e) Bronchopneumonien.											
Absol. Zahlen	10	5	8	—	2	10	9	4	3	1	453
Relat. Zahlen	2,2	1,1	1,8	—	0,4	2,2	2,0	0,9	0,6	0,2	100

zusammenfassend für die Pneumokokkenverteilung bei den Kinderpneumonien folgendes feststellen dürfen: Die „lobären“ fokalen Pneumonien des Kindes weisen Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der verursachenden Pneumokokkentypen auf, wenn man eine Unterteilung nach der Zweijahrs-, besser Dreijahrsgränze vornimmt; bei den älteren Kindern

¹ Tabelle 1a nach J. G. M. BULLOWA und E. GREENBAUM, NEMIR, E. T. ANDREWS und J. VINOGRAD, E. T. ANDREWS, L. K. VIKTOROFF und Mitarbeiter, E. RULAND.

Tabelle 1b, 1c und 1d desgl. ohne VIKTOROFF.

Tabelle 1e wie 1a, jedoch ohne ANDREWS und RULAND.

ist eine Sonderstellung des Typus I wie beim Erwachsenen deutlich, während sich dies in der frühen Jugend zugunsten einzelner Vertreter der höheren Typenreihe verwischt. Für die herdförmigen Pneumonien des jungen Kindes scheint eine Gruppenbildung für die Typen VI und XIX vorhanden; diese Keime sind aber identisch mit den am häufigsten beim Gesunden anzutreffenden Rachensaprophyten.

Stellung der
Übergangs-
formen in bak-
teriologischer
Hinsicht.

Was nun die bakteriologische Situation bei den *Übergangsformen* des Kleinkindes angeht, so wird man unter der eingangs gemachten Annahme, daß sie sich unter den sog. lobären Pneumonien der jüngsten Kinder verbergen und hier einen wesentlichen Anteil derselben ausmachen, ihre kausale Bedeutung für die Abweichung der Typenverteilung dieser Altersstufe folgern. JOPPICH und KELLER-GUNDEL, die eine Anzahl Übergangsformen des Kindes untersuchten, fanden nur Typen der Gruppe X, niemals I bzw. II. Diese Ausschließlichkeit scheint allerdings nach Untersuchungen RULANDs (noch unveröffentlicht), der unter 24 Übergangsformen den Typus I immerhin fünfmal feststellte, nicht unbedingt zuzutreffen; doch spielt hier sicher auch die noch nicht einheitliche Begriffsbestimmung hinein. Soviel steht jedoch fest, daß die *Übergangsformen hinsichtlich ihrer bakteriologischen Ursache Verwandtschaft zu den herdförmigen Pneumonien* aufzeigen.

Bedingt der
Pneumo-
kokkentypus
allein die
Pneumonie-
form?

Reichen nun diese neuen Ergebnisse der bakteriologischen Forschung aus, um die Frage nach dem Wesen im unterschiedlichen Erscheinungsbilde der Lungenentzündungen sowie die eigenartigen Altersverhältnisse zu erklären? GUNDEL-KELLER glaubten auf Grund ihrer Heidelberger Erhebungen die Frage weitgehend im bejahenden Sinne entscheiden zu können. Sie sehen in der *croupösen Pneumonie eine richtige Infektionskrankheit*, die durch Einbringung ganz bestimmter Keime, nämlich der Pneumokokken vom Typus I und II in den Respirationstrakt zustande kommt. Die Infektion wird durch Kontakt mit Pneumoniekranken bzw. Keimträgern erworben. Besonders hohe Virulenz dieser Typen, ihre Menschenpathogenität sei das, was die eine croupöse Pneumonie verursachenden Typen von der Gruppe X unterscheidet¹ (dem Typ III wird eine Mittelstellung zuerkannt), eine Gewebsaffinität zum Lungengewebe bzw. zur Bronchialschleimhaut sei weiter mitwirkend. Demgegenüber komme für die *Bronchopneumonien* bei der ubiquitären Verbreitung der Gruppe X eine *exogene* Infektion kaum in Frage; diese Pneumokokken sollen ihre Pathogenität der wegbereitenden Eigenschaft katarrhalischer und anderer Infekte verdanken. Bei dieser Art von Pneumonie handle es sich „meist um eine sich unter besonderer biologischer Konstellation entwickelnde endogene Infektion, bei der verschiedenartige Faktoren die einleitende, der Pneumococcus aber im Sinne der Pneumonie die ausführende Rolle übernommen haben.“ Die Seltenheit von typischen Lappenpneumonien beim Säugling erklären GUNDEL-KELLER durch die relativ geringere Kontaktmöglichkeit mit Typ I und II in diesem Alter, sowie aus einer später zu erörternden alterskonstitutionellen Besonderheit (S. 532).

¹ Die Virulenz der Pneumokokken läßt sich im Mäuseschutzversuch prüfen. Nach den Angaben von JOPPICH gibt es auch X-Stämme mit hoher Tiervirulenz. Es ist fraglich, ob wir ohne weiteres berechtigt sind, die Ergebnisse des Tierversuches auf den Menschen zu übertragen, worauf GUNDEL-KELLER selbst hinweisen.

Diese Auffassung ist nach den früheren Ausführungen über die Erregerrolle der einzelnen Pneumokokkentypen bei der croupösen Pneumonie in so scharfer Formulierung kaum anzuerkennen. Die croupöse Pneumonie *kann* grundsätzlich von nahezu *allen* Pneumokokkentypen hervorgerufen werden. Der Typ I wird auf der anderen Seite unter endemischen Verhältnissen gleichzeitig bei Affektionen der oberen Luftwege als Erreger von bronchopneumonischen wie auch von croupösen Pneumonien in einem geschlossenen Personenkreis angetroffen (JOPPICH). *Die Fähigkeit, primäre Erkrankungen zu bewirken bzw. exogene Infektionen zu machen, ist nicht auf die fixen Typen beschränkt.* Wohl aber ist im großen und ganzen festzustellen, daß die Reihe der Pneumokokkenindividuen, die sich häufiger als pathogen erweisen, *im Laufe der Kindheit von breiter Zahl auf wenige Typen eingeengt wird* und sich vor allem auf den Typus I (in Deutschland) konzentriert. Gleichzeitig machen die vornehmlich durch Pneumokokken verursachten Lungenentzündungen eine formale Entwicklung von den Formen geringerer örtlicher Bindung zur croupösen Pneumonie mit starker örtlicher Bindung und zyklischem Ablauf durch. Von der Bakteriologie als ätiologischem Prinzip gesehen nimmt also die Angriffsmöglichkeit für das Gros der Pneumokokkentypen mit dem Alter des Kindes ab. Nur noch wenige bestimmte Typen sind es, die sich auch für das ältere Kind als pathogen erweisen. Diese Auswahl läßt die Folgerung zu, daß die speziellen Eigenschaften des Pneumococcus für die Pneumonieformen nicht ohne Bedeutung sind; *allein* ausschlaggebend können sie nach den früheren Ausführungen nicht sein, insbesondere nicht, nachdem die croupöse Pneumonie eigentlich erst gegen Ende des 1. Lebensjahres in Erscheinung tritt. Wir haben es offenbar mit einer erst langsam im zunehmenden Alter einsetzenden Disposition zur croupösen Pneumonie zu tun; das Problem wird sich demnach auf eine Ergründung der Natur dieser Altersdisposition zuspitzen.

Die croupöse Pneumonie *kann* durch alle Pneumokokkentypen verursacht werden.

Bei älteren Kindern Typenzahl eingeengt.

Zur Analyse der sich bei einer durch Pneumokokken hervorgerufenen Lungenentzündung im menschlichen Körper abspielenden Reaktionen sollte die markante *croupöse Pneumonie* sich besonders eignen. Wir müssen aber bekennen, daß trotz des anscheinend auf übersichtliche Verhältnisse hinweisenden, in seinen wesentlichen Zügen immer wiederkehrenden Krankheitsbildes keine völlige Klarheit vorliegt. Ist auch unsere Kenntnis von den anatomisch-mechanischen Vorgängen erweitert, so fehlen doch viele Glieder in der engeren Pathogenese, die sich auf die aus der Wechselwirkung Keim — Körper ergebenden Eigenarten des Krankheitsbildes erstrecken. Auch über den Wirkungsmechanismus der Immunsere sind die Akten noch nicht geschlossen.

Engere Pathogenese der croupösen Pneumonie.

Die *Infektion* findet höchstwahrscheinlich auf aerogenem Wege mit kleinsten Mengen von Keimen statt. Die Erreger haften zunächst in einem vielfach hilusnahe gelegenen Lungenherd (unizentrische Entwicklung nach LAUCHE); von diesem aus verbreitet sich das gebildete keimhaltige Exsudat von Alveole zu Alveole, über die Bronchiolen und durch die interalveolären Poren unter Förderung durch die Atembewegung (Ebbe- und Flutbewegung TENDELOOS) und die Schwerkraft auf einen mehr oder minder großen Bezirk, gegebenenfalls einen ganzen Lappen. Daneben erfolgt ein erysipelartiges Fortkriechen der Infektion in den Lymphspalten der Septen. Das anatomische Stadium wird also im Zentrum am ältesten, in den Randzonen, wo sich auch noch die meisten Keime

finden, am frischesten sein. Einzelheiten über diese Vorgänge finden sich in den Arbeiten von LAUCHE und LÖSCHCKE.

Die Anschauung ENGELS und GROSSERS über die Rolle der bronchialen Lymphdrüsen als Zentrum einer „perifokalen“ Infiltration nach dem Muster derselben bei Tuberkulose (III, S. 737), die sich hauptsächlich auf eine röntgenologische Beobachtung der Entwicklung croupöser Infiltrate gründete, kann nach den Ergebnissen der anatomischen Forschung nicht mehr als obligatorisch angesehen werden. Auch die Annahme einer retrograden Infektion über den Lymphweg ist zur Klärung der lappigen Ausbreitung entbehrlich geworden. Der Vergleich mit einer perifokalen Reaktion scheint auch insofern wenig glücklich, als ja im *ganzen* Bezirk eine bakterielle Entzündung vorliegt.

Bedeutung der Leukocyten für die örtliche Niederringung.

Als morphologisch greifbarer Vorgang steht für die örtliche Liquidation des infektiösen Einbruches im Lungenherd das Verhalten der Leukozyten des Exsudates im Mittelpunkt. Sie phagozytieren die Pneumokokken im großen Maßstabe, wobei die Keime anscheinend zunächst noch ihre Lebensfähigkeit bewahren, im weiteren aber zugrunde gehen. Das bekannte Verhalten der Blutleukozyten (STETTNER) würde die mit morphologischen Methoden faßbaren Reaktionen des Körpers vervollständigen.

„Makrophagenreaktion.“

Ob die interessanten, im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse ROBERTSONS geeignet sind, die polynukleären Leukocyten als maßgeblichen Faktor für die örtliche Niederringung der Invasion zu entthronen, wird davon abhängen, wieweit sich seine Befunde auf den Menschen übertragen lassen. Nach den Hunderversuchen ROBERTSONS ist die Heilung der Pneumonie an eine „Makrophagenreaktion“ geknüpft. Die Makrophagen bilden sich zu einer bestimmten Zeit aus fixen Gewebszellen; sie sollen in ihrem phagocytären Vermögen, das wie die gleiche Eigenschaft der Leukocyten von der Mitwirkung spezifischer Tropine abhängig ist, den Leukocyten überlegen sein.

Auftreten spezifischer Tropine und Krankheitsablauf.

Bei einem Teil der Pneumoniekranken bleibt die Invasion nicht örtlich begrenzt; es kommt zur *Bakteriämie*. Über die Häufigkeit dieses Vorganges sind die Angaben sehr verschieden. Abgesehen von der Abhängigkeit des Ergebnisses, von der Zuverlässigkeit der bakteriologischen Methodik (GUNDEL), ist sie vielleicht auch eine Funktion des Erregertyps. Auffallenderweise scheint, soweit die Einzelangaben des Schrifttums ein Urteil erlauben, die Generalisierung der Keime beim Kinde durchschnittlich seltener als beim Erwachsenen (BULLOWA und GLEICH, zitiert nach H. SCHMIDT), vor allem auch weniger ausgiebig und bedrohlich zu sein. Die Reinigung des Lungenherdes und die Beseitigung der etwaigen Bakteriämie sind die Voraussetzung für die Heilung. Die hierzu befähigenden Immunreaktionen des Körpers bestehen nach der geläufigsten Meinung in erster Linie in der Bildung *spezifischer Bakteriotropine*, unter deren Einwirkung die Keime durch die reichlich gebildeten Leukocyten und andere Zellen phagocytiert werden. Nach H. SCHMIDT müssen zuvor die im Blut kreisenden antiphagocytären Stoffe gebunden sein. Es lassen sich jedoch nicht alle Züge des Krankheitsbildes mit der infektiösen Eigenschaft der Pneumokokken und der antiinfektiösen Gegenwirkung im Blut erklären. Die Tropine dürften vornehmlich mit den als Schutzstoffen im Tierversuch nachzuweisenden Immunkörpern wesensgleich sein. Der markanteste Punkt im Krankheitsgeschehen der croupösen Pneumonie, die Krise nach einer bestimmten Dauer, steht nicht ohne weiteres in Abhängigkeit von dem Auftreten der genannten Immunkörper im Blute. Wenn sie auch vornehmlich *nach* derselben in erheblicher Menge anzutreffen sind, so können sie schon vorher vorhanden sein bzw. nachher fehlen (JOPPICH, GUNDEL). Es scheint sich also die immunbiologische Auseinandersetzung nicht in dem bisher Aufgezeigten zu erschöpfen.

Auch der klinische Gesamteindruck legt nahe, an andere als nur *infektiöse* Einwirkungen der Pneumokokken zu denken. Die Meinungen darüber, welche Punkte im Krankheitsbild als *toxische* gedeutet werden können, sind nicht ganz einheitliche. ENGEL führt unter der Bezeichnung „toxische“ Pneumonie die Krankheitsbilder mit meningoiden, encephaloiden und typhoiden Zügen (III, S. 759ff.); JOPPICH nennt neben der blitzartig einsetzenden Schwere des Bildes vor allem die Kreislaufwirkung sowie anatomische Befunde am Herzmuskel und anderen Organen, während er die typhoiden Zeichen, insbesondere das Delirium als nicht hierher gehörig ansehen will. In der Wirkungsweise des typenspezifischen Rekonvaleszenten-serums, das frühzeitig, in großen Dosen angewandt, eine Vorverlegung der Krise herbeiführt, ohne jedoch den Ablauf des örtlichen Prozesses abzustoppen, sieht er einen Beleg für die mutmaßlich antitoxische Natur eines Teiles der vom Menschen gebildeten Immunkörper und schließt somit auf das Vorhandensein von *Pneumokokkengiftstoffen*. Die bakteriologische Forschung hat unter künstlichen Bedingungen verschiedene Pneumokokkengifte isolieren können, ohne daß man bisher berechtigt wäre, von einem richtigen Toxin zu sprechen. H. SCHMIDT hält es aber für fast gewiß, daß ein Pneumokokkengift letzten Endes die unmittelbare Todesursache der Pneumokokkenerkrankungen bilde.

Das Vorhandensein von Pneumokokkengiftstoffen ist naheliegend.

Die Heftigkeit des Einsetzens, die rapide Ausbreitung der Entzündung auf einen ganzen Lappen, der fibrinös-exsudative Charakter der Pneumonie waren Veranlassung, daß von pathologisch-anatomischer Seite (LAUCHE) die *allergische Natur der croupösen Pneumonie* zur Erklärung ihrer Eigenart herangezogen wurde (III, S. 735). Sensibilisierung durch eine oder mehrere vorausgegangene Infektionen bzw. stummer Kontakt mit Pneumokokken sollte die Grundlage für die Fähigkeit, bei Neuinfektion mit croupöser Pneumonie zu reagieren, darstellen; die allmählich im Laufe des Lebens größer werdende Aussicht zum Erwerb der Empfindlichkeit sollte darnach die letzte Ursache für die eigenartige Altersverteilung der Pneumonie abgeben. Dieser Auffassung haben sich eine Reihe namhafter Kenner der kindlichen Lungenentzündung angeschlossen (BECKER, DUKEN, ENGEL, JOPPICH, KRAMÁR und GYÜRE); freilich weichen die Meinungen über die Art der Allergie insofern voneinander ab, als sowohl eine *unspezifische* als auch eine *Gruppensensibilisierung* und schließlich eine *typenspezifische* für möglich gehalten werden. Bei der großen Bedeutung, die solche Auffassung für das ganze Pneumonieproblem besitzen muß, lohnt es, das Für und Wider der Allergietheorie einer kritischen Prüfung zu unterziehen.

Ist die croupöse Pneumonie eine allergische Krankheit?

Das naheliegende Vorgehen einer Darstellung der entsprechenden Verhältnisse im Tierversuch hat bisher keine eindeutige Klärung gebracht. Spontanerkrankungen, die beim Menschen zu beobachtenden Pneumonien entsprechen, kommen bei den geläufigen Versuchstieren nicht vor. Es bedarf besonderer Eingriffe in die Resistenz und massiver Keimeinbringung in die Luftwege, um bei Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden Lungenentzündungen auszulösen. Unter diesen experimentellen Tierpneumonien befinden sich auch solche mit lobärer Anordnung, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit dem anatomischen Bilde der lobären Pneumonie des Menschen besitzen. Lobäre Tierpneumonien sind nach STILLMAN-BRANCH, REPLOH und EICKHOFF bei spezifischer Vorbehandlung, also auf dem Boden einer Teilimmunität zu erzielen, während andere Untersucher gleiche Formen auch ohne Sensibilisierung erhielten (BIELING und OELRICHS, ROBERTSON, WISKOTT). Eine Reihe Merkwürdigkeiten in den Entstehungsbedingungen solcher Tierpneumonien, wie ihre Erzielbarkeit nach vorheriger Einwirkung auf die Lunge durch Toxine, andere Bakterien, die besondere Wirksamkeit von Pneumokokken, die eine mehrfache Lungenpassage durchgemacht hatten, mahnen zur Vorsicht hinsichtlich der Übertragung ihrer Ergebnisse auf den Menschen.

Experimentelle Tierpneumonien.

DUKEN erblickt in dem stürmischen Beginn und dem abrupten Schluß, in der Lappenbegrenzung, ferner in der schlagartigen Reaktion der Leber („seröse Durchträngung“) und der Milz, in dem sofortigen Einsetzen der Leukocytose, also allen jenen Besonderheiten, die das Krankheitsbild der croupösen Pneumonie gegenüber sonstigen Infektionskrankheiten auszeichnen, Stützen für die Allergiehypothese. Sie erinnere in der Dauer des Zyklus an bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen, wie sie nach Serum- und Arzneianwendung auftreten. Hierbei müssen die eigentliche Serumkrankheit und die Krise bei der croupösen Pneumonie als entsprechende allergische Vorgänge bezeichnet werden. Die Tatsache, daß die Periode von dem Einbruch der Schädlichkeit bis zur allergischen Reaktion bei der Serumkrankheit symptomlos, bei der croupösen Pneumonie mit Krankheitserscheinungen verläuft, wird mit der Unterschiedlichkeit der Antigene erklärt. Die Wesensgleichheit der Krise mit der Serumkrankheit erfährt nach DUKENS Ansicht noch eine weitere Erhärtung durch die Möglichkeit, beide Erscheinungen durch Anwendung von Rekonvaleszentenserum vorzuverlegen, d. h. eine inverse Anaphylaxie hervorzurufen (VOSS, bzw. JOPPICH). Ein solcher Vergleich zwischen Serumreaktion und croupöser Pneumonie würde aber meines Erachtens nur besagen, daß die Reaktion mit dem artfremden Eiweiß nach *erstmaliger* Applikation gewisse Ähnlichkeit mit den inneren Vorgängen bei der croupösen Pneumonie aufweist, nicht aber die Annahme erlauben, daß bei der croupösen Pneumonie schon der *Beginn* der Erkrankung als allergisch anzusehen ist. Allergische Reaktionen bei zweifachem Kontakt laufen doch bei den bekannten Beispielen sonst als stark beschleunigte Antworten des Körpers ab. Im übrigen ist es bisher nicht gelungen, durch Anwendung spezifischer Sera beim Menschen oder Tier eine Bronchopneumonie in eine croupöse Pneumonie überzuführen (JOPPICH), wie mir auch der Spontanübergang einer Bronchopneumonie in eine croupöse Pneumonie — entgegen DUKEN — noch nicht sicherzustehen scheint.

Vergleich
zwischen crou-
pöser Pneu-
monie und
Serumkrank-
heit.

Die Umschau nach anderen Infektionskrankheiten, bei denen eine allergische Natur nach der Plötzlichkeit des Beginns, der Art des Erregers allenfalls zu erwägen wäre, hat zur Heranziehung des *Scharlachs* geführt. Auf die erheblichen Abweichungen, die hier zwischen den beiden Krankheiten vorliegen, hinsichtlich des meist stufenweise absinkenden Fiebers in der ersten Periode und der Eigenart der Scharlachnachkrankheiten sei hier nur kurz hingewiesen. Bei beiden, dem Scharlach und der croupösen Pneumonie wäre die Unstimmigkeit, die sich aus der Wirkung spezifischer Sera ergibt, wenn es sich etwa um die Neutralisierung sekundärtoxischer Stoffe handeln sollte, noch aufklärungsbedürftig (SCHLOSSMANN, JOPPICH). Es wäre noch einzufügen, daß auch die Wirkungsweise der Sulfapyridine bei Annahme eines primär allergischen Beginnes der croupösen Pneumonie schwer zu erklären ist.

In diesem Zusammenhange sind auch die Versuche zu erwähnen, durch Prüfung der *Hautempfindlichkeit gegenüber Pneumokokkensubstanzen* einen Einblick in die Immunitätslage zu schaffen (GUTFELD, NASSAU, KRAMÁR, GYÜRE, WISKOTT u. a.). Die Altersverteilung der mit Autolysaten und Vaccinen von den genannten Autoren erzielten Intracutanreaktionen schiene für einen nach dem Muster der Tuberkulinprobe verlaufenden Reaktionstypus zu sprechen. JOPPICH betont mit Recht, daß diese Befunde nur begrenzten Wert haben, weil sie die Typenunterschiede nicht oder nur unvollkommen berücksichtigen. Seine Untersuchungen, in denen er den Typ I anderen Typen gegenüberstellte, hatten aber grundsätzlich kein abweichendes Ergebnis, insofern, als auch er für beide Reihen eine Zunahme der positiven Reaktion mit dem Alter fand. JOPPICH denkt

Pneumo-
kokkenhaut-
proben.

an die Möglichkeit des Vorliegens einer Artspezifität der Probe, DE BRUIN nimmt sogar eine Gruppenspezifität unter Einrechnung der Streptokokken und Staphylokokken an.

Die spezifischen Substanzen der Pneumokokken gehören ihrer chemischen Natur nach zu den bestbekanntesten bakteriellen Antigenen überhaupt. Neben den *typenspezifischen Polysacchariden* von HEIDELBERGER, AVERY und GOEBEL (S S S = specific soluble substance), die in reinsten Form nur Hapteneigenschaften besitzen, sind noch eine ganze Anzahl weiterer, auch vollantigener Stoffe isoliert worden. Daneben scheint es eine Gruppe von Körpern zu geben, welche sich *artspezifisch* verhalten (Einzelheiten s. bei HANS SCHMIDT). TILLET und FRANCIS, ähnlich auch FINLAND und DOWLING, die mehr im Hinblick auf prognostische Fragestellungen veranlaßt wurden, mit differenzierten Antigenen zu arbeiten, beschreiben eine *Sofortreaktion mit raschem Abklingen*, das auf die intradermale Injektion von reinem S S S erhalten wird. Der positive Ausfall ist typenspezifisch und zeigt den Gehalt von Antikörpern vom Agglutinin- und Präcipitinecharakter an. Die Sofortreaktion dürfte in immunbiologischer Hinsicht als allergische gegenüber den typenspezifischen Substanzen aufzufassen sein. Die *verzögerte*, nach 18—24 Stunden ihren Höhepunkt erreichende Reaktion wurde mit *Pneumokokkenproteinen* (TILLET und FRANCIS) bzw. mit *Zellkohlenhydraten* (FINLAND und DOWLING) erzielt; sie scheint nicht typenspezifisch zu sein und wird als bakterielle Antigen-Antikörperreaktion von wahrscheinlich *nicht allergischem* Typus gedeutet (ABERNETHY). Die früher zitierten Untersuchungen deutscher und ungarischer Autoren zeigen Verwandtschaft zur Spätreaktion. Für die Entscheidung der Frage nach einer spezifisch allergischen Grundlage der croupösen Pneumonie ist bemerkenswert, daß die Sofortreaktion erst *nach* der Krise positiv wird. Überdies sind umfangreiche amerikanische Versuche im Gange, mittels Impfung mit S S S die Frequenz der croupösen Pneumonie in Arbeiterlagern herunterzudrücken, wobei als Test für den Impferfolg eben das Positivwerden der Hautprobe verlangt wird. Es bestehen Anhaltspunkte, daß tatsächlich die Erkrankungsziffern der künstlich Allergisierten erheblich niedriger liegen als die der Kontrollgruppe, was eigentlich gegen die Allergiehypothese sprechen würde.

Natur der
Pneumo-
kokkenanti-
gene.

W. KELLER weist darauf hin, daß man nach den aus dem Vergleich der Serumkrankheit und der croupösen Pneumonie gefundenen Ähnlichkeiten die croupöse Pneumonie auch wie jene als *allergisierende Krankheit* ansehen könne, welche Auffassung die Annahme einer spezifischen Sensibilisierung zu Beginn der Erkrankung überflüssig mache. Sichtlich ist also die immunbiologische Seite der Pneumokokkenpneumonie äußerst kompliziert und noch in vieler Hinsicht unklar. Es schiene verfrüht, wenn man auf den bisherigen Ergebnissen weitgehende Schlüsse etwa über das Wesen der croupösen Pneumonie aufbauen wollte. Eine Anerkennung der croupösen Pneumonie als einer auf dem Boden spezifischer Sensibilisierung durch Reinfektion entstandenen Erkrankung würde eine Neuformulierung und Erweiterung unserer Anschauungen über den Ablauf spezifisch allergischer Reaktionen voraussetzen.

Die croupöse
Pneumonie als
allergisierende
Krankheit.

Konstitution und Disposition.

Auf der Suche nach einer allgemein für die kindlichen Verhältnisse gültigen Betrachtungsweise rückte WISKOTT die *Alterskonstitution* als richtungsgebendes Prinzip in den Vordergrund. Dieser Begriff umschließt die *Summe der morphologischen und funktionellen Eigenarten der jeweiligen Altersstufen*. Vornehmlich muß hierbei die *Art der Infektionsabwehr* in Beziehung zum Alter des Individuums interessieren. Sind die Differenzierungsunterschiede hinsichtlich dieser lebenswichtigen Funktion im extrauterinen Leben noch so große, daß sie sich im Verhalten der Kinder verschiedenen Alters offenbaren? WISKOTT glaubt diese Fragen wie PFAUNDLER bejahen zu sollen. Er sieht unter diesem Gesichtspunkt in den

Alters-
konstitution
zur Erklärung
der Form-
unterschiede.

Die Reifung
der Infek-
tionsabwehr
ist maßgeblich.

Lungenentzündungsformen der frühesten Lebensperiode die Auswirkung einer relativ *primitiven Infektionsabwehr*; diesen *primitiven Pneumonien* stehen gegenüber bzw. reihen sich an die *Übergangsformen* als *Lungenentzündungstypus des reiferen Kleinkindes* und schließlich die *croupöse Pneumonie des älteren bereits weitgehend differenzierten Kindes*.

Primitive Abwehr prägt also die Lungenentzündungen von geringer örtlicher Bindung mit ihrer multizentrischen Entwicklung, mit dem Übergreifen des Schadens auf andere Organsysteme bei fehlender bzw. unvollkommener Mitwirkung der humoralen Abwehr. Die Absolvierung einer fokalen Pneumonie setzt positive Fähigkeiten im umgekehrten Sinne voraus. Bei Teilausbildung derselben kommt es zur Übergangsform des Kleinkindes, bei völliger Entwicklung zur croupösen Pneumonie.

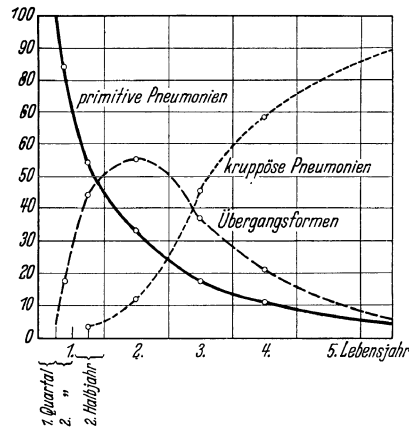


Abb. 1. Anteilsverhältnis der primitiven Pneumonien, Übergangsformen und croupösen Pneumonien in den ersten 4 Lebensjahren, aufgestellt an einem geschlossenen Krankengut. (Aus WISKOTT: Abh. a. d. Geb. d. Kinderheilk., H. 32.)

Selbstverständlich gibt eine derartige allgemein-pathologische Betrachtung des Pneumonieproblems nur einen sehr weiten Rahmen, innerhalb dessen sich die verschiedensten ätiologischen und dispositionellen Faktoren auszuwirken vermögen.

Stellt man in Rechnung, daß das extrauterine Entwicklungs- und Differenzierungstempo von individuellen anlagemäßigen Einflüssen ebenso wenig unabhängig ist wie von Umweltfaktoren, so ist zu erwarten, daß in der Altersverteilung keine strengen Termingrenzen für die genannten 3 Pneumoniegruppen gezogen sind; man hat mit einer Streubreite zu rechnen (Abb. 1). Mit dieser Einschränkung darf man von den primitiven Pneumonien als denen des Säuglings, von den Übergangsformen als dem Kleinkindtypus und von der croupösen Pneumonie als der Pneumonie des Älteren sprechen.

Die Anwendung der alterskonstitutionellen Betrachtungsweise auf die kindlichen Verhältnisse führt dazu, daß die beiden Hauptformkreise der frühkindlichen Pneumonie, die *primitiven Lungenentzündungen* und die *Übergangsformen* ihre nosologische Einordnung als *echte Kinderkrankheiten* finden, die sich also nur beim Kinde vermöge seiner kindlichen Konstitution entwickeln. Damit ist auch schon gesagt, daß die primitiven Bronchopneumonien des jungen Kindes als Besonderheit anzusehen und nicht mit

Primitive
Pneumonien
und Über-
gangsformen
sind echte
Kinderkrank-
heiten.

GUNDEL und KELLER erklären geradezu das relative Fehlen richtiger croupöser Pneumonien in der ersten Lebenszeit z. T. durch die von GUNDEL-SCHAEFER nachgewiesene mangelhafte Antikörperbildung gegen Typ I und II in dieser Altersklasse. Die schlechte Immunisierbarkeit von jungen Kindern findet auch in den Untersuchungen von FELTON, DAVIES und anderen amerikanischen Autoren ihre Bestätigung, die Impfungserfolge mit den antigenen Substanzen in den verschiedenen Lebensaltern verglichen.

Daß die anatomische Alterskonstitution sowohl beim primitiven als auch beim fokalen Formenkreis über das Funktionelle hinaus mancherlei Sondersituationen schafft, die ebenfalls eine Trennung nach dem Differenzierungsgrade der betreffenden Altersstufe rechtfertigen, ist nicht neu.

den Bronchopneumonien des Erwachsenen in Vergleich gesetzt werden dürfen. Sie sind genau so altersverknüpft wie etwa die Ernährungsstörungen des Säuglings, mit denen sie in bezug auf die geringe örtliche Bindungsfähigkeit einen sehr ausschlaggebenden pathogenetischen Faktor gemeinsam haben. Die für die kindlichen Verhältnisse geprägte Reifetheorie kann also nicht etwa *allein* für sich beanspruchen, als generelle Lösung der Frage nach den Entstehungsbedingungen einer Bronchopneumonie bzw. einer croupösen Pneumonie zu dienen.

Die Lehre von der Bedeutung alterseigener Anpassungsvorgänge (PFAUNDLER) würde damit auf das Verhalten einer großen Gruppe mehr oder weniger ubiquitärer und fakultativ pulmonotroper Infektionserreger angewandt. Nach den Erörterungen HÖRINGS über die Phylogenese der Infektion bestehen Parallelen hinsichtlich der Symbioseverhältnisse des Menschen zu seinen Symbionten in Phylogenese und Ontogenese, die dem HÄCKELschen biogenetischen Grundgesetz entsprechen. In beiden führt die Entwicklung im Verhalten gegenüber schädlichen Symbionten von Krankheitsbildern mit einer diffusen Empfänglichkeit stufenweise über die zyklische Infektionskrankheit zur individuellen Verharmlosung der Symbiose. HÖRING erblickt in den zyklisch verlaufenden Infektionskrankheiten vom Typus der croupösen Pneumonie solche, bei denen sich in der Inkubationszeit eine Allergie entwickelt, die dann als allergische Reaktion in einem kurzen Generalisationsstadium zur Manifestation kommt, um schließlich im Organmanifestationsstadium in die Organimmunität überzugehen.

Parallelen zur
Phylogenese.

Ergeben sich nun aus dem derzeitigen Stand der speziellen bakteriologischen Forschung Punkte, die sich mit dieser Auffassung nicht vereinbaren ließen? JOPPICH sieht einen Widerspruch in der Notwendigkeit, bei der Einengung der Erregerfunktion im Falle der croupösen Pneumonie auf einige Prädilektionstypen, eine *mit dem Alter* abnehmende Anfälligkeit gegenüber den anderen Pneumokokken anzunehmen. Diese Annahme dürfte aber gar nicht so abwegig sein. Sie findet eine Parallele im Verhalten gegenüber vielen anderen verbreiteten Keimen z. B. der Streptokokken- und Staphylokokkengruppe, dem *Bact. coli* u. a. NEUFELD spricht von einer höheren Permeabilität der Schleimhäute des jungen Individuums und meint damit die geringere Fähigkeit der deckenden Oberfläche, mit Unterstützung ihrer Lymphbahnen Keime unschädlich zu machen.

Die mit dem Alter zunehmende Festigkeit bewirkt, daß viele Keime, die beim Säugling sich relativ leicht und oft krankmachend auswirken, später nur ausnahmsweise und in anderer Form als Krankheitserreger zum Zuge kommen. Das Verbleiben des Erregervermögens bestimmter Typen würde auf besonders invasive und antigene Eigenschaften zu beziehen sein. Freilich kann die Mitwirkung immunbiologischer Faktoren nicht völlig fehlen, wie ja auch die Reifung und Differenzierung nicht ohne Reize zu denken ist; doch ist die erreichbare spezifische Festigkeit bei dem Großteil der hier anzuführenden Keimarten selbst unter den Bedingungen der künstlichen Immunisierung bei ihrer geringen antigenen Wirkung wohl immer eine sehr unvollkommene und kurz dauernde. Sie wird sich vollends kaum als eine typenspezifische, gegen einige 30 Individuen der Pneumokokkengruppe gerichtete vorstellen lassen.

Wir sind gewohnt, die *Gesamtverfassung* des an Bronchopneumonie Erkrankenden als gemindert widerstandsfähige, resistenzlose anzusehen

Mitwirken von
Dysergien bei
den Säuglings-
pneumonien.

und für die von der croupösen Pneumonie Befallenen dagegen eine eher kräftige, äußerlich günstig imponierende Konstitution festzustellen. **DUKEN** hat jüngst der Meinung Ausdruck gegeben, daß die Sonderstellung des Säuglingsalters hinsichtlich Pneumoniehäufigkeit und Form im wesentlichen nur der Ausdruck einer zumeist durch äußere Einflüsse (Fehlernährung und nicht artgemäße Pflege) geschwächten Konstitution sei. Das Mitwirken altersgebundener Dysergien, wie der Heterodystrophie und der Rachitis sind selbstverständlich nicht zu leugnen. Meines Erachtens würde aber diese Feststellung gar nicht daran hindern, in den unter Mithilfe solcher konstitutioneller Faktoren entstehenden Krankheitsbildern doch echte Kinderkrankheiten zu sehen.

Kein Einfluß
der mütterlichen
Protektion auf die
Pneumonieform.

Es sind nicht nur etwa Kinder von klinisch als mangelhaft zu erkennender Konstitution, die an primitiven Pneumonien erkranken. Bekanntlich ist auch unter den Brustkindern die Pneumonie immer noch die häufigste Todesursache. Man müßte eigentlich erwarten, daß dann die Säuglinge, bei denen nach ihren persönlichen Verhältnissen die erkennbaren Mängel in der Aufzucht fehlen oder weniger ausgeprägt sind, durchschnittlich die günstigeren Pneumonieformen bevorzugen würden. Solches könnte man z. B. bei Neonaten und anderen jüngsten Säuglingen voraussetzen, die teils durch Stillung, teils durch diaplacentare mütterliche Protektion besser daran sein müßten. **WISKOTT** hat gezeigt, daß sich die mütterliche Protektion jedoch lediglich hinsichtlich der Zahl der Erkrankungen und einer Verbesserung der Letalität auswirkt, daß aber die vorkommenden Pneumonien doch die Merkmale des primitiven Formenkreises tragen; das gleiche gilt auch für die Brustkinder.

Nach einer Zusammenstellung von **SCHWENKENBECHER** und **v. HEIMENDAHL** wurden in den Jahren 1933—1939 in der Münchener Universitätskinderklinik 341 Säuglinge unter 7 Monaten mit Pneumonie (ohne Neonaten- und Frühgeburtspneumonie) behandelt. Darunter befinden sich nicht weniger als 96 = 28,1%, die ganz oder vorwiegend bzw. bis kurz vor der Erkrankung gestillt waren. In dieser Zahl waren dystelektatische Pneumonien mit 26,0%, hilifugale und miliare mit 58,3%, primär abscedierende mit 12,5% beteiligt. Nur in 3 Fällen (3,1%) kamen fokale Pneumonien vor, was der Gesamtseltenheit dieser Pneumonieart bei jüngeren Säuglingen entspricht. Die relative Häufigkeit der dystelektatischen Pneumonien erklärt sich aus der Altersauswahl, wonach die gestillten Kinder durchschnittlich reichlicher dem 1. Trimenon (vgl. S. 537) angehören müssen.

Die Pneumonien
als
Saisonerkrankung.

Die Pneumonien scheinen *echte Saisonbevorzugung* aufzuweisen. **DE RUDDER** macht auf die Schwierigkeiten, die sich aus der Komplexität der Diagnose Pneumonie bezüglich der Beurteilung auf einen Jahreszeitenrhythmus ergeben, aufmerksam. Für die primären Bronchopneumonien des Kindes (primitive Form) ist ein steiler Gipfel im Kalendervinter festzustellen, der bis in das Frühjahr reicht, während der Gipfel für die croupöse Pneumonie später, das ist in die Monate April bis Juni fällt. Die Amplitude der Jahreszeitenwelle ist für die croupöse Pneumonie geringer, sie verteilt sich wesentlich gleichmäßiger über das ganze Jahr als die Bronchopneumonie, deren Frequenz in den Sommermonaten nahezu auf den Nullpunkt herabsinkt. Ob für sie noch ein zweiter echter Saisongipfel mit allgemeiner Gültigkeit für unsere Breiten im Winter (nach **GOSAU** im Januar, nach eigenen Zahlen im November/Dezember) anzunehmen ist, bedarf der Nachprüfung. Die bisher vorliegenden Angaben beruhen auf der Aufstellung eines „Summenjahres“, dessen Verwertung nach den Anweisungen **DE RUDDERs** besonderer Kritik unterliegt. Die

bisher für die Übergangsformen bekannten Zahlen erlauben keine sicheren Schlüsse. Eine schwächere Gipfelbildung im Winter scheint mit einer sonst mehr gleichmäßigen Verteilung über das ganze Jahr (wie bei der croupösen Pneumonie) einherzugehen. Von einer Klarstellung der rhythmusbedingenden Saisonfaktoren für den Sonderfall der Pneumonie kann man heute noch keineswegs reden. Es sei nur soviel gesagt, daß die Winterbevorzugung nicht etwa einfach als Auswirkung der Kälte gewertet werden darf (DE RUDDER, MESETH). Die Pneumonien gehören ferner zu den *meteorotropen Krankheiten* im Sinne DE RUDDERs, wie MOMMSEN und KIELHORN für die croupöse und MESETH für die croupöse und die Bronchopneumonien zeigen konnte; nach diesen ist der Luftkörperwechsel auslösend. Meteorotropie.

Wenn für die Auslösung der Bronchopneumonien allgemein resistenzherabsetzenden Faktoren ein Einfluß zuerkannt wird, so dürfte für die fokalen Pneumonien eine Reaktionslage, deren Qualität weit schwieriger zu definieren ist, die individuelle Disposition mitbestimmen. In der Vorgeschichte sowohl der Übergangsformen als auch der croupösen Pneumonien finden sich recht häufig Angaben über „*Vorkrankheiten*“. Neben normierten Infektionskrankheiten, wie Masern und Pertussis, sind es unspezifische Infekte, die dem Einsetzen der Pneumonie vorangehen. Die Spanne zwischen Vorkrankheit und Pneumonieanfang beträgt einige Tage bis Wochen. Daneben geht die Pneumonie aber auch unmittelbar aus einem Infekt der oberen Luftwege hervor. In dieser Verbindung sei auch an die Beziehungen von markanten Erkältungsschäden und Traumen zum Ausbruch der croupösen Pneumonie erinnert. Die Deutung des inneren Verhältnisses von Vorkrankheit zu Pneumonie berührt ganz allgemein die Frage nach der Wirkung vorbereitender Schäden für den Ausbruch spezifischer Infekte, wie sie z. B. in der Pathologie der postinfektiösen Encephalitiden und der Poliomyelitis zur Zeit im Mittelpunkt der Erörterung stehen. Bei dem meist ausgeprägten, eher Wochen als Tage umfassenden Abstand wird eine Portierrolle nicht oder jedenfalls nur bei den unmittelbar vorhergehenden Infekten der oberen Luftwege anzunehmen sein, wie man auch eine pneumokokkenspezifische Vorkrankheit nur in solchen Fällen diskutieren kann. Bei Annahme von Sonderreaktionslagen in Richtung der Parallerie von MORO-KELLER bzw. des weiter gefaßten Pathergiebegriffes von RÖSSLE muß die Tatsache im Auge behalten werden, daß wir uns hier auf ein Gebiet begeben, auf dem die Abgrenzung von Theorie und bewiesener Erkenntnis sehr schwierig ist. Die Qualität der veränderten Reaktionslage könnte für den Fall der Pneumonie sowohl in Richtung gesteigerter als auch in Richtung geminderter, den Pneumokokkeneinbruch erst ermöglichender Reaktivität ihren Ausdruck finden. „Vorkrankheiten“ bei fokalen Pneumonien.

H. MÜLLER gebraucht im Hinblick auf die Verhältnisse bei der Poliomyelitis den Ausdruck „Immunitätsschwankung“; sie werde durch Reize und Schäden im weitesten Sinne hervorgerufen. Auch dieser Begriff umschließt eine Auswirkungsmöglichkeit auf Resistenz und Disposition vielfältigster Art, die wohl imstande ist, einen etwa bestehenden immunbiologischen Gleichgewichtszustand zu stören. In der Ansprechbarkeit auf solche Schäden sieht MÜLLER die Auswirkung der anlagemäßigen Konstitution.

Was die Häufigkeit einer nachweisbaren Vorkrankheit betrifft, so ist diese nach Durchmusterung eines eigenen, nicht ad hoc zusammengestellten Krankengutes um so größer, je jünger die Kinder sind. Bei den Übergangsformen wird sie in der knappen Hälfte angetroffen, wenigstens wenn man

das katarrhalische Vorstadium einrechnet, das gerade bei dieser Pneumonie ziemlich häufig ist. Bei den croupösen Pneumonien ist ein vorbereitendes Ereignis besonders bei den frühen Fällen (in den ersten 4 Lebensjahren) zu verzeichnen. Bei der Geringfügigkeit der Anlässe, unter denen z. B. ein Milieuwechsel bereits Einfluß im geschilderten Sinne zu besitzen vermag, darf man bei eigens erhobener Vorgeschichte eine noch größere Häufigkeit solcher Vorkommnisse erwarten. Eine Veranlassung, in diesen Vorkrankheiten etwa die spezifisch sensibilisierende zur Allergie führende Aktion zu sehen, ist bei der variablen Art der in Frage kommenden Schäden und Reize nicht gegeben.

Spezielle Systematik und Klinik.

Bei Verwendung der Alterskonstitution als abgrenzenden Prinzips im Großen bleibt der Bedarf nach Unterteilung besonders für den primitiven Formenkreis mit seiner Fülle von Sondersituationen bestehen. Den auf dem klinischen Eindruck aufgebauten Einteilungen von NASSAU-L. F. MEYER und ENGEL-GROSSER (III, 707 ff.) hat sich eine für die Kreislauftherapie brauchbare von SECKEL angeschlossen. Befriedigend dürfte jedoch eine Unterteilung sein, in der im Rahmen des klinischen Bildes auch andere kennzeichnende Umstände — z. B. die feinere Altersverknüpfung und die Morphologie eingehende Berücksichtigung finden; allerdings wird man hierbei eine streng nach einheitlichen Gesichtspunkten vorgehende Namengebung nicht erwarten dürfen.

Für die intravitale Beurteilung der *Morphologie* kann das Röntgenverfahren dienen; selbstverständlich muß man bei der Auswertung sich der bekannten Grenzen bewußt bleiben, die seine physikalischen Grundlagen auferlegen. Wir kommen immer nur zu einer *Röntgenmorphologie*, die beschränkte Folgerungen hinsichtlich der wirklichen *anatomischen* Beschaffenheit, der Ausdehnung und Einordnung der Infiltrate erlaubt.

Die primitiven Pneumonien.

Sämtliche in diesen Kreis einzureihenden Krankheitsbilder tragen als Gemeinsames den Stempel der Reizbeantwortung der relativ niederen Differenzierungsstufe. Sie sind also, was den Lungenprozeß angeht, vielerartig. Die Bindung des Schadens an das Einbruchsorgan ist eine lockere. Die Mitreaktion anderer Organsysteme färbt das Krankheitsbild recht oft, und endlich treten humorale Faktoren der Infektionsabwehr in den Hintergrund. Keimarten, die sich im späteren Leben mehr als harmlose Symbionten erweisen, zeigen hier in größerem Umfang krankmachende Eigenschaft. Die ausgesprochenen Besonderheiten des anatomischen Aufbaues der Lunge sowie die Eigenheiten der Atmungsphysiologie beim jungen Kinde vervollständigen die Fülle formender Alterseinflüsse.

Die Neonatenpneumonie. Die Lungenaffektionen der ersten Lebensstage sind insofern gesondert zu betrachten, als einmal die *intrauterine Infektion auf dem Blutwege*, dann aber vor allem der *Vorgang der Aspiration* vor und während des Geburtsaktes eigene Verhältnisse schaffen. Der Schaden trifft die Lunge im Augenblick der Umschaltung auf ihre extrauterine Funktion.

Die Infektion auf dem Blutwege ist nicht allzu häufig. Wohl aber dürfte Veranlassung bestehen, den sich aus der Aspiration ergebenden Lungenveränderungen — es dreht sich meist nicht um einfache Erstickung — als Faktor der Totgeburt und der Frühsterblichkeit mehr Aufmerksamkeit zuzuwenden (PFAUNDLER). Die makroskopische Untersuchung ist zur Beurteilung nicht ausreichend; so sind auch die relativ geringen für diese Fragen brauchbaren Unterlagen erklärlich. Es scheint sich,

Die Pneumonie wohl ein wesentlicher Faktor der Frühsterblichkeit.

sofern nicht etwa infiziertes Fruchtwasser aspiriert wurde, zunächst um die Auswirkung des Fremdkörperreizes zu handeln, zu der sich fakultativ eine bakterielle Invasion hinzugesellt (WARWICK, CHASE, ältere Literatur bei WISKOTT).

Unter den angeborenen Pneumonien hat eine Gruppe von etwa 1 Dutzend im Weltschrifttum verstreuter Angaben, in denen Kinder, deren Mütter während der Entbindung an croupöser Pneumonie litten, ihrerseits mit einer croupösen Pneumonie geboren sein sollten, im Hinblick auf die Allergietheorie Interesse gewonnen (LAUCHE). Man hätte bezüglich dieser sonst dem jungen Säugling völlig fremden Pneumonieform an die passive Übertragung einer zur croupösen Reaktion befähigenden Reaktionslage von der Mutter bzw. an eine intrauterine Sensibilisierung denken können. Wie WISKOTT zeigte, ist aber nach der Übermittlung der Kasuistik der Schluß auf das Vorliegen richtiger croupöser Pneumonien bei den betreffenden Neugeborenen nicht möglich. Gewisse Züge, die an die croupöse Pneumonie erinnern, wie die umfangreiche, bis zur mehrlappigen Ausdehnung gehende Infiltration, der hämorrhagische Charakter und das Zurücktreten der Bronchialbeteiligung kommen auch sonst den Neonatenpneumonien zu. LAUCHE selbst hat bei späteren Mitteilungen auf dieses Beweismaterial verzichtet.

Gibt es angeborene croupöse Pneumonien?

Die Pneumonien des 1. Trimenons. Nach übereinstimmendem Urteil aller Autoren fehlen in diesem Alter croupöse Pneumonien, überhaupt Pneumonien fokalen Typs völlig. Die Bedeutung spezifisch-humoraler Faktoren als alleinige Voraussetzung für die Entstehung croupöser und anderer fokaler Lungenentzündungen wird damit weiter unwahrscheinlich gemacht, weil man annehmen müßte, daß solche bei der großen Häufigkeit der croupösen Pneumonie im Erwachsenenalter doch hin und wieder auf den Fetus übertragen werden müßte. Neben den später zu kennzeichnenden Lungenentzündungen, welche auch beim älteren Säugling auftreten, sind im 1. Trimenon — hauptsächlich bei debilen Kindern — Sonderformen der Pneumonie zu verzeichnen.

Eine kompakte, jedoch nicht wie bei den fokalen Formen einer kräftigen entzündlichen Reaktion entsprechende Verdichtung, starke Volumsverminderung der verschatteten Partie und höchst auffällige Tendenz zur Verziehung des Mittelschattens nach der kranken Seite sind die röntgenmorphologischen Kennzeichen der *pseudofokalen Pneumonie*. Ihr entspricht anatomisch eine dystelektatische, wenig exsudatreiche Entzündung, welche für die Verkleinerung des Lappens und somit die Verlagerung des Mittelschattens verantwortlich ist (III, S. 698). Gelegentlich kann bei der Verlagerung auch ein kompensatorisches Emphysem der anderen Seite mitspielen. Pseudofokal, weil sie nach der Dichte des Infiltrates und der lappigen Anordnung mit einer fokalen Pneumonie verwechselt werden könnte, wogegen aber die dystelektatische Entzündung sowie das Fehlen des typischen Fieberzyklus spricht. Klinisch ist ein torpider Verlauf mit geringer Temperaturerhöhung charakteristisch. Enge und Weichheit der Luftwege junger, dürrtiger Säuglinge führen im Falle katarrhalischer Affektion über die Wegsbeengung zur Einschränkung der Beatmung. Aus der oft grotesken *Verlagerung der Mediastinalorgane* können bedrohliche Kreislaufsymptome entstehen. Chronischer Verlauf mit Ausgang in Atelektase und sekundärer Bronchiektasenbildung werden beobachtet. Im ganzen ist die Prognose nicht so schlecht, wie man bei der mangelhaften

Die „Verziehungspneumonien“ junger Säuglinge sind pseudofokal.

Körperverfassung der befallenen Kinder und dem bisweilen beängstigenden Aussehen annehmen sollte.

Von pathologisch-anatomischer Seite wurde in letzter Zeit darauf aufmerksam gemacht, daß vornehmlich *bei frühgeborenen und debilen Säuglingen des 2.—4. Lebensmonats* eigenartige *interstitielle Pneumonien* vorkommen, die der syphilitischen nicht unähnlich sind (AMICH, BENECKE). Mitteilungen über die solchen Befunden entsprechenden klinischen Bilder wurden von RASPE und jüngst von NITSCHKE gemacht. RASPE spricht von einer interstitiellen Ödempneumonie, NITSCHKE nennt die Erkrankung die *interstitielle (plasmacelluläre) Pneumonie frühgeborener und schwächlicher Kinder*. Nach Letzterem, der sich auf das größte Krankengut stützen

Interstitielle
Pneumonien
Frühgeborener
und Debiler.

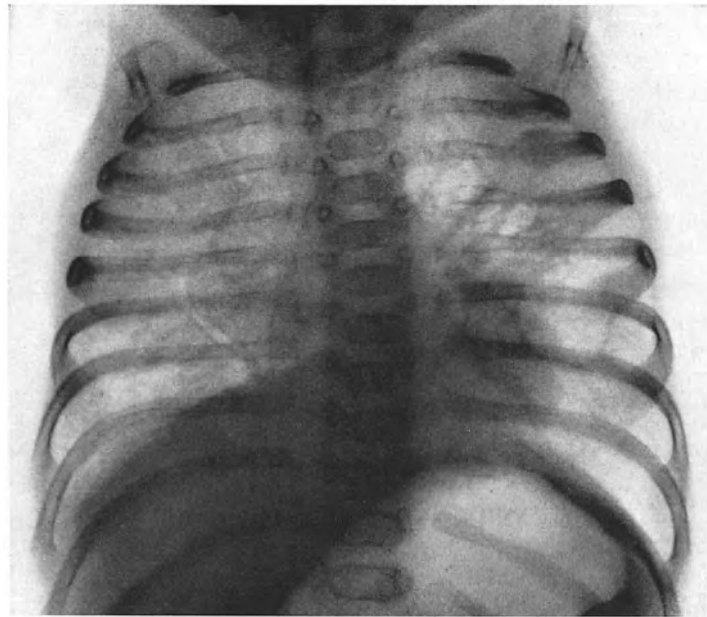


Abb. 2. Interstitielle Pneumonie bei einer 3 Monate alten Frühgeburt. Milchglasartige Trübung, links interstitielles Emphysem. Ausgang in Heilung.

kann, haben wir es mit einer allmählichen, fast symptomlosen Entwicklung zu tun. Erst in dem Augenblick, wo das Ausmaß der Verdichtung die Atemfläche einschränkt, setzt ein Zustand schwerster, oft unmittelbare Erstickungsnot anzeigender Dyspnoe ein. Daneben findet sich auch ein akuter Beginn (RASPE); NITSCHKE glaubt aber auf Grund seiner systematischen Röntgenuntersuchungen an Frühgeborenen, daß der Beginn hier ein *scheinbar* akuter ist, weil die ersten Anfänge nur röntgenologisch erkannt werden können. Die physikalischen Zeichen sind sehr spärlich; trotz der umfangreichen Verdichtung sind Dämpfung und Bronchialatmen nicht häufig und nur über umgrenzten Bezirken feststellbar. Als charakteristisch erwähnt NITSCHKE ein feines inspiratorisches Knistern, ähnlich dem Entfaltungsknistern über atelektatischen Partien, das aber im Gegensatz zu diesem nach tiefer Inspiration nicht verschwindet. Bronchitischer Befund spricht gegen das Vorliegen dieser Pneumonieart; der Temperaturverlauf ist ungleichartig, teils fehlt Fieber überhaupt. Im Durchschnitt ist die Temperaturerhöhung jedenfalls geringer als bei der gewöhnlichen Bronchopneumonie. Der Kreislauf ist meist bis zum Tode gut.

Das Röntgenbild weist doppelseitige, oft sehr ausgedehnte Verschattungen von weicher, homogener, milchglasartiger (Abb. 2) oder mehr fleck- und strangförmiger Beschaffenheit auf; die wirkliche Verdichtung vermag es nicht anzuzeigen. Nicht selten läßt sich ein *interstitielles Emphysem* (Abb. 3) deutlich erkennen. Diese ungemein charakteristischen Röntgenbefunde hat man bisher meist einfach als dystelektatische Frühgeborenenpneumonien bzw. als Atelektasen aufgefaßt, ohne hinter ihnen etwas Besonderes zu vermuten. Die Fälle mit sehr ausgedehnter Verdichtung verlaufen etwa zur Hälfte letal (NITSCHKE).

Röntgenbefund und klinisches Verhalten erlauben die intravitale Diagnose.

Was das ungewöhnliche pathologisch-anatomische Substrat angeht, so denkt AMICH an eine besondere Reaktion des Frühgeborenen, ähnlich der des syphilitischen

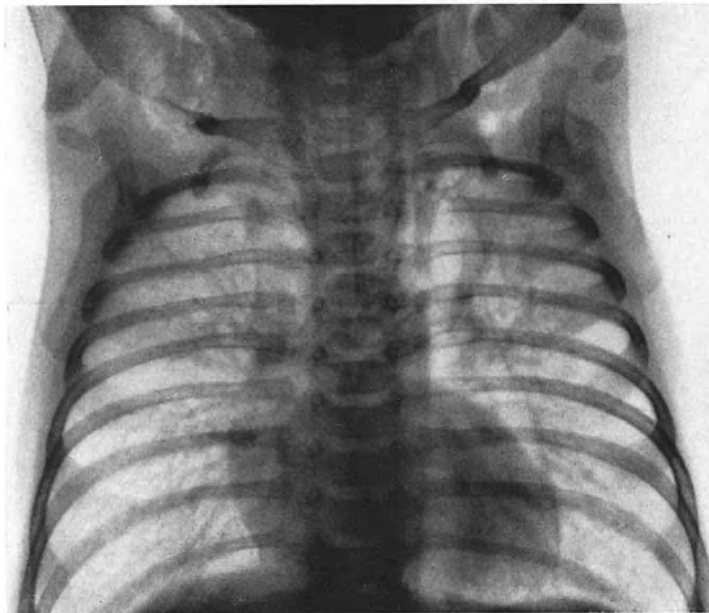


Abb. 3. Interstitielle Pneumonie bei 3 $\frac{1}{2}$ monatlichem untergewichtigem Säugling. Streifige hilifugale Verdichtung, starkes Mediastinal- und Hautemphysem. Obduktionsbefund: Chronische interstitielle Pneumonie nach Art der Pneumonia alba.

Fetus bei Pneumonia alba, die mit der unvollkommenen Reife des Organismus zusammenhänge. BENECKE-RASPE, die einem eiweißreichen, von den Bronchiolen abgesonderten Exsudat primäre Bedeutung zuschreiben (Ödempneumonie) erörtern Zusammenhänge mit dem Wechsel in der kolloidalen Struktur des Serumeiweißes, der nach GYÖRGY (I, S. 346) in den 2.—3. Lebensmonat fällt. NITSCHKE hält die Natur der Altersdisposition noch für ungeklärt. In ätiologischer Hinsicht bestehen Beziehungen zu den katarrhalischen Infekten.

Zu den Pneumonien des 1. Trimenons wären noch die paravertebral-dystelektatischen Lungenentzündungen (BARTENSTEIN, TARDA) der ernährungsgestörten Säuglinge zu erwähnen. FANCONI hat vorgeschlagen, diese, obwohl sie nicht primär infektiös sind, als für das junge Kind typisch, dem primitiven Formenkreis einzureihen. Ihre Häufigkeit ist im letzten Dezennium deutlich zurückgegangen (III, S. 691 ff.).

Die hilifugale, perivasobronchiale Pneumonie. Dieser Hauptrepräsentant der frühkindlichen Lungenentzündung entspricht etwa jener Krankheitsgruppe, die ENGEL als Pneumonie des Kleinkindalters zusammenfaßt (III, S. 701 ff.). Der Häufigkeitsschwerpunkt liegt im Säuglingsalter jenseits der Periode des intensiven Nestschutzes. Im 2. Lebensjahr beträgt

Die hilifugale Pneumonie ist die häufigste primitive Form.

ihr Anteil am Gesamtpneumonievorkommen noch etwa 30 %. Im 3. Lebensjahr tritt sie rasch zurück, um im 4. Lebensjahr fast ganz zu verschwinden.

Auswertung
des Röntgen-
befundes.

Wie der Name sagt, wird für die morphologische Anordnung einmal die Bedeutung des *Hilusgebietes* und ferner die *Anlehnung der Infiltration an den Gefäßbronchialverlauf* in den Mittelpunkt gestellt. Das *Röntgenbild* (Abb. 4), das für die spezielle Diagnose heranzuziehen ist, zeigt dementsprechend eine Verschattung, die in den Hilusgebieten meist mehrerer Lappen am ausgeprägtesten ist, von wo aus sie in Anlehnung an die Gefäßbronchialzeichnung in die Peripherie ausstrahlt. Mit dieser grundsätzlichen Ausbreitungsart ist durchaus eine Confluenz zu größeren Herden bis zu lappigem

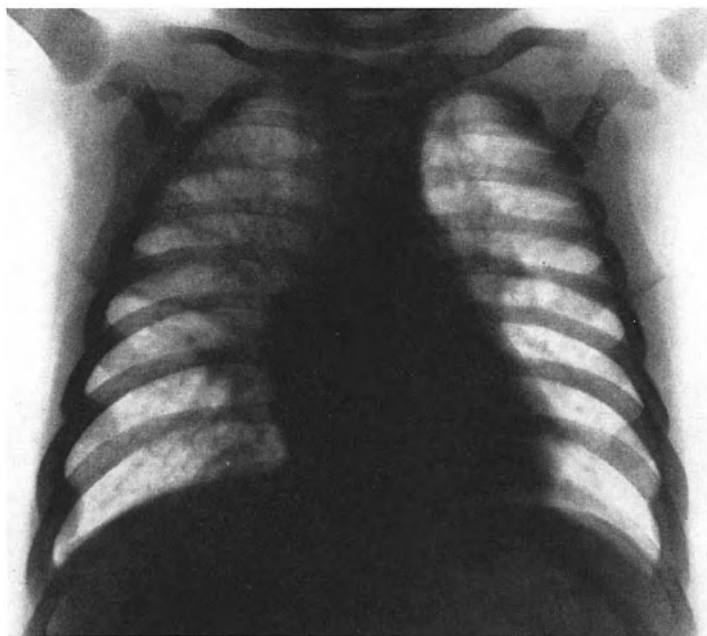


Abb. 4. Hilifugale Pneumonie bei einem 5 Monate alten Säugling. Betroffen sind beide Seiten; stärkere Confluenz im rechten Oberlappen, an dessen Basis Interlobärreaktion. Parenterale Begleitdyspepsie. Ausgang in Heilung.

Ausmaß vereinbar, die durch ihre Inhomogenität sich als nicht fokalen Charakters erkennen läßt. Ebenso werden auch weiter peripher verstreut angeordnete Herdchen vorkommen dürfen, die keine nachweisbare Beziehung zu dem zentralen Schattenkern haben. Auf die Fülle der Möglichkeiten, die sich in röntgenologischer Hinsicht bei einer so angeordneten Verdichtung ergeben müssen, z. B. durch röntgenorthogrades Treffen eines durch Infiltration umhüllten Bronchus oder durch „Wegleuchten“ und Additionswirkung sei kurz hingewiesen.

Dem Röntgensubstrat entsprechen *pathologisch-anatomische Befunde* (HEIM-ERÖS, LÖSCHKE, WISKOTT), welche das Wesentliche bestätigen. HEIM-ERÖS sprechen von einer Fächer- oder Fingerpneumonie. Die anatomische Disposition des paravertebralen Raumes, auf die ENGEL großen Wert legt, ist durch dessen Nähe zum Hiluszentrum mit erklärt. Es wäre natürlich zu viel verlangt, wenn man aus dem Röntgenbefunde Aufschlüsse über anatomische Einzelheiten, etwa den Entstehungshergang, ob bronchogen oder nicht (III, S. 702), oder den lobulären bzw. broncho-

pneumonischen Entzündungscharakter erwarten wollte. Mehr als eine Übereinstimmung hinsichtlich der grundsätzlichen Anordnung wird man nicht annehmen dürfen. Nach Röntgenbefunden und makroskopischer Inaugenscheinnahme liegt es jedenfalls übereinstimmend nahe, dem Hilusgebiet und dem Gefäßbronchialgerüst wegweisenden Einfluß für die Entwicklung solcher Lungenentzündungen zuzuerkennen, ohne daß wir damit einen Einblick in die feinere morphologische Pathogenese zu tun vermöchten. Mit DUKEN bin ich der Meinung, daß die Lehre ENGELS (III, S. 703) von der Trennung einer richtigen Bronchitis und einer Pneumonie in dem Sinne, daß erstere wohl kaum in jene übergeht, als nicht zutreffend zu erachten sei.

Bei günstigem Verlauf entwickelt sich die Verdichtung zum Hilus zurück, wobei noch längere Zeit über die Entfieberung hinaus Infiltratreste bzw. verstärkte Zeichnung nachweisbar bleiben können. Subakute und chronische Verläufe sind wie bei allen primitiven Pneumonien nicht selten. Dabei ist für die hilifugale Form keine besondere Neigung zur Bronchiektasenbildung bzw. zur Karnifikation vorliegend.

Die wechsellvollen klinischen Verlaufsmöglichkeiten sind im Handbuch ausführlichst dargestellt. Ich kann auf ein näheres Eingehen mit Ausnahme eines Punktes verzichten. Dieser betrifft das bei frühkindlichen Pneumonien im Rahmen des Mitreagierens anderer Organsysteme zu verzeichnende *Verhalten des kindlichen Kreislaufapparates*. Der jugendliche Herzmuskel ist an sich in Zusammenwirken mit dem nahezu omnipotenten, sehr empfindlich gesteuerten Gefäßapparat als bestgeeignet für die Bewährung bei Sonderbelastungen zu bezeichnen. Die empfindliche Einstellung des Gefäßapparates führt aber auf der anderen Seite dazu, daß schon relativ geringe Reize mit überschießenden und inkoordinierten Reaktionen beantwortet werden. Die bei der Pneumonie vorkommenden „Herzbilder“ sind Ausdruck abnormer Blutverteilung, die SECKEL experimentell näher aufgeklärt hat. Bei den Kindern mit blauem oder grau-blauem Aussehen ist die Leber vergrößert, der Bauch meteoristisch gebläht, der Puls frequent und kaum tastbar, der Blutdruck erniedrigt; die Kranken reagieren wenig auf die Umwelt, zeigen dabei ein unruhiges, ängstliches Benehmen. In solchen Fällen ist das Blut in die Depotorgane abgeströmt, das Herz pumpt leer. Seltener deutet wächserne Blässe und Atonie bei frequentem, ebenfalls peripher schlecht tastbarem Puls auf eine Überbelastung des Herzens durch Umlauf der Gesamtblutmenge bei leeren Depotorganen hin. Die Störung greift in beiden Fällen entweder zentral oder an den Capillaren selbst an. Bei der blaugrauen Cyanose dürfte Erschlaffung der von vornherein beim Kinde weiteren Capillaren vorliegen, während bei den wächsernblassen Kindern möglicherweise der Tonus der präcapillaren Gebiete gestört ist.

Überschießende Reaktion des kindlichen Kreislaufapparates.

Die miliaren Pneumonien. Für Lungenentzündungen mit Röntgenbefunden, die eine sehr ausgeprägte feinherdige Schattenverteilung anzeigen, hat sich aus dem Vergleich mit den entsprechenden Bildern bei Tuberkulose die Benennung als „*miliare*“ eingebürgert (III, S. 674). Bei Anwendung dieser Bezeichnung muß man sich darüber klar sein, daß der Vergleich nur hinsichtlich der Größenanordnung der Verdichtungen und ihrer gleichmäßigen Verteilung im Röntgenbilde, allenfalls auch für makroskopisch-anatomische Betrachtung gilt, daß aber keineswegs der feinere Sitz der Herdchen sowie der Entstehungsweg identisch sein müssen.

Lungenentzündungen, die ein derartiges Röntgenbild bieten, sind ungleich *seltener* als solche mit peri-vasobronchialer Verdichtungsanordnung; sie machen nur wenige Hundertteile im Gesamtpneumonienvorkommen aus.

Unter dem fein-disseminiertherdigen Infiltrationstypus verbergen sich Prozesse, die in anatomischer und ätiologischer Hinsicht nicht wesensgleich

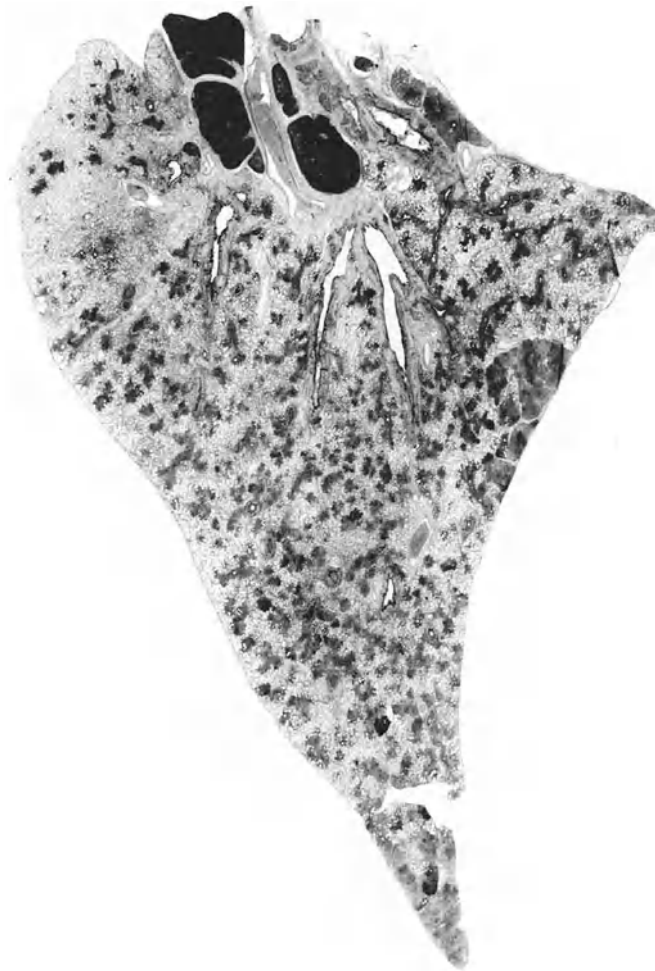


Abb. 5. Schnitt durch den linken Unterlappen eines 1 $\frac{1}{4}$ Jahre alten an chronischer Miliarpneumonie verstorbenen Kindes. (1 $\frac{1}{2}$ fach vergrößert.) Kleinknotige Infiltration um die Bronchiolen, stellenweise Bronchiolitis obliterans. (Kinderklinik und Pathologisches Institut der Universität München.)

sind. *Bei dem überwiegenden Teil dreht es sich um Krankheitsverläufe, die den hilifugalen Pneumonien im Grunde entsprechen.* An Besonderheiten ist zu erwähnen, daß bei dem tiefen Sitz und der diffusen Ausdehnung eine Einschränkung der Atemfläche verursacht wird, welche Cyanose und Dyspnoe in durchschnittlich sehr ausgeprägtem Maße in Erscheinung treten lassen; die Bronchiolenbeteiligung gibt der Dyspnoe vielfach eine betont expiratorische Note. Auch röntgenologisch sind zumeist die für die hilifugale Form kennzeichnenden Verdichtungen neben der Dissemination in der Peripherie anzutreffen. Demnach könnte man von einer hilifugalen Pneumonie mit zusätzlich feinherdiger Anordnung reden. Die Prognose ist mit einer Letalität von über 30 % recht ernst.

Anatomisch finden sich zum Teil konfluierende neben disseminiertherdigen Verdichtungen mit starker Bronchitis und Bronchiolitis, so daß die Entstehung der miliaren Herde auf endobronchialen Wege wahrscheinlich ist. Für solche Art der Pneumonie dürfte HEUBNERs plastischer Ausdruck von den Infiltrationen, die wie Beeren am Bronchialbaum hängen, besonders zutreffen. Die Anordnung ist also im Prinzip eine acinöse.

Miliare Bilder
mit acinöser
Anordnung.

Aus dieser eigentlich nur eine klinische Variante des Hauptvertreter der primitiven Pneumonien darstellenden Gruppe von disseminiertherdiger Anordnung sind die *miliaren Pneumonien nach Masern und Pertussis* herauszuheben, bei denen unter der direkten oder indirekten Mitwirkung des spezifischen Erregers eine

regelmäßig verteilte kleinknotige Verdichtung durch *systematische infiltrative Einscheidung der feinsten Bronchien* entsteht. Dabei ist ihr Lumen oft von einem fibrinhaltigen Exsudat angefüllt. Die Röntgenbefunde solcher Fälle gleichen derart der „Schwammform“ der Miliartuberkulose, daß auch hervorragende Kenner eine begründete Entscheidung in der einen oder anderen Richtung nicht zu geben vermögen. Eine entsprechende Lungenaffektion kommt nun im Säuglings- und Kleinkindalter selten auch ohne nachweisbaren Zusammenhang mit den genannten Infektionen vor. Die Fälle zeichnen sich durch einen chronischen, oft komplizierten Verlauf aus. Einmal ist mit universeller systematischer *Bronchiektasenbildung* in den betreffenden Bronchialabschnitten zu rechnen. Hierbei ändert sich das Röntgenbild allmählich in der für diese typischen Richtung; oder es kommt unter Fortbestehen, ja immer deutlicherem Hervortreten der miliaren Schattenbildung bei eher niedriger Temperatur nach mehrwöchentlichem Verlauf zum Tode. Im Lumen eines Teiles der von der Infiltration umfaßten Bronchiolen (Abb. 5) findet sich dann vielfach eine in Organisation begriffene fibrinhaltige Exsudatmasse, die dem anatomischen Bilde der *Bronchiolitis obliterans* entspricht. Es liegt nahe, in Analogie an die miliaren Pneumonien nach spezifischen Infektionen auch hier an die Mitwirkung besonderer Erreger zu denken, wie etwa des Virus der echten Grippe.

Miliare Bilder durch kleinknotige peribronchiale Infiltration.

Die primär-abscedierende Pneumonie. Diese Lungenentzündungsform stellt eine scharf umrissene klinische Einheit dar; innerhalb der primitiven Pneumonien kommt ihr in ätiologischer Hinsicht insofern eine Sonderstellung zu, als sie mit großer Regelmäßigkeit durch *Staphylokokken*, allenfalls durch Staphylokokken *und* Pneumokokken, seltener Pneumokokken und Streptokokken hervorgerufen wird; der eitererzeugenden Tendenz der Keime verdankt sie ihre wesentlichsten Merkmale. Das von FINKELSTEIN und NASSAU beschriebene Bild ist von größerer Bedeutung, als man nach der spärlichen Berücksichtigung im Schrifttum, vor allem in den Lehrbüchern meinen sollte. Der Name *primär* abscedierende Pneumonie wurde von WISKOTT gebraucht, um die Abgrenzung gegenüber anderen mit Absceßbildung einhergehenden Pneumonien, bei denen die Eiterung mehr als fakultative Komplikation hinzutritt, sicherzustellen (vgl. S. 554).

Das 1. Lebensjahr und vor allem das 1. und 2. Lebensquartal sind ausgesprochen bevorzugt. Von 70 Fällen aus dem Krankengut der Universitätskinderklinik München (1933—1939) gehörten an: 29 dem 1., 20 dem 2., 10 dem 3., 4 dem 4. Lebensquartal. Im 2. Lebensjahr standen 4 und im 3. und 4. Lebensjahr zusammen 3 Kinder. Frühgeborene und Untergewichtige waren etwa zur Hälfte an obiger Zahl beteiligt. Immerhin könnte aber unter Berücksichtigung der etwaigen durch das Frühgeborensein veranlaßten Konstitution dem größeren Teil der Kinder die Bezeichnung „kräftig“ zugebilligt werden. Weiter stammten ebenfalls etwa die Hälfte aus Anstalten und Krippen, wobei gelegentlich eine Serienbildung in einzelnen Heimen festzustellen war (III, S. 699).

Ein Konstitutionsfaktor ist vielleicht im *Geschlechtsverhältnis* zu erblicken: 47 Knaben standen 23 Mädchen gegenüber. Eine jahreszeitliche Bevorzugung ist nicht festzustellen.

Die Kenntnis des *Krankheitsbildes* ist insofern wichtig, als sich aus der Diagnose Forderungen hinsichtlich des ärztlichen Handelns ergeben, deren Einhaltung eine gewisse Aussicht auf das Durchbringen des einen oder anderen Kindes bietet. Der Beginn ist im allgemeinen stürmisch (III, S. 699). Bisweilen entwickelt sich der schwere Zustand auch aus einer banalen katarrhalischen Erkrankung heraus. Der Gesamteindruck entspricht der septisch-toxischen Form NASSAUS (III, S. 708), wobei sich die wenigen Fälle mit nachfolgender Heilung, (nach dem Krankengut der

Sofortige
Pleura-
beteiligung.

Münchener Kinderklinik etwa 10 %), durch etwas besseres Aussehen von vornherein auszeichnen. Ausschlaggebend für die Diagnose ist das *Röntgenbild* insofern, als unmittelbar mit dem Einsetzen der Pneumonie auch bereits die Anzeichen einer Pleuritis in Gestalt eines Randstreifens und einer Gesamtrübung der betreffenden Seite sichtbar werden. Diese un-
gemein frühzeitig erfolgende Exsudatbildung, die dann in wenigen Tagen ein derartiges Ausmaß annimmt, daß Verdrängungserscheinungen auftreten, sichert die Diagnose.

Vorsicht bei
der Entlee-
rung des Be-
geitexsudates!

So groß die Versuchung sein mag, bei den vorhandenen Verdrängungs-
erscheinungen und der toxischen Rückwirkung des sehr keimreichen
Exsudates auf den Gesamtorganismus eine ausgiebige Entleerung des zu-
nächst noch serös-eitrigen, mit fetzigem Fibrin durchsetzten, oft bräun-
lichen Exsudates vorzunehmen, so sehr ist vor diesem Vorgehen zu warnen.
Die *Punktion* ist so lange wie möglich zurückzustellen, weil einerseits
unter dem Einfluß der Druckschwankung oft unmittelbar ein Einreißen
subpleural gelagerter Absceßchen erfolgt, was meist zur Entstehung eines
Spannungspyopneumothorax führt; auf der anderen Seite droht zum
mindesten eine Brustwandphlegmone an der Durchstichstelle, die durch
das Nachsickern des rasch wieder unter Druck tretenden Exsudates be-
fördert wird. Man läßt in jedem Falle nur die unter Überdruck stehende
Flüssigkeit ab. Wenn der Eiter richtig gereift ist, d. h. nicht mehr in
der serösen Flüssigkeit sich sedimentiert, ist das Mediastinum und die
Pleura auch so weit konsolidiert, daß eine Drainage nach außen ohne
unmittelbare Gefährdung erfolgen kann. In der Regel wird allerdings
neben der Schwere der Infektion der auch völlig spontan eintretende
Spannungspneumothorax sowie das Übergreifen der Eiterung auf den
Herzbeutel oder die andere Pleura das Schicksal schon in wenigen Tagen
entscheiden.

Wahrschein-
lich broncho-
gener Ent-
stehungsweg.

Das Röntgensubstrat der primär abscedierenden Pneumonie ist durch
die überdeckende Flüssigkeitsschicht meist nicht näher zu definieren.
Neben hilifugalen Anordnungen, die sich hier aber meist auf eine Lungen-
hälfte erstrecken, scheinen auch mehr pseudolobär angeordnete Formen
vorzukommen (MACGREGOR, C. M. SMITH). *Pathologisch-anatomisch* handelt
es sich meist um stecknadelkopf- bis kirschkernegroße Einschmelzungs-
herde, die den betreffenden Bezirk wabenartig durchlöchern. Daneben
kommen nach FINKELSTEIN vereinzelt auch sehr große Einschmelzungen
bis zu Lappenumfang vor. Die Absceßchen, die eine wenig ausgiebige
Gewebsreaktion zeigen, sitzen mit Vorliebe subpleural, was an eine häma-
togene Entstehung denken lassen könnte; doch sprechen andere Umstände,
wie die umschriebene Anordnung, das Fehlen von Abscessen in anderen
Organen, der Zusammenhang mit Luftwegsinfektionen eher für die Ein-
bringung der Staphylokokken auf bronchogenem Wege (KLEINSCHMIDT,
WISKOTT). Es wird sich bei den Heiminfektionen um ein Descendieren
einer durch Ansteckung gewonnenen Rachenflora unter Mitwirkung noch
unklarer Faktoren des Hospitalismus, möglicherweise auch um die Be-
sonderheiten mancher Grippeepidemien drehen. Einige Beobachtungen,
nach denen bei Brustkindern, deren Mütter an Mastitis litten, bei Weiter-
stillung solche Pneumonien vorkamen, läßt auch die unmittelbare Aspi-
ration in Betracht ziehen. Daß es im Verlauf einer allgemeinen Sepsis des
Säuglings auch zu multiplen Lungenabscessen kommt, wird damit nicht
in Abrede gestellt.

Die fokalen Pneumonien.

Unizentrisch entstehende, starke örtliche Bindung anzeigende Entzündung an der Einbruchsstelle, spezifisch abgestimmtes Ansprechen des reticuloendothelialen Systems sind die Merkmale der hier anzuführenden Krankheitsbilder. Es wurde ausgeführt, daß solches Abwehrverhalten einen anatomisch und funktionell differenzierten Organismus, also eine höhere Stufe der ontogenetischen Entwicklung voraussetzt, ohne daß sich in diesem Punkte alle Faktoren der Pathogenese erschöpfen (s. S. 532). Am Ende solcher Entwicklung steht die croupöse Pneumonie. Gleichsam als ihr Vorläufer sind die Übergangsformen des frühen Kindesalters zu betrachten. Das Verhältnis beider zueinander ist durch den Grad der Fokalität bestimmt, der bei den Übergangsformen, wiederum aus alterskonstitutionellen Gründen, als geringerer anzusehen ist.

Die Übergangsformen des jungen Kleinkindes. Der Kinderheilkunde ist die Sonderstellung eines Großteils der fokalen Pneumonien der ersten 3 Lebensjahre seit langem geläufig. Von dem Zwang zur Zweiteilung ausgehend, war man auf der einen Seite geneigt, sie als confluierende Formen den Bronchopneumonien zuzurechnen; auf der anderen Seite verfochten z. B. ENGEL und DOXIADIS ihre Zugehörigkeit zur croupösen Pneumonie. Man nahm eine Häufung atypischer Verläufe der croupösen Pneumonie für die erste Lebenszeit an. Unabhängig voneinander und unter Zugrundelegung verschiedener pathogenetischer Betrachtung (S. 521) schlugen KRAMÁR-GYÜRE und WISKOTT die Bezeichnung *Übergangsformen* vor, womit sie ihre klinische Zwischenstellung zum Ausdruck bringen wollten, ohne bezüglich ihrer pathologischen Zuteilung zu der einen oder anderen Form etwas vorweg zu nehmen. Als fokale Pneumonien stehen sie der croupösen Form in ihrem Wesen näher¹, weshalb auch ihre diagnostische Abgrenzung nach dieser Seite schwerer fällt. KRAMÁR und WISKOTT hielten es für richtig, alle für das junge Alter typischen Abweichungen von dem klinischen Bild der croupösen Pneumonie als Veranlassung für die Rubrizierung als Übergangsformen zu nehmen. Aus den mehr nach der Bronchopneumonie hinneigenden Krankheitsbildern werden zusätzlich jene Fälle zu erfassen sein, bei denen es sich wirklich um eine Lokalisierung des anatomischen Prozesses in einem Lappenbezirk und nicht etwa nur um Confluenz bei sonst typischer vielherdiger Anordnung handelt. Es würde also somit eine ziemlich weite Fassung des Begriffes befürwortet werden.

„Übergangsform“ nicht zu eng fassen!

Die geläufigen Besonderheiten im *klinischen Bilde* der Übergangsformen erstrecken sich zunächst auf die *Gestaltung des „Zyklus“*, auf seinen Beginn, Dauer und Abschluß, sowie auf den Fiebertypus. Ein akuter Beginn aus vollem Wohlbefinden heraus wird nur in etwa der Hälfte der Fälle angetroffen; sonst steigt die Temperatur mehr stufenweise an, auch wenn kein unmittelbarer Zusammenhang mit einem katarrhalischen Infekt besteht. Das Fieber selbst ist kein kontinuierliches, vielmehr wird der remittierende, vor allem aber der intermittierende Typus bevorzugt; ein Rhythmus ist dabei aber immer deutlich. Die Kurve kann durch Steilheit ihrer Intermissionen, die bis zu 5 Graden betragen, ein groteskes Aussehen

Eigenarten der Fieberkurve.

¹ Das bezieht sich z. B. auch auf das Verhalten der Kochsalzausscheidung, die während des Fieberzyklus fehlt, um nach der Krise in gesteigertem Maße einzusetzen (JOPPICH).

bekommen (III, S. 754). MORO prägte darnach den Begriff der *Sägefieberpneumonie*. Der Tiefpunkt der Zacken unterschreitet nicht selten den Wert von 36,0. Eine weitere Abweichung vom Verhalten der croupösen Pneumonie betrifft die Dauer, die sich vornehmlich in Richtung einer Verlängerung bewegt. Perioden von 2—4 Wochen, selbst bis über die 6. Woche hinaus, sind nicht ungewöhnlich (MORO, KRAMÁR, WISKOTT, FREUDENBERG u. a.). Noch nach wochenlanger Dauer ist der Abschluß vorwiegend ein kritischer, öfter aber auch ein lytischer. Manchmal schließt sich eine auffallende Monothermie auf tiefer Lage an, so daß die Kurve sich für etwa 1 Woche um 36,0 mit einer Tagesschwankung von 1—2/10 Graden hält. JOPPICH sieht in dem intermittierendem Fiebertypus bei Pneumonie den Ausdruck eines unvollkommenen Immunisierungsvermögens, das nicht ausreicht, ein in der Waage befindliches Kräfteverhältnis zugunsten des Makroorganismus endgültig zu entscheiden.

Hierzu genügt oft eine geringfügige Hilfe. Kleine gleichmäßig verteilte Dosen von antipyretischen Mitteln (Pyramidon, Chinin u. a.) sind ausreichend, um die Krise durch Abschneidung eines Fieberanstieges künstlich herbeizuführen. Allerdings gelingt das erst gegen Ende der zweiten Krankheitswoche.

Bemerkenswert ist das Befinden der Kinder während dieser langdauernden intermittierenden Fieberverläufe. Das Pneumonische im Bilde tritt oft so zurück, daß die Diagnose ohne Zuhilfenahme des Röntgenverfahrens gar nicht leicht zu stellen ist. Es fehlen vor allem die typische Atembeschleunigung und das Nasenflügeln. Die Atmungsfrequenz entspricht der Wärmepolypnoe. Die Kinder sind im Intervall der steilen Zacken so frisch, daß man sie für gesundet halten möchte. Die steilen Anstiege und Abfälle werden individuell verschieden ertragen, schüttelfrostartige Zustände und Kollapse kommen bei einzelnen Kindern zur Beobachtung. Das bekannte Verhalten des Pulses bei Krise und Pseudokrise kann auch hier zur Vorhersage des endgültigen Abschlusses herangezogen werden. Der letzte Fieberabfall trägt dabei kaum besondere klinische Merkmale.

Übergangspneumonie oft schwer zu diagnostizieren.

Weitere Eigenheiten der Übergangsformen ergeben sich aus dem röntgenologisch zu verfolgenden *Verhalten der Infiltration* selbst. Neben den als lobär und teillobär gekennzeichneten *homogenen Verdichtungen*, die sich von den gleichen bei der croupösen Pneumonie nicht unterscheiden, ist die *Neigung zum Wandern und zur Chronizität* bezeichnend.

WISKOTT hat als Sonderform nach ihrem eigenartigen, randständigen hilusfernen Sitz die *marginalen* Übergangsformen beschrieben. Sie zeigen ausgesprochene Tendenz zum Wandern, unter Beibehaltung ihrer peripheren Anordnung. Die Verschiebung der Verdichtung erfolgt vornehmlich in caudokranieler Richtung; bevorzugt werden die Oberlappen, nicht selten der sonst von fokalen Pneumonien weniger betroffene linke. Gelegentlich muß man nach dem Röntgenbild vermuten, daß die Lappengrenzen per *continuitatem* überschritten werden.

Selten erfolgt ein sich über lange Zeit (mehrere Monate) erstreckendes schubweises Befallenwerden immer neuer Lappen, wobei das zuvor entstandene Infiltrat noch nicht völlig abgeklungen ist (*chronisch wandernde Form* WISKOTTS). FANCONI berichtet weiter über subakut, fast afebril verlaufende Pneumonien mit kleinem Fokus, die er zu den Übergangsformen rechnet; die Pneumonieart betrifft besonders asthmaleidende Kinder und bereitet hinsichtlich ihrer Abgrenzung gegen Tuberkulose Schwierigkeiten.

Die Übergangsformen haben eine wesentlich *höhere Rezidivneigung* als die croupöse Pneumonie. Die Reaktionsweise pflegt sich dabei nicht etwa in Richtung der letzteren zu entwickeln, sie bleibt vielmehr in dem

betreffenden Lebensalter die gleiche. Bei den Rezidiven werden immer neue Lappen befallen.

Alle genannten Eigenarten lassen sich auf die frühkindliche Infektionsabwehr beziehen, nach der es dem Körper noch nicht leicht wird, im Falle der pneumonischen Erkrankung den Zustand der dauerhaften Immunität zu erreichen.

Die physikalischen Befunde entsprechen dem, was ENGEL über die lobären Pneumonien junger Kinder sagt. Zu betonen wäre, daß bronchitische Begleitbefunde nicht selten zu erheben sind.

Die *Prognose* ist durchwegs gut, wenn auch nicht so gut wie die der croupösen Pneumonien beim älteren Kinde. Vor allem jene Fälle, die der Bronchopneumonie noch recht nahestehen (*fokale Bronchopneumonien*) haben noch eine höhere Letalität. Die wesentlichste *Komplikation* ist das Empyem; seltener erfolgt eine sekundäre Abscedierung.

Bei dieser Gutartigkeit der eigentlichen Übergangsformen sind Obduktionen von frischen, unkomplizierten Fällen sehr selten. Nach WISKOTT scheinen auch *anatomisch Mischbilder* vorzuliegen, die hinsichtlich der Exsudatart (Fibringehalt) der croupösen Pneumonie, bezüglich Beteiligung des Bronchialbaumes der Bronchopneumonie zuneigen. In anderen Fällen wird ein der croupösen Pneumonie annähernd gleichartiges Bild angetroffen, so daß hier nur das lebendige Krankheitsgeschehen die Bezeichnung als Übergangsform rechtfertigt.

Auch anatomisch nehmen die Übergangsformen eine Zwischenstellung ein.

Auch jene seltenen Fälle, in denen Bezirke mit croupösem Befunde neben bronchopneumonischen Veränderungen angetroffen werden, ließen sich als Übergangsformen registrieren, wenn man dem Begriff das Funktionelle zugrunde legt. Auf der anderen Seite würde auch ein nacheinander, d. h. ein sekundäres Entstehen der Bronchopneumonie auf dem Boden der Resistenzverminderung durchaus mit der Reifetheorie (s. S. 533) in Übereinstimmung zu bringen sein. Bezüglich der Klinik der *croupösen Pneumonie* sei auf den Hauptabschnitt im Handbuch verwiesen.

Zur Differentialdiagnose der fokalen Pneumonie. Der Begriff der fokalen Abwehr umschließt gleichzeitig insofern ein Werturteil, als die Form dieser Körperreaktion als eine zweckmäßige und somit gemeinhin günstige anzusehen ist. Die Anhänger der Theorie von der allergisch-anaphylaktischen Grundlage der croupösen Pneumonie sprechen desgleichen von einer Zweckmäßigkeit des allergischen Geschehens im Sinne RÖSSLES (DUKEN). SIMON hat kürzlich Anweisungen für die diagnostische Abgrenzung von Pneumonien lobärer Anordnung gegeben, die nach dem ganzen Verlauf nicht als allergische (bzw. „fokale“ Verf.) zu werten sind. Für diese Pneumonien scheinen Virusinfektionen wie Grippe, auch Poliomyelitis, Schrittmacherdienste zu leisten.

Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal ist das röntgenmorphologische Verhalten. Nach DUKEN ist das Volumen eines croupös infiltrierte Lappens kleiner als das atmungsphysiologische. Bei den „nichtallergischen“ lobären Pneumonien SIMONS ist die im Röntgenbild faßbare Verdichtung größer, als es dem normalen Lappenumfang entspricht. Bezeichnend ist ferner das blaß-cyanotische, schwer mitgenommene Aussehen der Kinder. Für die Differentialdiagnose nicht verwendbar ist das Fehlen von Bronchitis. Eine Lebervergrößerung pflegt erst durch Herzschaden im Verlauf deutlicher zu werden. Die Blutreaktion läßt eine kräftige Leukocytose vermissen, leukopenische Umschläge sind zu beobachten. Die Prognose ist dubios. Bei den zur Obduktion kommenden Fällen liegen eitrige, konfluierende Pneumonien mit Neigung zu Absceßbildung vor.

Anhang.

Die Fettaspirationspneumonie.

Unter den Bezeichnungen „Lipoid cell pneumonia“, „lipoid pneumonia“ und „stéatose pulmonaire“ sind vorwiegend in Amerika und Frankreich zahlreiche Veröffentlichungen über eine besondere Pneumonieform niedergelegt, die vornehmlich

bei jungen schwächlichen Kindern unter 1 Jahr (besonders solchen, die mit Brechkrankheiten behaftet sind) auf Aspiration von Fetten mineralischer und tierischer Herkunft zurückgeführt werden (CAMPBELL, DEBRÉ und Mitarbeiter, COMBY, BROMERS und WOLMAN u. a.). Deutsche Mitteilungen fehlen bisher. Die ausländischen Namengebungen sind nicht sehr glücklich, weil man nach ihnen zunächst an Speicherkrankheiten zu denken versucht ist. Ursächlich werden beschuldigt: Paraffinhaltige Nasentropfen, Lebertran, Nahrungsfette, Paraffin, das zur Reinigung der Trachealkanüle benützt wird. Vegetables Fett soll unschädlich sein.

Neben mehr akut verlaufenden Aspirationsfolgen verdient die *chronische Verlaufsform* eingehende Würdigung. Sie ist durch schleichende Entwicklung nach oft langem Intervall ausgezeichnet. Die klinischen und physiologischen Zeichen sind sehr unscheinbar; Husten, Gewichtsstillstand sind die ersten Merkmale, zu denen sich später Dyspnoe hinzugesellt. Fieber pflegt, solange keine Infektion eintritt, zu fehlen. Nur das Röntgenbild vermag die wahre Ausdehnung zu enthüllen. Es handelt sich um fleckförmige, knotige, meist bilaterale konfluierende Verdichtungen, in denen nach CAMPBELL Verkalkungen vorkommen. Der relativ gutartige Verlauf erstreckt sich über sehr lange Zeit; Hinzutreten einer Infektion bedeutet aber meist letalen Ausgang.

Pathologisch-anatomisch ist der Befund von Fettkörpern im alveolären Exsudat, fettbeladenen Zellen, Riesenzellbildung (Pseudotuberkuloseknoten) und sklerotischen Veränderungen charakteristisch.

Zur Behandlung der kindlichen Pneumonien.

Die Entdeckung der hohen therapeutischen Wirksamkeit der *Sulfanilamidreihe* scheint auch eine völlige Umwälzung der Pneumoniebehandlung anzubahnen. Damit beginnt das Schwergewicht sich auch für den Kinderarzt von der bisher ganz im Vordergrund stehenden symptomatischen Therapie auf die ätiotrope zu verlagern. Es ist wohl noch zu früh, Endgültiges über die Aussichten dieses neuen Verfahrens zu sagen, da viele Probleme noch im Mittelpunkt der Erörterung stehen und auch die Chemie noch nicht am Ende der auf diesem Gebiet möglichen Entwicklung angelangt ist (vgl. die Ausführungen ROMINGERS im Kapitel „Pharmaco-therapie“). Von den nach dem Prinzip des Sulfanilamids wirkenden Präparaten stehen augenblicklich das Sulfapyridin (Eubasin der Nordmark-Werke, Sulfapyridin Bayer, Sulfapyridin Homburg, Dagénan u. a.) und das Sulfanilamidothiazol (Ciba 3714, Eleudron Bayer) an erster Stelle. Ich verzichte auf die Nennung der zahlreichen anderen noch in der Erprobung stehenden Medikamente verwandter Art. Für die praktische Anwendung lassen sich einige grundsätzliche Richtlinien aufstellen (DOMAGK, HEGLER und SCHWARTZER).

Zunächst muß die *Behandlung so frühzeitig wie möglich einsetzen*. Die Darreichung wird *stoßweise* begonnen und erstreckt sich dann kontinuierlich bis über die Entfieberung hinaus. *Kleine, verzettelte Dosen scheinen eher nachteilig*. Die für das Kind empfohlenen Dosen haben sich im Laufe der Zeit gesteigert. Offensichtlich werden im jungen Alter relativ größere Mengen vertragen als vom Erwachsenen. Die meisten Autoren geben heute 0,1—0,15 je kg Körpergewicht in 24 Stunden (FANCONI, FRANK, FRIDRICHSEN, GOETERS, OPITZ u. a., STENGER sah auch von geringeren Dosen genügend Wirkung). Relativ größere Mengen sind nach FRIDRICHSEN und FANCONI beim jungen Säugling am Platze; nach eigenen Erfahrungen wird man beim Säugling bis zu 0,2 je kg Körpergewicht gehen dürfen. Von der sich nach obigen Angaben errechnenden Gesamtmenge wird eine massivere Dosis sofort nach der Diagnosestellung gegeben, der Rest nach 6 bzw. 4 Stunden beginnend, in 4stündlichen

Die Chemotherapie rückt in den Vordergrund.

Ausreichende Dosierung wichtig.

Abständen über die 24 Tagesstunden verteilt. Diese Gaben werden etwa 5—6 Tage fortgesetzt. FANCONI empfiehlt, das Sulfapyridin noch 4—5 Tage über die Entfieberung in absteigender Menge weiterzugeben. Sehr lästig macht sich das nicht seltene Erbrechen bei der peroralen Anwendung bemerkbar. In solchen Fällen bedient man sich entweder der für die rectale Anwendung hergestellten Zäpfchen oder man geht zur parenteralen Einverleibung über (Eubasin solubile 30%ig in Ampullen zu 3,3 ccm intramuskulär). Letztere Applikationsart führt nach unserer Erfahrung leicht zu Erregungszuständen; trotz der parenteralen Einverleibung kann das Erbrechen weitergehen.

Als Test für die Wirkung im Einzelfall dient das *rasche Eintreten der Entfieberung*, die in einem Großteil binnen 24—48 Stunden (bei Bronchopneumonien durchschnittlich später) stattfindet; damit ist vielfach das Allgemeinbefinden der Kinder wesentlich zum Besseren gewandelt. Bei der croupösen Pneumonie hat man aber doch noch nicht ganz den gleichen Eindruck wie etwa nach erfolgter natürlicher Krise, wobei allerdings auch die Nebenwirkungen des Präparates beteiligt sein mögen. Das *Verhalten der Infiltrate* wird nicht einheitlich beurteilt. FRIDRICHSEN berichtet über eine auffallend rasche Resorption. Ähnliches stellte FRANK bei frischen Fällen fest. Wir sehen öfter auch ein längeres Fortbestehen (ausgedehnter als nach der natürlichen Entfieberung), gelegentlich sogar noch geringe Weiterentwicklung. FANCONI erwähnt das Wiederaufflammen der Pneumonie an einer anderen Stelle nach Absetzen des Mittels. Eine *prophylaktische Wirkung hinsichtlich der Verhütung von Komplikationen scheint nach bisherigen Erfahrungen nicht gegeben zu sein* (KLEINSCHMIDT u. a.).

Keine prophylaktische Wirkung hinsichtlich etwaiger Komplikationen.

Die Hoffnungen, die sich nach den ersten Erfolgen an die Chemotherapie der kindlichen Pneumonie knüpften, sind zum Teil sehr hochgespannte. FANCONI betrachtet es heute schon als Kunstfehler, eine Pneumonie nicht in dieser Weise zu behandeln. Andere Autoren, vor allem DUKEN mahnen zur Zurückhaltung. *Entscheidend für die Größe des Wertes der Chemotherapeutica muß die Frage sein, ob es mit ihrer Hilfe gelingen wird, die Mortalität an Pneumonie im Kindesalter eindeutig und auf die Dauer zu senken.* Wegen der Vielgestaltigkeit der Lungenentzündung in dieser Lebensperiode und bei der Fülle der die Prognose beeinflussenden Faktoren (Erregerart!) ist eine Urteilsbildung recht schwierig. Besonders ist auch der Einfluß des Genius epidemicus bei den primitiven Formen und den sekundären Pneumonien nicht zu vergessen. Gerade mit Rücksicht auf dessen Auswirkung bedürfen wir eines Überblickes über mehrere Jahre. Der alternierende therapeutische Versuch kann sich aus den gleichen Gründen nur auf ein sehr großes Krankengut stützen. Nach den bisher vorliegenden Mitteilungen läßt sich zur Zeit mit Sicherheit nur sagen, *daß es gelingt, bei den primären Pneumonien zumeist die Krankheit abzukürzen.* Besonders augenfällig ist das für die Pneumonien fokalen Typs (FRIDRICHSEN, WISKOTT); diese sind an der Pneumoniemortalität nur unwesentlich beteiligt. Auch werden gerade die bei diesen Formen bedenklichen Komplikationen nicht beeinflußt. Immerhin ist es schon als Erfolg zu buchen, wenn sich den Kindern Tage schweren Krankheitsgefühls ersparen lassen und ein etwaiger Spitalaufenthalt verkürzt wird. Letzteres steht freilich noch nicht einwandfrei fest, insofern, als die beobachtungsbedürftige Rekonvaleszenzperiode nach der Eubasinentfieberung

Ein abschließendes Urteil noch nicht möglich.

möglicherweise länger anzusetzen ist, als die nach der natürlichen Krise. Bezüglich der *primitiven Formen* muß man zunächst eine im großen und ganzen *weniger zuverlässige Wirkung* auf den Fieberverlauf und damit auf die Krankheit überhaupt annehmen. Doch äußern die meisten Untersucher auch hier hinsichtlich der Erreichbarkeit der Letalitätssenkung einen mehr oder weniger großen Optimismus. Als *nicht beeinflussbar erweisen sich bisher die primär abscedierenden Pneumonien und manche Grippe-Lungenentzündungen*. Bei der sonst mit dubiöser Prognose ausgestatteten Frühgeburtenpneumonie berichtet MADER gute Ergebnisse. Unter den sekundären Pneumonien sprechen die nach Masern an (FANCONI, HEGLER), während die Ergebnisse bei Pertussispneumonien weniger oder nicht befriedigen (FANCONI, KLEINSCHMIDT). Zusammenfassend muß also die Frage nach den Endaussichten des neuen Verfahrens bei den kindlichen Pneumonien als vorläufig noch nicht voll beantwortbar bezeichnet werden. Die Weiterführung kritischer Prüfungen scheint eine der dringendsten Aufgaben der Klinik, damit nicht durch die bereits jetzt recht weitgehende Popularisierung dieser Medikamente jede Urteilsmöglichkeit genommen wird und unvermeidbare, der Sache abträgliche Rückschläge erfolgen.

Die kritische Fortführung der klinischen Prüfung ist dringlich.

Solche könnten sich beispielsweise auch auf dem Gebiet der *Nebenwirkungen* ergeben. Über die geläufigen, bisher beobachteten Schäden verweise ich auf die Ausführungen ROMINGERS. Im ganzen dürften sie beim Kinde, wenigstens was die Neuritiden und die anämischen bzw. agranulocytotischen Reaktionen angeht, seltener sein als beim Erwachsenen. DOMAGK deutet die Möglichkeit an, daß bei zu spätem Einsetzen der Sulfonamidtherapie bei der Pneumonie eine Absceßbildung dadurch gefördert werden könnte, daß in die Bezirke, in denen sich sehr reichliche Mengen geschädigter Keime befinden, eine besonders reichliche leukocytäre Einwanderung erfolgt. Einzelne klinische Erfahrungen scheinen in dieser Hinsicht bereits vorzuliegen (MEYER ZUR HÖRSTE). DUKEN fragt, ob es bei diesem Risiko überhaupt tunlichst ist, eine sonst so gutartig verlaufende Erkrankung wie die croupöse Pneumonie des Kindes dieser Behandlung zu unterziehen. Vorläufig dürfte die Absceßbildung aber kaum häufiger beobachtet worden sein, als sie sonst bei fokalen Pneumonien bekannt ist¹. FANCONI berichtet über eine hämorrhagische Encephalitis unbekannter Ätiologie bei einer mit Dagénan behandelten Pneumonie, bei der er eine toxische Schädigung durch das Präparat für möglich hält.

Die Entwicklung der *spezifischen Serumtherapie* als des älteren Vertreters ätiotroper Richtung ist durch die Erfolge der Chemotherapie in den Hintergrund getreten. An sich hielt die Kinderheilkunde die Behandlung mit den großen Serumdosen, die zunächst nur für die durch den Typ I verursachten croupösen Pneumonien in Frage kam, bei der Gutartigkeit dieser Form einerseits und den hohen Kosten sowie dem Nachteil der Sensibilisierung gegen Pferdeserum andererseits, für durchwegs unnötig. Inzwischen ist es möglich geworden, gegen alle Einzeltypen wirksame Kaninchensera herzustellen. Die Erfolge sind, soweit lobäre Formen vorliegen, die bekannten, sich im wesentlichen in der Verkürzung der Krankheit erschöpfenden. Die Erfahrungen bei der Bronchopneumonie sind noch sehr spärlich. H. SCHMIDT weist darauf hin, daß es richtig ist, auch den Weg der Serumbehandlung weiter auszubauen, da zu den Voraussetzungen einer wirksamen Chemotherapie nach DOMAGK auch eine

¹ LI MIN-SEN konnte zeigen, daß an sich nach dem Verhalten der Cantharidenblasenreaktion das Sulfapyridin bei der croupösen Pneumonie ein beschleunigtes Abklingen unter Wahrung der natürlichen Abwehrvorgänge herbeiführt. Klin. Wschr. 1941 I, 216.

Mitwirkung der natürlichen Abwehrkräfte des Körpers gehört. Vielleicht ist das ideale Vorgehen in einer Kombination beider ätiotroper Verfahren zu sehen.

Einstweilen haben wir also noch ausreichend Veranlassung, uns der Möglichkeiten einer *individualisierenden Allgemeinbehandlung*, unterstützt durch symptomatische Einzelmaßnahmen zu erinnern.

Die *Freiluftbehandlung* (III, S. 722) hat sich immer mehr durchgesetzt. Den statistischen Beweis für den wirklichen Wert des Verfahrens brachte DEGKWITZ durch den Vergleich der Sterblichkeitshöhen zweier Gruppen pneumoniekranke Kinder, von denen die eine aus der Zeit vor Anwendung der Freiluftbehandlung stammte, während die andere dieser Therapie systematisch unterzogen wurde. Die meisten Kliniken verfügen heute über offene Veranden und Dachstationen. Die Durchführbarkeit ist von den örtlichen klimatischen Verhältnissen kaum abhängig. Vor allem ist die Kälte nicht nachteilig, allerdings nur bei ausreichender Einwärmung des Kindes, die am besten durch elektrisch beheizte Wärmebetten (v. PFAUNDLER) gewährleistet ist. Unter dieser Voraussetzung eignet sie sich auch für jüngste Säuglinge. Gerade die kühle bewegte Luft scheint für die Auswirkung der Vorgänge, die der Wirkung der Frischluft zugrunde liegen, besonders günstig. Über den Mechanismus des Freilufteffektes können wir vermuten, daß der Reiz auf die Haut nicht nur eine örtliche Veränderung der Gefäßeinstellung bewirkt, sondern darüber hinaus auch eine reflektorische Beeinflussung des Gesamtkreislaufes und weitere noch verwickeltere Umstellungen auf dem Wege über das vegetative Nervensystem zur Folge hat (JOCHIMS). Nach DUKEN spielt eine reflektorische Wirkung auf die Bronchien, die von den oberen Luftwegen ausgeht, eine wesentliche Rolle. Ein nicht zu unterschätzender Punkt für die Erklärung der guten Erfolge dürfte aber darin zu sehen sein, daß sich gewisse Hospitalisierungsschäden auf Freiluftstationen offensichtlich viel weniger leicht einstellen.

Freiluftbe-
handlung und
Wärmepflege.

JOCHIMS empfiehlt auf Grund eingehender Studien an der Klimakammer eine *Wechselluftbehandlung*. Die Kinder wurden im Turnus von 6 Stunden erstmalig kühler Frischluft (bis $+10^{\circ}$) und dann warmer Zimmerluft ausgesetzt. Die reaktive starke Durchblutung der Gesichtshaut, die nach Rückverbringen in das warme Zimmer eintritt, wird als wichtiger Faktor angesehen. Die Vasomotorenreaktion ist nach eigenen Erfahrungen bei kurzer Verbringung aus der Dauer-Freiluftbehandlung bei tieferen Kältegraden ins warme Zimmer eine sehr eindrucksvolle und nicht selten so groß, daß die Kinder kollabieren. Ein Vorgehen nach dem Prinzip JOCHIMS wird wohl überall dort ausgeübt, wo keine Einrichtungen für das nächtliche Belassen der Patienten in Freilufträumen bestehen. Ein systematisches Vorgehen nach seinen Angaben stellt besondere organisatorische und räumliche Anforderungen, die nicht überall zu erfüllen sind.

Freiluft-
behandlung
verhütet
Hospitali-
sierungss-
schäden.

Die Freiluftbehandlung wird nicht von allen Pneumonikern günstig beantwortet. Kinder mit ernstlich dekompensiertem Kreislauf reagieren öfter schlecht; desgleichen sprechen manche miliare Pneumonien nicht an. Komplikationen von seiten der Pleura und der Blase sowie schwere dyspeptische Begleiterscheinungen bilden weitere Kontraindikationen.

Die *Bluttransfusion* bzw. die intramuskuläre Blutinjektion mit dem Ziel, die unspezifische Abwehr passiv zu steigern, erfreut sich vieler Anhänger. Ihre Ergebnisse sind, sofern nicht etwa eine prompte Entfieberung erfolgt, wie sie z. B. bei Masernpneumonien häufiger zu beobachten ist, schwer objektiv einzuschätzen. Nach den Erfahrungen der Münchener

Kinderklinik, die sich mit denen zahlreicher anderer Autoren decken, möchte ich ihrer Anwendung das Wort reden. Nicht jede Pneumonie bedarf aber der Blutübertragung. Die Transfusionsbehandlung ist an sich im Begriff, in der Kinderheilkunde eine immer größere und diffusere Indikationsstellung zu gewinnen, eine Entwicklung, der mit Kritik gesteuert werden sollte. Als Anzeigen für die Blutübertragung wären anzusehen:

Pneumonische Erkrankungen des Säuglings, bei denen man den Eindruck hat, daß ihr eigenes Widerstandsvermögen nicht ausreicht, um den Infekt zu überwinden, zumal also solche mit begleitenden Ernährungsstörungen. Ferner Krankheitsfälle mit besonders bösartiger Infektion und endlich sekundäre Pneumonien, bei denen sich eine Anergie infolge der primären Erkrankung (Masern, Pertussis, Grippe) nachteilig auszuwirken scheint. Bei kreislaufdekompensierten Kindern ist Vorsicht am Platze, hier ist es bisweilen zweckmäßig, einen Aderlaß der Transfusion vorzuschicken.

Das Vorgehen ist das übliche. Man verwendet zweckmäßig Citratblut. DUKEN empfiehlt zur Schonung der Leber die Übertragung von erythrocytenfreiem Plasma.

Unter den symptomatischen Maßnahmen steht die *Kreislaufbehandlung* im Mittelpunkt. Pneumoniokranke Kinder mit kompensiertem Kreislauf (hierher gehören die meisten fokalen Pneumonien) bedürfen keiner Kreislaufbehandlung. Für die *kreislaufdekompensierten* Fälle gibt SECKEL auf Grund seiner Blutverteilungsstudien brauchbare und begründete Anweisungen.

Für den *blauen oder blaugrauen Typ* (S. 541) sind Indikationen in folgender Richtung gegeben: intensive Wärmezufuhr durch heiße Bäder oder Lichtbogen, was aber einen Wechsel mit Freiluftbehandlung nicht ausschließt; künstliche Sauerstoffzufuhr, bei Unruhe leichte Sedativa neben Freiluft. Ferner sind kleinere Aderlässe am Platze. Excitantien, wie Cardiazol, Ephetonin, Suprarenin (vor allem auch Sympatol, Verf.) sind notwendig. In sehr schweren Fällen wirkt nach HEIM eine geringe Menge Suprarenin mit 20—80 cem 10%iger Dextroselösung intravenös oft lebensrettend. Aufsetzen und aufrechtes Herumtragen sind kontraindiziert. Pneumoniker von *blassem Kreislauf* sind in erhöhter Rückenlage zu betten bzw. gelegentlich aufrecht herumzutragen. Excitantien sind kontraindiziert, wohl aber ist die Anzeige für Digitalis bzw. Strophanthin gegeben. Ein vorsichtiger Senfwickel oder ein größerer Aderlaß sind geeignet, den Kreislauf zu entlasten; intermittierende Sauerstoffatmung ist nützlich.

DUKEN weist neuerlich darauf hin, daß man statt des Aderlasses aus der Vene das Ansetzen von Blutegeln an der erkrankten Thoraxseite verwenden kann. 4 Egel nehmen bei einer nicht zu ausgedehnten Nachblutung 100 cem Blut.

Bei der interstitiellen Form der *Frühgeburtspneumonie* wendet NITSCHKE mit ausgezeichnetem Erfolg die *Kurzwellenbehandlung* an. Die Kinder erhalten mit dem Röhrenapparat Ultratherm von Siemens (6 m Wellenlänge) täglich 2—3mal Kurzwelle für 6—10 Minuten Dauer. Von der Kurzwellenbehandlung werden übrigens auch günstige Ergebnisse bei Pleuraschwarten und Bronchiektasen berichtet.

Die Anwendung des D-Stoßes ermöglicht es, entgegen dem mit den bisherigen kleinen Dosen Erreichbaren, die Rachitisheilung bei bestehender Pneumonie anzubahnen; allerdings dürften nach GRÜNINGER und DROSTE nur diejenigen Fälle Nutzen aus der Stoßanwendung ziehen, deren Verlauf ein mehr protrahierter ist.

Bei allen vielversprechenden therapeutischen Fortschritten ist eine Dispositionsprophylaxe im Sinne einer Betonung aller jener Faktoren der Aufzucht, die eine wirkliche Eutrophie zu fördern vermögen, nach wie vor unerläßlich. Ihr dienen in erster Linie die Stillpropaganda und die Rachitisprophylaxe.

Die Lungenabscesse.

Nach pathologisch-anatomischer Definition sind „Entzündungen“ der Lunge, in deren Verlauf es über die Nekrose zur Einschmelzung kleinerer oder größerer Bezirke des Lungengewebes kommt, soweit es sich um *eitergefüllte* Höhlen handelt, als *Abscesse*, sofern eine *faulige Zersetzung* vorliegt, als *Gangränherde* zu bezeichnen (LAUCHE). In ersterem Falle geben Eitererreger, in letzterem Fäulniskeime den Ausschlag. Die Klinik hat keinen Grund, von einer Trennung der Begriffe Absceß und Gangrän abzuweichen, wie es von POHL u. a. empfohlen wurde. Beide Prozesse zeigen zwar hinsichtlich des Entstehungsweges und des physikalischen Befundes Verwandtschaft, auch kann ein Absceß zusätzlich Fäulniskeime aufweisen. Das *Vorherrschen* des Fäulnisprozesses bei der Gangrän gibt aber doch dem Krankheitsbild eine Note, die seine Sonderstellung unter den Lungengewebseinschmelzungen rechtfertigt (ROUFOGALIS).

Über die Lungenabscesse des Kindes liegen im deutschen Schrifttum verhältnismäßig wenige eingehende Arbeiten vor (KOETTGEN, POHL, ROUFOGALIS); die meisten Mitteilungen, wie auch die ausländischer Autoren, tragen kasuistischen Charakter. Wenn man hieraus eine Seltenheit des Lungenabscesses im Kindesalter folgern wollte, so hat das nur teilweise seine Richtigkeit. Multiple Absceßbildung ist als Ausdruck der primär abscedierenden Pneumonie geradezu eine häufige Besonderheit des Säuglings, ebenso wie ihr sekundäres Auftreten bei anderen Pneumonien des jungen Kleinkindes nicht ungewöhnlich ist. Des weiteren wäre nicht einzusehen, warum die Absceßbildung als Folge mit Pyämie verbundener Krankheiten, z. B. der akuten Osteomyelitis und der otogenen Sinusthrombose, beim Kind seltener sein sollten, zumal hier noch einige spezielle Krankheiten, wie die Nabelsepsis und die akuten Infektionen Sondergelegenheiten bieten. Etwas anderes ist es jedoch mit dem *singulären* Lungenabsceß, den man auch bei Einrechnung einer mancherseits angenommenen Häufigkeitszunahme als seltenes Leiden beim Kinde zu bezeichnen hat. Dabei muß dahingestellt bleiben, ob diese Seltenheit auch im Vergleich zu dem Vorkommen im 2. und 3. Lebensdezennium und nicht nur gegenüber den Verhältnissen im mittleren und höheren Lebensalter besteht; manche Angaben scheinen für letzteres zu sprechen (MAXWELL, SCHINZ, ROUFOGALIS).

Multiple Absceßbildung beim jungen Kind häufig.

Singulärer Lungenabsceß dagegen selten.

In der gleichen Berichtszeit, auf die sich die Zahlen über die primär abscedierende Pneumonie im Krankengut der Münchener Kinderklinik beziehen (S. 543) wurden weitere 20 Fälle mit Lungenabsceßbildung anderer Art (ohne solche nach Scharlach), ferner 4 Gangränfälle behandelt. Darunter befinden sich nur 9 mutmaßlich singuläre Abscesse.

Die *Entstehungswege* der Lungenabscesse des Kindes sind grundsätzlich die gleichen wie beim Älteren. Die Erreger, die Gewebstod und Einschmelzung verursachen, können *hämato-gen*, *bronchogen*, *lymphogen* und *per continuitatem* in die Lunge geraten, wobei die beiden ersten Wege am häufigsten sind. Eine klinische Gruppierung nach diesem Gesichtspunkt ist aus dem einfachen Grunde sehr oft nicht möglich, weil wir den Weg nicht immer kennen; es wird daher zweckmäßig sein, eine Einteilung nach faßbaren, die äußere Veranlassung bildenden Umständen zu wählen.

Die Lungenabscesse bei Lungenentzündungen und anderen Pneumopathien.

Die im Zusammenhang mit pneumonischen Erkrankungen auftretenden Absceßbildungen bedeuten für den Kinderarzt die wichtigste und umfangreichste Gruppe (s. auch S. 543ff.).

Sekundär abscedierende Bronchopneumonien vornehmlich beim Kleinkind.

Im jungen Kindesalter, vornehmlich in den ersten drei Lebensjahren werden im Verlauf von Bronchopneumonien, die zur Grippe im engeren Sinne Beziehung haben, seltener auch bei solchen nach Masern und Pertussis, meist multiple Abscesse beobachtet, die in der Regel zu Pleuritis und komplizierendem Pyopneumothorax Veranlassung geben. Sie verdienen die Bezeichnung als *sekundär abscedierende Bronchopneumonien*, weil die pneumonische Erkrankung klinisch nicht sofort den Stempel der Abscedierung trägt; erst in der 2. und 3. Woche oder später treten ihre Merkmale in Erscheinung. Der Verlauf ist ein mehr protrahierter, der Ausgang aber wie bei der primär abscedierenden Form meist ein letaler. Als Erreger treten die Staphylokokken mehr zurück; Pneumokokkenmischinfektionen mit Influenzabacillen und Streptokokken werden in dem Eiter der Begleitempyeme gefunden. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eitrige Bronchopneumonien, die zum Teil hämorrhagischen oder dissezierenden Charakter aufweisen, also zu den Befunden bei echten Grippepneumonien Beziehung zeigen.

Echte croupöse Pneumonien haben keine Tendenz zur Absceßbildung.

Wesentlich bessere Heilungsaussichten geben die singulär auftretenden Lungenabscesse im Verlauf *lappig lokalisierter Infiltrierung*, wobei man sich hüten muß, gleich von croupösen Pneumonien zu sprechen. Die Absceßbildung bei einer typischen croupösen Pneumonie muß zum mindesten als ein sehr seltenes Ereignis angesprochen werden (LAUCHE, ROUFOGALIS). Ihre Erreger, die Pneumokokken, haben für sich allein (im Gegensatz zu ihrem Verhalten gegenüber anderem Gewebe) in der Lunge nur geringe pyogene Tendenzen (ZENKER, SCHOTTMÜLLER, LAUCHE)¹.

Wie DUKEN habe ich bisher keine croupöse Pneumonie in Absceß übergehen sehen, glaube aber, daß es sich bei einem Teil der abscedierenden „Lobärpneumonien“ um *Übergangsformen* handelt; in anderen mögen jene durch Mitwirkung von Virusinfektionen entstandenen, „nicht-allergischen“ Lobärpneumonien DUKENS die Grundlage der Absceßbildung abgeben. Es steht jedenfalls fest, daß man in der Regel in dem Stadium, in dem das Kind zur Behandlung kommt, nicht mehr imstande ist, eine nähere Differenzierung der Lungenaffektion vorzunehmen. So scheint mir der Vorschlag von ROUFOGALIS, einfach in solchen Fällen von Lungenabsceß bei akuter bzw. chronischer *Pneumopathie* zu sprechen, brauchbar.

Als chronische Pneumopathien in obigem Sinne vermögen die verschiedensten Zustände zu fungieren, wie Lungenschaden bei Restpneumonien, Bronchiektasien, Asthma, protrahierten Masern- und Keuchhustenverläufen u. a.

Der Verlauf singulärer Abscesse auf der genannten Basis ist je nach der Natur des Grundleidens und des Körperzustandes ein unterschiedlicher. Mit ihrer Tendenz zur Abgrenzung ist die Prognose durchwegs gutartiger als die der multipel abscedierenden Pneumonien; im einzelnen wird ihr

¹ Sehr selten kommen, wie BENNHOLDT-THOMSEN mitteilte, echte aputridge Sequesterbildungen auch bei der croupösen Pneumonie des Kindes vor, bei denen die Pneumokokkeneiterung sich aber lediglich auf die Demarkation bezieht.

Ausgang im wesentlichen durch die Schwere der Pleurakomplikation bedingt.

Eine *abgekapselte eitrige Interlobärpleuritis* ist beim Kinde die vornehmliche Ursache für die Entstehung eines Lungenabscesses *per continuitatem*; die wahrscheinlich unter leichtem Druck stehende Eiteransammlung bahnt sich mit Vorliebe den Weg zu einem Bronchus, wobei dann das Empyem ausgehustet wird. Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß auch ein randständiges, besonders ein abgegrenztes Empyem sich gelegentlich über eine von der Pleura ausgehende umschriebene Lungeneinschmelzung entleert, daß also ein Pyopneumothorax nicht immer primär durch einen Lungenabsceß verursacht sein muß; doch ist dieses Vorkommnis seltener und bei freiem Empyem auch sicher wegen der Gefahr etwaiger Spannung nicht zu wünschen, während das Interlobärempyem des Kindes gerade seine *ungewöhnliche Gutartigkeit* dieser Entleerungsmöglichkeit verdankt.

Interlobäre
Eiteransamm-
lungen werden
meist aus-
gehustet.

Der Lungenabsceß als Aspirationsfolge.

Aspirationen von Flüssigkeiten bzw. festen Fremdkörpern sind eine bekannte Veranlassung für das Entstehen von Abscessen. Mit ersterem ist besonders beim jungen Säugling anlässlich des Geburtsaktes zu rechnen. Auch in den ersten Lebensmonaten sind Nahrungsaspirationen zumal bei debilen Kindern oder solchen, die an Brechkrankheiten leiden, recht häufig. Ob ein Absceß bzw. eine Gangrän entsteht, hängt im wesentlichen von der Beschaffenheit und Menge des aspirierten Materials ab. Die Einbringung von festen Fremdkörpern durch ein Verschlucken in die Lunge ist an sich zwar keine Besonderheit des Kindesalters, kommt aber aus naheliegenden Gründen doch am häufigsten beim Kleinkind vor. Ein Fremdkörperabsceß ist, sofern die Diagnose rechtzeitig gestellt wird, beim heutigen Stand der bronchoskopischen Technik meistens zu vermeiden.

Einen bemerkenswerten Anlaß für die Entstehung singulärer Lungenabscesse bildet die Aspiration infektiösen Materials bei Erkrankungen der Mundhöhle und der Rachenorgane, wie bei nekrotisierenden Anginen, Stomatitiden, Scharlach und Diphtherie. Gerade die Scharlachpneumonie mit ihrer Neigung zur Absceßbildung darf, wie ROUFOGALIS ausführt, nicht nur als hämatogen entstehend angesehen werden.

Das Schrifttum über den Lungenabsceß hat eine erhebliche Bereicherung erfahren, seitdem der Eingriff der *Tonsillektomie* eine Verbreiterung seiner Indikation gefunden hat. Die einschlägigen Mitteilungen stammen ganz vorwiegend aus Amerika; im deutschen kinderärztlichen Schrifttum finde ich nur die zwei Fälle von POHL. Die Absceßbildung ist mutmaßlich als Folge einer Aspiration von Eiter und Blut aus kranken Tonsillen zu betrachten, besonders wenn der Eingriff in Allgemeinnarkose und im Liegen durchgeführt wird. Für die Entstehung des Lungenabscesses geben WESSLER und SCHWARZ eine Inkubation von 13—14 Tagen an. Neben dem Aspirationsweg wird auch die Möglichkeit hämatogener Entstehung durch Öffnung der Gefäße zumal bei Vornahme des Eingriffes während einer akuten infektiösen Tonsillitis erörtert (ROUFOGALIS). Die relative Häufigkeit der unerwünschten, eine ernste Prognose ergebenden Komplikation scheint auch nach amerikanischen Berichten nicht so sehr hoch. Nach MORRISON rechnet man auf 2—3000 Eingriffe einen Lungenabsceß. Bei Kindern soll das Ereignis noch seltener sein.

Der embolisch-metastatische Lungenabsceß.

Im Verlauf *pyämischer* Prozesse, vornehmlich solcher bei komplizierten Ohreiterungen, Osteomyelitis, Anginen, Nabelkrankungen und eitrigen Hautprozessen führt die Verschleppung von Keimen wie in anderen Organen auch in der Lunge zu einer meist multiplen Absceßbildung. Wenn diese Entstehungsart eine recht häufige sein mag, so spielt doch die

Lungenmetastase hier mehr die Rolle eines Symptoms, das hinter der Bedeutung der Allgemeininfektion und ihres Ausgangspunktes zurücktritt. Gelingt die Ausschaltung der infizierten Brutstätte, so kann man gelegentlich zahlreiche große Lungenabscesse zur Ausheilung kommen sehen. Bildet sich der singuläre Absceß zufällig anlässlich einer unscheinbaren, vorübergehenden Mikrobämie aus, so wird er natürlich im Mittelpunkt des ärztlichen Handelns stehen.

Unter den metastatischen Lungenabscessen verdienen jene eine eigene Würdigung, die durch den Vorgang der *Thromboembolie*, d. h. durch Verschleppung von festen Teilchen eines infizierten Thrombus über die Infarktbildung zustande kommen. Die infizierten Infarkte geben klinisch die Zeichen einer plötzlich entstandenen Infiltration, bisweilen verbunden mit einer Pleuritis hämorrhagisch-eitrigen Charakters: ein blutiges Sputum ist nur bei älteren Kindern zu erwarten. Im Röntgenbild stellen sich die Infarkte als rundliche Verschattungen dar. Ihre Anwesenheit läßt bei einem thromboseverdächtigen Grundleiden auf das Vorhandensein dieser Komplikation rückschließen.

Zur Klinik und Diagnose des Lungenabscesses.

Das Krankheitsbild variiert naturgemäß nach Alter und Grundkrankheit, Zahl, Größe und Sitz der Lungenabscesse beträchtlich, so daß eine einheitliche Kennzeichnung nicht zu geben ist. Die nachstehenden Ausführungen beziehen sich vornehmlich auf den singulären Lungenabsceß. Im allgemeinen wird bei der akut auftretenden Absceßbildung das Krankheitsbild einen ernsten Eindruck machen. Die Temperaturen sind in solchen Fällen hoch, hektisches Aussehen und auffällige Schweiß (PRIESEL) zeigen den schweren Infekt an. Etwaige Rippenfellbeteiligung bei pleuranaher Lokalisation kann heftige Brustschmerzen bedingen. Bei den im Gefolge chronischer Pneumopathien eintretenden Absceßbildungen geht diese Komplikation im allgemeinen in dem Gesamtkrankheitsbild unter.

In jedem Falle wird die Diagnose erst zu sichern sein, wenn *der Absceß entweder bei Durchbruch in die Pleura einen Pyopneumothorax verursacht oder Beziehungen zum Bronchialraum gewinnt*. Letzteres Ereignis kündigt sich durch heftigen *Reizhusten* an; die eigentliche Entleerung erfolgt meist durch einen Hustenparoxysmus von sehr quälendem Charakter. Bei reichlicher Eitermenge ist die Entleerung mit einem Brechakt verbunden. Das Aushusten kann aber auch mehr allmählich vor sich gehen, ohne daß Auswurf produziert wird (besonders bei jüngeren Kindern). Weitere Expectorationen finden dann zunächst täglich, später in längerem und kürzerem Intervall statt, meist auf die Dauer von 1—2 Wochen. Die Abscesse neigen zu einer Wiederauffüllung, ähnlich wie die Bronchiektasien.

Die erste Expectorationsmenge ist meist rein eitrig, bisweilen mit etwas frischem Blut vermischt. Der Geruch ist fade; mikroskopisch sind neben den Eitererregern elastische Fasern und Gewebsreste zu erkennen. Später zeigt das Sputum oft die Dreischichtung.

Die *physikalische Lungenuntersuchung* läßt vielfach im Stich. Es finden sich die Zeichen einer Verdichtung des Lungengewebes mit oder ohne Pleurabeteiligung. Bei großen Abscessen lassen sich hin und wieder die bekannten Kavernensymptome nachweisen. Vom Augenblick der Aus-

Die Aus-
hustung als
diagnostischer
Hinweis.

Röntgenbild.

an ergibt die *Röntgenuntersuchung* das charakteristische Bild *einer rundlichen Aufhellung mit oder ohne basale Spiegelbildung* (Abb. 6).

Die Aufhellung kann entweder in einem mehr oder weniger ausgedehnten Verdichtungsbezirk liegen, die den Rest der ursprünglichen Pneumopathie darstellt, oder lediglich der perifokalen Entzündungsreaktion entsprechen. Die Form des Lungenabscesses wird als leichtoval (mit senkrechter Längsachse) bis rund bezeichnet. Bisweilen entstehen besonders in chronisch verändertem Gewebe oder durch Pleuraeinflußnahme auch ganz unregelmäßig geformte verzweigte Höhlen. Kammerung oder mehrere gleichmäßig geformte Höhlen nebeneinander sind nicht selten. Die Größe schwankt und erreicht bisweilen erhebliches Ausmaß.

Die Lokalisation wechselt nach dem Entstehungsmodus. Die Lungenabscesse nach akuten Pneumopathien sitzen vorwiegend rechts, desgleichen die postoperativen.

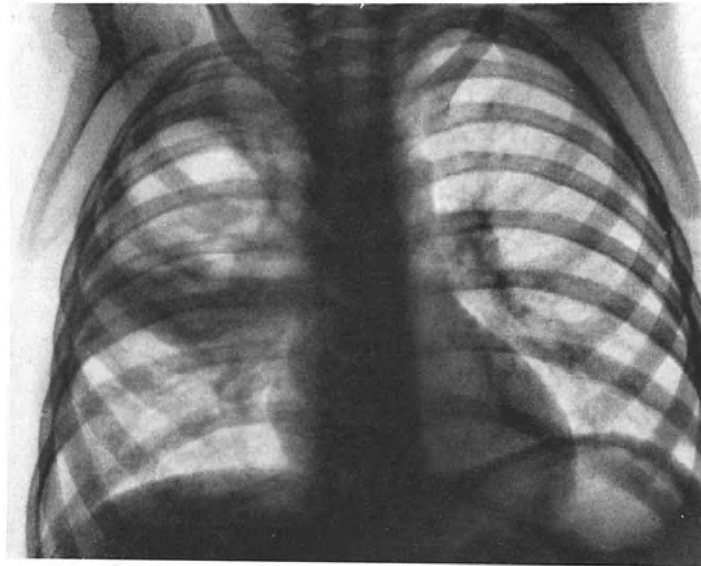


Abb. 6 a. Großer Lungenabsceß im rechten Oberlappen, in lappig angeordneter Verdichtung, bei einem 3jährigen Knaben (11. 1. 37). Endausgang in Heilung.

Über die Bevorzugung der Lappen sind dabei die Angaben unterschiedlich; im allgemeinen wird der rechte Unterlappen als häufiger angegeben (POHL, ROUFOGALIS), während KOETTGEN u. a. den rechten Oberlappen als vornehmlich betroffen nennen. Möglicherweise werden hier Altersdifferenzen vorliegen insofern, als der rechte Oberlappen bei jungen Kindern (wie auch von der lobären Pneumonie) durch bronchogene Infektionen vorzugsweise betroffen wird, während der rechte Unterlappen erst später in den Vordergrund tritt. Die metastatischen Abscesse sitzen in der Regel doppelseitig.

Aus dem oben geschilderten Verhalten ergibt sich eine vor allem das Röntgenverfahren angehende *vielseitige Differentialdiagnose*. Neben Ringschattenbildungen vom Typus der Pseudokavernen (ULLRICH)¹ können sämtliche Hohlrumbildungen im Thoraxbereich Abgrenzungsschwierigkeiten bereiten (KLEINSCHMIDT).

Vielseitige Schwierigkeiten der röntgenologischen Differentialdiagnose.

Die multiplen Einschmelzungen bei ungünstigen Primärtuberkulosen (käsigen Pneumonien) sehen dem Befund bei abscedierenden Pneumonien junger Kinder oft sehr ähnlich; das Fehlen von Pleuraexsudation spricht für Tuberkulose. Oft wird nur die Sputumuntersuchung beim Versagen von Vorgeschichte und Tuberkulinprobe den Ausschlag geben können. Die isolierte tuberkulöse Kaverne weist

¹ Die Pseudokavernen entstehen wahrscheinlich durch Einrahmung lufthaltigen Lungengewebes mit Verdichtung, besonders wenn die betreffende Partie durch expiratorische Luftwechselbehinderung emphysematös ist.

im Gegensatz zum Absceß seltener einen Flüssigkeitsspiegel auf. Bronchiektatische Höhlenbildungen sind manchmal schwer abzutrennen, insbesondere wenn die Vorgeschichte, nämlich eine frühere Fremdkörperaspiration beide Annahmen zulassen

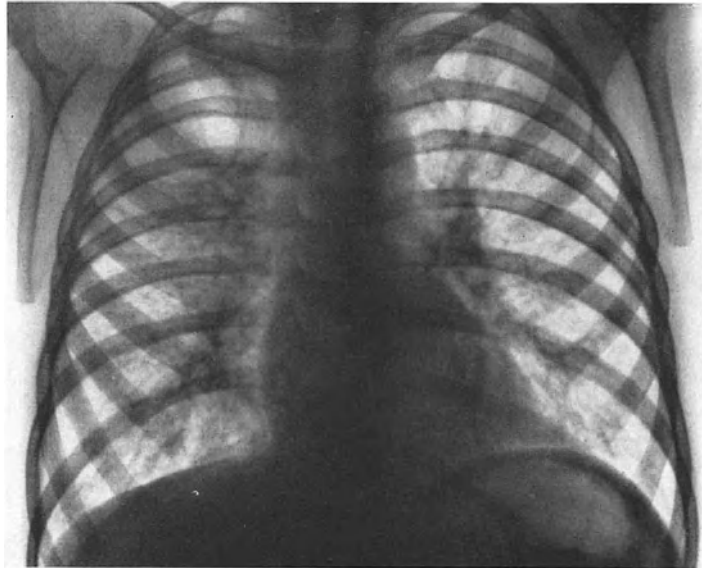


Abb. 6b. Derselbe Absceß am 10. 3. 37 nach Reinigung.

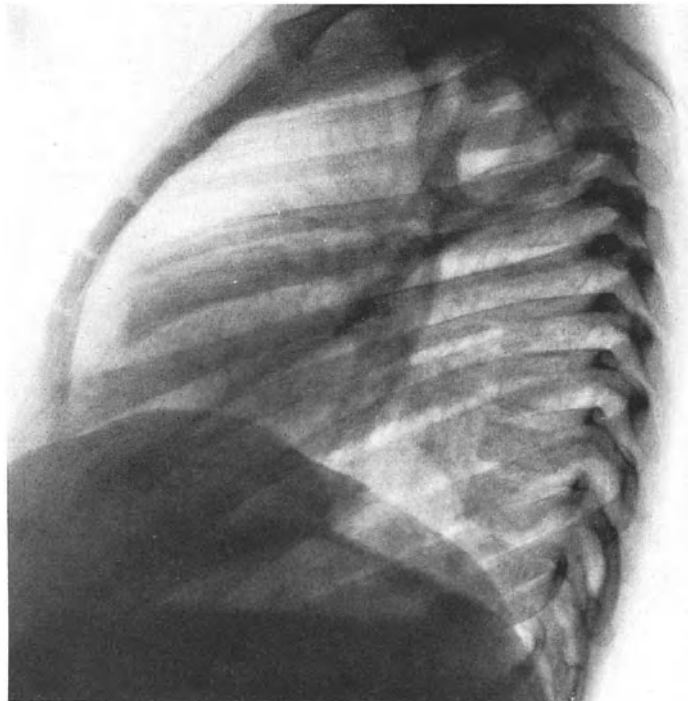


Abb. 6c. Desgleichen, seitliche Aufnahme. Die Mitreaktion des Interlobärspaltes ist deutlich.

würde. Bei einem abgekapselten gekammerten Pyopneumothorax, bei Luftansammlungen in der Pleura nach Punktionen, bei Resthöhlen, vor allem bei einem interlobär gelagerten Pyopneumothorax gelingt die Entscheidung, ob eine nachweisbare Höhle intrapulmonal oder im Pleuraraum liegt, vielfach nicht. Die Fülle der

Möglichkeiten wird durch das Vorkommen von Luftcysten (s. unten), Echinokokken-cysten, einschmelzenden echten Tumoren, subphrenischen Abscessen und Zwerchfellhernien noch erweitert. Das Verfahren der Tomographie verspricht für die Zukunft hinsichtlich Art, Lage und Umfangsbestimmung einer Aufhellung Fortschritte (POHL, H. A. SIMON).

Der *Verlauf und Ausgang* der Lungenabscesse ist wiederum nach dem Grundleiden und der Gesamtkörperverfassung sehr variabel. Die Schwere der Infektion, örtliche Komplikationen, vor allem der Spannungspleuropneumothorax können den tödlichen Ausgang in wenigen Tagen herbeiführen. Diabetes und anergische Zustände trüben allgemein die Prognose. Auf der anderen Seite zeigen sich die singulären, spontan ausgehusteten Lungenabscesse vielfach auffallend gutartig. Die perifokale oder Restinfiltration geht zurück. Der Absceß reinigt sich, die Wand wird im Röntgenbild glatter und zarter, die Höhle wird kleiner und verschwindet schließlich im Verlauf von 2—3 Monaten völlig. Der Absceß geht aber auch bisweilen in ein chronisches Stadium über, besonders wenn die Höhlung durch narbige Veränderungen und Pleuraverwachsungen am Zusammenfall gehindert wird. Durch eine Epithelialisierung der Höhle von der Bronchialschleimhaut aus bildet sich dann ein Dauerzustand aus, der sich klinisch, vielfach auch autoptisch, nicht von einer Bronchiektasie unterscheiden läßt. Hin und wieder kann nach völligem Verschwinden der klinischen und röntgenologischen Erscheinungen nach Monaten ein Rezidiv im gleichen Bezirk auftreten.

Der singuläre Lungenabsceß hat eine gute Prognose.

Behandlung.

Die abwartende interne Behandlung beim Lungenabsceß des Kindes hat sich heute wohl allgemein durchgesetzt. Sie erstreckt sich auf alle Maßnahmen, die geeignet sind, die Resistenz des Kindes zu erhalten bzw. zu heben. Im wesentlichen sind es die gleichen Verfahren, Freiluftbehandlung, Bluttransfusion, die auch bei der Pneumonie zu diesem Zwecke empfohlen werden (S. 551). An Besonderheiten ist zu erwähnen, daß man den Hustenreiz, als zur Entleerung dienlich, trotz seines Reizcharakters nicht medikamentös unterdrücken soll. Die Freiluftbehandlung wird meist schon genügend beruhigend und lindernd wirken. Eine vorsichtige, systematisch gehandhabte *Lagedrainage* fördert die Expiration. Bei Verdacht auf Beteiligung von Spirillen und fusiformen Stäbchen oder auch schon zur Prophylaxe ist Salvarsan bzw. Spirocid gebräuchlich. SCHLIEPHAKE will Kurzwellenbehandlung angewandt wissen, die, wie bei eitrigen Hautprozessen, auch hier die Demarkation fördern soll.

Chirurgische Eingriffe bedürfen strenger Indikationsstellung. Bei komplizierendem Empyem ist die Thorakotomie und Drainage am Platze, wobei sich der Absceß in der Regel von selbst mit entleert. Ein direktes Angehen des Abscesses durch Punktion würde die Gefahr der Pleurainfektion und des unerwünschten Durchbruches in den Pleuraraum mit sich bringen und ist deshalb besser zu unterlassen. Auch der künstliche Pneumothorax ist aus dem gleichen Grunde unzweckmäßig, ganz abgesehen davon, daß seine Anlage auf Schwierigkeiten stoßen kann. Als einengende Maßnahme bei lange bestehendem großem Absceß wäre die Phrenicotomie zu nennen. Eine Entleerung auf chirurgischem Wege ist bei länger als 3 Monate bestehenden großen Abscessen angezeigt; sie wird nach den Regeln der Lungenchirurgie eingeleitet.

Anhang.

Die Lungengangrän.

Die *Gangrän* ist im Vergleich zur Gesamtzahl der Absceßbildungen, wenn man die abscedierenden Pneumonien einschließt, recht selten, etwas häufiger, wenn man sie zum Vorkommen der singulären Lungenabscesse in Beziehung setzt. Pathologisch-anatomisch ist die jauchige Beschaffenheit des Höhleninhaltes und das mißfarbene Aussehen der Wand kennzeichnend; es werden circumscripte und diffuse Formen angetroffen. Den häufigsten Anlaß zur Entstehung einer Gangrän bildet die Aspiration von Material aus nekrotisierenden Prozessen der oberen Luftwege. Auch die Möglichkeit der Aspiration von infizierten Flüssigkeiten, z. B. beim Baden, ist in Betracht zu ziehen. Gangrän bei Bronchiektasie entsteht durch Vertragung von jauchigem Sekret in gesunde Lungenbezirke. Selten ist eine metastatische Infektion die Ursache. Bemerkenswerterweise ist Gangrän im Gefolge der Pneumonien des Kindes ungewöhnlich.

Schweres
Krankheits-
bild.

Klinisch ist das Bild durchschnittlich ein schwereres als beim Absceß. Die Kinder sind mitgenommen, sehen ängstlich und verfallen aus; Schüttelfröste, hohes Fieber und Kreislaufschwäche kennzeichnen die schwere Intoxikation. *Die Diagnose ist durch die Beschaffenheit des Expectorates zu stellen, das einen fötiden, geradezu aashaften Geruch annimmt*, der sich auch der Atemluft mitteilt. Beim Verschlucken des Auswurfes treten bisweilen übelriechende Durchfälle auf. Das mißfarbene eitriges Sputum enthält Fettsäurenadeln und DITTRICHsche Pfröpfe; als Keime finden sich Spirillen, fusiforme Stäbchen des *Streptococcus putridus* und verschiedene Anaerobier.

Die Prognose des Leidens ist ernst, aber nicht aussichtslos. Wichtig ist vor allem die Anwendung von *Salvarsan*. Terpentinpräparate und andere ätherische Öle können die Expectorationsförderung und den fürchterlichen Geruch mildern. Chirurgisch kommt die Drainage nach außen in Frage. Nach Punktion von Begleitexsudaten können unangenehme Brustwandphlegmonen auftreten.

Luftcysten und Pneumatocelen.

Angeborene
Luftcysten
haben Fehl-
bildungs-
charakter.

Als *angeborene Luftcysten* sind in zunehmender Häufigkeit Höhlenbildungen vom Mißbildungscharakter beschrieben, die zur kongenitalen Bronchiektasie bzw. zur Cystenlunge enge verwandtschaftliche Beziehungen aufweisen (KLEINSCHMIDT, BURGHARD, ARMAND-DELILLE, DEBRÉ, FLEMING, KING und HARRIS, LEREBoullet u. a.). Sie stehen, sofern sie lufthaltig sind, mit dem Bronchus in Verbindung und weisen nicht selten durch einen Ventilmechanismus Spannung auf. In solchen Fällen nehmen sie ein oft gewaltiges Volumen ein, so daß differentialdiagnostisch Schwierigkeiten in der Abgrenzung gegenüber einem Spannungspneumothorax auftreten (Abb. 7). Das Fehlen eines Lungenstumpfes ist für die Differentialdiagnose verwendbar. Die Entdeckung solcher, dann über Jahre verfolgbarer Gebilde ist oft eine rein zufällige. Hin und wieder weisen Blutungen aus Gefäßmißbildungen der Wände (SERGENT-KOURILSKY) auf die Diagnose hin. Es werden zeitweise Flüssigkeitsfüllung und Vereiterung beobachtet. Bemerkenswert ist, daß die Kinder sich gegenüber der Spannung sehr tolerant erweisen. Die Leistungsfähigkeit braucht

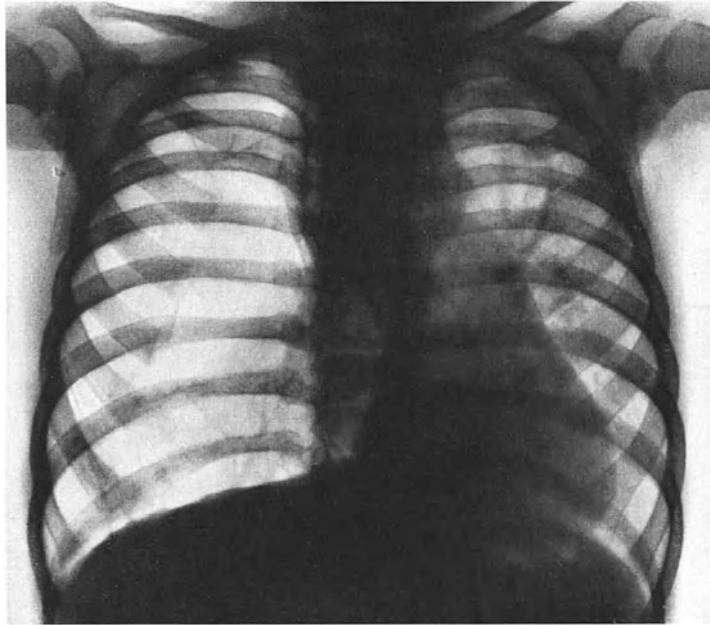


Abb. 7a. Rechtsseitige Luftcyste mit Spannung bei einem 1¹/₂jährigen Knaben.

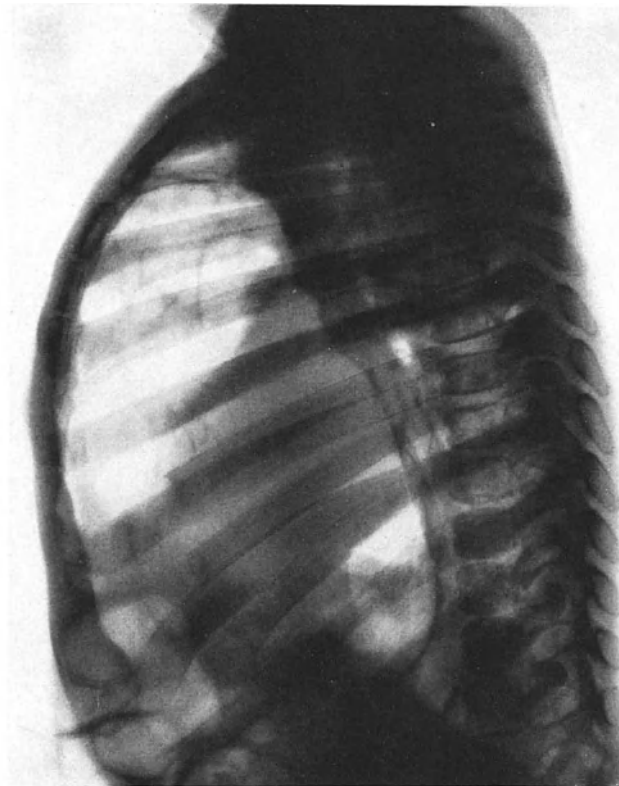


Abb. 7b. Desgleichen, seitlich.

kaum beeinträchtigt zu sein. In anderen Fällen, vor allem bei Säuglingen, ist eine Atembehinderung von vornherein kenntlich.

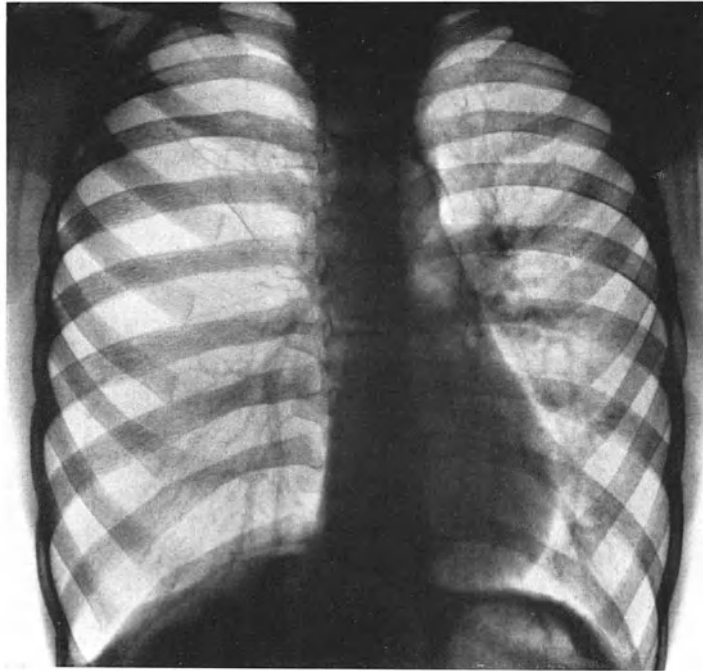


Abb. 7c. Aufnahme von demselben Fall, im Alter von $8\frac{1}{2}$ Jahren, die Spannung hat die ganzen Jahre ohne wesentliche Beeinträchtigung des Befindens fortbestanden.

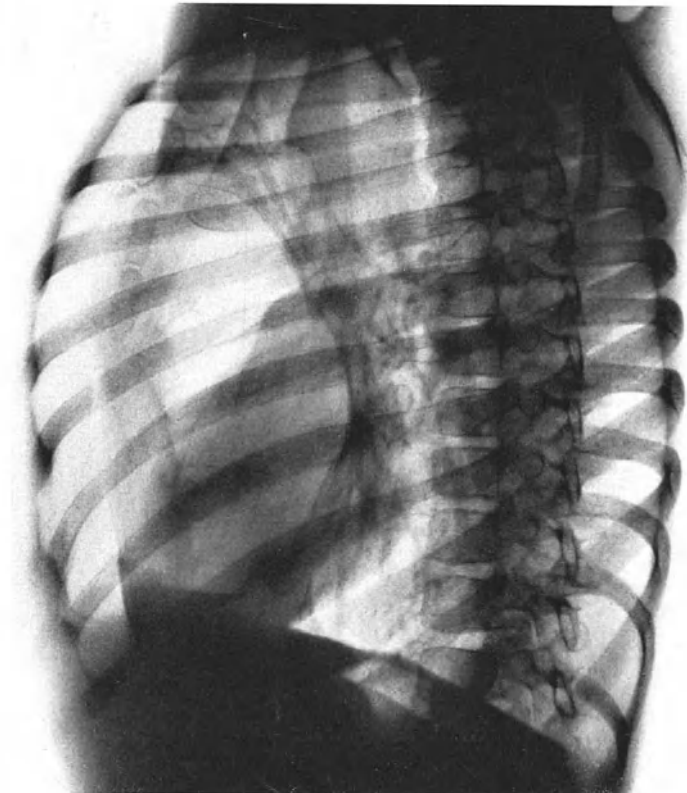


Abb. 7d. Desgleichen, Aufnahme im schrägen Durchmesser im Alter von 7 Jahren.

Von diesen Mißbildungen sind abzutrennen cystische Luftansammlungen, die im Gefolge oder als Reste von eitrigen Prozessen im Bereich der Respirationsorgane auftreten. Als *Pneumatocelen* („Luftbrüche“) hat **DUKEN** Fälle beschrieben, in denen sich Luft auf dem Bronchialwege durch eine Läsion in festes Gewebe einpreßt und durch einen ventilartigen Mechanismus geschwulstartig ansammelt. Die Lokalisation kann eine intra- oder extrapulmonale sein (mediastinale und Hals-Lungenpneumatocèle **DUKENs**). Bei den pulmonalen Luftbrüchen (einen solchen beschreibt **ZARFL**) wird es sich zumeist um ungewöhnliche Ausbildung eines interstitiellen Emphysems handeln. **POHL** weist darauf hin, daß Luftgeschwülste sich gerne als Folgezustände von abscedierenden Prozessen in der Lunge bilden, wobei es sich dann aber um das Hinzutreten des Ventilmechanismus zu einer Resthöhle drehen dürfte und nicht um einen Luftbruch im Sinne **DUKENs**.

Pneumatocelen sind Komplikationen von entzündlichen Lungen-erkrankungen.

Die Pneumatocelen wird man zweckmäßig in Ruhe lassen, sofern nicht etwa bedrohliche Spannung zur Entlastung nötig ist. Die Punktion ist sowohl bei der kongenitalen Luftcyste, als auch bei den Pneumatocelen bei Spannung nicht ungefährlich. Vereiterung der Luftcysten kann zu operativem Vorgehen zwingen. Gelegentlich wird man sich auch beim Kinde zum Eingriff der Lobektomie entschließen müssen.

Literatur.

Monographien und Arbeiten mit umfassendem Schriftenverzeichnis.

DOMAGK, G. u. C. HEGLER: Chemotherapie bakterieller Infektionen. Leipzig: S. Hirzel 1940.

GUNDEL, M.: Die Pneumokokken und das Pneumonieproblem. Erg. inn. Med. **24**, 592 (1932).

ROUFOGALIS, S.: Lungenabsceß und Lungenabscedierungen im Kindesalter. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1939. — **RUDDER, B. DE:** Grundriß einer Meteorobiologie des Menschen.

SCHMIDT, H.: Grundlagen der spezifischen Therapie und Prophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten. Berlin: Bruno Schultz 1940.

WISKOTT, A.: Zur Pathogenese, Klinik und Systematik der frühkindlichen Lungenentzündungen. Abh. Kinderheilk. **1932**, H. 32.

Einzelarbeiten.

ANDREWS, E. T.: Amer. J. Dis. Childr. **54**, 1285 (1937).

BENNHOLDT-THOMSEN, C.: Z. Kinderheilk. **55**, 421 (1933). — **BIELING, R. u. S. OELRICHS:** Z. Immun.forsch. **89**, 312 (1936). — **BROMER, R. S. and WOLMAN:** Radiology **32**, 1 (1939). — **BRUIN, M. DE and A. VEDDER:** Amer. J. Dis. Childr. **48**, 791 (1934). — **BULLOWA, J. G. M. and E. GREENBAUM:** Amer. J. Dis. Childr. **53**, 22 (1937).

CAMPBELL, G. T.: Amer. J. Dis. Childr. **48**, 309 (1934). — **COMBY, J.:** Arch. Méd. Enf. **39**, 537 (1936).

DAVIES, J. A. V.: J. of Immun. **33**, 1 (1937). — **DEBRÉ, R., G. SÉO et E. NORMAND:** Arch. Méd. Enf. **38**, 389 (1935). — **DEGKWITZ, R.:** Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1043. — **DUKEN, J.:** (a) Z. Kinderheilk. **43**, 339, 346 (1927). (b) Z. Kinderheilk. **61**, 397 (1940).

ENGEL, ST. u. TH. DOXIADIS: Z. Kinderheilk. **53**, 213 (1932).

FANCONI, G.: Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1746. — **FELTON, S.:** Publ. Health Rep. **53**, 1855 (1938). — **FRANCIS, TH. and W. S. TILLET:** (a) J. of exper. Med. **50**, 687 (1929). (b) J. of exper. Med. **52**, 573 (1930). — **FRANK, K.:** Mschr. Kinderheilk. **87**, 164 (1941). — **FREUDENBERG, E.:** Kinderärztl. Prax. **5**, 385 (1934). — **FRIDRICHSEN, C.:** Mschr. Kinderheilk. **80**, 359 (1939).

GRÜNINGER, N. u. W. DROSTE: Jb. Kinderheilk. **151**, 117 (1938). — GUNDEL, M.: (a) Erg. Hyg. **12**, 132 (1931). (b) Klin. Wschr. **1933 I**, 89. — GUNDEL, M. u. W. KELLER: Klin. Wschr. **1933 III**, 1208. — GUNDEL, M. u. W. SCHAEFER: Z. Kinderheilk. **52**, 269 (1932).

JOCHIMS, J.: Z. Kinderheilk. **58**, 620 (1937). — JOPPICH, G.: (a) Klin. Wschr. **1934 I**, 661. (b) Mschr. Kinderheilk. **60**, 205 (1934). (c) Mschr. Kinderheilk. **60**, 407 (1934). (d) Med. Klin. **1935 I**, 202. (e) Klin. Wschr. **1936 I**, 1096. (f) Jb. Kinderheilk. **149**, 1 (1937). (g) Mschr. Kinderheilk. **82**, H. 5 u. 6 (1940).

KLEINSCHMIDT, H.: Mschr. Kinderheilk. **46**, 205 (1930). — KRAMAR, EUGEN E.: Mschr. Kinderheilk. **50**, 414 (1931).

LAUCHE, A.: (a) Arch. Kinderheilk. **94**, 81 (1931). (b) Klin. Wschr. **1933 I**, 92.

NEMIR, R. L., E. T. ANDREWS and J. VINOGRAD: Amer. J. Dis. Childr. **51**, 1277 (1936). — NEUFELD, F. u. R. ETINGER-TULCZYNSKA: Z. Hyg. **115**, 598 (1933). — NITSCHKE, A.: Z. Kinderheilk. **62**, 200 (1940).

ROBERTSON, O. H.: J. amer. med. Assoc. **111**, 1432 (1938).

SCHWARTZER, K.: Mschr. Kinderheilk. **87** (1941), siehe dort auch Aussprache zum Thema Chemotherapie. — SECKEL, H.: Jb. Kinderheilk. **136**, 372 (1932). — SIMON, H. A.: (a) Z. Kinderheilk. **59**, 600 (1938). (b) Mschr. Kinderheilk. **77**, 391 (1939).

VIKTROOFF, L. K. u. Mitarb.: Ann. Inst. Pasteur. **58**, 253 (1937).

WISKOTT, A.: (a) Kinderärztl. Prax. **5**, H. 1 (1934). (b) Klin. Wschr. **1933 II**, 1393. (c) Mschr. Kinderheilk. **56** (1933).

ZARFL, M.: Z. Kinderheilk. **33**, 92 (1933).

Die Erkrankungen des Herzens, der Blut- und Lymphgefäße.

Von

K. STOLTE-Breslau.

Mit 3 Abbildungen.

Seit dem Erscheinen der letzten Auflage des Handbuchs der Kinderkrankheiten sind eine Fülle von neuen Beobachtungen auf dem Gebiete des Herzens und des Kreislaufs gemacht worden. Es dürfte kaum möglich sein, wollte man nicht ein ganz neues Werk schreiben, allen Neuerungen gerecht zu werden. Es sei aber versucht, wenigstens das Wichtigste nachzutragen.

1. Anatomische und pathologisch-anatomische Beobachtungen.

Beschrieben wurde ein Echinococcus im Herzen (CARRAU und MORREAU), eine erfolgreich aus dem Herzen entfernte Nadel (PELKONEN), eine Verletzung des Herzens durch Glassplitter, die durch Naht geheilt wurde (FERRE). Dann eine Fülle von Herzmißbildungen und Gefäßanomalien der verschiedensten Art in mannigfaltigster Kombination. Nur Weniges davon kann hier hervorgehoben werden. ABBOTT gibt eine gute Klassifikation der Herzfehler: 1. Ohne Cyanose — angeborene Aorten- und Mitralstenose, Hypoplasie der Aorta, zweizipflige Aortenklappen, rechtsseitiger oder doppelter Aortenbogen, angeborene idiopathische Hypertrophie, Isthmusstenose der Aorta usw. — 2. Formen mit vorübergehender Cyanose — offenes Foramen ovale, Vorhof- und Kammerseptumdefekte, offener Ductus arteriosus. — 3. Dauernde Cyanose mit großem Sauerstoffmangel — so bei Pulmonalstenose, der Kombination mit Septumdefekt, Dextroposition der Aorta und Hypertrophie des rechten Ventrikels, beim Cor triloculare biatriatum und der kompletten Transposition der großen Gefäße. Dazu eingehende Besprechung der physikalischen Symptome der einzelnen Anomalien mit Röntgenbildern und Ekg.

Kasuistik.

Einteilung der
angeborenen
Herzfehler.

JACOBI, MENDEL und ABRAHAM HEINRICH beschreiben das seltene Vorkommnis einer kongenitalen Kommunikation zwischen Aorta und rechter Kammer, FELLER die Persistenz des Truncus, FANCONI und TAUSSIG die Transposition der großen Gefäße, für die ein großes kugeliges Herz und ein sehr schmaler Gefäßbandschatten charakteristisch sind. VON EVENS unterscheidet 6 Typen der Anomalien des Aortenbogens nach Grad, Sitz der Verengung bei offenem oder geschlossenem Ductus Botalli. Von WOLMANN wird ein doppelter Aortenbogen beschrieben, der während des Lebens wegen des Opisthotonus den Verdacht auf große Thymusdrüse erweckt hatte. CHODKOWSKI beschreibt Morbus coeruleus bei Pulmonalhypoplasie mit kompensatorischer Erweiterung der Arteriae bronchiales,

Anomalien der
großen Gefäße.

GUGGENHEIM den Tod durch Ruptur eines Ductus-Botalli-Aneurysmas. Das sind nur einige besonders interessante Fälle. Die große Fülle der Beobachtungen müßte einmal von pathologisch-anatomischer Seite gesichtet werden.

Foramen ovale. Für den Pädiater wichtig ist die Mitteilung von PATTENS, daß selten vor dem 3. Monat, gewöhnlich erst am Ende des 1. Jahres das Foramen ovale fest verschlossen sei, daß es häufig erst viel später oder niemals erfolge, während CHRISTIE AMOS die Schlußzeit vom Foramen ovale in 87 % auf die 12. Lebenswoche, die des Ductus arteriosus in 88 % der untersuchten 500 Fälle in die 8. Woche verlegt.

Rhabdomyome des Herzens. Rhabdomyome sind vielfach beschrieben. Hervorzuheben sei, daß die Zerstörung des Atrioventricularbündels über Vorhofflattern und Herzblock zum Tode führte (WEGMANN), daß LABATE bei einem 3 Stunden nach der Geburt Verstorbenen als Todesursache Rhabdomyome im rechten Ventrikel und im Septum fand. Somit hat SCHLIEBE durchaus recht, wenn er die Gefährlichkeit dieser Tumoren für die Träger des Leidens betont. FARBER fand 8mal einzelne und 34mal multiple Rhabdomyome in seiner Zusammenstellung, bei 7 weiteren Fällen unklare Angaben. Besonders interessant ist FARBERS Mitteilung, daß in 28 Fällen eine Gehirnsektion ausgeführt wurde, und daß sich dabei 24mal eine tuberöse Sklerose des Gehirnes fand.

„Glykogenherz“. Zu den auf S. 884/85 des III. Bandes des Handbuchs genannten Möglichkeiten einer angeborenen Herzhypertrophie, für die eine ganze Reihe von Beispielen mitgeteilt werden, kommt als „neue“, bisher unbekannte Form die des Glykogenherzens hinzu, von denen BISCHOFF und PUTSCHAR, UNSHELM, POMPE, ANTOPOL, HEILBRUNN und TUCHMAN, ferner MUTGEBERT, sowie CREVLED und VAN DER LINDE Beispiele bringen. Auch BEUMER hat entsprechende Beobachtungen gemacht.

Interessant ist, daß wie in den Rhabdomyomen so auch in den Gehirnen mit tuberöser Sklerose Glykogenspeicherung (HELMKE) beobachtet wird.

Herzverlagerung. Groß ist die Zahl der verschiedenartigsten Herzverlagerungen (Dextrokardie, Dextroposition, Ektopie, auch als Folge von Zwerchfellhernien). Interessant und für den Kliniker wichtig ist die Feststellung von RÖSLER, TALLERMANN, GISMONDI, die darauf hinweisen, daß bei croupöser Pneumonie das Herz nach der kranken Seite hin, bei Exsudaten nach der gesunden Seite hin verlagert wird.

Herzbeutel. Zu den seltenen Fällen von Herzbeutelmißbildungen (64 Fälle bei denen die linke Hälfte des Herzbeutels fehlte) bringen EGBERT und LITTLE die erste Beobachtung von dem Fehlen der rechten Herzbeutelhälfte.

Erblichkeit angeborener Herzfehler. Schließlich sei erwähnt, daß von vielen Autoren Familien mit gehäuften angeborenen Herzfehlern beobachtet wurden. So fand MUGGIA bei 6 Kindern einer Familie Persistenz des Ductus Botalli und beim 7. Pulmonalstenose bei ROGERScher Krankheit. MIDFEI und RÖSLER denken auf Grund der familiären Häufung von angeborenen Herzfehlern daran, daß es möglicherweise ein Gen oder einen Genkomplex geben könnte, der das Entwicklungstempo bzw. das Erreichen des Entwicklungsgipfels in der richtigen Zeit gewährleistet. Dieser Gedanke liegt nahe, da es sich bei den meisten Entwicklungsstörungen am Herzen um das Verharren auf einer früheren Entwicklungsstufe handelt.

2. Stoffwechsel.

Wie jeder Muskel so ist auch der des Herzens von der Ernährung abhängig. Überraschenderweise sind aber zuverlässige Berichte über solche Abhängigkeit überaus selten und oft erscheinen sie nicht ganz eindeutig. Hier sei folgendes hervorgehoben: In den letzten Jahren (1926) berichtet MUGGIA über Vergrößerung der Herzfigur bei Spasmophilie (was sehr gut zu dem akuten Herztod in Diastolestellung des Herzens bei diesen Kranken paßt), bei Anämie und langdauernder Chorea und von Herzverkleinerung bei schweren Ernährungsstörungen wie bereits lange zuvor CZERNY. WARING führt die Herzvergrößerung bei 13 unterernährten Kindern auf Ödem des Herzmuskels zurück und erzielte Heilung durch Hefe, Lebertran und Weizenkeimlingen. Hier werden offenbar die Vitamine als besonders fördernd angesehen, während von HERLITZ, JUNDELL und WAHLGREN sowie AGEDUHR und STENSTRÖM in den Jahren von 1923—1928 von Schädigungen der Menschen- und Tierherzen durch Lebertran und andere D-vitaminhaltige Substanzen berichtet wurde. Da jetzt diese Beobachtungen weniger veröffentlicht werden und das D-Vitamin sogar in sehr großen Ausmaßen zur Rachitisprophylaxe gegeben wird, ist die Kritik verstummt. Möglicherweise handelte es sich damals um weniger reine Präparate, es mag auch die Dosierung eine gewisse Rolle spielen. Von sonstigen Nahrungsmitteln muß wohl noch der Zucker erwähnt werden, der so oft geradezu lebensrettend wirkt (s. Ausführungen von 1933). SCHÄDRICH und PARADE fanden bei einem 10jährigen Knaben paroxysmale Tachykardie bei Blutzuckerwerten von 0,017%, Besserung auf Dextroseinfusionen und Bradykardie bei Blutzuckermengen von 0,276%. Ob der Zucker, wie CATEL annimmt, über das vegetative Nervensystem wirkt und ob entsprechend der Vermutung von BOHNENKAMP die Hypoglykämie in doppelter Weise auf den Kreislauf und das Herz schädlich wirkt, weil sie einmal die Gegenregulation (Adrenalinausschüttung) und zweitens eine Myokardschädigung durch Zuckermangel hervorrufen kann, bleibt noch offen.

Herzödem.
Herz und
Vitamine.

Herz und
Zucker.

Die weitgehende Unabhängigkeit des Herzens von der Ernährung, die von THOMSEN und EDGAR sowie von WARNER, WINTERTON und CLARK sogar für die Erwerbung wie Überwindung rheumatischer Herzerkrankungen bestätigt wird, entspricht der alten Erfahrung, daß auch bei langdauernden Hungerzuständen und stark schwächenden Erkrankungen das Gehirn und Herz am längsten unbeeinflußt bleiben. Diese beiden Organe leben offenbar in Notzeiten auf Kosten der übrigen.

3. Herzfehler.

Zum klinischen Verlauf angeborener Herzfehler ist nichts nachzutragen.

Erfreulich ist, daß die Erkenntnis immer mehr Raum gewinnt, daß viele Herzgeräusche im Kindesalter nicht organischer Natur sind. HECO hat solche 10mal schon bei Säuglingen beobachtet, GABOR will Geräusche nur als akzidentell anerkennen, wenn sie systolisch sind. Der Vorschlag EPSTEINs, für alle akzidentellen, anämischen und funktionellen Herzgeräusche den Ausdruck myatonische Herzgeräusche zu verwenden, dürfte sich kaum einbürgern, weil er einerseits nicht umfassend genug ist (kardio-pulmonale Geräusche sind auch akzidentell) und außerdem zu wenig über

Akzidentelle
Herzgeräusche.

die Ätiologie der Myatonie des Herzens aussagt. Ebenso wenig glaube ich, daß die von MALINER und OKIN empfohlene Methode durch Adrenalininjektion eine Verstärkung der Töne bei Klappenerkrankungen, eine Aufhebung bei nicht pathologischen Geräuschen und das Wiederauftreten von Klappengeräuschen bei nur scheinbar geheilten Fällen zu erreichen, sich einbürgern wird, weil es doch harmlosere Verfahren gibt. Originell ist der Vorschlag von VERDE durch Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit angeborene von erworbenen Herzfehlern abzugrenzen. Dies Verfahren mag bei frisch beobachteten Fällen gut sein. Es dürfte aber kaum für veraltete erworbene Herzfehler gelten, sobald die entzündlichen Vorgänge völlig abgeklungen sind.

Die erworbenen Herzfehler.

Intrauterine
Endokarditis.

Schon während des intrauterinen Lebens können echte Herzklappenentzündungen vorkommen. Wenn auch BARTÁK zur Vorsicht mahnt und darauf hinweist, daß das, was als fetale Endokarditis angesprochen wird, meist Reste embryonalen myxomatösen Gewebes seien, und wenn CAPELLI an 62 systematisch untersuchten Feten makroskopisch und mikroskopisch nichts von Endokarditis, sehr oft aber Herde fand, die aus Degenerations- und Proliferationsprozessen bestanden, so haben doch andererseits DONATH, PÜSCHEL und CHODKOWSKI, KISSANE und KOONS Fälle beschrieben, die histologisch als Endokarditis sichergestellt wurden. Die Fälle sind darum so interessant, weil die Mütter der Kinder während der Schwangerschaft an ähnlichen Krankheiten litten. Wenn solche frische Endokarditiden schon intrauterin erworben werden, so kann es nicht wunder nehmen, wenn FISCHER schon bei einem 1jährigen Kinde eine frische Endokarditis der Mitralklappe fand und HOLT schon 6 Fälle anführen kann von Kindern, die vor dem 3. Lebensjahre eine rheumatische Infektion erworben haben. Diese Feststellung ist nötig, weil man früher vor dem 4. Lebensjahre Rheumatismus auf Grund des Alters glaubte ausschließen zu dürfen.

Aus der nicht unerheblichen Literatur über rheumatische Herzerkrankungen dürfte POYNTONS Anschauung besonderem Interesse begegnen, der dem rheumatischen Infekt zweierlei Wirkung zuschreibt: 1. Interstitielle Läsionen, die zu Klappenveränderungen, Perikarditis und Myokarditiden führen, und 2. toxische Wirkungen, die zu Anämien und toxischen Schädigungen des Herzmuskels und des Nervensystems Anlaß geben.

Heilbarkeit
der Herzfehler.

Erfreulich erscheint der immer wieder ermutigende Hinweis so vieler Autoren auf die Heilbarkeit — wenigstens im klinischen Sinne — von sogar recht schweren und vielfach rezidivierenden Herzerkrankungen (AMBERG, WERTSCHÜTZKY, TETZNER). Die Heilungsmöglichkeit hängt aber wesentlich von der Therapie ab. Insofern ist VOGTs Vorschlag anstatt der von mir im Handbuch empfohlenen Dosen jüngeren Kindern schon 4—6 g, älteren dagegen bis zu 8 g salicylsaures Natrium zu reichen, für ängstliche Naturen gewiß ermutigend. Ich möchte aber betonen, daß unsere „kleinen“ (auch von KISS empfohlenen Dosen) nicht das Natriumsalz, sondern Aspirin betrafen, aus dem nach Spaltung die freie Salicylsäure entsteht. Es kommt hierbei natürlich viel schneller zur Azidose. Im Gegensatz zu SHELDON, der von Mandeloperationen nichts hält, möchte ich hier wiederholen, daß eine frühzeitige geschickte Tonsillektomie bei beginnender Endokarditis oder beim ersten Schub von Gelenkrheumatismus oder von Chorea minor fast immer einen Dauererfolg bringt.

Tonsillen und
Herzerkrankung.

Interessant ist, daß STULIK auch Wachstumsschmerzen und häufige Halsentzündungen als Vorläufer von rheumatischen Herzerkrankungen zum Anlaß nimmt, alle Infektionsherde zu beseitigen. Für WILKINSON und Mitarbeiter genügen schon große Kieferwinkeldrüsen wegen der möglichen rheumatischen Folgen als Indikation zur Entfernung der Tonsillen. Ich selbst glaube auch, daß man bei erwiesenem Zusammenhang zwischen Herzleiden und Tonsillenerkrankung möglichst frühzeitig und gründlich operieren soll.

Sehr gut finde ich TSELLERS Mahnung, herzkranke Kinder nicht wahllos in Bäder zu schicken. Erst wenn die Entzündungsvorgänge restlos abgeklungen sind, was er ebenso wie PERRY aus der normalen Blutkörperchensenkung entnehmen zu können glaubte, kommt eine Nachkur in einem Badeort in Frage. Aber auch hier sei man vorsichtig mit Terrainkuren, Treppensteigen usw. Wie im Handbuch ausgeführt, soll man mindestens 2 Jahre lang extrem schonen.

Herzheilbäder
für Kinder.

In der Literatur wird immer noch eine scharfe Trennung von Viridansendokarditis und von rheumatischer Herzerkrankung vorgenommen. Aber wie der Gelenkrheumatismus, so wird auch die Lentasepsis schon bei sehr jungen Kindern (so von JACCHIA beim 5 $\frac{1}{2}$ jährigen, von LECH 3mal unter 5 Jahren, von LAWSON beim 21 Monate und bei BOYSEN beim 9 Monate alten Säugling) gefunden. Merkwürdig ist auch, daß so manche Autoren an der Unveränderlichkeit des Streptococcus viridans Zweifel hegen. LEICHTENTRITT hält ihn für eine Variante des Streptococcus haemolyticus, PINELLI fand den Übergang von Streptococcus viridans non haemolyticus in Streptococcus haemolyticus, AUDIBERT fand bei einer auf kongenitalen Herzfehler aufgepfropften Lentasepsis, die im Alter von 22 Jahren zum Tode führte, einmal im strömenden Blute Streptococcus viridans und einmal einen Keim „zwischen Streptokokken und Enterokokken“. Zu beachten ist auch, daß immer wieder Berichte erscheinen von rheumatischen Endokarditiden sogar solchen mit ASCHOFFSchen Knötchen im Myokard, bei denen die Blutproben Reinkulturen von Streptococcus viridans ergaben (SAPHIR und WILE). COLLIS sah auf einer Rheumatikerstation bei einer Infektion mit hämolytischen Streptokokken bei 9 von den 11 Patienten rheumatische Rezidive, während andere Infektionen keine neuen Schübe von Rheumatismus zur Folge hatten. Und MACDONALD weist darauf hin, daß Tonsillarkulturen von rheumatischen und nichtrheumatischen Fällen praktisch keinen Unterschied in der Streptokokkenflora zeigten. Ähnliche Untersuchungen der Faeces haben beim Rheumatiker einen höheren Prozentsatz an grünen Streptokokken ergeben.

Rheumatismus
und Strepto-
coccus viridans.

Fassen wir, wie ich es im Handbuch getan, die rheumatischen Erkrankungen, die STILLsche Krankheit, den Rheumatismus nodosus und die Viridansendokarditis als ätiologisch einheitlich, aber wegen der verschiedenen Bedingungen, die im Makroorganismus gegeben sind, sich verschieden äußernd auf, so begreifen wir auch, weshalb alle diese Leiden therapeutisch so verschieden beeinflussbar sind. Wenn auch die rheumatischen und die durch Lentasepsis bedingten Endokarditiden weitaus überwiegen, so dürften doch auch einige kasuistische Einzelmitteilungen Interesse finden, wie eine Staphylokokkenendokarditis als Sepsisfolge vom Nabel ausgehend (D'EWART); eine Gonokokkenendokarditis beim 10 Tage alten Kind nach Blennorrhöe (BRANDES), dasselbe bei einem 18 Tage (LOFFREDO) und eine Staphylokokkenendokarditis bei einem 4 Wochen

Andere
Ätiologien.

alten Kinde (KUTZNER); eine Pneumokokkenendokarditis beim 7 Wochen alten Kinde (TAUSSIG); eine Herzvergrößerung mit nachfolgender Besserung beim Auftreten bzw. der Heilung einer Parotitis (LÓIZAGA); der Befund von Tuberkelbacillen im strömenden Blute bei rheumatischer Herzerkrankung (VALTIS u. a.) und schließlich eine Coronarthrombose bei einem 5 Monate alten Kinde (RAMSAY und CRUMRIND) infolge bakteriellen Embolus mit Tod nach wenigen Stunden schwerster Atemnot.

Herzschädigung bei Scharlach.

Herzerkrankungen bei Scharlach sind mehrfach beschrieben, leider aber ist mehr Unklarheit als Licht dabei erreicht. Das liegt daran, daß einmal die Pathologen unter sich nicht einig sind und zweitens an Unstimmigkeiten bei der klinischen Bezeichnung der während des Scharlachs vorkommenden Herzaffektionen. Mir will es scheinen, daß erst die Kliniker sich über die verschiedenen Formen der Herzerkrankungen beim Scharlach einigen sollten. Im Handbuch hatte ich die Bezeichnung Scharlachherz, rheumatische Endokarditis und septische Endokarditis vorgeschlagen und eine eingehende Begründung folgen lassen, SALINGER und LEONHARD machen ähnliche Unterschiede, wenn sie von toxischen, allergischen und septischen Krankheiten sprechen. Nur entstehen wieder Schwierigkeiten, wenn FAHR für die ASCHOFFSchen Knötchen, die doch beim rheumatischen also nach SALINGER und LEONHARD, bei den allergischen Herzerkrankungen vorkommen müßten, die Deutung als einen allergischen Produktes ablehnt. Die ganzen Fragen sind, wie man sieht, noch in vollem Fluß, bringen viel Anregung, aber große Schwierigkeiten bieten sich einer endgültigen Klärung.

Bei Diphtherie.

Nicht minder unbefriedigend ist das Gebiet der diphtherischen Herzschädigungen. Die große Lebensgefahr und die hohen Todesziffern sind allgemein bekannt. Aber über den Wirkungsmechanismus weiß man trotz aller Publikationen wenig Positives. Es sind noch zu viel Widersprüche vorhanden. Ob Gefäße oder Herzmuskelschädigung im Vordergrund stehen mag (FRIEDEMANN), ob der Nervus vagus durch das Diphtherietoxin primär geschädigt ist (SAGARA), oder ob beides verneint vorkommt, das ist die große Frage. Offenbar gibt es für das Gift verschiedene Angriffspunkte.

Dauerschäden nach Diphtherie.

Für uns Kliniker ist aber interessant die Beobachtung von HECHT und BEER, daß es Dauerschäden nach Diphtherie gibt, die man aus dauernden Ekg-Veränderungen erschließen kann. Solche müssen auf irreparable anatomische Zerstörungen hinweisen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, bei Kindern die Herzkontrollen nach überstandener Diphtherie solange fortzusetzen, bis entweder die wirkliche Gesundung oder die Unmöglichkeit einer völligen Heilung erwiesen ist. Und von dem Ausfall einer solchen Untersuchung soll man die Teilnahme an Turnen, Wanderungen usw. abhängig machen.

Perikarditis.

Über Herzbeutelkrankungen gibt es wenig Neues. MINNE und GERNEZ berichten über einen „bisher niemals beschriebenen“ intraperikardialen angeborenen Tumor, der aus Bindegewebe, drüsigen knorpeligen und osteoiden Geweben bestand, MANKOFF beobachtete eine trockene, fibrinöse Perikarditis bei einem 2 $\frac{1}{2}$ Monate alten Kinde mit Erythrodermia desquamativa.

Zur Vermeidung der so oft verfehlten Diagnose der Perikarditis im Säuglingsalter weist WEINGER auf die wachartige Blässe, die dumpfen Herztöne, die Verbreiterung des Herzens neben Dyspnoe und Lebervergrößerung hin, während WOLFF das gleichzeitige Leiserwerden aller Herztöne neben der Entwicklung von Cyanose und Leberschwellung hervorhebt. Die Röntgenkymographie des Herzens dürfte oft entscheidende Hilfe bringen. Diagnose.

Wichtig sind die *relativ* vielen Berichte über gute Erfolge bei der Behandlung akut eitriger Perikarditiden. FONARA, der bei Kindern unter 4 Jahren die eitrige Perikarditis immer für tödlich erachtet, verlangt ebenso wie LEITNER nach Ablassen des eitrigen Ergusses die Spülung der Perikardhöhle mit Optochinlösung, TROJAN spülte mit Rivanol-, Optochin- und Dakinlösung, während FRITSCH nach der Punktion 2 ccm Lipiodol in den Herzbeutel gab und ebenso wie ROWLANDS, der nach dem Absaugen von 3200 ccm Eiter 2600 Luft eingeblasen hatte, den Erfolg seiner Behandlung rühmt. Auch LEITNER schreibt der bei seiner Perikardspülung erfolgten unbeabsichtigten Lufteinströmung eine gute Wirkung zur Verhütung von Verwachsungen zu. Als Kuriosum sei erwähnt, daß SATTON einen großen Herzbeutelerguß, der die Lunge hochgeschoben hatte, vom Rücken her punktierte. SCHNEIDER hält die auf Tuberkulose beruhenden Herzbeutelverwachsungen für ungeeignet zur Operation, weil diese zum Fortschreiten der Tuberkulose führt. Therapie.

4. Herzfunktionsprüfungen.

Für den Arzt ist und bleibt die Feststellung der Leistungsfähigkeit des Herzens in jedem Fall eine der wichtigsten Fragen. Daß dekompensierte Herzen mit Ödemen, Leberschwellung, Stauungslunge und Stauungsniere ohne weiteres erkennbar sind und wegen der Gefahr einer übermäßigen Beanspruchung keiner Belastungsprobe unterworfen werden dürfen, ist klar.

Was uns hier beschäftigen soll, ist die Frage inwieweit man Herzen von scheinbar gesunden (auch rekonvaleszenten) Kindern belasten darf. Dieses Thema ist so wichtig, daß es zum Hauptverhandlungsgegenstand auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden im Jahre 1938 bei den Verhandlungen gemacht wurde.

Die Schwierigkeit dieser Frage beruht darauf, daß es zunächst keinerlei „Normalmaße“ für das Herz gibt. Wie schön wäre es, könnte man für eine bestimmte Körpergröße, oder das Körpergewicht, oder die Körperoberfläche, oder die Breite des Brustkorbes, oder das Lebensalter eine bestimmte Herzgröße als normal angeben. Eine sehr große Zahl von Autoren, ich nenne KIRSCH, v. BERNUTH, KISSANE, nochmals v. BERNUTH, PERRIN und MATHEVET, RIEDEL, HECHT, KIRSCH, HODGES, GORDON und WRIGHT, MARESH und WASHBURN, SCHOLZ, haben den Versuch gemacht, die Größe eines Herzlängenmaßes oder der Herzfläche zu Längenmaßen, Flächenmaßen oder zur Gesamtmasse des Körpers, also kubischen Maßen, in eine feste Beziehung zu bringen. Die Schwierigkeit besteht darin, daß wir beim Herzen weder die 3 Dimensionen messen können, und selbst wenn wir sie messen könnten, genau so wie bei dem Gesamtkörper wegen der verschiedenen Herzformen aus 3 kleineren Maßen niemals das Gesamtvolumen bestimmen können. Dazu kommt, daß die Herzgröße bestimmt wird durch eine sehr variable Dicke der Muskelschichten und des „Normalmaße
des Herzens.“

Herzinhalts. Infolgedessen wird nicht einmal die absolute Größe oder das Gewicht des Herzens allein etwas Wesentliches über seine Funktion aussagen. Sehr viel kommt es ja auf den Zustand dieser Muskulatur, den Zustand seiner Gefäße und seiner Erregbarkeit an.

Herzgewichte nach W. MÜLLER;
Alter, Körpergewicht, Körperlänge nach v. PIRQUET.

Knaben				Mädchen			
Alter	Körpergewicht kg	Körperlänge cm	Herzbruttogewicht g	Herzbruttogewicht g	Körperlänge cm	Körpergewicht kg	Alter
Neugeborenes	3,48	50	20,79	19,24	49	3,24	Neugeborenes
1 Monat	4,40	54	16,19	14,36	53	4,10	1 Monat
2—6 „	6,6	61,5	20,13	20,18	60,5	6,10	2—6 „
7—12 „	9,35	71,5	30,64	32,14	70,5	8,75	7—12 „
2—3 Jahre	13,70	89	52,7	45,2	88	13,20	2—3 Jahre
4—5 „	17,25	101,5	65,2	69	100,5	16,35	4—5 „
6—10 „	25,25	119,5	103,6	82,5	117,5	23,0	6—10 „
10—15 „	38,75	146	163,8	177,4	145,5	38,0	10—15 „
16—20 „	—	—	236,9	215,2	—	—	16—20 „

Anpassung
des Herzens
an physio-
logische Auf-
gaben.

Dennoch brachte die Beschäftigung mit diesen so wichtigen Fragen wertvolle Erkenntnisse, die am besten aus der beigefügten kombinierten Tabelle entnommen werden können. Aus ihr ersehen wir, daß sich das Bruttoherzgewicht von der Geburt bis zur Vollendung des ersten Lebensmonats trotz der Gewichts- und Längenzunahme der Kinder vermindert. Ein beredter Ausdruck dafür, daß die Herzleistung im intrauterinen Leben größer ist als nach der Geburt. Der Placentarkreislauf stellt offenbar eine erhebliche Herzbelastung dar. Interessant ist aber auch, daß eine solche Rückbildung der Herzmuskulatur durchaus im Rahmen der Gesundheit erfolgen kann; denn schon im 2.—6. Lebensmonat erreichen die Herzgewichte beinahe die der Geburtsgewichte des Herzens, das bedeutet die Anpassung an die Anforderungen der größeren Körpermasse und an die mäßig gesteigerten Bewegungen der Kinder. Es ist aber sehr beachtenswert, daß, in runden Zahlen ausgedrückt, das Herzgewicht des Neugeborenen einem doppelt so großen Körpergewicht im extrauterinen Leben völlig entspricht. Dann aber folgt bei zunehmender Beanspruchung des Kreislaufs infolge vermehrter Körperbewegung, in der Zeit des erwachenden Betätigungsdranges (7.—12. Monat) und noch deutlicher in der anschließenden Zeit des Spielalters (2.—5. Jahr) eine sprunghafte Zunahme der Herzmuskulatur, die im „Herzbruttogewicht“ zum Ausdruck kommt. Mit anderen Worten: Es besitzt das Herz eine ganz ungewöhnliche Anpassungsfähigkeit an die ihm gestellten Aufgaben. Darum die Überlegenheit der Mädchenherzmasse bei der rascheren, weil früher einsetzenden Pubertätsentwicklung, dann wieder die wesentliche Zunahme der Herzen der Jünglinge und jungen Männer, die nach KIRSCH und NÜRNBERGER ganz entsprechend der Schärfe des Trainings mehr oder minder rasch erfolgt.

In diesem Alter erlebt man etwas, das früher als unmöglich gegolten hätte, daß die Herzen der 16—20jährigen Jünglinge die der vollentwickelten Männer an Größe übertreffen können; und diese Herzen können, ja müssen sich später — wohl wegen der Vermeidung unnötiger Bewegung im höheren

Alter — wieder wie nach der Geburt ohne Schäden aufzuweisen zurückbilden. Besonders bei sporttreibenden Jugendlichen finden sich oft Herzgrößen (nach Flächenmaßen bestimmt — v. BERNUTH, SCHOLZ), die die der gesunden und leistungsfähigen Erwachsenen übertreffen können. Diese Fähigkeit der Anpassung der Herzmuskelmasse an die gesteigerten Anforderungen des Lebens gilt nicht nur für die Sportler. Sie ist mindestens ebenso wichtig für alle Herzen, die infolge von Erkrankungen eine Mehrleistung zu vollbringen haben. Kann bei „reinen“ Klappenfehlern die zunehmende Muskelmasse die nötige Mehrleistung vollbringen, dann sehen wir nach Jahr und Tag Erwachsene mit „leichten“ Klappenfehlern und tadelloser Herzleistung, die sie zu jedem Beruf befähigt (nach eigenen Erfahrungen Soldaten, Schlosser u. a., bei Frauen mehrfache Geburten); ist aber die Herzmuskulatur erkrankt oder der rhythmische Kontraktionsablauf gestört, dann kommt es zu relativ frühzeitigem Tode.

So erklären sich die interessanten Befunde PESCHKEs, daß jenseits des 19. Lebensjahres, ehemals sogar „schwerkranke“ Menschen bei „hypertrophischen Herzen mit fortbestehenden Herzgeräuschen“ praktisch gesund und voll leistungsfähig sein können, während rund die Hälfte aller in früher Jugend an rheumatischen Herzleiden Erkrankten bis dahin starben. So wird auch verständlich, warum die mit Perikarditis kombinierten Endokarditiden so schlechte Lebensaussichten haben, weil eben zwischen Endo- und Perikard das miterkrankte Myokard sich befindet. Diese Myokarditis wurde früher am Lebenden kaum diagnostiziert. Heute dürfte es mit Hilfe des Ekg oder des Röntgenherzkymogramms in manchen Fällen eher möglich sein. Die Lebenserhaltung hängt eben davon ab, ob das Herz sich nach der Erkrankung den neuen Anforderungen anpassen kann oder nicht. Und wie das Herz intrauterin eine dem doppelten Körpergewicht des Neugeborenen entsprechende Arbeit spielend leistet, so kann auch das jugendliche Herz viele — sonst unnötige — Mehrleistungen vollbringen. Auch das Herz des fettleibigen Kindes muß oft für eine um ein Drittel bis zur Hälfte des Gewichtes über die Norm hinausgehende Körpermasse die erforderlichen Blutmengen befördern und tut dies spielend.

Prognose
erworbener
Herzfehler.

Bei den Bemühungen um eine besonders brauchbare Methode der Herzfunktionsprüfung wurde natürlich auch dem Blutdruck ganz besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Während in der letzten Auflage dieses Handbuches, S. 872/73, noch relativ niedrige Blutdruckzahlen als Normalwerte angegeben wurden, wissen wir heute, daß schon im Kindesalter — insbesondere in der Pubertät — wesentlich höhere Zahlen gefunden werden, die als durchaus normal gewertet werden müssen. Aus der Fülle neuerer Arbeiten geht mit wenigen Ausnahmen hervor, daß doch sehr viel höhere Blutdruckwerte bei gesunden, reichlich sporttreibenden Kindern gefunden werden. ABT und FEINGOLD reden von „erstaunlich hohen Werten von 150—180 mm Hg bei Gesunden in der Pubertät“; JETZLER fand bei 48 von 220 untersuchten sporttreibenden Jugendlichen einen Blutdruck von 140 mm Hg in der Ruhe. Ebenso fanden wir an der Breslauer Kinderklinik Werte, die durchaus denen von ABT und FEINGOLD gleichen. Wenn TAUSSIG und HECHT 3 Fälle mitteilen, bei denen es gelang die Entwicklung der Hypertonie von Anbeginn zu verfolgen und bei diesen Rheumatikern Werte von 150/110 als Maximum fanden, so ist besonders interessant, daß sie bei der

Blutdruck.

Nachuntersuchung von 560 Kindern einen diastolischen Druck von mehr als 90 mm Hg als pathologisch ansprachen und danach 49 Hypertoniker, halb Mädchen halb Knaben fanden. Sollten da nicht auch sehr zweckmäßige Ausgleiche im obengenannten Sinne mitspielen?

Blutdruck-
amplitude.

Je größer bei körperlicher Anstrengung die Blutdruckamplitude, d. h. der Abstand zwischen maximalem und minimalem Blutdruck wird, um so besser der Kreislauf. Das wurde unter anderen von ROTHSCUH für den Erwachsenen erwiesen. Für das Kind trifft dies um so weniger zu, je jünger es ist. Erst um die Zeit der Pubertät gleichen sich die Maximal- und Minimalwerte des Blutdrucks der Pulsamplitude des Erwachsenen an (RIEGER). In der frühen Jugend pflegt eben die Mehrbelastung des Herzens durch schnellere Aktion, im höheren Alter durch größere Schlagvolumen und dadurch höhere Pulsamplitude ausgeglichen zu werden.

Kreislauf und
Vitalkapazität.

Versuche durch Kontrolle der Atmungsfrequenz, genaue spirometrische Untersuchung der Atemtiefe und der Vitalkapazität sich über die Herzleistung zu orientieren (KAEMPF) gaben schon beim gesunden Menschen solche Unterschiede in Abhängigkeit von Atemgewohnheiten, daß für rasche Orientierung gar nicht auf solch komplizierte Apparaturen zurückgegriffen werden braucht. Beachtenswert ist immerhin die Empfehlung HAMBURGERs die Atemfrequenz bei der Beurteilung der Herzleistung höher zu bewerten als die Pulsfrequenz oder die Methode MASTERs Kinder nach genau fixierter Belastung z. B. Treppensteigen in bestimmter Zeit nach einmaligem Atmen zählen zu lassen. Ähnliche Methoden wurden von LANDSBERG, ferner von MALINER und MATHEBES und SCHULZ empfohlen. (Letzterer empfiehlt die Messung der Atempause in Ausatemstellung nach Treppensteigen.) Abgesehen davon, daß andere Momente (PARSONs erwähnt akute Anämie) störend wirken können, spielt nach meinen eigenen Erfahrungen gerade bei diesen Prüfungen die Übung eine große Rolle.

Kreislauf und
Wasser-
ausscheidung.

Auch die Prüfung der Wasserausscheidungsgeschwindigkeit nach BÖTTNER und KAUFMANN wird von SYMAN, und die Wasserstoßprüfung nach VOLHARD wird von AHRENDs empfohlen. Diese Proben sind meines Erachtens aber zu sehr abhängig von außerhalb des Kreislaufs gelegenen Störungen. Diesen Versuchen haftet auch der Fehler einer allzulangen Beobachtungsdauer an.

Belastungen
zwecks Herz-
funktions-
prüfung.

Schwere Herzfehler — solche mit Stauungen, Cyanose, Dyspnoe in der Ruhe — kommen für Belastungen, wie bereits gesagt, nicht in Frage. Mittlere Grade der Herzinsuffizienz erkennt man schon aus der Anamnese, der Haltung des Patienten, seiner Atemfrequenz, den Unterbrechungen der Atmung bei fließender Erzählung. Ganz leichte Störungen aus den gleichen Beobachtungen in Verbindung mit leichten Anstrengungen, mehrmaligem Aufsetzen und Hinlegen im Bett, Kniebeugen, Treppensteigen, unter Blutdruckkontrolle, Pulsamplitudenbestimmung usw. vielfach auch am Ekg nach Belastung. Nach meinem persönlichen Empfinden sind aber der Allgemeineindruck und eine gute Anamnese das Wesentlichste. Auch v. BERNUTH, dem wir besonders gründliche Studien über die Herzmaße zum Zwecke der Leistungsprüfung verdanken, schreibt, daß die rein zahlenmäßige Beurteilung der Herzleistung oft irreführend sei.

Bei dem Ineinandergreifen so vieler bald störender, bald fördernder Momente — ich denke besonders an Unterstützung und Hemmungen auch im peripheren Kreislauf (Elastizität bzw. Rigidität der Gefäße, Kyphosen, Lungenleiden) — ist es durchaus verständlich, daß, wie auch

STRAUB in seinem ausgezeichneten Bericht auf dem Internistenkongreß in Wiesbaden ausführte, es keine einheitliche Methode der Herzfunktionsprüfungsmethode geben kann. Es ist überhaupt die Frage, ob der Ausdruck Herzfunktionsprüfung richtig ist, ob man nicht grundsätzlich von Kreislauffunktionsprüfung sprechen müßte. Denn nur aus der Kombination vieler Einzelbeobachtungen kann man zu einem klaren Urteil über die Leistung des Organs gelangen.

Wie wir oben sahen, beschäftigen sich eine große Anzahl von Autoren in den letzten Jahren mit den Blutdruckwerten im Kindesalter. Und wie bereits gesagt, geht aus vielen einschlägigen Arbeiten einwandfrei hervor, daß bei sportgewohnten jungen Menschen höhere Blutdruckwerte nicht als pathologisch anzusehen sind, solange sie nicht über 150—180 mm Hg bei 12—16 jährigen steigen, und nicht andere Leiden, insbesondere Nierenleiden, nebenher bestehen. Gelegentlich werden entgegen RETTENMEIERS Zweifel, daß überhaupt keine einwandfreien essentiellen Hypertonien im Kindesalter vorkämen, doch solche beschrieben, für die vorläufig jede Erklärung fehlt. So von HUTCHINSON und ALAN, die einen Blutdruck bis 225 mm Hg bei einem 8jährigen Mädchen fanden, ohne irgendwelche wesentlichen makroskopischen oder mikroskopischen Befunde an den Nieren nachweisen zu können. Interessant ist auch die Angabe von LUTZ, daß sich bei diphtheriekranken Kindern gelegentlich geringe Grade von Blutdrucksteigerungen finden lassen.

Essentielle Hypertonien.

Eine Verminderung des Blutdrucks soll nach FREEMAN bei energielosen, matten, träumerischen Kindern gefunden werden. Dasselbe berichtet GIERTHMÜHLEN von asthenischen Schulkindern, wie auch SURANYI Schwindel, mangelhafte Konzentrationsfähigkeit und Inappetenz als Symptome der Hypotonie im Kindesalter betrachten. DOXIADES und später GILLESPIE und BARKER schildern solche Zustände bei Kindern, die bei längerem Stehen mit Schwäche, Schwindel, Blässe und ganz besonders niedrigem Blutdruck reagieren als orthostatische Hypotonie. HAINIS und SURÁNYI führen auf die Hypotonie eine verzögerte Magenentleerung zurück. Unter Strychnin und nach DOXIADES gleichzeitiger Verwendung von Freiluft-Liegekuren, roborierender Diät und Arsen, pflegen sich alle diese Symptome zu bessern.

Blutdruckerniedrigung.

Der Vollständigkeit halber muß erwähnt werden, daß ANDREUCCI bei Schulkindern mit herabgesetztem Blutdruck keinerlei Zeichen von geistiger oder körperlicher Minderung fand.

Anomalien und Erkrankungen der Gefäße.

Von der reichen Kasuistik über Gefäßerkrankungen sei erwähnt, daß mehrere Arbeiten über Aortenstenosen berichten (GOTTSCHE, THOMSON und LOMB, SHELDON, VALENTI, SHAPIRO und EISENBERG). Letzterer hält das Fehlen des Femoralispulses für ein wesentliches Symptom, REDLICH und RÖSLER fanden bei Ismusstenose erhebliche Unterschiede zwischen den Capillarbildern an Fingern und Zehen. THOMSON und LAMB schildern dauernde Cyanose der linken Hand, die durch eine 5 cm lange Verengung der Aorta vom Abgang der Arteria subclavia sinistra bedingt war.

Aortenstenosen.

Starke senile Veränderungen der Kranzarterien mit starker Schlingelung und Lumenverengung beschreibt HUGHES beim 7 Wochen alten Kind, HERZOG eine benigne Arteriosklerose mit Veränderungen der kleineren und mittleren Nierengefäße beim 12jährigen Mädchen. KISSANE eine

Kranzarterien und Nierengefäße.

gleiche am 3. Lebenstage, APERT und BAILLET beim 13jährigen Mädchen, während BECKER ausgedehnte Nekrosen der Media und Verkalkungen der Herzkranzarterien beim 8 Wochen alten Kinde fand. THOMASEN beschreibt eine Arterienverkalkung beim 8jährigen Knaben, VAN WESTRINEN Arteriosklerose bei einem 14jährigen Mädchen.

Aneurysmen. Als Folge der geschädigten Arterienwände wurden Aneurysmen beschrieben (z. B. der Brustorta von MIKULOWSKI, der Femoralis von CRAIG, der Iliaca externa mit Gangrän des Beines von BILDERBACK, intrakranielle Aneurysmen beim 6jährigen Mädchen von OSTMANN und eine Aortenruptur in den Herzbeutel von CHODKOWSKI).

Als Ursache solcher Schädigungen wurde von MIKULOWSKI eine chronisch rezidivierende Tonsillitis mit nachgewiesenen Streptokokken im Blute genannt, von BECKER eine Periarteriitis nodosa, THOMASEN vermutet D-Vitamin-Überschuß, weil dieses 4 Jahre lang verabreicht war, KRAIG eine subakute Endokarditis. SIEGMUND fand bei 5 Scharlachfällen beetartige subintimale Zellwucherungen, NAVARO beschreibt bei Pocken kleine Plaques als Ausdruck der Aortitis, die klinisch keine Erscheinungen machten, weist aber darauf hin, daß bei Sepsis, Grippe und Rheumatismus eine ulceröse Form mit stenosierender Aortitis vorkommt.

Venen-
erkrankungen. Beachtenswert ist die Behauptung von FISCHER, daß im Schulalter häufig Venenerkrankungen vorkommen, die er als Ausdruck angeborener Bindegewebsschwäche als Folge des Längenwachstums, der Strumpfbänder, Kälteeinwirkung, falschen Schuhwerks und von Überanstrengungen betrachtet, ebenso die Behauptung OTTO MEYERS, daß Wachstumschmerzen die Folgen von Phlebitiden der Vena saphena seien.

„Wachstums-
schmerzen“.
Thrombosen. Daß bei schwerer Gefäßschädigung durch Bakterientoxine (Diphtherie, Scharlach, Otitis, Pertussis) aber auch durch Fehlernährung begünstigt Gefäßthromben vorkommen, wird durch viele Berichte bestätigt. Dabei handelt es sich in überraschend großer Zahl um intrakranielle Gefäße (die großen Sinus), aber es sind auch Pfortaderthrombosen (FREDBÄRJ 10 Fälle) und endlich Bauchaortathrombosen beschrieben. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang auch die röntgenologische Sichtbarmachung der Oesophagusvaricen zum Zwecke der Frühdiagnose der Milzvenenstenose (KRUYK, GREENWALD und WASCH u. a.).

Neben den geschilderten Erkrankungen der größeren Gefäße finden sich in der Literatur doch so manche Hinweise auf krankhafte Veränderungen der kleinen Gefäße. So beschreibt MACMICHAEL JOHN ausgedehnte Endarteriitis obliterans visceralis bei einem jungen Kinde, das nach wenig aufdringlichen Symptomen (Temperaturerhöhungen, Verstimmung, gelegentlichem Erbrechen, dünnen Stühlen) durch Erschöpfung zum Tode kam. Die Sektion deckte als Ursache frische wie alte Infarkte in den kleinen Arterien in der Milz, der Leber, den Nieren und dem Herzen auf. Er vermutet eine unbekannt subakut infektiöse Ursache.

Endarteriitis
obliterans.
Periarteriitis
nodosa. Oft übersehen, seltener richtig erkannt, wird auch die Periarteriitis nodosa, die nach ROTHSTEINs Mitteilung nicht so ganz selten vorkommen soll. Bis zum Jahre 1928 fand er 23 solche Fälle unter 15 Jahren. Er weist darauf hin, daß bei allen Erkrankungen mit unklaren Symptomen, besonders wenn schwere Anämie, gastrointestinale Störungen, Fieber, knotenförmige Veränderungen der Muskeln und der Haut, Nierenerscheinungen mit erhöhtem Blutdruck, kurz Symptome, wie wir sie von unklaren chronischen Sepsisformen her kennen, auftreten, an die Möglichkeit der

Periarteriitis gedacht werden muß. KRAHULIK beschreibt im Jahre 1931 die Leidensgeschichte einer 9jährigen Schülerin, die infolge eines Stoßes gegen den linken Maleolus nach 3 Wochen Schmerzen und nach 5 Wochen eine Verfärbung der Haut bekam, dann starb, und bei der sich autoptisch-histologisch ausgedehnte Veränderungen an mittleren und kleineren Gefäßen mit Nekrosen in allen Schichten und als Ersatz Granulationsgewebe fanden. Das Lumen der Gefäße war zum Teil aufgehoben, die Folge waren Ernährungsstörungen in der Haut, im Herzmuskel, der Leber, des Magens, des Duodenums mit Perforation und Peritonitis; selbst Augen und Hirnhäute waren beteiligt. Ähnliche Fälle wurden von HERLITZ GILLIS, CHWALIBOGOWSKI und VINING mitgeteilt, der Fall VININGs ging nach 22 Monaten in Heilung aus. Lange Zeit hatte er als Rheumatismus imponiert.

Eine besondere Bedeutung kommt auch der OSLERSchen Krankheit zu. Drei Symptome sind es, die hier beachtet werden müssen. Erstens die ausgesprochene Erbllichkeit, zweitens Teleangiektasien an Haut und Schleimhäuten, an denen sich kleinste Venen und auch Hautcapillaren beteiligen. Diese erweiterten Gefäße liegen in der sonst nicht veränderten Haut in kleinen Bezirken zusammen. Bald sind es Gefäßreiserchen, bald linsengroße und größere durch Teleangiektasien zustande gekommene Rötungen, die das Gesicht, auch die obere Thoraxapertur bevorzugen. Auch auf den Schleimhäuten der Nase, des Mundes, der Lippen, Wangen, ja sogar des Magen-Darmkanals und der Blase kommen sie vor. Drittens haben die Träger dieses Leidens Neigung zu periodischen Blutungen, insbesondere der Nase. Die Blutungen können so heftig werden, daß auf die Dauer schwere Anämien resultieren können. Wenngleich dieses Leiden meist erst von der Pubertät ab und in steigendem Maße im 3. Jahrzehnt aufzutreten pflegt, so ist es doch auch schon im Kindesalter beobachtet (KELLER, ferner WOLFF bei 4 Geschwistern).

OSLERSche
Krankheit.

Da das Leiden ausgesprochen erblich ist und erst mit der fortschreitenden Entwicklung deutlicher wird, läßt es sich nur symptomatisch behandeln (Verätzung der blutenden Gefäße mit Chromsäure) (Literatur bei GOTTRON, Kreislaufstörungen und Hämorrhagien der Haut in „Die Haut- und Geschlechtskrankheiten“ von ARZT und ZIELER).

Über die Capillarmikroskopie, die von OTFRIED MÜLLER in die Untersuchungsmethoden eingereiht und ausgebaut wurde, sind eine große Zahl von Arbeiten auch von seiten der Kinderärzte geschrieben. Es haben sich dabei sehr verschiedene Bilder der Capillarschlingen ergeben, die von der Geburt an sich allmählich zu den für den Erwachsenen charakteristischen Formen entwickeln. Nach CHOCHOL und KUDRJASOVA soll die Geschwindigkeit dieser Entwicklung zum Teil von Rasseigentümlichkeiten abhängen. Auch das Tempo der allgemeinen Entwicklung, der Einfluß chronischer Ernährungsstörungen, vor allem aber auch der Füllungszustand des Capillarrohres (DOXIADIS) beeinflussen diese Bilder. Große diagnostische und therapeutische Konsequenzen lassen sich entgegen einer ursprünglichen Annahme von JAENSCH nicht aus den Capillarbildern ableiten. Insbesondere scheint die Beurteilung der Intelligenz auf Grund von Beobachtungen der Capillaren nunmehr endgültig abgelehnt zu werden.

Capillar-
mikroskopie.

Hervorgehoben sei aber die Beobachtung von REDISCH und RÖSLER, daß stärkste Hyperämie der Capillarschlingen mit besonderer Beteiligung der venösen Schenkel, Neigung zu Starre und Neubildung von Capillaren die Hauptursache der Blausucht darstelle.

Capillar-
schlingen bei
Blausucht.

Röntgenuntersuchung des Herzens.

Die Röntgenuntersuchung des Herzens hat eine Reihe neue Erkenntnisse über die Herzgröße gebracht, die bereits unter dem Kapitel der Funktionsprüfung besprochen wurden.

Wir wissen, daß die absolute Herzgröße bei sporttreibenden Jugendlichen die des Erwachsenen übertreffen kann. Erwähnenswert ist ferner, daß nach ARKUSSKIJ angeborene Pulmonalisverengung in 4 Fällen insofern ein charakteristisches Röntgenbild ergaben, als die Vorwölbung des Pulmonalisbogens fehlte, gelegentlich soll sogar ein Einsinken des zweiten Bogens auf der linken Seite beobachtet worden sein. Eine Reihe weiterer Arbeiten bemühen sich die Diagnose „angeborener Herzfehler“ mit Hilfe des Röntgenbildes zu verfeinern.

Eine vielversprechende Neuerung auf dem Gebiete der Röntgenuntersuchung ist die Röntgenkymographie. Sie ermöglicht uns die Herzbewegungen im Röntgenbilde festzuhalten. Während die früheren, jetzt noch fast allgemein üblichen Röntgenbilder nur den Zustand des Herzens in dem Bruchteil einer Sekunde wiedergeben, können wir jetzt ein viel lebendigeres Bild bekommen, weil uns die Röntgenkymographie genau die systolischen und diastolischen Bewegungen aller Herzabschnitte und auch der großen Gefäße zu erkennen gibt. Und weil man in aller Ruhe die Exkursionen eines jeden Herzabschnittes betrachten, messen und mit bekannten durch Autopsie bestätigten Befunden vergleichen kann, so eröffnet dieses Verfahren recht erfreuliche Hoffnungen.

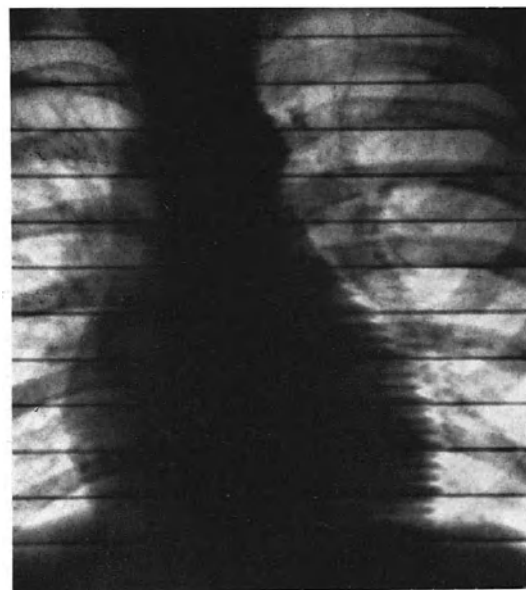


Abb. 1. Normales Herzkymogramm. Man erkennt deutlich die verschiedenen Randzackentypen an den Ventrikeln, Vorhöfen, Aorta und Pulmonalis.



Abb. 2. Diphtherische Myokarditis. Starke Dilatation besonders nach links, Veränderungen der Form und teilweise fast völliges Fehlen der Randzacken.

Es erlaubt uns nicht nur die Größe der Bewegungen, sondern auch je nach der Ausbildung der Zacken, die durch diese Bewegungen auf die Röntgenplatte gezeichnet werden, kräftige und schlaife, kleine und große

Pulmonalis-
stenose.

Röntgen-
kymo-
graphie.

Pulsationstypen zu unterscheiden, festzustellen, ob das Herz sich frei bewegt oder in seinen Bewegungen behindert ist; ferner kann man die Kraft bzw. Schwäche von Vorhöfen und Ventrikeln, ja auch sogar einzelner Abschnitte der Kammern erfassen, und so unter Berücksichtigung aller anderen diagnostischen Hilfsmittel tiefere Einblicke in den Ablauf der Herzrevolutionen gewinnen. Wo klinische Untersuchungsmethoden versagen, wo selbst Ekg keine Störungen erkennen lassen, da kann gelegentlich die Röntgenkymographie den Funktionsausfall einzelner — oft nur kleiner — Abschnitte der Muskelwand aufdecken. Dieses Verfahren kann auch Exsudate und Umklammerung der Herzen in zweifelhaften Fällen deutlicher machen.

Einige wenige Bilder, die ich der Universitäts-Kinderklinik in Münster verdanke, sollen diese Möglichkeiten vorführen (Abb. 1—3). Das ganze Verfahren befindet sich noch im Stadium der Entwicklung. Eine sehr ausführliche Darstellung der physikalischen Grundlagen mit eingehender Deutung der Befunde verdanken wir KÖTTGEN¹, auf die besonders hingewiesen sei.

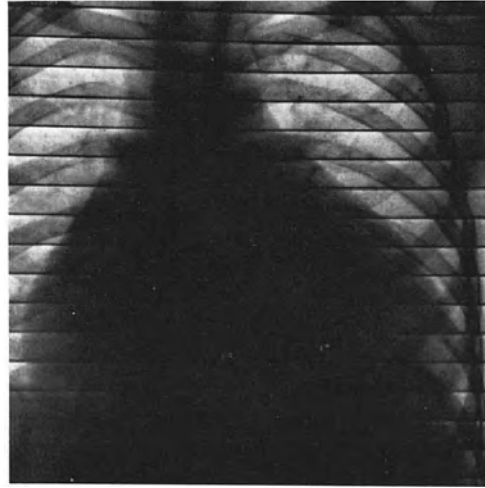


Abb. 3. Perikarditis bei gleichzeitig bestehendem kombinierten Mitralvitium. Allseitig starke Verbreiterung des Herzschattens, überall fast völliges Verschwinden der Randbewegungen.

Die Elektrokardiographie

hat seit ihrer Einführung in die klinische Medizin bereits eine für die Diagnostik und damit auch für die Therapie wertvolle Entwicklung erfahren. Im Gegensatz zu den früheren Auflagen des Handbuches soll sie im Rahmen dieses Ergänzungsbandes dem Wunsche des Herausgebers entsprechend, eine besonders gründliche Darstellung erfahren. Ich habe daher in Übereinstimmung mit dem Herausgeber Herrn Dr. OHR, der sich seit vielen Jahren speziell mit diesem Gebiete befaßt, beauftragt, dieses Kapitel zu übernehmen.

Literatur.

- ABBOTT, MAUDE E.: *Lancet* **1929 II**, 164—165.
 BERNUTH, v.: 41. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden 1930. — BERNUTH, FRITZ, v.: Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im Kindesalter. Univ.-Kinderklinik Jena, S. 69—142.
 FARBER, SIDNEY: *Amer. J. Path.* **7**, 105—130 (1931).
 KIRCH, E. u. W. NÜRNBERGER: *Arch. Kreislaufforsch.* **4**, 1—18 (1939). — KIRSCH, OSKAR: (a) *Abh. Kinderheilk.* **1929**, H. 23, 1—110. (b) *Jb. Kinderheilk.* **137**, 185—211 (1932).

¹ KÖTTGEN: *Erg. inn. Med.* **56**, 1 (1939).

Die Elektrokardiographie in der Kinderheilkunde.

Von

KARL STOLTE und **ALBERT OHR-Breslau.**

Bearbeitet von

ALBERT OHR-Breslau.

Mit 73 Abbildungen.

Die Elektrokardiographie hat seit dem Erscheinen der letzten Auflage des Handbuchs derartige Fortschritte gemacht und so sehr an klinischer Bedeutung gewonnen, daß eine völlige Neubearbeitung dieses Abschnitts notwendig wurde. Dabei leitete uns der Grundsatz, nur wirklich Wissenswertes aus dem weit verteilten Schrifttum in kurzen Zügen zusammenzustellen, wobei im Rahmen des Themas auf spezielle Einzelfragen und Streitfragen nicht eingegangen werden konnte. Für derartige Fälle muß auf die Lehrbücher und grundlegenden Arbeiten über die Elektrokardiographie verwiesen werden.

Auf die Grundlagen der Elektrokardiographie wurde nur so weit eingegangen, als zum wirklichen Verständnis der Diagnose und klinischen Auswertung eines Ekg unbedingt notwendig ist. Andererseits hielten wir es für erforderlich, das normale Ekg der ersten Lebenszeit ausführlich zu besprechen und seine Besonderheiten im Vergleich zu dem des Schulkindes und des Erwachsenen hervorzuheben. Weiterhin wurden der elektrokardiographische Begriff des Myokardschadens näher erörtert, seine diagnostischen Merkmale gezeigt und auf seine klinische Bedeutung hingewiesen. Um einer zu schematischen Beurteilung eines Ekg und einer Überbewertung im klinischen Sinne vorzubeugen, mußten hier und da theoretische Erörterungen eingeflochten und bei anderen Gelegenheiten auf zunächst belanglos erscheinende Beobachtungen hingewiesen werden.

In dem Bestreben, auch dem mit der Elektrokardiographie weniger vertrauten Leser das Verständnis zu erleichtern, glaubten wir auf eine zusammenhängende Darstellung der Reizbildungs- und Leitungsstörungen nicht verzichten zu können. — Der Schwerpunkt der Darstellung liegt naturgemäß auf den elektrokardiographischen Befunden. Da diese bei den einzelnen Krankheiten im großen und ganzen immer dieselben sind, und da es für die einzelnen Erkrankungen in der Mehrzahl der Fälle keine typischen Ekg-Veränderungen gibt, wurde eine Besprechung etwa in der Art „Ekg bei Diphtherie“ oder „Ekg bei Scharlach“ vermieden.

I. Allgemeiner Teil.

Grundlagen der Elektrokardiographie.

Jede Tätigkeit der Zellen oder des Gewebes ist mit einer Erregung verbunden, die sich unter anderem in dem Auftreten elektrischer Potential-

differenzen und bei geeigneter Ableitung als Aktionsstrom äußert. Das Ekg ist die graphische Registrierung der bei der Herztätigkeit auftretenden Potentialdifferenzen.

Da die *direkte* Ableitung vom Herzen beim Menschen nicht möglich ist, sind wir auf *diejenigen* Spannungsdifferenzen angewiesen, die die Oberfläche des Körpers erreichen (indirekte Ableitung), welche nur einen Bruchteil der vom Herzen erzeugten elektrischen Energie ausmacht.

Die indirekte
Ableitung.

Dabei stellt die Oberfläche des Rumpfes die Grenze des vom Herzen erzeugten elektrischen Feldes dar, während die abduzierten Extremitäten vergleichbar einem Kabel als indifferente Elektroden angesehen werden können.

Da die größten Spannungsdifferenzen zwischen Herzbasis und Herzspitze bestehen, ist die Lage der ableitenden Elektroden in ihrer Beziehung zum Herzen für das Aussehen eines Ekg von wesentlichem Einfluß. Es ist dabei gleichgültig, ob bei gegebener Körperlage und damit Herzlage im Brustraum die Elektroden verschoben werden oder bei feststehenden Elektroden die Herzlage sich ändert. In beiden Fällen verändert sich das Aussehen des Ekg. Bei Ableitung von herznahen Rumpfgeweben (Thoraxableitung) hat daher schon die geringste Verschiebung der Elektroden großen Einfluß auf die Kurvenform. Bei den Extremitätenableitungen dagegen ist es nach dem oben Gesagten unerheblich, ob die Anbringung der Elektroden mehr distal oder proximal erfolgt.

Obwohl die bei der Herztätigkeit entstehenden Spannungsdifferenzen in allen Richtungen des Raumes auftreten, genügt für die klinische Elektrokardiographie in der übergroßen Mehrzahl der Fälle die Ableitung in der Frontalebene. Die Brustwandableitungen (TRENDELENBURG, GRÖDEL, NEHB, CAMMANN), die zum Teil auch sagittale Spannungen zur Darstellung bringen, haben bisher keine allgemeine klinische Bedeutung erlangen können und sind in Technik und Wert in einzelnen Punkten noch umstritten. Dasselbe gilt von der von WILSON angegebenen thorakalen Ableitung, die — ebenso wie auch manche andere — gelegentlich als IV. Ableitung bezeichnet wird.

Die Brustwand-
ableitungen.

Die von SPÜHLER angegebene Oesophagusableitung hat keinerlei praktische Anwendung gefunden.

Oesophagus-
ableitung.

Mit der von SCHELLONG ausgearbeiteten Vektordiagraphie haben wir keine eigenen Erfahrungen. Eine praktische Bedeutung kommt ihr aber bis jetzt in der Kinderheilkunde nicht zu.

Die Vektor-
diagraphie.

Die Extremitätenableitung.

In der klinischen Elektrokardiographie wird fast ausschließlich die klassische Extremitätenableitung nach EINTHOVEN geübt.

Ableitung I: Rechter Arm — Linker Arm.

Ableitung II: Rechter Arm — Linkes Bein.

Ableitung III: Linker Arm — Linkes Bein.

Dabei entsteht auf dem Film für jede Ableitung eine Kurve, die etwa der in Abb. 19 dargestellten entspricht. Die einzelnen Erhebungen und Vertiefungen der Kurve werden als Zacken bezeichnet und zur besseren Verständigung im einzelnen mit den Buchstaben P, Q, R, S, T benannt. Die zwischen den Zacken gelegenen Kurventeile werden als Strecken bezeichnet.

Formale und zeitliche Änderungen im Verlauf der Spannungskurve der einzelnen Ableitungen gestatten diagnostische Rückschlüsse auf den Funktionszustand des Herzens. Näheres s. unten.

Schema vom gleichseitigen Dreieck.

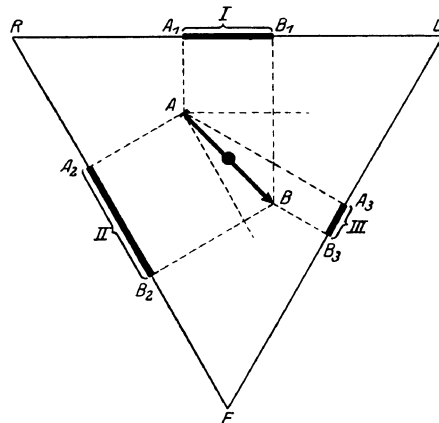


Abb. 1. Schema vom gleichseitigen Dreieck. (Aus WEBER.)

Die theoretische Begründung der Extremitätenableitung stammt von EINTHOVEN und wird durch das gleichseitige Dreieck veranschaulicht, dessen Ecken dem rechten Arm, linken Arm und dem linken Bein entsprechen (Abb. 1). Die Projektion einer durch den Mittelpunkt des Dreiecks in einem bestimmten Winkel zur Horizontalen gelegten Strecke („elektrische Hauptherzachse“) auf die Seiten des Dreiecks ist ein Maß für die jeweilige Spannung an den einzelnen Ableitungsstellen. Rechnerisch und experimentell läßt sich nun nachweisen, daß zwischen den Spannungen in den drei Ableitungen gesetzmäßige Beziehungen bestehen, die durch die Formel $\text{Ableitung II} = \text{Ableitung I} + \text{Ableitung III}$ definierbar sind (EINTHOVEN, WEBER). Für die

Praxis besagt das, daß wir uns aus der Höhe von $R_I + R_{III}$ die Höhe von R_{II} errechnen können. Bei Veränderung der Richtung der elektrischen Herzachse entstehen Änderungen der Spannungen in den einzelnen Ableitungen entsprechend den veränderten Projektionen der Herzachse auf die Seiten des gleichseitigen Dreiecks, auch wenn die Spannungen

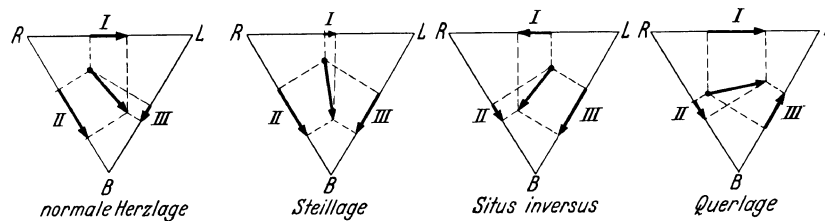


Abb. 2. Einfluß der Herzlage auf Größe und Richtung der Hauptzacke in den drei Ableitungen. (Aus KOCH: Allgemeine Elektrokardiographie 1939.)

des Herzens selbst gleich bleiben. Aus den beigelegten Skizzen (Abb. 2) gehen alle Möglichkeiten sinnfällig hervor.

Bei Steilstellung der Herzachse ist die Projektion auf I sehr klein, d. h. die Größe der Zacken in Ableitung I ist gering. Umgekehrt wird bei Querstellung der elektrischen Achse die Projektion in III klein oder sogar in ihrer Richtung vertauscht, d. h. R_{III} wird klein oder sogar negativ. Beim Situs inversus cordis schließlich wird die Zackengröße in Ableitung II und III vertauscht, und die Ausschläge in Ableitung I verhalten sich entgegengesetzt der Norm. Das elektrokardiographische Bild des Situs inversus kann man bekanntlich durch Vertauschen der Elektroden I und II jederzeit reproduzieren.

Die EINTHOVENSche Regel.

Die praktische Bedeutung der EINTHOVENSchen Regel besteht unter anderem darin, daß wir leicht beurteilen können, ob die uns vorgelegten Kurven richtig bezeichnet sind; sie sind es dann, wenn R_{II} gleich oder annähernd $R_I + R_{III}$ ist.

Die Gleichung $R_{II} = R_I + R_{III}$ hat allerdings zur Voraussetzung, daß die einzelnen Ableitungen mit der gleichen Empfindlichkeit des Geräts (Eichung vor oder in jeder Ableitung) geschrieben sind. Außerdem kann ein R scheinbar einem S in der anderen Ableitung entsprechen. Näheres s. unten.

Die Entstehung des normalen Ekg aus zwei monophasischen Anteilen.

Zum Verständnis der Verspätungskurven (WEBER) sowie der Ekg bei großen Schädigungen innerhalb der Kammern (Infarkt) muß kurz auf die Entstehung der normalen Spannungskurve eingegangen werden.

Für den Herzmuskel gilt ebenso wie für den Skelettmuskel das bioelektrische Grundgesetz: *Eine erregte Muskelstelle verhält sich elektrisch negativ gegenüber einer unerregten.*

Leitet man den Aktionsstrom eines geschädigten Skelettmuskels ab, so zeigt die Kurve eine einphasische Schwankung (Verminderungsschwankung des Verletzungsstroms nach TRENDELENBURG) (vgl. Abb. 3).

An der Stelle der Schädigung ist die Weiterleitung der Erregung blockiert, so daß die Negativität nicht die Elektrode 2 erreicht, sondern im Bereich der Elektrode I stecken bleibt.

Leitet man dagegen von einem nicht geschädigten Muskelstreifen bei künstlicher Reizung den Aktionsstrom ab, so zeigt die Kurve eine zweiphasische Schwankung (Abb. 4).

Die dick ausgezogene zweiphasische Kurve ist die Differenzkurve der beiden schwach gezeichneten monophasischen Schwankungen, von denen die eine (nach oben gerichtet) der Negativität an der Elektrode 1 und die andere nach unten gerichtete der Negativität an der Elektrode 2 entsprechen. Die abwärts gerichtete Kurve zeigt an, daß die Erregung (Negativität) am unverletzten Muskel bis zur Elektrode 2 gewandert ist. Am Übergang des positiven Anteils des diphasischen Aktionsstromes in den negativen ist in dem Zeitpunkt, an dem die Kurve die Nulllinie schneidet, die Negativität an beiden Elektroden gleich groß. Die Form der diphasischen Schwankung ist bei unverändertem Aussehen der einphasischen Schwankungen an den einzelnen Elektroden von der Leitungsgeschwindigkeit der Erregung abhängig. Bei

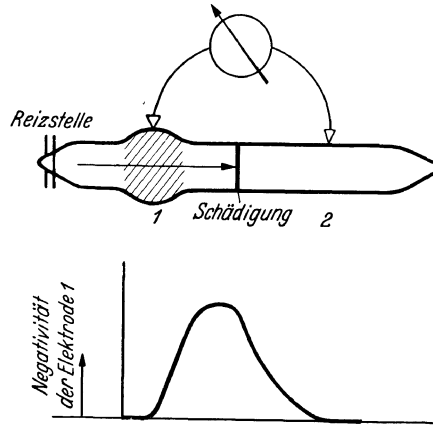


Abb. 3. Einphasische Schwankung. (Aus KOCH.)

Bioelektrisches Grundgesetz.

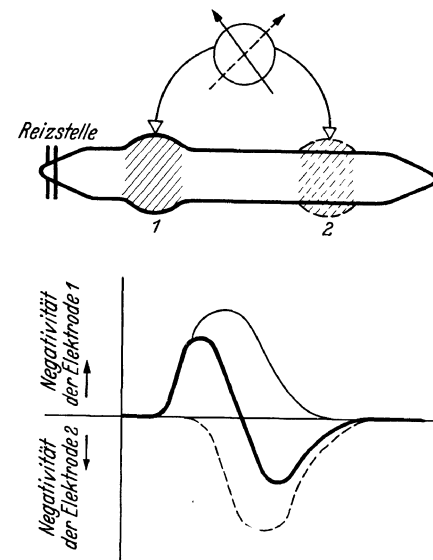


Abb. 4. Zweiphasische Schwankung als Differenzkurve zweier einphasischer Schwankungen, die mit einem gewissen Zeitabstande nach entgegengesetzter Richtung auftreten. (Aus KOCH.)

Die Differenztheorie.

geringerer Leitungsgeschwindigkeit beginnt die Negativität an der Elektrode 2 später, bei höherer Leitungsgeschwindigkeit eher als in der Abbildung angenommen wurde. Durch gegenseitige Verschiebung der beiden einphasischen Kurven kann man durch Addition bzw. Subtraktion die verschiedenen Verlaufsformen der diphasischen Kurve in Abhängigkeit von der Leitungsgeschwindigkeit reproduzieren.

Der Kammer-
teil des menschen-
lichen Ekg im
Lichte der
Differenz-
theorie.

Auch der normale Kammerteil des Ekg beim Menschen verläuft diphasisch, wenn auch die Kurve nicht so regelmäßig wie beim Skelettmuskel geformt ist. Der diphasische Kammerteil ist ebenso wie der diphasische Aktionsstrom des Skelettmuskels als Differenzkurve zweier einphasischer Schwankungen zu verstehen (Differenztheorie). Aus der Summe aller einphasischen Erregungsvorgänge innerhalb der Ventrikel werden *die beiden* einphasischen Schwankungen der den ableitenden Elektroden am nächsten gelegenen Myokardgebiete gewissermaßen herausgegriffen. In Ableitung II z. B. die Erregungsvorgänge

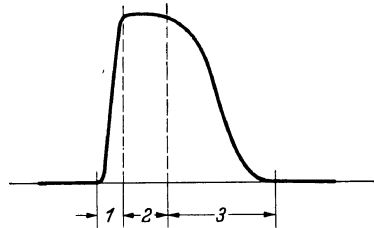


Abb. 5. Einphasische negative Schwankung der Herzkammer. (Aus KOCH.)

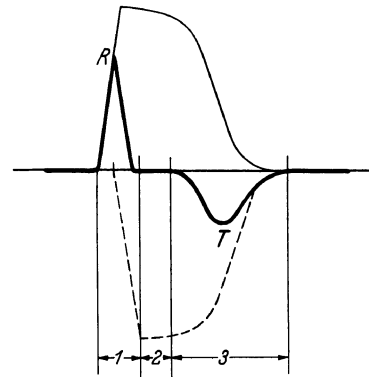


Abb. 6. Der Kammerteil als Differenzkurve zweier einphasischer Schwankungen. (Aus KOCH.)

an der Herzbasis und der Herzspitze. Durch Addition dieser beiden sehr schnell aufeinanderfolgenden einphasischen Schwankungen entsteht der Kammerteil in Ableitung II.

SCHÜTZ, ROTHSCHUH und MEHRING konnten am Herzmuskelstreifen der Natter durch experimentelle Verlangsamung der Erregungsausbreitung den diphasischen Aktionsstrom in die beiden einphasischen entgegengerichteten Schwankungen zerlegen.

Zur Rekonstruktion der diphasischen Kurve des Kammerteils muß erstens die normale Form der beiden einphasischen Schwankungen an den ableitenden Elektroden bzw. von Herzbasis und Herzspitze bekannt sein und zweitens der zeitliche Abstand, in dem die monophasische Spitzenkurve (entspricht der monophasischen Schwankung im Bereich der Elektrode 2 im Beispiel vom Skelettmuskel) auf die monophasische Basiskurve (entspricht der monophasischen Schwankung im Bereich der Elektrode 1 im Beispiel vom Skelettmuskel) folgt.

Der einphasische Aktionsstrom des Herzmuskels.

Der einphasische Aktionsstrom läßt sich aus Tierversuchen gewinnen, wenn man den Herzmuskel im Bereich der einen Elektrode durch Verschorfung von der Erregung ausschließt und somit nur das Erregungsbild des Herzmuskels im Bereich der anderen Elektrode erfaßt. Bei Ableitung zwischen ungeschädigter Herzbasis und verschorfter Herzspitze erhält man den einphasischen Aktionsstrom der Herzbasis und umgekehrt bei Ableitung von der geschädigten Herzbasis und der ungeschädigten

Herzspitze den einphasischen Aktionsstrom der Herzspitze. Die einphasische Aktionsstromkurve eines Herzmuskelstreifens ist aus Abb. 5 zu ersehen. Wir entnehmen daraus, daß die Erregung sehr schnell ihr Maximum erreicht, dann für kurze Zeit nur wenig an Intensität verliert (Plateau der Kurve), und daß das Abklingen der Erregung langsam vor sich geht.

In Abb. 6 ist die — dick gezeichnete — Differenzkurve aus der monophasischen Basiskurve (nach oben gerichtet) und der monophasischen Spitzenkurve (nach unten gerichtet), die in bestimmten zeitlichem Abstand aufeinanderfolgen, dargestellt. Sie entspricht schon weitgehend einem Kammerteil bis auf das Fehlen der Q- und S-Zacke und die Negativität der T-Zacke. Diese Abweichungen von der Norm sind in der schematischen Zeichnung dadurch entstanden, daß der kurvenmäßige Verlauf des einphasischen Basis- und Spitzenstroms als identisch angenommen wurde. Tatsächlich unterscheidet sich aber die Form der monophasischen Basiskurve von der der Spitzenkurve in mehreren Punkten:

a) Der Anstieg der Spitzenkurve geht steiler vor sich als der der Basiskurve.

b) Die Dauer der Basiskurve ist größer als die der Spitzenkurve.

c) Der Rückgang der Erregung in der Spitzenkurve geht schneller vonstatten als in der Basiskurve.

An der Basis der (linken) Kammer besteht also gegen Ende des Kammerteils noch eine deutliche Erregung — das T ist positiv! —, während in der Gegend der Herzspitze die Erregung schon nahezu abgeklungen ist. Abb. 7 zeigt die unterschiedliche Form der beiden einphasischen Schwankungen.

Auf die Entstehung der S- und Q-Zacke aus den beiden monophasischen Anteilen kann nicht eingegangen werden. Wir verweisen daher auf die Darstellungen von WEBER, KOCH und anderen Autoren.

Erklärung pathologischer Ekg durch Veränderung der einphasischen Schwankung in zeitlicher und formaler Hinsicht.

Nachdem der normale Kammerteil des Ekg als Differenzkurve aus zwei einphasischen Anteilen verstanden werden muß, müssen auch pathologische Formen auf Änderung der monophasischen Aktionsströme oder ihrer zeitlichen Beziehungen zueinander zurückgeführt werden können.

a) Abnorme Zeitverhältnisse der Erregungsausbreitung.

An dem Beispiel des Skelettmuskels wurde gezeigt, wie sich die Form des zweiphasischen Aktionsstroms in Abhängigkeit von der Leitungsgeschwindigkeit der Erregung von Elektrode 1 zu Elektrode 2 ändert. Durch Verschiebung der beiden einphasischen Kurven gegeneinander konnten Breite und Höhe der diphasischen Spannungskurve weitgehend abgewandelt werden.

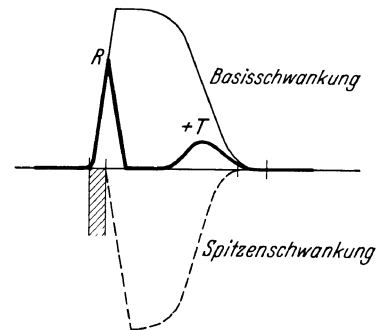


Abb. 7. Endschwankung und Anfangszacke gleichgerichtet: Die nach oben gezeichnete einphasische Schwankung kehrt später zur Nulllinie zurück als die nach unten gezeichnete. (Aus КОСН.)

Verspätungs-
kurven.

Auf das Ekg übertragen heißt dies, daß bei verzögerter Erregungsausbreitung innerhalb der Ventrikel der zeitliche Abstand des Beginns der beiden einphasischen Schwankungen vergrößert ist. Im diphasischen

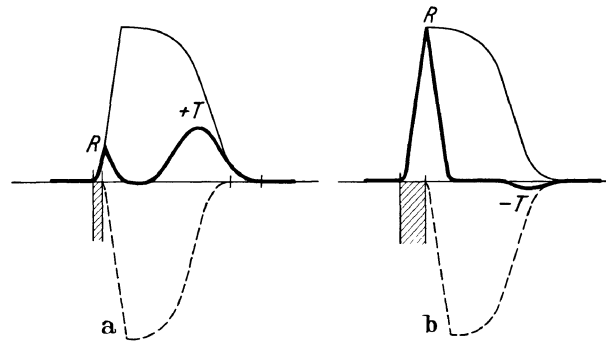


Abb. 8a und b. Änderungen der Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung in den Kammern. Abstand zwischen den beiden einphasischen Kurven (schraffiert) in a kürzer, in b länger als in Abb. 7.

(Aus KOCH.)

Ekg äußert sich das in einer vergrößerten und verbreiterten Anfangsgruppe und einem flachen bis negativen T, wie aus Kurve b der Abb. 8 ersichtlich ist. Die Kurve a der gleichen Abbildung zeigt die Verhältnisse bei abnorm schneller Erregungsausbreitung innerhalb der Kammern.

Die verlangsamte Erregungsausbreitung führt zu einer Verspätung des Erregungsbeginns im Bereich der zweiten Elektrode.

Derartige Kurvenbilder werden als Verspätungskurven (WEBER) bezeichnet. Je nach dem Ausmaß der Verspätung entstehen verschiedene Kurven, deren konstantes und gemeinsames Kennzeichen eine Verbreiterung der Anfangsgruppe ist. Die Dauer der QRS-Gruppe ist also ein Maß für die Leitungsgeschwindigkeit der Erregung innerhalb der Kammern.

QRS-Dauer
und Anstiegs-
zeit.

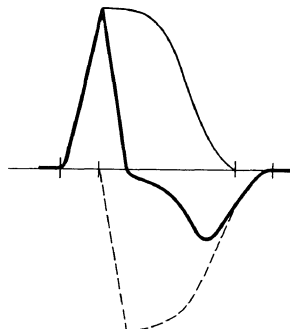


Abb. 9. Zweiphasische Deformierung des Kammerteils infolge starker Verspätung der nach unten gerichteten einphasischen Schwankung. Die Spitze der R-Zacke entspricht dem Augenblick, wo die Erregung der verspäteten Gewebe einsetzt.

(Aus KOCH.)

Die QRS-Dauer gibt die Zeit an, die zur maximalen Erregung beider Ventrikel notwendig ist (Reizausbreitungszeit im weiteren Sinne). In neuerer Zeit man hat noch eine Reizausbreitungszeit im engeren Sinne unterschieden und als Anstiegszeit bezeichnet (E. KOCH). Diese wird aus dem Abstand vom Fußpunkt der R-Zacke bis zum Gipfel derselben gemessen und als diejenige Zeit gedeutet, die dem Zeitunterschied des Beginns der einphasischen Erregungen entspricht.

Weitere Kenn-
zeichen der
verspäteten
intra-ventriku-
lären Leitung.

Die weiteren Kennzeichen der Verspätung beziehen sich auf die QT-Dauer und vor allem auf die ST-Strecke und T-Zacke. Abb. 9 zeigt eine starke Verspätung des einen einphasischen Aktionsstromes, die zu einer Senkung der ST-Strecke mit Übergang in ein spitznegatives T geführt hat. Weitere Verspätungskurven in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Verspätung sind aus Abb. 10 zu ersehen.

Die Links-
bzw. Rechts-
verspätung.

Die Frage, ob die Verspätung besonders den rechten oder linken Ventrikel bzw. den rechten oder linken TAWARASCHEN Schenkel betrifft, läßt sich beim Fehlen anderer Ekg-Veränderungen aus der Form der Anfangsgruppe ableiten. Diese muß bei einer Linksverspätung den Linkstyp und bei einer Rechtsverspätung den Rechtstyp aufweisen (vgl. Abb. 11). Bevor wir weiter auf die Links- bzw.

Rechtsverspätung eingehen, muß zunächst der Begriff des Ekg-Typs erklärt werden.

Der Ekg-Typ ist aus dem Verhalten der Höhe und Richtung der Zacken der Anfangsgruppe in Ableitung I und III zu erkennen. Ein deutlicher Linkstyp ist folgendermaßen gekennzeichnet; gegensätzliche Richtung der Hauptzacke (größte Zacke der Anfangsgruppe) in Ableitung I und III in der Weise, daß sie in Ableitung III negativ und in I positiv ist. Dabei ist R_I gleich groß oder größer als R_{III} . Die Q-Zacke ist in Ableitung I am deutlichsten ausgeprägt. Ein deutlicher Rechtstyp dagegen zeigt eine negative Hauptzacke in Ableitung I, während R_{III} vergrößert ist, so daß es gleich groß oder größer als R_{II} ist. Die Q-Zacke ist in Ableitung III am deutlichsten nachweisbar (vgl. S. 636).

Der Ekg-Typ.

Das Ekg auch herzgesunder Menschen kann einen Links- bzw. Rechtstyp zeigen. Je nach dem Lebensalter ist es in verschiedener Weise

Einfluß des Lebensalters auf den Ekg-Typ.

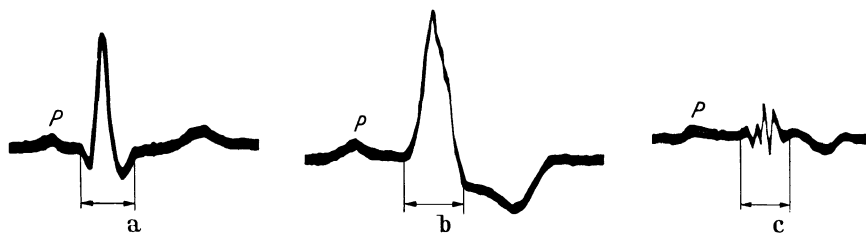


Abb. 10 a—c. Zeitliche Störungen des Erregungsablaufes innerhalb der Kammern. a mäßiger Grad der Verspätung; b zweiphasische Deformierung; c Aufsplitterung. (Aus KOCH.)

typenbetont. In der ersten Lebenszeit ist der Rechtstyp vorherrschend und im Greisenalter der Linkstyp. Aber auch der gelegentliche Befund eines Linkstyps schon im Säuglingsalter ist nicht ohne weiteres als pathologisch zu werten. Der Ekg-Typ ist also zunächst weitgehend vom Lebensalter abhängig. Daneben kann auch die Lage des Herzens im Brustraum den Typ beeinflussen. Bei Zwerchfellhochstand, d. h. bei Drehung der Herzspitze nach links (Querlagerung) wird das Ekg mehr linkstypisch und umgekehrt bei Zwerchfelltiefstand mit entsprechender Veränderung der Herzlage im Sinne eines steilgestellten Tropfenherzens wird das Ekg mehr rechtstypisch. Links- bzw. Rechtstypen, die durch die Herzlage bedingt sind, werden als Positionstypen bezeichnet. Der einfache Links- bzw. Rechtstyp und die Positionstypen sind im klinischen Sinne belanglos, solange sie nicht die Zeichen der verspäteten intraventrikulären Leitung aufweisen. Diese sind vor allem in der Verbreiterung der QRS-Gruppe gegeben. Typenbetonte Ekg mit den Zeichen der Verspätung werden nach WEBER als sog. Verspätungskurven bezeichnet und haben entsprechend ihrer Entstehung auf dem Boden einer einseitig verzögerten intraventrikulären Erregungsausbreitung pathognomonische Bedeutung. Die Kennzeichen der Verspätungskurven sind nach WEBER folgende:

Einfluß der Herzlage auf den Ekg-Typ (Positionstyp).

Die Verspätungstypen.

Linksverspätung, d. h. die Erregung beginnt im linken Ventrikel später als normal: Linkstypisches Ekg mit einer über die Norm der jeweiligen Altersgruppe verbreiterten QRS-Gruppe. Die ST-Strecke in Ableitung I, oft auch in Ableitung II, verläuft häufig — aber nicht immer! — längere Zeit unter der Nulllinie (vgl. Abb. 11e und 47b).

Linksverspätung.

Rechts-
verspätung.

Rechtsverspätung, d. h. die Erregung, beginnt im rechten Ventrikel später als normal: Rechtstyp mit Verbreiterung der Anfangsgruppe über den normalen Höchstwert der einzelnen Altersstufen. S-T_{III}, manchmal auch S-T_{II}, können längere Zeit unter der Nulllinie verlaufen (vgl. Abb. 11 f, 29 und 31).

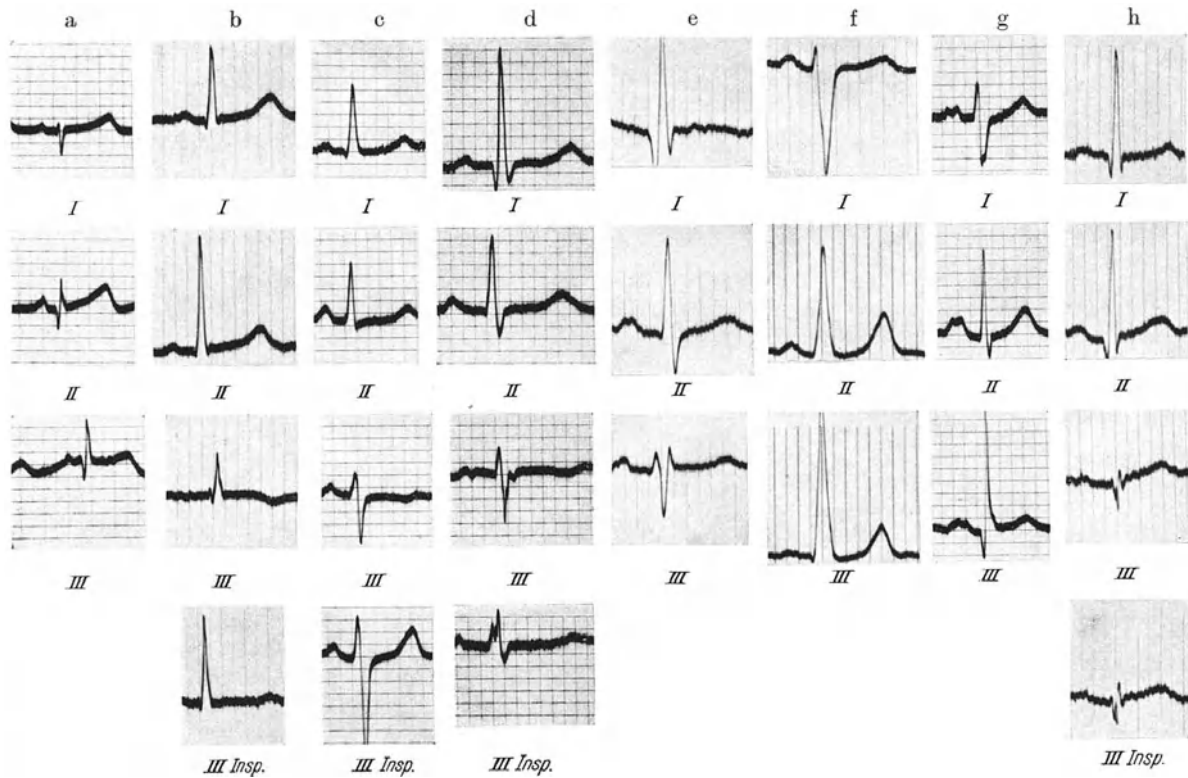


Abb. 11 a—h. a Rechtstyp eines Säuglings. Unterschiedliche Richtung der Hauptzacken in Ableitung I und III, in I negativ, in III positiv. Q_{III, II} deutlich, Q_I fehlt. b Indifferentes Ekg-Typ eines älteren Kindes. Gleiche Richtung der Hauptzacken in Ableitung I und III. R_{III} wird im Inspirium größer, T_{III} wird positiv. c Linkstyp eines Erwachsenen. Unterschiedliche Richtung der Hauptzacken in Ableitung I und III, in I positiv, in III negativ. Q_I angedeutet, Q_{II, III} fehlen. R_{III} wird im Inspirium größer und T_{III} wird stark positiv. Trotzdem bleibt der Linkstyp bestehen. Dieser Linkstyp ist also nicht durch den Zwerchfellstand bedingt. d Positionslinkestyp durch Zwerchfellhochstand bei Adipositas eines Kindes. Die Negativität der Hauptzacke in Ableitung III verschwindet im Inspirium. e Linksverspätung eines 2jährigen Kindes bei Scharlach. Neben den Zeichen des Linkstyps ist die Verbreiterung der Anfangsgruppe vorhanden, die QRS-Dauer beträgt nämlich mehr als $\frac{7}{100}$ Sek. (Normalwert für das Alter). f Rechtsverspätung bei Scharlach eines 12jährigen Kindes. Neben den Zeichen des Rechtstyps ist die Verbreiterung der Anfangsgruppe auf mehr als $\frac{9}{100}$ Sek. als Ausdruck der Verspätung nachweisbar. g Rechtstyp bei einer Mitralstenose ohne Verbreiterung von Q-R-S. h Linkstyp bei einem Aortenvitium eines 10jährigen Kindes ohne Verbreiterung von Q-R-S. Der Linkstyp ist nicht lagebedingt, da er im Inspirium bestehen bleibt. (Aus der Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Aus dem Gesagten geht ohne weiteres die große Ähnlichkeit der Verspätungskurven mit den Kurven bei veränderter Herzlage (Positionstypen) und dem einfachen Links- bzw. Rechtstyp hervor. Vgl. auch die Abb. 2 bezüglich der Projektion der elektrischen Herzachse auf die Seiten des gleichseitigen Dreiecks. Eine Verbreiterung der QRS-Gruppe ist natürlich beim reinen Positionstyp und beim einfachen Links- bzw. Rechtstyp nicht vorhanden. Ist eine sichere Entscheidung (s. u.) nicht möglich,

ob es sich im Einzelfall um einen Positionstyp oder um eine Verspätungskurve handelt, wählt man am besten den indifferenten Ausdruck Links- bzw. Rechtstyp. Näheres über den Ekg-Typ s. S. 636.

Zur Veranschaulichung der Ekg-Typen vgl. Abb. 11. Abb. 11a zeigt einen einfachen Rechtstyp eines Säuglings, 11b einen indifferenten Typ eines älteren Kindes und 11c einen Linkstyp eines älteren Erwachsenen. In Ableitung III bei tiefem Inspirium sind R_{III} und T_{III} höher geworden; trotzdem ist aber der Linkstyp erhalten geblieben, der demnach nicht durch den Zwerchfellstand bzw. die Herzlage bedingt ist. In Abb. 11d dagegen sehen Sie einen offenbar lagebedingten Linkstyp (Positionstyp) bei einem adipösen Kind, der im tiefen Inspirium verschwindet, indem nunmehr die Hauptzacke in Ableitung III deutlich positiv wird. Abb. 11e und 11f zeigen einen Links- bzw. Rechtsverspätungstyp mit Verbreiterung der QRS-Gruppe. Weitere Rechtsverspätungen s. Abb. 29 und 31, eine weitere Linksverspätung s. Abb. 47 b. Die Abb. 11g zeigt einen Rechtstyp ohne die Zeichen der Verspätung bei einem schweren Mitralvitium mit Stenose und in Abb. 11h schließlich ist ein Linkstyp ohne die Kennzeichen der Verspätung bei einer Aorteninsuffizienz zu sehen.

b) Abnorme Form des einphasischen Aktionsstroms.

Es wurde oben ausgeführt, daß abnorme Verläufe des zweiphasischen Aktionsstroms der Kammern entweder auf Veränderung der Zeitverhält-

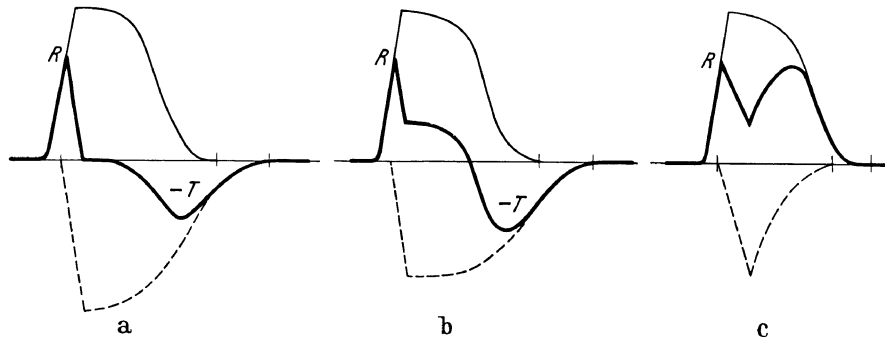


Abb. 12a—c. Verschiedene Arten örtlicher Herzmuskelschädigung. a Richtungsumkehr von T; b hoher Abgang des Zwischenstücks, „coronares T“; c einphasische Deformierung. (Aus KOCH.)

nisse (meist verlangsamte Erregungsausbreitung) oder aber auf Veränderungen der einphasischen Schwankung selbst bezogen werden müssen. Im folgenden wird kurz gezeigt, wie auch die zweite Möglichkeit sich im Bild des zweiphasischen Aktionsstroms auswirkt und geeignet ist, manche pathologische Kurvenform unserem Verständnis näherzubringen.

Die Form und Dauer des einphasischen Aktionsstroms bzw. der einphasischen Erregung (Erregungsform) kann je nach Art, Ort und Ausmaß der Schädigung in verschiedener Weise verändert werden. Wahrscheinlich beeinflußt auch das Alter des Gewebes die Form des einphasischen Aktionsstroms. Diese Änderungen können sich im Verlauf der einphasischen Schwankung als verminderte Höhe, beschleunigte oder verzögerte Desaktivierung, schneller oder weniger schneller Anstieg (Anstiegsgröße) auswirken. Abb. 12 zeigt einige schematische Beispiele und ihren Einfluß auf den Verlauf des biphasischen Aktionsstroms.

Beziehungen zwischen Form des Ekg, speziell Größe der Zacken, und mechanischer Leistungsfähigkeit des Herzens.

Das Ekg ist Ausdruck der *Erregungsvorgänge* im Herzmuskel, die mechanische Leistungsfähigkeit dagegen ist eine Funktion der *Kontraktion* des Herzmuskels. Tierversuche und Beobachtungen am Menschen haben gezeigt, daß keine *festen* Beziehungen zwischen Erregung und Kontraktion des Muskels bestehen. Aus diesem Grunde kann man auch aus der QT-Dauer nicht sicher die Dauer der mechanischen Systole bestimmen. Insbesondere kann aber nicht aus der Größe der Zacken im menschlichen Ekg auf die Herzkraft geschlossen werden.

Tierversuche. Bei Muscarinlähmung des Tierherzens kann man trotz fehlender Kontraktionen normale oder fast normale Aktionsströme ableiten (STRAUB u. a.). — Das durch Quellung in Aqua dest. zum Stillstand gebrachte Froschherz zeigt noch Kammerausschläge im Ekg, die einer isometrischen Kontraktion — also ohne Verkürzung — entsprechen sollen (DE BOER).

Beobachtungen am Menschen. Beim Herzalternans (in gleichen Abständen abwechselnd ein starker und schwacher Herzschlag) vermißt man meist entsprechende Ekg-Veränderungen oder der schwächeren Kontraktion entspricht sogar ein größerer Kammerteil. — Extrasystolen (Esyst) sind meist höher als normale QRS-Gruppen, sie sind aber für die Gefäßperipherie „frustrane Kontraktionen“, wenn die Esyst sehr vorzeitig einsetzen. — Bei körperlichen Anstrengungen, bei denen das Schlagvolumen um ein Mehrfaches ansteigt, werden die Zacken nicht in gleichem Umfange größer.

Die Größe der Ausschläge gestattet mithin keinen Rückschluß auf die kreislaufmechanische Leistungsfähigkeit des Myokards.

Herzlage und Zustandsänderungen des Gewebes und Größe der Zacken im Ekg.

1. Änderungen der Herzlage in Abhängigkeit vom Zwerchfellstand.

a) Respiratorisch, besonders deutlich in Ableitung III zu sehen. R_{III} niedrig bzw. negativ im tiefen Expirium. R_{III} und T_{III} sich aufrichtend bzw. größer werdend im tiefen Inspirium.

b) Steilgestelltes Herz (Pendelherz, Tropfenherz). Dabei ist die Anfangsgruppe in Ableitung I klein und die Hauptzacke in Ableitung II, III fast gleich groß (Rechtspositionstyp).

c) Quergestelltes Herz (Zwerchfellhochstand). Dabei ist die Anfangsgruppe in Ableitung III klein oder sogar negativ und die Hauptzacke in Ableitung I und II etwa gleich groß oder in I größer (Linkspositionstyp) (vgl. Abb. 2 und 11d).

2. Situs inversus (Dextrokardie). Eine einfache Verlagerung des Herzens nach rechts durch Schwarte oder Pleuraerguß (Dextroposition) bleibt ohne Einfluß auf das Ekg, solange keine Drehung des Herzens um seine Achse dabei erfolgt. In Fällen, die auch röntgenologisch zweifelhaft sind, kann unter Umständen mit Hilfe des Ekg zwischen Dextrokardie und Dextroposition unterschieden werden. Abb. 13 und 14 zeigen im Ekg und Röntgenbild eine Dextrokardie. Bei einer Kombination von Dextrokardie mit anderen Mißbildungen des Herzens (klinisch Morbus coeruleus) kann man aber auch atypische Dextrokardie-Ekg in den verschiedensten Variationen finden.

3. Bei Seitenlage des Patienten (Rechts- oder Linkslage) wird durch Verschiebung und Drehung des Herzens im Thorax die Zackenhöhe beeinflusst. Fehlende Veränderungen der Zackengröße bei Lagewechsel kann die Vermutungsdiagnose „adhäsive Perikarditis“ bzw. „Accretio pericardii“ weitgehend stützen (DIEUAIDE). Bei übergroßen Herzen, die ja an sich schon wenig beweglich sind, ist diese Probe nicht bewertbar (SCHERF).

4. Bei Myxödem findet man häufig — nicht immer — auffallende Kleinheit der Ausschläge in allen Ableitungen.

Eine „Kleinheit der Zacken“ ist erst dann festzustellen, wenn die höchste Zacke nicht größer als 5 mm ist bei einer Eichspannung von 10 mm = 1 mV.

Als Ursache für die geringe Zackengröße bei Myxödem wird eine erhöhte Kapazität der Haut oder ein erhöhter Hautwiderstand angenommen (ZONDEK, LUEG.) Bewiesen wird diese Anschauung damit, daß bei Umgehung der Haut durch subcutane Nadel Elektroden die Zacken größer werden. Da aber auch beim Gesunden die Zackenhöhe bei dieser Art der Ableitung zunimmt, ist der Beweis nicht stichhaltig (SCHERF). Andere Autoren sehen in einer myxödematösen Verquellung der Herzmuskelfasern den Grund für die kleinen Ausschläge. GORDON, KAUNITZ, SCHERF und andere haben gezeigt, daß bei klinisch sicheren Myxödemfällen die Herzvergrößerung durch einen Perikarderguß bedingt war. SCHERF nimmt an, daß auch in anderen — vielleicht in allen Fällen — „das große Myxödemherz“ durch Flüssigkeitserguß im Perikard bedingt ist. Dann wären die kleinen Ausschläge im Ekg bei Myxödem wie bei Perikarditis exsudativa zu deuten, nämlich durch Kurzschließung der Aktionsströme durch den Flüssigkeitsmantel.

5. Bei Nephrosen im hydropischen Stadium sahen wir häufig — aber nicht immer — kleine Ausschläge in allen Ableitungen. Eine Perikarditis war in unseren beobachteten Fällen sicher auszuschließen, die Herzfernaufnahme zeigte vielmehr ein auffallend kleines Herz. Die Bluteindickung, die bei Nephrosen nach der Zunahme der Erythrocyten zu urteilen im hydropischen Stadium erhebliche Grade annehmen kann, ist sicher nicht die Ursache der kleinen Ausschläge, wie Ekg-Befunde bei schwerster Exsiccose der Säuglinge, deren Blut gleichfalls stark eingedickt ist, beweisen. Abb. 15a und b zeigt das Ekg einer Nephrose im hydropischen und im gebesserten Stadium.

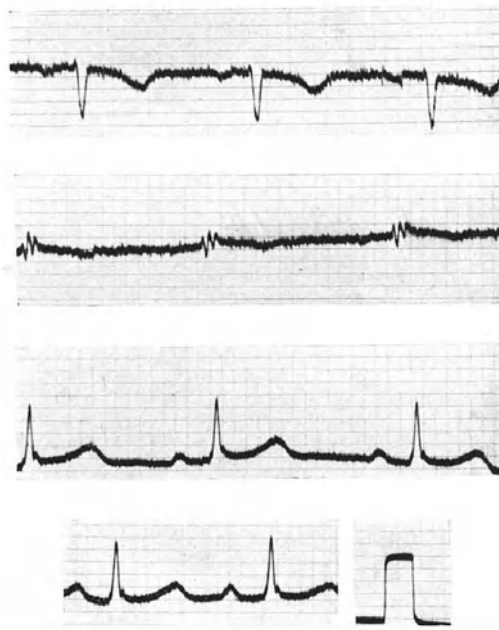


Abb. 13. Ekg bei Dextrokardie eines 9jährigen Mädchens. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

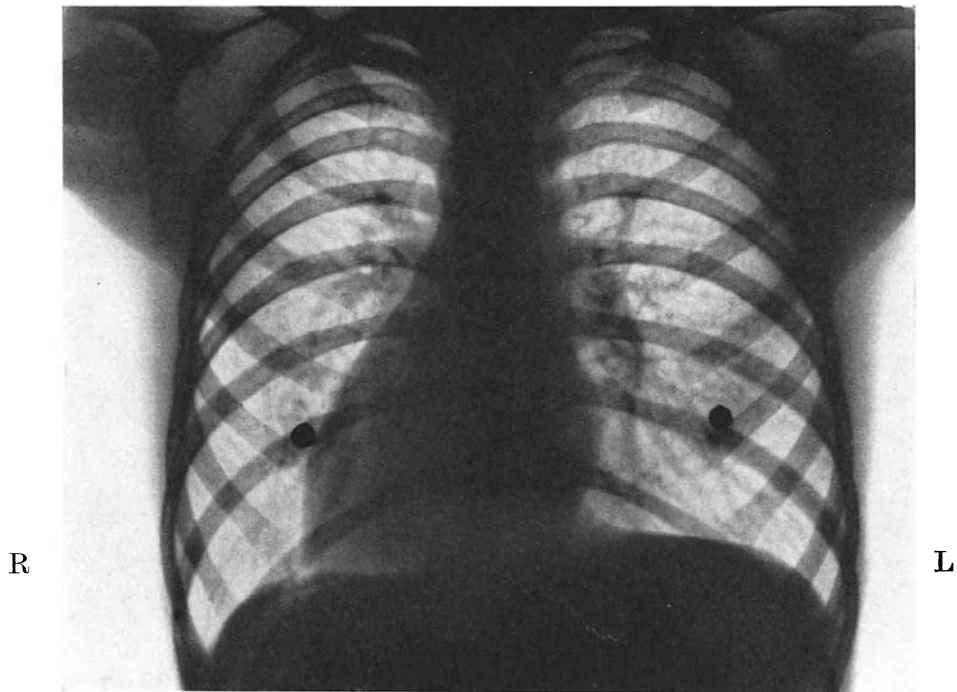


Abb. 14. Herzfernaufnahme bei einer Dextrokardie eines 9jährigen Mädchens (vgl. Abb. 13).
(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

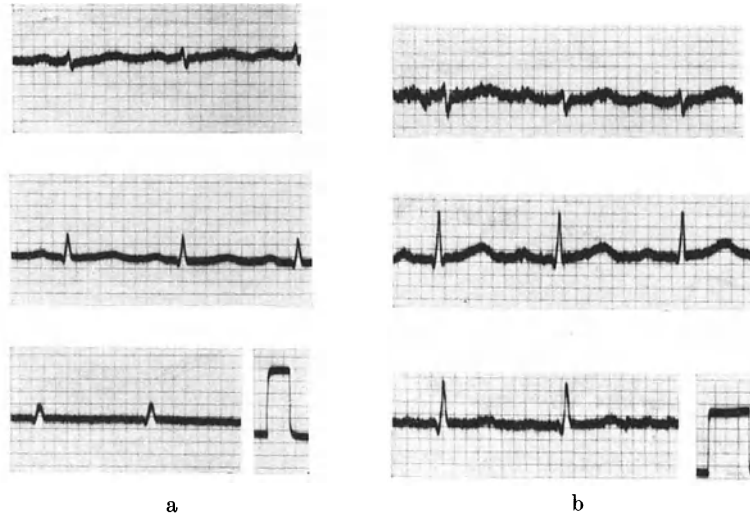


Abb. 15 a u. b. a zeigt ein Ekg mit kleinen Ausschlägen in allen Ableitungen (Niederspannung) bei einem 3jährigen Mädchen im hydropischen Stadium der Nephrose. Eine Perikarditis war klinisch und röntgenologisch sicher auszuschließen. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek. b zeigt das Ekg desselben Kindes nach Ausschwemmung der Ödeme. Zunahme der Zackengröße.
(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Kardiale Einflüsse, die die Größe der Zacken verändern.

Kleine Ausschläge in allen Ableitungen (abgeschwächtes Ekg) findet man zunächst nicht selten im Neugeborenenalter. Eine klinische Bedeutung kommt diesem Befunde im genannten Alter bisher nicht zu; die Entstehung,

ob kardial oder extrakardial, ist außerdem für diese Fälle nicht geklärt. Sicher kardial bzw. perikardial ist die Verkleinerung aller Ausschläge dagegen bei der Pericarditis exsudativa. Auf die Erklärung dieses Befundes durch Kurzschließung der Aktionsströme wurde oben schon hingewiesen. Auch bei dekompensierten Herzkranken mit starken Ödemen sind die Zacken, speziell die der Anfangsgruppe, gelegentlich in allen Ableitungen klein. Dasselbe findet man aber auch bei schweren Herzschäden ohne Anzeichen der Stauung oder der Perikarditis. Abb. 16 zeigt kleine Ausschläge in allen Ableitungen bei Diphtherie. Schließlich sei in diesem

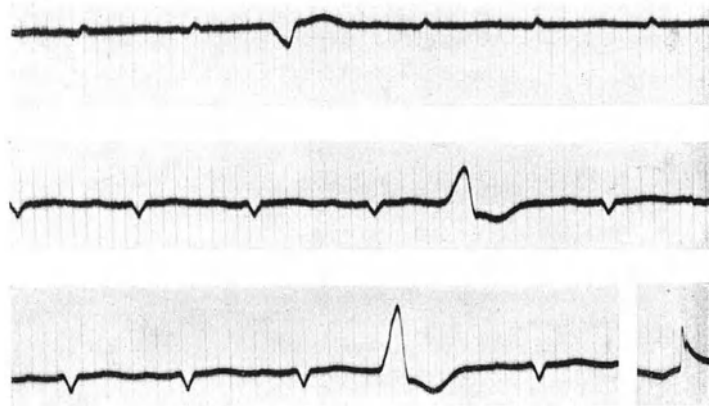


Abb. 16. Kleine Zacken in allen Ableitungen mit kompensierten ventrikulären Extrasystolen bei einer schweren diphtherischen Herzschädigung mit Paresen der Unterschenkel, des Gaumensegels und der Akkomodation. Patient wurde geheilt. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek.
(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Zusammenhang auch daran erinnert, daß die Form der Erregungsausbreitung die Größe der Anfangsgruppe beeinflusst. Beim Verzweigungsblock ist die stark aufgesplitterte QRS-Gruppe in mehreren Ableitungen auffällig klein (vgl. Abb. 35).

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß aus der Größe der Zacken im Ekg kein Rückschluß auf die mechanische Leistungsfähigkeit des Herzens gezogen werden kann.

Neue und alte Nomenklatur.

Obwohl man sich frühzeitig auf die Nomenklatur von EINTHOVEN festgelegt hatte, war dennoch im Laufe der letzten Jahre eine große Verwirrung und Unklarheit in der Bezeichnung entstanden, zumal eine Fülle von Synonymen im Gebrauch war. Dieser Übelstand veranlaßte im vergangenen Jahr die Deutsche Gesellschaft für Kreislaufforschung, in einer literarischen Aussprache allgemeine Grundlagen für die Bezeichnung zu suchen. Eine endgültige und verbindliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung ist infolge des Krieges bis heute noch nicht erfolgt. In einer abschließenden Arbeit hat E. KOCH die wichtigsten Ergebnisse der Aussprache kritisch zusammengestellt. Die dort vorgeschlagene Nomenklatur wird in folgendem benutzt. Da man im bisherigen Schrifttum immer wieder auf die älteren Bezeichnungen stößt, sei eine kurze Zusammenstellung der neuen Nomenklatur in ihrer Beziehung zu den früher vielfach üblichen Bezeichnungen gebracht.

Für die neue Nomenklatur waren im wesentlichen 4 Gesichtspunkte maßgeblich: Eindeutige kurze Bezeichnung; Vermeidung überflüssiger Synonymen und solcher Benennungen, die ätiologische und diagnostische Hinweise enthalten; Ausmerzung sachlich falscher und sprachlich unschöner Ausdrücke; und schließlich Vermeidung entbehrlicher Fremdworte.

„Nullinie“ besser als „isoelektrische Linie“. „Zacke“ statt „Erhebung, Welle, Schwankung“. „Ausschlag“ als gemeinsame Bezeichnung für Zacke und Eichung. Die Ausschläge beim Flattern und Flimmern eines Herzteils werden wie bisher als Flatter- oder Flimmerwelle bezeichnet. Ein teilweises Ineinanderübergehen von T in das nachfolgende P wird als „Überlagerung“ oder „Zusammenfallen“ bezeichnet und nicht als „Pfropfung“, weil damit hämodynamische Vorstellungen (Vorhofpfropfung) verknüpft sind. — „Vorhofteil“ und „Kammerteil“ statt „-komplex“. „Strecke“ statt „Segment“, „Intervall“ und ähnlichen Bezeichnungen. Strecke + Zacke = „Abschnitt“. Eine „Strecke“ reicht vom Ende einer Zacke bis zum Anfang der nächsten Zacke.

„Mittelstück“ statt „Zwischenstück“ (gemeint ist die ST-Strecke).

„QRS-Gruppe“ gleich „Anfangsgruppe“ statt „QRS-Komplex“, „Anfangschwankung“, „Initialschwankung“, „Initialkomplex“ und ähnlichem.

„Hauptzacke“ gleich größte Zacke der Anfangsgruppe. „T-Zacke“ gleich „Endzacke“ statt „Endschwankung“, „Finalschwankung“, „Nachschwankung“, letztere Bezeichnung ist sogar objektiv falsch.

„QT-Dauer“ statt „elektrische Systole“. Ein T, das teilweise unter und teilweise über der Nullinie verläuft, ist nicht „diphasisch“ oder „zweiphasisch“, sondern „wechselsinnig“. Das Fehlen einer T-Zacke in Ableitung III z. B. wird mit $T_{III} \pm 0$ bezeichnet, und nicht als „isoelektrische T-Zacke“, da eine Zacke nicht isoelektrisch sein kann.

Folgende Ausdrücke sollten fortan gänzlich unterbleiben, weil sie entweder nichts aussagen (z. B. die sog. Innominata) oder schon eine ätiologische Deutung enthalten: P mitrale, P pulmonale, coronares T, verplumptes Q-R-S, Innominata usw.

Ein Ekg, bei dem alle Zacken abnorm klein sind, sollte ein „abgeschwächtes Ekg“ genannt werden oder ein „Ekg mit Niederspannung“.

Bei einem unter der Nullinie verlaufenden S-T spricht man von einer „Senkung“ von S-T und nicht von einer „ST-Depression“.

Gehäufte Extrasystolen (abgekürzt: Esyst) von gleichem oder verschiedenem Aussehen sind „gleich, ähnlich oder verschieden geformt“ statt „homoiotyp“ und „heterotyp“.

Für die Bezeichnung der Entstehungsorte von Extrasystolen werden statt „nomotop“ „rechtortig“, statt „heterotop“ „fehlortig“ und statt „homoiotop“ „gleichortig“ und statt „poikilotop“ „wechselortig“ vorgeschlagen.

Überflüssig sind „escaped beat“ für „Ersatzschlag“, „Arborisationsblock“, für „Verzweigungsblock“, „Aberration“ für „abwegige Leitung“ (innerhalb der Ventrikel).

Zu vermeiden sind ferner Bezeichnungen wie „Hypertrophiekurven“, da derartige Kurvenbilder wahrscheinlich nicht durch die Hypertrophie als solche, sondern durch die der Hypertrophie parallel gehenden Myokardveränderungen entstehen, zumal bei einwandfreier Hypertrophie mit und ohne Dilatation ein normales Ekg gefunden werden kann (WEBER). Ähnliches gilt für die Bezeichnung „Infarkt-Ekg“, „Coronarinsuffizienz-Ekg“.

Das Elektrokardiogramm wird abgekürzt als Ekg, das ohne Punkt geschrieben und nicht dekliniert wird, also das Ekg, die Ekg, den Ekg usw.

Kurze Zusammenstellung häufig gebrauchter Bezeichnungen.

PQ-Dauer = Dauer des Vorhofteils, reicht vom Beginn des P bis zum Beginn des Q bzw. R.

QT-Dauer = Dauer des Kammerteils, reicht vom Beginn der Q- bzw. R-Zacke bis zum Ende der T-Zacke.

Eine *Strecke* reicht vom Ende einer Zacke bis zum Anfang der nächsten, also

TP-Strecke (Zwischenstrecke), reicht vom Ende des T bis zum Anfang des P.

ST-Strecke (Mittelstück) reicht vom Ende des S bis zum Anfang des T.

PQ-Strecke (Teil der PQ-Dauer!) reicht vom Ende des P bis zum Anfang des Q.

Die Dauer einer *Zacke* ist durch den Abstand der Schnittpunkte der auf- und absteigenden Schenkel mit der Nulllinie begrenzt.

II. Spezieller Teil.

Bemerkungen zur Aufnahmetechnik.

Um einwandfreie Kurven zu erhalten, ist für die Schreibung des Ekg große Sorgfalt aufzuwenden. Dies muß in der Säuglings- und Kinderelektrokardiographie betont werden, da die Spannungskurve durch die Unruhe der Patienten allzu häufigentstellt wird. Bequeme Rückenlage der Kinder und vor allem Vermeidung jeglicher Muskelbewegungen (Muskelzittern bei zu geringer Zimmertemperatur) sind die Voraussetzungen dazu. Zur Aufnahme eines guten Ekg beim Säugling und Kleinkind bedarf es häufig vieler Geduld und vieler Zeit! Ein Lutscher und Verdunkelung des warmen Zimmers

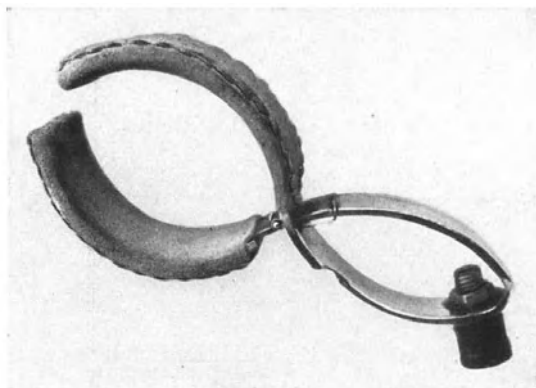


Abb. 17.

leisten dabei in der Regel gute Dienste. Außerdem gelingt die Aufnahme eines brauchbaren Ekg *nach* der Nahrungsaufnahme in der Regel viel leichter als vor der Mahlzeit. Aber auch damit allein kommt man leider oftmals, besonders beim Säugling, nicht zum Ziel, so daß dann die medikamentöse Beruhigung Abhilfe schaffen muß. Wir verwenden zu diesem Zweck 10—20 ccm einer 2%igen Chloralhydratlösung, die wir etwa 1 Stunde vor der Ekg-Aufnahme rectal verabfolgen. Eine Wirkung des Chlorals auf das Ekg wurde, abgesehen von einer Sinusbradykardie, die zum großen Teil wohl eine Folge des Schlafzustandes ist, nie festgestellt.

Besondere Unruhe löst bei den Säuglingen bekanntlich die Anbringung der Elektroden aus. Verkleinerung der Bleche, die ja von den Firmen in der für Erwachsene bestimmten Größe geliefert werden, und vorherige Anwärmung derselben sowie der Binden genügen meistens nicht, da vor allem das Anwickeln die Abwehr des Patienten hervorruft. Aus diesen Gründen haben wir uns einer Greifzange ähnliche Elektroden in verschiedenen Größen anfertigen lassen, die mit Leder oder Gummischwamm überzogen sind. Durch längeres Eintauchen in warmes Kochsalzwasser wird eine gute Leitfähigkeit hergestellt. Diese Elektroden kann man schnell und ohne Belästigung des Kindes — z. B. auch im Schlaf — anlegen. Eine leichte Feder sorgt selbsttätig für ausreichende Befestigung an der Extremität. Abb. 17 zeigt die beschriebene Elektrode.

Zur Erlangung einwandfrei beurteilbarer und ausmeßbarer Kurven — besonders hinsichtlich der Lage der ST-Strecke zur Nulllinie, zur Bestimmung der QT-Dauer und zur Berechnung des Typenindex — ist abgesehen von der absoluten Ruhe des Kindes auch eine technisch einwandfreie Aufnahme des Ekg erforderlich. Zunächst ist die Spannung des Akkumulators und der Anodenbatterie zu prüfen; weiterhin ist die Empfindlichkeit des Geräts mit dem Patienten im Stromkreis auf einen Eichausschlag von 10 mm einzustellen. Vor allem ist aber darauf zu achten, daß nach Umschaltung auf eine andere Ableitung der Filmablauf nicht schon zu einer Zeit betätigt wird, in der der Lichtpunkt noch

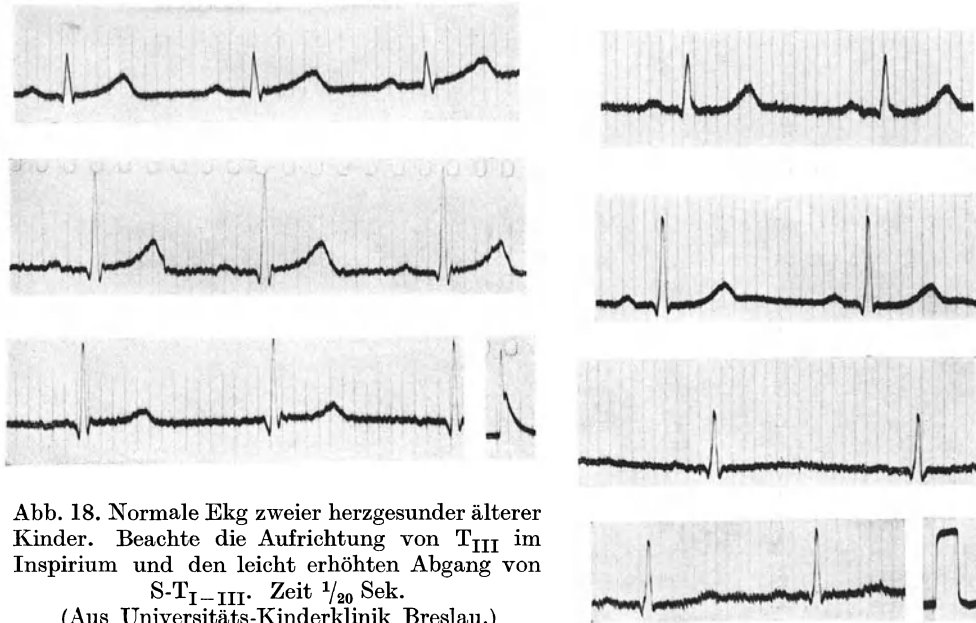


Abb. 18. Normale Ekg zweier herzgesunder älterer Kinder. Beachte die Aufrichtung von T_{III} im Inspirium und den leicht erhöhten Abgang von $S-T_{I-III}$. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek.
(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

„wandert“. Durch Drehung an dem entsprechenden Hebel wird dann häufig der Lichtpunkt *während* des Filmablaufs in das Gesichtsfeld immer wieder hereingeholt. Dadurch entstehen Kurven mit einem wellenförmigen Verlauf, die eine feinere Beurteilung oft unmöglich machen. Die Ruhe des Lichtpunktes ist auch noch aus einem anderen Grunde unumgänglich notwendig. Nach Einschaltung einer Ableitung sind bekanntlich zunächst die Ausschläge klein und erlangen erst dann ihre wahre Größe, wenn der Lichtpunkt nicht mehr wandert. Da für die Beurteilung eines Ekg auch die Höhe der Ausschläge wichtig und bei der Bestimmung des Typenindex sogar entscheidend ist, muß darauf geachtet werden. Die Anfertigung eines brauchbaren Ekg will ebenso wie die einer guten Röntgenaufnahme gelernt sein und mit Sorgfalt ausgeführt werden.

Das normale Ekg des älteren Kindes bzw. des Erwachsenen.

Leitet man vom rechten Arm, linken Arm und linken Bein die Herzaktionsströme auf ein spannungs- oder stromregistrierendes Instrument ab, so erhält man beim herzgesunden Patienten folgendes Ekg (Abb. 18).

Nomenklatur
nach
EINTHOVEN.

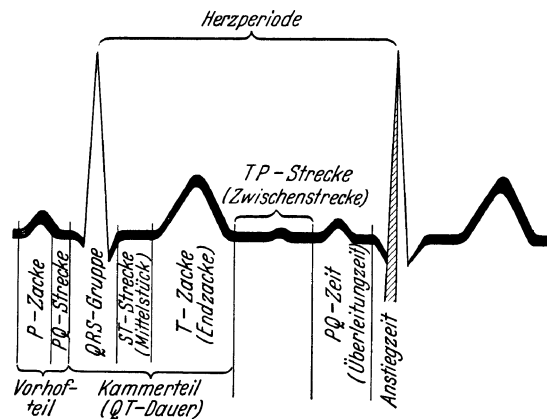
Die einzelnen Zacken und Strecken der Kurve werden heute nach internationalem Brauch gemäß dem Vorschlag von EINTHOVEN mit den

Buchstaben P, Q, R, S, T bezeichnet. Dem T folgt gelegentlich noch eine kleine Erhebung, U-Zacke genannt, deren Bedeutung und Entstehung ungeklärt ist. Die von KRAUS und NICOLAI angegebene Nomenklatur, die in der Bezeichnung der Zacken schon Beziehungen zu den einzelnen Herzphasen erkennen läßt, ist jetzt ganz aufgegeben.

Beschreibung des normalen Ekg.

Zur Veranschaulichung des Folgenden diene die Abb. 19. Von der Nulllinie erhebt sich die nach oben gerichtete (positive) P-Zacke, die dem Beginn der Vorhoferregung entspricht. Häufig ist ein doppelter Gipfel angedeutet, der, wahrscheinlich fälschlicherweise, als Hinweis auf die zeitliche Verschiedenheit der Erregung des rechten und linken Vorhofs angesehen wurde.

Da der Sinusknoten, dessen Erregung bei der indirekten Ableitung wegen zu geringen Potentials nicht nachweisbar ist, im rechten Vorhof liegt, wird normalerweise das rechte Atrium etwas vor dem linken erregt. Nur beim atrioventrikulären Rhythmus erreicht die Erregung den linken Vorhof zuerst (SCHERF).



Die P-Zacke.

Abb. 19. (Aus KOCH: Z. Kreislaufforsch. 1939.)

Der P-Zacke folgt eine mehr oder weniger in der Nulllinie gelegene Strecke, die mit dem Beginn der nach abwärts gerichteten (negativen) Q-Zacke ihren Abschluß findet. Die P-Zacke bildet zusammen mit der PQ-Strecke (vom Ende von P bis zum Anfang von Q) den *Vorhofsteil* des Ekg. Bei fehlendem Q reicht dieser bis zum Beginn der R-Zacke.

Der Vorhofsteil des Ekg.

Der Vorhofsteil ist der im Ekg *sichtbare* Abschnitt der Vorhoferregung. Tatsächlich reicht diese bis in den Anfang des Kammerteils hinein, zeichnet sich aber in der Spannungskurve bei indirekter Ableitung nicht ab. In seltenen Fällen kommt das Ende der Vorhoferregung in Form einer „Endzacke“ des Vorhofs zum Ausdruck, die dann mit p zu bezeichnen wäre.

Die Dauer des Vorhofsteils (gemessen vom Anfang der P-Zacke bis zum Anfang der Q- bzw. R-Zacke), auch PQ-Dauer oder PQ-Zeit genannt, ist ein Maß für die Zeit vom Beginn der Vorhoferregung bis zum Beginn der Kammererregung. Diese wird allgemein als Überleitungszeit oder einfacher Leitungszeit bezeichnet. Sie beträgt beim Erwachsenen maximal $\frac{20}{100}$ Sek. (SCHERF). Beim älteren Kind bis zu 14 Jahren dauert die PQ-Zeit maximal $\frac{18}{100}$ Sek. ($-\frac{19}{100}$ Sek.) und beim Säugling und Kleinkind ist sie in der Norm wesentlich kürzer (Näheres s. unten).

Die P Q-Dauer.

Die Überleitungszeit ist mithin *diejenige* Zeit innerhalb einer Herzaktion, in der die Erregung von den Vorhöfen über den TAWARASchen Knoten und das HISSsche Bündel auf die Kammern übergreift. Der seltene Befund einer besonders kurzen Leitungszeit zusammen mit einer später näher zu beschreibenden Deformierung der QRS-Gruppe weist möglicherweise auf eine abnorme Überleitung der Erregung von den Vorhöfen zu den Kammern hin (vgl. den Abschnitt über das KENTSche Bündel S. 707).

Der Kammer-
teil der Ekg.

Der Beginn der Q- bzw. bei fehlendem Q der R-Zacke zeigt an, daß die Erregung nunmehr die Kammern erreicht hat. Der Kammeranteil des Ekg reicht, wie aus Abb. 19 zu ersehen ist, vom Anfang des Q bis zum Ende des T und wird, wenn die Zeit berücksichtigt werden soll, auch QT-Dauer genannt. Für den praktischen Gebrauch hat sich eine Unterteilung des Kammeranteils als notwendig erwiesen. Man unterscheidet daher:

1. Die QRS-Gruppe, auch Anfangsgruppe genannt.
2. Die ST-Strecke, auch Mittelstück genannt; diese reicht vom *Ende* der S-Zacke bis zum *Anfang* der T-Zacke.
3. Die T-Zacke oder Endzacke.

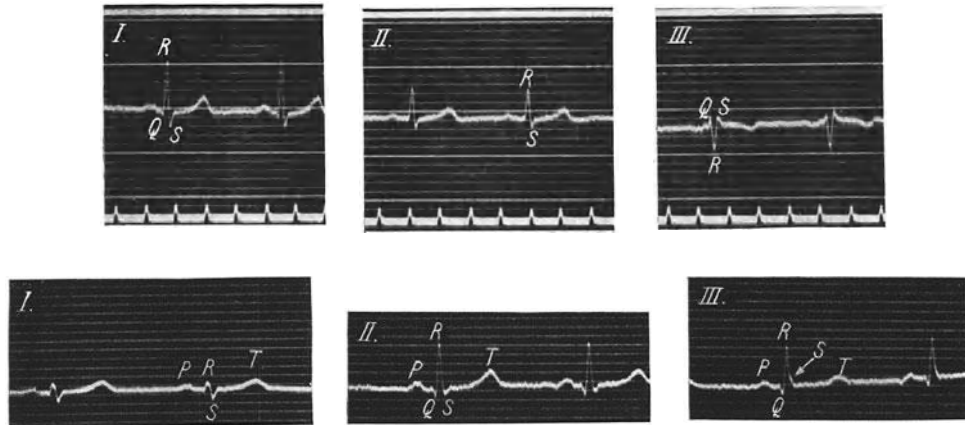


Abb. 20. Aufnahme mit einem Saitengalvanometer. R_{II} , R_{III} fast gleich hoch, daher R_I fast isoelektisch. Q_{II} , Q_{III} gleich tief, daher Q_I unsichtbar. S_I im Original 3 mm, S_{II} 2 mm, daher S_{III} 1 mm nach oben, imponiert als „Knotung“ in R_{III} .
(Aus v. ZÁRDAY: Z. Kreislaufforsch. 1939.)

Die QRS-
Gruppe und
ihre Dauer.

Zu 1. Die größte Zacke der QRS-Gruppe wird gesondert als Hauptzacke bezeichnet. Die Anfangsgruppe entsteht bei der schnellen Ausbreitung der Erregung innerhalb der Kammern; sie ist der elektrokardiographische Ausdruck der Summe aller dabei auftretenden Einzelspannungen. Die Dauer der Anfangsgruppe beträgt beim Erwachsenen maximal $\frac{10}{100}$ Sek. Werte über $\frac{10}{100}$ Sek. sind sicher pathologisch. Beim Schulkind bis zu 14 Jahren sind QRS-Zeiten über $\frac{9}{100}$ Sek. schon pathologisch. Bezüglich der Werte beim Säugling und Kleinkind s. S. 603, 614, 618, 625.

Bezeichnung
der Zacken der
Anfangsgruppe.

Schon beim normalen Ekg in Ableitung III — noch mehr bei pathologischen Formen — gerät man bisweilen in Verlegenheit, wie man die einzelnen Zacken der Anfangsgruppe mit den zur Verfügung stehenden Buchstaben Q, R und S bezeichnen soll. Für derartige Fälle sind zwei Gesichtspunkte maßgeblich. Erstens: Zacken, die bei gleichzeitiger Schreibung aller drei Ableitungen gleichzeitig auftreten, sind mit gleichen Buchstaben zu versehen. Zweitens: Die Bezeichnung der Zacken in den drei Ableitungen darf nicht in Widerspruch zu der Regel von EINTHOVEN stehen: Ableitung II = Ableitung III + Ableitung I. Das heißt, daß R_{III} negativ sein muß, wenn R_I größer als R_{II} ist. Die Abb. 20 zeigt, wie die Zacken der Anfangsgruppe nach diesen Gesichtspunkten zu bezeichnen sind.

Sollte nach den genannten Regeln eine eindeutige Bezeichnung der Zacken der QRS-Gruppe nicht möglich sein, was bei einer Aufsplitterung

in 4 oder 5 Zacken stets der Fall ist, begnüge man sich, die Richtung durch + oder — und die Höhe in Millimetern bzw. Millivolt anzugeben (MCGINN und WHITE). Eine Beschreibung derartiger Bilder als M- oder W-förmig ist zwar meist anschaulicher, aber dafür weniger genau.

Es wurde oben schon festgestellt, daß die QRS-Gruppe der Erregungsausbreitung innerhalb der Kammern entspricht. Unter Zuhilfenahme der Differenztheorie (s. oben) gibt der Anfang der R-Zacke das Auftreten der Negativität bzw. Erregung an der einen Elektrode an. Die Spitze der R-Zacke zeigt an, daß jetzt auch an der anderen Elektrode eine Negativität Platz gegriffen hat. Die Negativitäten an beiden Elektroden sind mit dem Moment gleich groß, wenn die QRS-Gruppe aufhört und das meist in der Nulllinie gelegene Mittelstück beginnt. In diesem Zeitpunkt sind die Kammern gleichmäßig erregt.

Deutung der QRS-Gruppe im Sinne der Differenztheorie.

Es wurde weiterhin schon oben festgestellt, daß die Potentialdifferenzen während der QRS-Zeit nicht nur der Kammererregung, sondern auch der abklingenden Vorhoferregung entsprechen. Veränderungen der QRS-Gruppe als Folge eines pathologischen Erregungsvorgangs in den Vorhöfen wurden bisher in der klinisch-diagnostischen Elektrokardiographie nicht beschrieben.

Zu 2. und 3. Das Mittelstück und die T-Zacke entsprechen der Zeit der „Desaktivierung“, d. h. der Zeit des Abklingens der Erregung bzw. der Negativität in den Ventrikeln. Die Form des Mittelstücks und der Endzacke ist bei normaler Leitungsgeschwindigkeit der Erregung in den Kammern *allein* durch Form und Dauer der einphasischen Aktionsströme bestimmt (SCHELLONG).

Mittelstrecke und Endzacke.

Bei verzögerter Erregungsausbreitung kann auch dadurch der Verlauf des Mittelstücks und der T-Zacke beeinflußt werden (WEBER) vgl. den Abschnitt über die Verspätungskurven). Ebenso kann wahrscheinlich bei beschleunigter Erregungsausbreitung in der ersten Lebenszeit die ST-Strecke dadurch in ihrer Lage verändert werden.

Der horizontale, meist in der Nulllinie gelegene Verlauf der ST-Strecke besagt, daß keine Potentialdifferenz zwischen den ableitenden Elektroden besteht; es ist also, wie oben erwähnt, die Zeit gleichmäßiger Erregung der Ventrikel. Die Länge bzw. Dauer des Mittelstücks ist wegen des flachen Abgangs von T und bei pathologischen Ekg wegen des unscharfen Übergangs des aufsteigenden Schenkels der S-Zacke in das Mittelstück oft nicht sicher ausmeßbar. WEBER mißt daher die ST-Strecke von der Spitze der S-Zacke bis zum Anfang von T.

Die ST-Strecke.

Die ST-Strecke ist unter anderem durch die Höhe des Blutcalciumspiegels beeinflussbar. Bei Calciummangel ist sie verlängert (HEGGLIN und HOLZMANN). Vgl. Abb. 38.

Hypocalcämie und S-T.

Die T-Zacke oder Endzacke weist daraufhin, daß die Negativität im Bereich der beiden Elektroden nicht gleichzeitig auf Null absinkt, sondern daß an der einen Elektrode — nämlich an der der Herzbasis nähergelegenen — noch eine Erregung besteht. Am Ende von T ist dann die Negativität auch an dieser Elektrode abgeklungen. Bis zum Auftreten der nächsten P-Zacke verläuft die Kurve bei nicht zu hohen Frequenzen in der Nulllinie, sofern nicht die inkonstante U-Zacke nachweisbar ist. Die Strecke T-P, auch Zwischenstrecke genannt, ist zusammen mit der P-Q-Dauer ein ungefähres Maß für die Erholungszeit bzw. die Zeit der diastolischen Füllung der Ventrikel.

Die T-Zacke im Sinne der Differenztheorie.

Die Dauer des Kammerteils (Q T-Dauer).

Faktoren, die die Q T-Dauer beeinflussen.

Die Dauer des ganzen Kammerteils (vom Anfang der Q-Zacke bis zum Ende der T-Zacke), die meist in Ableitung II gemessen wird, ist in erster Linie von der Herzfrequenz, darüber hinaus vom Alter, vom Schlagvolumen und vom Zustand des Herzmuskels im anatomischen und funktionellen Sinn und seinem Ionenmilieu abhängig. Die normale Dauer des Kammerteils in ihrer Frequenzabhängigkeit ist empirisch festgelegt und rechnerisch zur Zeit wohl am besten nach der Formel von HEGGLIN

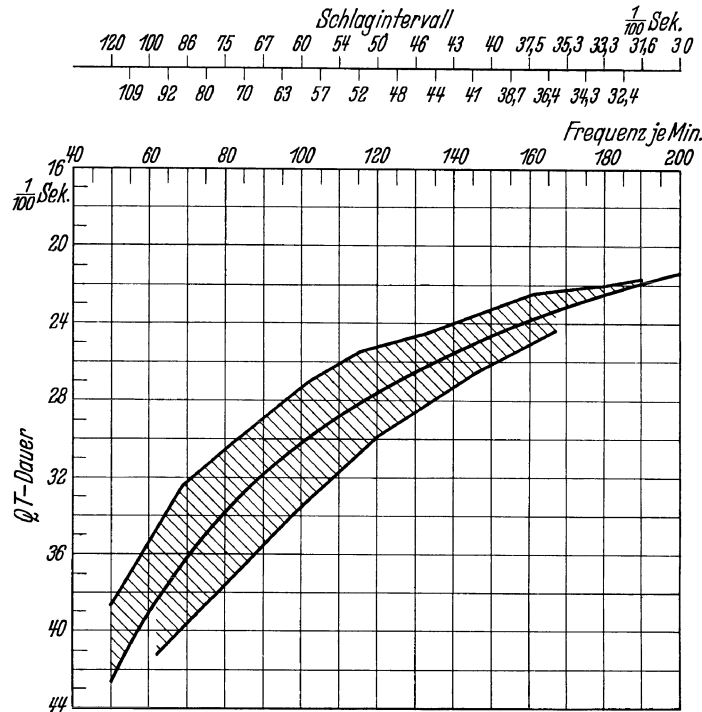


Abb. 21. Die Frequenzabhängigkeit der QT-Dauer nach der Formel von HEGGLIN und HOLZMANN. Das schraffierte Feld entspricht etwa der physiologischen Streubreite der QT-Dauer im Kindesalter.

und HOLZMANN erfaßbar. Die Formel lautet: $QT\text{-Dauer} = 3,9 \sqrt{R-R}$. Abb. 21 zeigt graphisch die Frequenzabhängigkeit der QT-Dauer. Die Formel von FRIDERICIA ist für die höheren Frequenzen, wie wir sie bei Kindern antreffen, nicht brauchbar. Die Formeln nach BAZETT, SCHLOMKA usw. bieten keine Vorteile.

QT-Dauer und mechanische Kammer-systole.

Aus der Tatsache, daß das Ende der T-Zacke nicht unbedingt mit dem Ende der mechanischen Systole zusammenfällt (GROSSE, BROCKHOFF und STROTMANN) geht hervor, daß die QT-Dauer nicht genau der mechanischen Ventrikelsystole und die TQ-Dauer nicht der wahren Ventrikeldiastole und Herzpause entsprechen.

Berechnung der Herzfrequenz aus dem Ekg.

Zur Bestimmung der Frequenz wird die mittlere Herzperiode ausgemessen. Eine Herzperiode ist die Dauer zwischen dem Beginn zweier aufeinanderfolgender Vorhoferregungen; da diese Punkte schwer zu erfassen sind, pflügt man die ebenso lange Strecke zwischen den Spitzen zweier

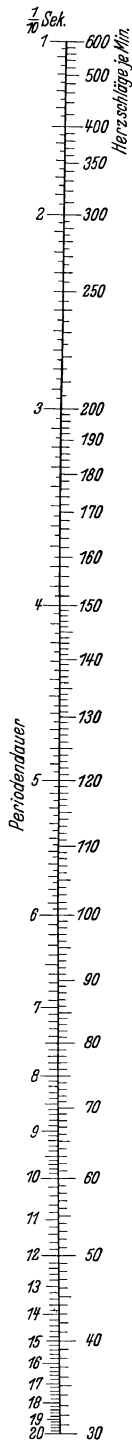


Abb. 22. Doppelskala zur Berechnung der Herzfrequenz. (Aus KOCH: Allgemeine Elektrokardiographie 1939.)

Hauptzacken (meist R-R) zu messen. Mit Hilfe der Doppelskala (Abb. 22) kann aus der Periodendauer die Frequenz schnell abgelesen werden.

Zur Bestimmung genauer R-R-Werte mißt man am besten die Gesamtzeit möglichst vieler aufeinanderfolgender Herzaktionen in Ableitung II aus und errechnet die mittlere Periodendauer durch Division der Gesamtzeit durch die Anzahl der verwerteten Schlagintervalle.

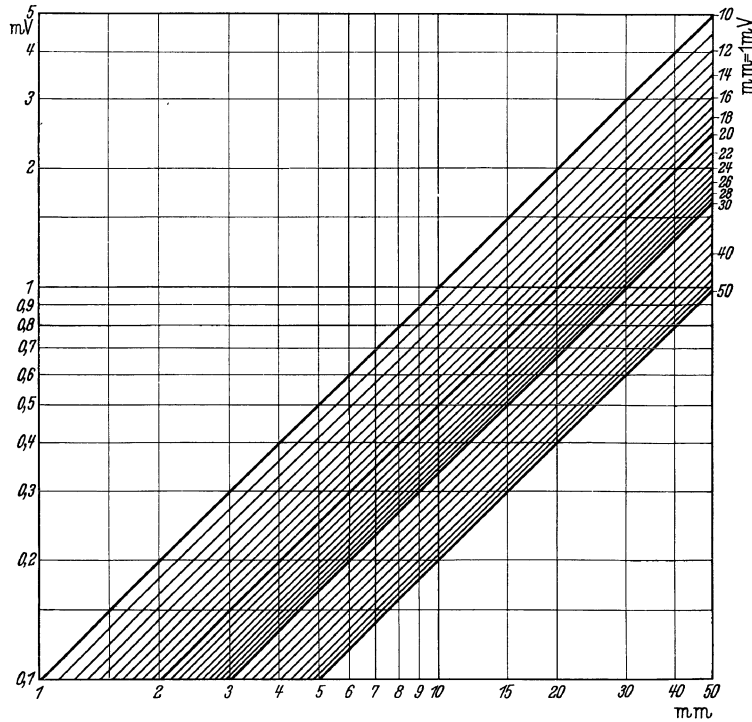


Abb. 23.

Bezeichnung von Dauer und Größe der Zacken und Strecken.

Die Dauer der Zacken und Strecken wird aus der Zeitschreibung, die bei den einzelnen Apparaturen verschieden ist, mit Hilfe eines Zirkels bestimmt und in $\frac{1}{100}$ Sek. angegeben. Die Größe oder Höhe der Zacken wird in Millimetern ausgemessen und unter Berücksichtigung der Eichkurve (normalerweise 10 mm = 1 mV) mit Hilfe der Tabelle in Abb. 23 in mV ausgedrückt.

Das Ekg des Neugeborenen.

Die Umstellung des Placentarkreislaufs zum Lungenkreislauf bei der Geburt bedeutet für das Herz eine Umstellung derartigen Umfangs, wie sie im späteren Leben nie wieder durchgemacht wird. Das Ekg des Neugeborenen darf also mit Recht ein besonderes Interesse beanspruchen. In letzter Zeit hat NÁDRAI an einem größeren Material (100 Fälle) das Neugeborenen-Ekg

untersucht und auch das ältere Schrifttum berücksichtigt. Wir können uns daher in der Darstellung vorwiegend an seine Ergebnisse halten.

NÁDRAI teilt sein Material in zwei Hauptgruppen mit je zwei Untergruppen ein:

I. Neugeborenenzeit im engeren Sinne.

1. Von der Geburt bis zum 3. Lebenstag: 22 Fälle.
2. Vom 4.—8. Tag: 28 Fälle.

II. Neugeborenenzeit im weiteren Sinne.

1. Vom 9.—21. Tag: 24 Fälle.
2. Vom 22.—42. Tag: 26 Fälle.

Herzfrequenz. Bezüglich der *Herzfrequenz* im Neugeborenenalter ist folgendes von Wichtigkeit: HECHT fand nach der Geburt eine Frequenz von 120 im Mittel; bei Frühgeborenen und Säuglingen dagegen eine Frequenz von 145 im Mittel. LESNÉ und BINET beschreiben bei Neugeborenen eine Frequenz um 150, dann eine Abnahme derselben bis zu 100 und vom 2. bis 3. Tag ab wieder einen Anstieg der Schlagfolge. SMITH fand am ersten Tag nach der Geburt eine Frequenz von 122, am 10. Tag von 156 im Mittel.

NÁDRAI gibt für die ersten 3 Lebenstage post partum eine mittlere Frequenz von 125, vom 4. Tag an eine Frequenz von 136 und in der 2. Woche eine Schlagfolge um 140 an. Einzelheiten der Ergebnisse von NÁDRAI sind aus folgender Tabelle zu ersehen:

Die Pulsfrequenz des Neugeborenen.

Alter	1.—3. Tag	4.—8. Tag	9.—21. Tag	22.—42. Tag
Maximum	162	162	181	193
Minimum	92	109	101	96
Durchschnitt. . .	125	136	139	136

P-Zacke. Die *P-Zacke* des Neugeborenen-Ekg ist im Verhältnis zu der des späteren Säuglingsalters auffallend hoch. Die höchsten und breitesten P-Zacken kommen in den ersten Tagen post partum vor. In Ableitung II ist das P stets am besten ausgebildet. Die Dauer schwankt zwischen $\frac{4}{100}$ und $\frac{7}{100}$ Sek.; die Mittelwerte werden mit zunehmendem Alter bzw. steigender Frequenz etwas kürzer und zwar von $\frac{5,3}{100}$ Sek. bis $\frac{4,9}{100}$ Sek. (NÁDRAI). Dasselbe gilt für die Höhe der P-Zacken. Unregelmäßigkeiten in der Form des P sind selten, am häufigsten noch in der Ableitung III, die ja auch beim Erwachsenen die Ableitung der Varietäten ist.

P Q-Dauer. Über die *P Q-Dauer* gibt die Literatur (ENGEL u. a.) für das Neugeborenenalter Durchschnittswerte von $\frac{10-11}{100}$ Sek. an; im späteren Säuglingsalter werden die Zeiten kürzer. Die Untersuchungen von NÁDRAI sind in folgender Tabelle wiedergegeben.

P Q-Dauer in $\frac{1}{100}$ Sek.

Alter	1.—3. Tag	4.—8. Tag	9.—21. Tag	22.—42. Tag
Maximum	$\frac{13}{100}$	$\frac{13}{100}$	$\frac{14}{100}$	$\frac{14}{100}$
Minimum	$\frac{8}{100}$	$\frac{8}{100}$	$\frac{7}{100}$	$\frac{8}{100}$
Durchschnitt. . .	$\frac{10,7}{100}$	$\frac{10,5}{100}$	$\frac{10,2}{100}$	$\frac{10,5}{100}$

In den ersten Lebenstagen ist also die *PQ-Dauer* im Durchschnitt entsprechend der geringeren Frequenz etwas länger als im späteren Neugeborenenalter mit seiner höheren Frequenz. Für die Beurteilung der Pathologie der *PQ-Dauer* ist wichtig, daß auch beim klinisch herzgesunden Neugeborenen Werte von $13/100$ Sek. für die ersten 8 Tage bzw. von $14/100$ Sek. für die spätere Zeit nicht selten vorkommen. Die genannten Zeiten sind also als die oberen Grenzwerte der Überleitungszeit in diesem Alter anzusehen.

Die Q-Zacke. Über das Vorkommen der Q-Zacke in den einzelnen Ableitungen beim Neugeborenen sind im wesentlichen folgende Untersuchungen zu erwähnen: HECHT fand ein negatives Q_I nie, ein Q_{II} sehr selten und ein Q_{III} in 35 % der Fälle. ENGEL vermißte ein negatives Q_I in etwa 75 % seiner Fälle, ein Q_{II} war fast stets und ein Q_{III} stets vorhanden. NÁDRAI sah ein negatives, kaum meßbares Q_I in 5 % der Fälle, ein Q_{II} in 80 % und ein Q_{III} in fast allen Fällen. Das Q_{III} ist immer am größten, und zwar in den ersten Tagen post partum größer als später.

Q-Zacke.

In diesem Zusammenhang muß auf die Ausführungen hinsichtlich der Bezeichnung der Zacken der Anfangsgruppe hingewiesen werden; daraus ist für das Q_I abzuleiten, daß wir mit einem wechselsinnigen (diphasischen) Q_I rechnen müssen, dessen positiver Anteil dann im R_I verborgen ist.

Ein tiefes, mehr als 25 % (Grenzwert nach PARDEE) der höchsten Hauptzacke in einer beliebigen Ableitung betragendes Q_{III} kommt im Neugeborenenalter häufig vor und ist, da es sich um einen Rechtstyp im Ekg handelt, ähnlich wie bei den Erwachsenen in solchen Fällen kein pathologisches Zeichen.

Die R-Zacke. In Ableitung III ist entsprechend dem Rechtstyp das R am größten. Nach der EINTHOVENschen Regel ($R_{II} = R_{III} + R_I$), die selbstverständlich auch für den Neugeborenen gilt, muß daher mit einem wechselsinnigen (diphasischen) R_I oder sogar mit einem negativen, also in S_I verborgen liegenden R_I , gerechnet werden. Je stärker der Rechtstyp ausgebildet ist, desto häufiger muß dies der Fall sein. Da der Grad des Rechtstyps mit zunehmendem Alter geringer wird und schließlich in ein uncharakteristisches Ekg übergeht, muß das R_I in den ersten Tagen post partum weniger oft positive Werte zeigen als in späterer Zeit. Diesen Überlegungen entsprechen die Untersuchungsergebnisse von NÁDRAI.

R-Zacke.

In den ersten 3 Lebenstagen fehlte ein positives R_I in 24 % und ein R_{II} in 12 % der Fälle vollständig. Mit fortschreitendem Alter, d. h. mit abnehmendem Rechtstyp entwickelt sich das positive R_I, II immer mehr, so daß am Ende des Säuglingsalters die R-Zacke in Ableitung I und II in jedem Falle deutlich positiv ist.

Die S-Zacke ist entsprechend dem Rechtstyp in Ableitung I sehr tief, und zwar in den ersten Tagen tiefer als in der späteren Zeit. Auch S_{II} ist stark negativ. In den ersten Tagen post partum wird sogar entsprechend der starken Ausprägung des Rechtstyps nicht selten ein tiefes S_{III} gefunden, das sogar als Hauptzacke von Q-R- S_{III} imponieren kann (NÁDRAI).

S-Zacke.

Die QRS-Dauer schwankt in den ersten 3 Tagen zwischen $3-4/100$ Sek. und $6/100$ Sek. und später zwischen $4/100$ und $7/100$ Sek. Auch die Durchschnittswerte zeigen eine geringfügige Verlängerung von $4,2/100$ Sek. auf $4,3/100$ Sek. (NÁDRAI). Diese kleinen Veränderungen der an sich schon so kurzen QRS-Zeit können bei der üblichen Filmgeschwindigkeit im Einzelfall

QRS-Dauer.

kaum erfaßt werden. Wegen der Wichtigkeit der Reizausbreitungszeit für die Gestalt der Anfangsgruppe (s. oben) wäre eine Untersuchung der QRS-Zeit mit höherer Filmgeschwindigkeit wünschenswert.

QRS-Spannung.

Die QRS-Spannung. Ein hochgespanntes Ekg (Ekg mit high-voltage), d. h. ein Ekg mit einer größten Hauptzacke, die mehr als 160 % der Eichzacke beträgt, kommt im Neugeborenenalter nicht vor. Eine Ausnahme bilden angeborene Vitien.

Ekg mit Niederspannung (low-voltage), d. h. mit einer größten Hauptzacke, die 50 % oder weniger des Eichausschlages beträgt, kommt bei klinisch herzgesunden Neugeborenen ziemlich häufig vor, und zwar in etwa 18 % der Fälle in den ersten 3 Tagen und etwa 10 % in der 3. bis 6. Woche (NÁDRAI).

Knotungen in Q-R-S.

Knotenbildung in der QRS-Gruppe ist in Ableitung I selten. Am häufigsten (20—30 %) finden sich Knoten — ähnlich wie beim Erwachsenen — in Ableitung III. Ein M- oder W-förmiges Q-R-S_{III} kommt bei Neugeborenen nicht so selten zur Beobachtung (NÁDRAI).

In diesem Zusammenhang muß noch einmal auf den Abschnitt über die Bezeichnung der Zacken der Anfangsgruppe hingewiesen werden. Es wurde in Abb. 20 veranschaulicht, wie besonders basisnahe „Knotungen“ durch invertierte Zacken der Anfangsgruppe vorgetäuscht werden können. Eine basale Knotung im absteigenden Schenkel von R_{III} kann z. B. durch ein positives S_{III} verursacht sein.

Ekg-Typ.

Der Ekg-Typ des Neugeborenen. Neugeborene haben fast ausschließlich einen Rechtstyp im Ekg. NÁDRAI fand bei seinen 100 Fällen in der Neugeborenenzeit im engeren Sinne stets den Rechtstyp. In der 3.—6. Woche beginnt bereits der Ausgleich des anfänglichen Rechtstyps. 4 % zeigten in dieser Zeit nach den Untersuchungen von NÁDRAI schon einen angedeuteten Linkstyp. Die quantitative Erfassung des Ekg-Typs mit Hilfe des Typenindex nach SCHLOMKA ergibt auch zahlenmäßig den stärksten Rechtstyp in den ersten Lebenstagen. Der Index sinkt im Mittel von —1,3 auf —1,0 ab.

ST-Strecke.

Die ST-Strecke: LINCOLN und NICOLSON sowie BURNETT und TAYLOR (zitiert nach NÁDRAI) erwähnen Erhöhungen der ST-Strecke beim Neugeborenen. ENGEL fand die Erhöhung der ST-Strecke in Ableitung I in 39 % und in Ableitung II in 20 %. NÁDRAI sah gelegentlich die Senkung der ST-Strecke in Ableitung II in den ersten Lebenstagen und in Ableitung III auch noch später. Viel häufiger fand NÁDRAI einen erhöhten Abgang der ST-Strecke und zwar in Ableitung I in 40—48 %, in Ableitung II in 40—52 % und in Ableitung III in 8—10 %. Der Grad der Erhebung ist wechselnd. Meist beträgt er nur 0,5 mm, bewegt sich also im Rahmen der technischen Streubreite der Spannungselektrokardiographen (SCHERF), in seltenen Fällen wird aber die 1 mm-Grenze überschritten. Die Erhebung der ST-Strecke ist bis zu einem gewissen Grade charakteristisch für das Neugeborenen-Ekg. Sie ist manchmal schon am ersten Lebenstag zu sehen, häufiger jedoch tritt sie erst am 3.—4. Tag post partum auf und wird von der 4. Woche ab wieder seltener.

T-Zacke.

Die T-Zacke. HECHT fand bei Neugeborenen durchschnittlich niedrige T-Zacken. Das T_{III} war in seinem Beobachtungsgut oft ± 0 , seltener negativ. HORI, IMAI und SATO (zit. nach NÁDRAI) sahen sogar negative T-Zacken in Ableitung I und II und schlossen daraus auf einen Myokard-

schaden. Nach ENGELS Angaben ist die T-Zacke beim Neugeborenen in Ableitung III meistens ± 0 , gelegentlich auch negativ. NÁDRAI gibt für die einzelnen Altersstufen der Neugeborenenzeit folgende Übersicht an, worin er das Verhältnis von P zu T in Ableitung II berücksichtigt:

In den ersten Lebenstagen ist also das T auffallend niedrig. Vom 4. Tag an wächst seine Höhe mit zunehmendem Alter. Die Höhe von T_{II} ist — abgesehen von den ersten 3 Tagen post partum — meist größer als die von P_{II} .

Alter	P_{II}	T_{II}
1—3 Tage . .	1,7	1,0
4—8 Tage . .	1,0	1,2
9—21 Tage . .	1,0	1,7
22—42 Tage . .	1,0	1,8

Über die Variationen der T-Zacke ist folgendes nach den Untersuchungen von NÁDRAI festzustellen: In den ersten 8 Tagen ist das T in Ableitung I und II häufig ± 0 . Späterhin kommt dies nur noch in Ableitung III vor. Ein wechselsinniges (diphasisches) T kann in den ersten 8 Tagen auch in Ableitung II gelegentlich vorkommen, in Ableitung III dagegen ist es ein häufiger und lange bestehen bleibender Befund. Ein negatives T fand NÁDRAI nie in Ableitung I und II, häufig dagegen (in 36 %) in Ableitung III. Mit zunehmendem Alter wird das negative T_{III} immer seltener, es kommt aber auch in der 3.—6. Woche noch in etwa 16 % der Fälle zur Beobachtung.

Die U-Zacke scheint im Ekg des Neugeborenen eine große Seltenheit zu sein. NÁDRAI sah sie nur dreimal bei seinem großen Beobachtungsgut in den ersten Lebenstagen. Sie war am deutlichsten in Ableitung II ausgeprägt.

U-Zacke.

Die QT-Dauer. ENGEL verglich die gemessene QT-Dauer beim Neugeborenen-Ekg mit der FRIDERICIA-Formel, wobei er als Konstante den Faktor 7,72 wählte. Die errechneten Werte waren kleiner als die gemessenen. NÁDRAI bezog die gemessene QT-Zeit auf die nach der Formel von BAZETT-ASHMAN errechneten Werte und fand fast immer eine Übereinstimmung. Lediglich in den ersten Lebenstagen beobachtete er häufig eine ausgesprochene Verlängerung der QT-Dauer. Die Werte für die QT-Dauer in Abhängigkeit von der Frequenz in den einzelnen Altersstufen der Neugeborenenzeit geht aus nebenstehender Übersicht nach den Untersuchungen von NÁDRAI hervor.

QT-Dauer.

Alter in Tagen	QT-Dauer in $\frac{1}{100}$ Sek.		
	Maximum	Minimum	Durchschnitt
1—3	$\frac{37}{100}$	$\frac{23}{100}$	$\frac{31}{100}$
4—8	$\frac{32}{100}$	$\frac{24}{100}$	$\frac{28}{100}$
9—21	$\frac{32}{100}$	$\frac{22}{100}$	$\frac{26}{100}$
22—42	$\frac{33}{100}$	$\frac{22}{100}$	$\frac{27}{100}$

Ein Vergleich dieser QT-Werte mit den Normalwerten nach HEGGLIN und HOLZMANN zeigt bei Berücksichtigung der maximalen und minimalen

Frequenz die erhebliche Verlängerung der QT-Dauer in den ersten Tagen des extrauterinen Lebens.

Die TP-Dauer ist in erster Linie eine Funktion der Frequenz; daher ist sie in den ersten Tagen post partum in absoluten Werten gerechnet größer als in der späteren Neugeborenenzeit. Wegen der relativen Verlängerung der QT-Dauer in den ersten Lebenstagen jedoch ist die TP-Dauer als elektrokardiographischer Anhalt für die diastolische Füllungszeit der Kammern relativ verkürzt. Oder anders ausgedrückt, die absolute TP-Dauer wächst nicht in demselben Maß, um das die Frequenz in den ersten Lebenstagen vermindert ist.

TP-Dauer.

- Respiratorische Arrhythmie. Die respiratorische Arrhythmie kommt im Neugeborenenalter ziemlich häufig vor. Ihr Auftreten ist nicht an das Lebensalter, sondern an die Frequenz gebunden. In der Zeit der verminderten Frequenz während der ersten Tage nach der Geburt kommt sie daher wesentlich öfter zur Beobachtung als später.
- Extrasystolen. Extrasystolen sind wiederholt beobachtet worden (ENGEL; BURGHARD und WUNNERLICH u. a.).
- Sinuszacke. Sie sog. Sinuszacke: DOXIADIS; BURGHARD und WUNNERLICH u. a. beschrieben eine kleine, dem P vorangehende Zacke als Sinuszacke. Diese

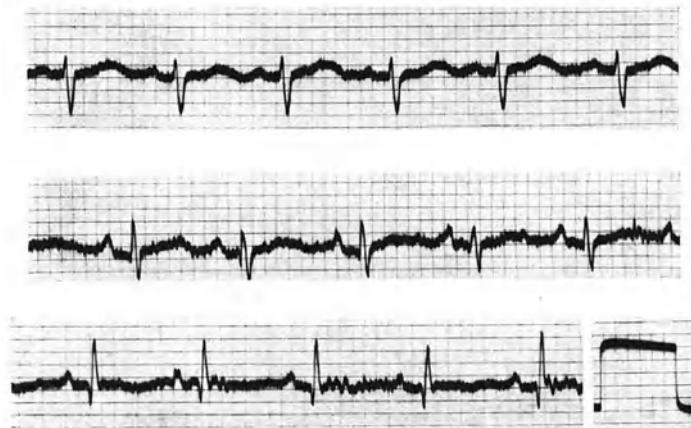


Abb. 24. Ekg eines 3 Tage alten reifen Neugeborenen. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek.
(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

„Sinuszacke“ kommt sehr selten zur Beobachtung. Bisher ist nicht erwiesen, daß sie tatsächlich Ausdruck der Sinuserregung ist.

Abb. 24 zeigt ein typisches Neugeborenen-Ekg.

Zusammenfassung über das Ekg des Neugeborenen.

Das Neugeborenen-Ekg zeigt im Vergleich zu dem des älteren Kindes folgende Besonderheiten: Den Rechtstyp, die kürzere Überleitungszeit, die kürzere QRS-Dauer und die höhere Frequenz. In denselben Punkten unterscheidet sich auch das Neugeborenen-Ekg von dem des älteren Säuglings. Der Rechtstyp ist bei letzterem weniger ausgeprägt, die QRS-Dauer ist schon etwas länger und die Frequenz ist höher als in den ersten Lebenstagen. Die Überleitungszeit dagegen zeigt keine deutlichen Veränderungen.

Weitere Besonderheiten des Neugeborenen-Ekg werden bei näherer Betrachtung der einzelnen Altersstufen deutlich: In den ersten 3 Tagen ist die Pulsfrequenz geringer als später, die P Q-Dauer ist im Durchschnitt größer als nachher, die relative QT-Dauer ist über die Norm verlängert, die P-Zacken sind am höchsten und breitesten und die T-Zacke ist sehr oft in der Nulllinie gelegen und immer bemerkenswert niedrig. In dieser Zeit sind weiterhin am häufigsten die Senkung der ST-Strecke, die Unregelmäßigkeiten von P und T und die Niederspannung (low-Voltage) des Ekg vorhanden. Die Erhöhung der ST-Strecke ist zwar auch in dieser Zeit schon in einem hohen Prozentsatz nachweisbar, wird aber in der 2. Woche noch häufiger angetroffen.

Zur Erklärung und Deutung dieser Besonderheiten des Neugeborenen-Ekg sei folgendes bemerkt:

Die stärkste Ausprägung des Rechtstyps findet sich in den ersten Lebenstagen. Danach wird der Rechtstyp mit zunehmendem Alter immer geringer, um allmählich in ein uncharakteristisches Ekg oder sogar in einen Linkstyp überzugehen. Der Rechtstyp des Neugeborenen und Säuglings ist eine allgemein bekannte Tatsache, die jedoch bis jetzt keine befriedigende Deutung gefunden hat. Die zunächst naheliegende Erklärung, die im Rechtstyp des Ekg einen Ausdruck für die relativ größere Muskelmasse des rechten Herzens in der ersten Lebenszeit sieht, ist — wie dargelegt werden wird — nicht ausreichend.

Der Rechtstyp
des Neu-
geborenen.

Für die Erklärung des Rechtstyps kommen zunächst zwei Möglichkeiten in Betracht:

1. könnte ein Rechtspositionstyp vorliegen;
2. könnte der Rechtstyp Ausdruck eines „Überwiegens“ des rechten Ventrikels darstellen, der ja bekanntlich beim Neugeborenen etwa dasselbe Muskelgewicht hat wie der linke, während später der linke Ventrikel wesentlich kräftiger als der rechte wird.

Zu 1. Das Röntgenbild des Thorax eines Neugeborenen oder Säuglings zeigt auf den ersten Blick, daß wir einen gewöhnlichen Rechtspositionstyp nicht annehmen können. Das Herz ist nicht steil gestellt und das Zwerchfell steht sehr hoch, und nicht, wie beim Rechtspositionstyp zu erwarten wäre, besonders tief.

Zu 2. Schon EINTHOVEN hat darauf aufmerksam gemacht, daß bei Aorteninsuffizienz einerseits und bei Mitralfehlern andererseits Ekg-Veränderungen auftreten können, die nicht durch Drehung des Herzens zu erklären sind, und die er auf Veränderungen der Erregungsleitung zurückführte. LEWIS sah in solchen Fällen die vorwiegende Hypertrophie einer Kammer als Ursache an. Aber schon LEWIS mußte feststellen, daß auch bei deutlicher einseitiger Hypertrophie diese Veränderungen fehlen und daß bei herzgesunden Erwachsenen ohne Hypertrophie eines Herzteils sog. „Hypertrophiekurven“ vorkommen können. Die Hypertrophiekurven (Linkstyp bei Linkshypertrophie und Rechtstyp bei Rechtshypertrophie) wären also eine Funktion der Muskelmasse der linken bzw. rechten Kammer.

Die Untersuchungen von WEBER, der sich ausführlich mit dieser Frage befaßt hat, zeigen, daß die Aktionsspannung, die bei der Erregung von Herzmuskelgewebe auftreten, in weiten Grenzen unabhängig von der Masse der erregten Muskulatur ist. WEBER konnte zeigen, daß ein Herzstreifenpräparat von selbst winzigem Ausmaß fast die gleiche Aktionsspannung liefert wie das ganze Froschherz. Von dieser geringfügigen Differenz der Aktionsspannung, die von einem winzigen Muskelstreifen im Vergleich zu der eines ganzen Froschherzens ausgeht, wird außerdem nur $\frac{1}{60}$ (WEBER) bei der indirekten Ableitung von der Körperoberfläche erfaßt.

Die genannten Untersuchungen von WEBER und die klinische Erfahrung, daß bei eindeutiger Hypertrophie einer Kammer ein normales Ekg gefunden werden kann, beweisen, daß der Muskelmasse an sich keine wesentliche Bedeutung für die Form der Spannungskurve bei der indirekten Ableitung zukommt. Auf das Ekg des Säuglings oder Neugeborenen übertragen besagt das, daß der Rechtstyp nicht eine einfache Folge der Muskelvermehrung bei der relativen Rechtshypertrophie sein kann. Andererseits

ist auch eine Deutung des Rechtstyps beim Säugling als Rechtsverspätung, d. h. daß der rechte relativ hypertrophe Ventrikel seine Erregung verspätet erhält, abzulehnen. Denn bei einer Verspätungskurve muß die QRS-Dauer verlängert sein. Beim Neugeborenen und Säugling dagegen ist sie im Durchschnitt auffällig kurz.

Mithin muß eine Erklärung des Rechtstyps als Rechtspositionstyp oder als Rechtsverspätung oder als Ausdruck eines „Überwiegens“ des rechten Ventrikels als nicht stichhaltig abgelehnt werden. Die Tatsache, daß das Neugeborenen-Ekg rechtstypisch und das des Greisenalters linkstypisch ist, weist auf eine offenbar altersphysiologische Umstellung hin. Diese ist aber nicht entscheidend durch Änderungen des Zwerchfellstandes oder durch eine zunehmende Hypertonie bzw. Linkshypertrophie bedingt, sondern auf eine irgendwie veränderte Herzfunktion zu beziehen, wie SCHLOMKA feststellen konnte. Es sind also *funktionelle* — wahrscheinlich mit der intraventrikulären Erregungsausbreitung im engeren Sinne zusammenhängende — Faktoren als ursächlich für den Rechtstyp in der ersten Lebenszeit anzusehen. Die einfache Gleichsetzung des Rechtstyps mit einem anatomischen Rechtsüberwiegen versperrt als vermeintliche Erklärung jede weitere Erkenntnis.

QRS-Dauer. Eine weitere Besonderheit des Neugeborenen-Ekg ist die im Mittel kurze QRS-Dauer. Diese ist offenbar ein Ausdruck des jugendfrischen und leistungsfähigen Gewebes. Mit zunehmendem Alter wird die Geschwindigkeit der Erregungsleitung herabgesetzt.

P Q-Dauer. Dasselbe gilt für die Überleitungszeit. Auch diese ist vom Alter des Gewebes bis zu einem gewissen Grade abhängig. Möglicherweise spielt auch die räumliche Vergrößerung des Weges der atrioventrikulären Leitung entsprechend der Größenzunahme des Herzens eine Rolle. Ein weiterer Einfluß auf die P Q-Dauer ist in der Herzfrequenz zu sehen. Ein Vergleich der Durchschnittswerte der P Q-Zeit in den ersten 3 Lebenstagen mit denen der späteren Neugeborenenperiode zeigt, daß in den Tagen der relativen Pulsverlangsamung die P Q-Dauer etwas größer wird. SCHEER und ALBERS haben für die Alters- und Frequenzabhängigkeit der Überleitungszeit der Erwachsenen mathematische Formeln angegeben, ALBERS und URBAN jüngst für das Kindesalter.

Die Tachykardie. Die höhere Frequenz im späteren Neugeborenenalter im Vergleich zu der im Kleinkind- und Schulkindalter ist eine Folge des anfangs sehr kleinen Schlagvolumens. Dieses beträgt nach HELMREICH nach der Geburt ungefähr 2,5 ccm, im 6. Monat 5,7 ccm, im 12. Monat 10,2 ccm, im 2. Jahr 13,2 ccm und im 6. Jahr ungefähr 20,6 ccm. Das Minutenvolumen hinwiederum befindet sich in Abhängigkeit von den Stoffwechselfvorgängen im weitesten Sinne (Grundumsatz, Wärmehaushalt, Wasserhaushalt usw.). Selbst wenn das Minutenvolumen pro Kilogramm Körpergewicht in den einzelnen Altersstufen gleich wäre, muß die Frequenz wegen des zunächst kleinen Schlagvolumens im frühen Lebensalter größer sein.

Die vorübergehende Pulsverlangsamung während der ersten 3 Lebenstage. Die vorübergehende Pulsverlangsamung in den ersten 3 Lebenstagen nach der Geburt wird verschieden erklärt. LESNÉ und BINET (zit. nach NÁDRAI) führten die relative Bradykardie der ersten Lebenstage auf verminderte Körperwärme zurück. NÁDRAI erkennt mit dem Hinweis auf das Ekg der Frühgeborenen diesem Faktor nur eine untergeordnete Rolle zu.

DOXIADES erklärte die Bradykardie der ersten Tage als Hungerbradykardie.

Die Tatsache, daß während der Geburt die Frequenz — offenbar wegen des erhöhten Hirndrucks — auf etwa 100 absinkt, unmittelbar nach der Geburt aber einer vorübergehenden Tachykardie von etwa 160 Platz macht, um erst dann in das Stadium der Bradykardie einzutreten, weist auf noch andere Faktoren hin, die an der Entstehung der relativen Bradykardie der ersten 3 Tage beteiligt sind. NÁDRAI nimmt als einen weiteren Faktor einen erhöhten Vagustonus an, der auch nach der Geburt noch bestehen soll. Die vorübergehende Frequenzsteigerung unmittelbar nach der Geburt ist damit aber nicht erklärt, und der erhöhte Vagustonus ist nicht erwiesen.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Bradykardie der ersten Lebenstage sehen wir von der Betrachtung des Sauerstoffwechsels her in folgendem: Der Kreislauf dient dem Stoffwechsel. Von dieser Tatsache ausgehend ist unter Heranziehung physiologischer Daten folgendes zu sagen: Der Kreislauf und die Sauerstoffversorgung des Fetus sind auf die erschwerte O₂-Aufnahme durch die Placenta eingestellt. Die Natur meistert diese Schwierigkeiten im wesentlichen durch folgenden Mechanismus: Vermehrung der Gesamtblutmenge des älteren Fetus, Vermehrung der zelligen Bestandteile des Blutes in der Volumeneinheit, Vermehrung des Hämoglobingehaltes der Zellen, großes Minutenvolumen mit hoher Pulsfrequenz.

Nach der Geburt — wobei wir die erste Zeit post partum mit der Tachykardie zunächst nicht berücksichtigen wollen — werden für die Sauerstoffaufnahme durch den einsetzenden Lungenkreislauf wesentlich günstigere Bedingungen geschaffen. Gleichzeitig stehen aber für die Sauerstoffübernahme in das Blut und Weiterbeförderung an die Gewebe zunächst noch die Fülle der Sauerstoffreceptoren aus der uterinen Zeit zur Verfügung. Die Folge davon ist, daß jetzt eine verminderte Blutmenge in der Zeiteinheit denselben Nutzeffekt für das Gewebe hinsichtlich der Sauerstoffversorgung leistet. Das vom Herzen zu bewältigende Minutenvolumen paßt sich dem an, d. h. es wird vermindert, so daß auch die Frequenz gegenüber der des uterinen Lebens abnimmt.

In der Folgezeit wird nun das Blut den günstigeren Bedingungen für die O₂-Aufnahme aus der Lunge angeglichen, und die fetalen Schutzmaßnahmen gegen die schlechte placentare Sauerstoffversorgung werden abgebaut. Dabei kommt es zu einem Blutzerfall, der in dem Icterus neonatorum, welcher klinisch vom 2. oder 3. Tag an nachweisbar wird, in Erscheinung tritt. Der Blutstatus nach dem Ikterus zeigt die Verminderung der Gesamtblutmenge schon als Teilerscheinung der physiologischen Gewichtsabnahme. Der Mechanismus für den hämolytischen Ikterus des Neugeborenen ist die Sauerstoffempfindlichkeit der Erythrocyten, die dem verminderten O₂-Gehalt im uterinen Leben angepaßt sind. Experimentelle Untersuchungen an Tieren, die längere Zeit in der Unterdruckkammer gehalten wurden und dabei eine Polycythämie bekamen, zeigen bei normalem Luft- bzw. O₂-Druck eine deutliche Hämolyse des Blutes in vitro. Ähnliche Untersuchungen liegen von amerikanischen Forschern bei Menschen vor, die normalerweise in großen Höhen leben und die beim Übergang in die Tiefebene Zeichen der Hämolyse aufweisen.

Nach der Verminderung des fetalen Blutreichtums muß das verringerte Blutvolumen die gleiche Sauerstoffmenge an die Gewebe herantragen. Ähnlich wie bei der Anämie der Erwachsenen reagiert auch das kindliche Herz mit einer Steigerung des Minutenvolumens, d. h. im wesentlichen mit einer Frequenzvermehrung.

Diese im Rahmen der Arbeit nur kurz angedeuteten Zusammenhänge scheinen uns für die Erklärung der Neugeborenenbradykardie in den ersten 3 Lebenstagen von wesentlicher Bedeutung zu sein. Die verminderte Körpertemperatur und der anfängliche Hungerzustand des Neugeborenen tragen zu der Bradykardie nur insofern bei, als sie den Sauerstoffbedarf der Gewebe vermindern.

Eine kurze Bemerkung noch zu der flüchtigen Tachykardie unmittelbar nach der Geburt. Der Geburtsakt, speziell die Austreibungszeit, schafft durch die Verkleinerung der placentaren Atmungsfläche während der Wehen und durch die offenbar hirndruckbedingte Bradykardie des kindlichen Herzens für die Sauerstoffversorgung der Gewebe des Kindes außerordentlich ungünstige Bedingungen. Eine Sauerstoffschuld

Die flüchtige
Tachykardie
nach der
Geburt.

(Anoxämie) von Blut und Gewebe am Ende der Austreibungszeit ist daher in jedem Falle anzunehmen. Die Akrocyanose Neugeborener ist ein klinischer Hinweis dafür. Zur schnellen Abtragung dieser Sauerstoffschuld kommt es durch eine vorübergehende Steigerung des Minutenvolumens und damit entsprechend dem Reaktionsmechanismus des Säuglingsherzens im wesentlichen zu einer Erhöhung der Frequenz. Der die Erhöhung des Minutenvolumens auslösende Mechanismus ist in dem O_2 -Mangel der Gewebe zu sehen, wie Versuche aus der Luftfahrtmedizin (Unterdruckkammer) gezeigt haben. Sobald der O_2 -Bedarf der Gewebe abgesättigt ist, sinkt die Frequenz auf den Normalwert ab, d. h. es kommt in den ersten Lebenstagen wegen des Hämoglobinreichtums aus der Fetalzeit zur relativen Bradykardie.

Die P-Zacke. Eine weitere Eigentümlichkeit des Ekg der ersten Lebenstage ist die Tatsache, daß die P-Zacken, die während der ganzen Neugeborenenzeit höher als im späteren Säuglingsalter ausgebildet sind, in den ersten 3 Tagen post partum besonders hoch und breit sind. Die nächstliegende Erklärung der höheren P-Zacken, die in diesen einen Ausdruck für das relativ größere Gewicht der Vorhöfe gegenüber dem der Kammern sieht, ist aus zwei Gründen nicht stichhaltig. W. MÜLLER untersuchte die Vorhofsgewichte im Vergleich zu den Kammergewichten in den einzelnen Altersstufen und stellte dabei bei jüngeren Säuglingen ein Vorhofsgewicht von 22,25 % des Kammergewichts, bei 2jährigen Kindern von 20,45 % und bei 6jährigen von 17 % fest. Die Anpassung des Vorhof-Kammergewichts an die Verhältnisse des Erwachsenen findet also nur sehr langsam statt. Die Verkleinerung der P-Zacken dagegen tritt aber schon in der ersten Woche des extrauterinen Lebens deutlich in Erscheinung. Allein aus dieser Gegenüberstellung ist eine Abhängigkeit der Größe der P-Zacken von dem relativ hohen Vorhofsgewicht nicht annehmbar.

Der entscheidende Grund für die Ablehnung eines Zusammenhangs zwischen Vorhofsgröße bzw. -gewicht und Größe der P-Zacken ist aber in den schon oben erwähnten Untersuchungen von WEBER zu sehen. Der Autor wies nach, daß die bei der indirekten Ableitung gewonnene Aktionsspannung in weiten Grenzen unabhängig ist von der Muskelmasse.

Die Erklärung für das hohe P ist vielmehr in Anlehnung an die Pathologie der P-Zacke bei Erwachsenen zu sehen. Hohe und spitze oder hohe und gespaltene bis zweigipflige P-Zacken findet man bei Erwachsenen bei Druckerhöhung im kleinen Kreislauf (Mitralvitien, Emphysem, Pulmonalsklerose, Hypertonie mit Schwäche des linken Ventrikels), die zu einer Dilatation eines oder beider Vorhöfe führen. Das hohe, spitze und breite P bei Neugeborenen besonders in den ersten Tagen ist also wohl auf eine „Überlastung der Vorhöfe“ mit intraaurikulären Leitungsstörungen zurückzuführen. Das Vorkommen einer Vorhofsdilatation bei Neugeborenen hat unter anderen SMITH röntgenologisch sichergestellt.

Ekg-Veränderungen beim Neugeborenen als Ausdruck einer Myokardschädigung.

Die anderen auffälligen Zeichen des Neugeborenen-Ekg der ersten Lebenstage (T in Ableitung I, II oder III \pm 0 oder wechselsinnig, Senkung der ST-Strecke, starke Knotung von $QRS_{II, III}$ und Überlagerung von T und P, sowie ausgesprochene Verlängerung der QT-Dauer) sind Veränderungen, die beim Erwachsenen als Myokardschaden gedeutet werden und auch beim Neugeborenen diese Bedeutung haben dürften. Diese Annahme eines Myokardschadens schon beim Neugeborenen ist, wie auch

NÁDRAI betont, zunächst überraschend, erscheint aber bei näherer Betrachtung durchaus verständlich.

Die Annahme einer „Myokardschädigung“ wird wie folgt begründet:

1. Die obengenannten Ekg-Befunde sind — besonders in Ableitung I und II — bei Erwachsenen *sichere* Anzeichen einer Potentialstörung zwischen den einphasischen Schwankungen und werden als Myokardschaden gedeutet. Es besteht keine Veranlassung, diesen grundsätzlichen Tatsachen der Elektrokardiographie für das Neugeborenenalter keine Bedeutung zuerkennen zu wollen.

2. Die als Zeichen der „Myokardschädigung“ angesehenen Veränderungen sind am häufigsten in den ersten 3 Tagen nachweisbar, treten in der zweiten Hälfte der ersten Lebenswoche schon deutlich seltener auf, um dann nur noch in Ableitung III längere Zeit zu verharren, wo sie aber keine sichere pathologische Bedeutung haben.

3. Bei Frühgeburten, bei denen aus allgemeinen klinischen Gesichtspunkten heraus Myokardschädigungen noch verständlicher sind, treten die obenerwähnten Ekg-Veränderungen häufiger auf, als bei reifen Neugeborenen.

4. Auch die nähere klinische Untersuchung Neugeborener stützt durchaus die Annahme einer Herzmuskelschädigung während der ersten Lebenstage. Leichte Akrocyanose kann man bei vielen Neugeborenen bald nach der Geburt sehen. NÁDRAI stellte aus dem Schrifttum einige diesbezügliche Beobachtungen zusammen. Er erwähnt FRICK, ESCH, LANGSTEIN, ABRAHÁMS, HORI, IMAI und SATO; FEER sah Herzdilatation des Neugeborenen bei angeborener Struma. Er vertritt nach seinen Untersuchungen die Ansicht, daß rückbildungsfähige Dilatationen auch beim normalen strumafreien Neugeborenen vorkommen. CATEL sah vorübergehende muskuläre Insuffizienzen auftreten, die bei stärkerer Ausprägung gut diagnostizierbare Symptome zeigten wie Cyanose, Stauungsbronchitis, Hautblutungen und röntgenologisch eine Dilatation. Als Ursache für die Myokardstörungen wird die vermehrte Blutmenge des Neugeborenen angesehen, da der größte Teil des sonst in der Placenta gespeicherten Blutes durch die starke Uteruskontraktion in den Fetus hineingepreßt wird (LEFF). Außerdem wird die plötzliche Belastung des Herzens durch den Lungenkreislauf verantwortlich gemacht. Schließlich wird mit dem Hinweis, daß auch andere Organe in den ersten Tagen, z. B. die Niere (REUSS und EWALD; Albuminurie der Neugeborenen) Funktionsstörungen zeigen, der Herzmuskelschaden unserem Verständnis nähergebracht. NÁDRAI nimmt als weitere Ursache der Myokardschädigung eine schädliche Wirkung des während der Geburt erhöhten Vagustonus an, der eine Engerstellung der Kranzgefäße und damit eine relative Coronarinsuffizienz auslösen würde. Die Tatsache, daß die klinische und röntgenologische Untersuchung des Neugeborenen oft keine Veränderungen zeigt, wo wir im Ekg schon einen Myokardschaden annehmen müssen, spricht nur für die Methode der Elektrokardiographie. Auch beim Erwachsenen kann man es ja erleben, daß bei subjektivem Wohlbefinden und negativem klinischen und röntgenologischen Untersuchungsbefund allein das Ekg die beginnende Veränderung z. B. bei Coronarsklerose zeigt.

Die Häufigkeit elektrokardiographisch festgestellter Myokardschäden beläuft sich bei Neugeborenen auf etwa 30% (NÁDRAI). Die gute Rückbildungsfähigkeit derselben in den ersten 8 Tagen und der im allgemeinen

geringe klinische Befund weisen auf die außerordentlich günstige Prognose dieser fast physiologischen Myokardschädigungen innerhalb der ersten Tage des extrauterinen Lebens hin. Abb. 25 zeigt Neugeborenen-Ekg mit den Zeichen der Myokardschädigung.

Die Erhöhung
der ST-Strecke.

Eine letzte Eigentümlichkeit des Neugeborenen-Ekg ist die Erhöhung der ST-Strecke, die in dieser Häufung in keinem Lebensalter mehr angetroffen wird und somit für das Ekg der ersten Lebenszeit bis zu einem gewissen Grade etwas Charakteristisches darstellt.

SCHERF sagt, daß beim Spannungs-Ekg eine Verlagerung der ST-Strecke bis zu 1 mm oberhalb der Nulllinie vorkommen kann. Die Häufung der ST-Erhöpfung gerade im Neugeborenenalter und die regelmäßigen Änderungen derselben bei dem

gleichen Patienten mit fortschreitendem Alter weisen darauf hin, daß eine Deutung dieser Befunde als Kunstprodukte nicht angängig ist. Außerdem beträgt manchmal die Erhöhung deutlich mehr als 1 mm.

In der 2. und 3. Woche wird die Erhöhung der ST-Strecke etwas häufiger gefunden als in der 1. Woche; von der 4. Woche ab wird sie seltener, reicht aber bis weit in das Säuglingsalter hinein und wird auch im Kleinkindalter nicht selten noch angetroffen. Am ausgeprägtesten sieht

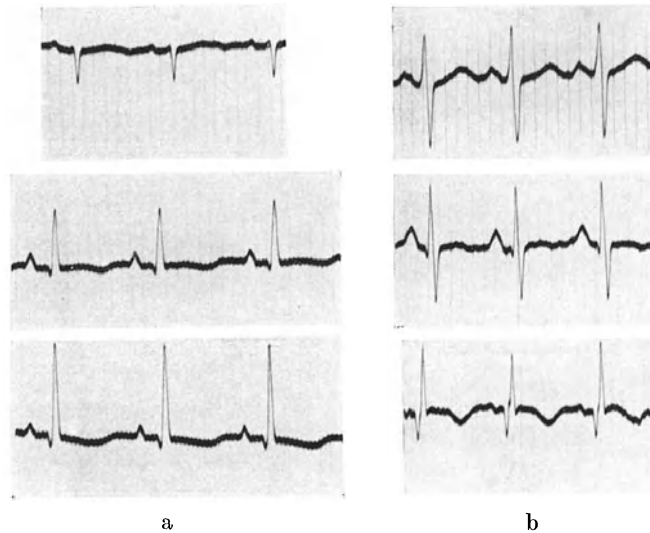


Abb. 25 a und b. Ekg zweier 3 Tage alter reifer Neugeborener. Geburt normal. Sichere Zeichen der Myokardschädigung.

(Aus v. NÁDRAI.)

man die Erhöhung von S-T in Ableitung II, dann folgt Ableitung I und schließlich Ableitung III (NÁDRAI). Sowohl bei Saiten- als auch bei Verstärkerapparaten ist die ST-Veränderung nachweisbar. Die Zeichen der Myokardschädigung und die ST-Erhöpfung scheinen sich gegenseitig auszuschließen. Letztere ist nämlich am ersten Lebenstag selten. Am 3.—4. Tag nach der Geburt jedoch, wenn die auf Myokardschädigung hinweisenden Zeichen abgeklungen sind, tritt sie bei reifen Neugeborenen mit größerer Häufigkeit auf. Über die erst in späterer Zeit zu beobachtende Erhöhung von S-T bei Frühgeburten siehe unten.

Eine nähere Deutung dieser dem frühen Lebensalter eigentümlichen Veränderung der ST-Strecke ist bisher nicht bekannt. NÁDRAI vermutet in ihr einen Einfluß der relativ größeren Masse der rechten Kammer. Die Beobachtungen von Rechtshypertrophien bei Erwachsenen ohne die Erhöhung der ST-Strecke spricht gegen diese Deutung.

Mit Recht weist NÁDRAI darauf hin, daß man wahrscheinlich zwischen einer physiologischen und pathologischen Erhöhung unterscheiden muß. Wegen der Ausdrucksarmut des Ekg ist bei gleichen oder ähnlichen Ekg-Formen mit verschiedenen, vielleicht sogar gegensätzlichen Entstehungs-

arten zu rechnen. Die nach NÁDRAI als pathologisch anzusehende weit über 1 oder 2 mm betragende ST-Erhöhung, die schon mit einem T bei Coronarinfarkt gewisse Ähnlichkeit hat, kommt selten vor und hat wahrscheinlich auch eine eigene Entstehungsweise. Die ST-Erhöhung geringeren Grades (nach NÁDRAI die physiologische ST-Erhöhung) ist ungleich häufiger und hat daher größeres Interesse.

Der ausgesprochene Rechtstyp und die Erhöhung der ST-Strecke sind neben den kurzen Leitungszeiten und der hohen Frequenz die charakteristischen Kennzeichen im Ekg der Neugeborenen und Säuglinge. Es wurde oben mit dem Hinweis auf die Untersuchungen von WEBER gesagt, daß die relativ große Muskelmasse des rechten Ventrikels beim Neugeborenen und Säugling keinen maßgeblichen Einfluß auf die Gestaltung des Kammerteils des Ekg haben kann. Eine Deutung des ausgesprochenen Rechtstyps und der ST-Erhöhung als Ausdruck der vermehrten Muskelmasse des rechten Herzteils ist also abzulehnen. Es sind offenbar funktionelle, an das jugendliche Alter gebundene Faktoren, die dem Säuglings-Ekg das Gepräge geben.

Ein weiterer Faktor, der neben dem jugendlichen Alter der Gewebe das Aussehen des Ekg beim Säugling und besonders beim Neugeborenen beeinflussen könnte, ist möglicherweise in einem hormonalen Einfluß der Mutter zu suchen. Ebenso wie das Blutbild des Neugeborenen — offenbar durch hormonale Wirkung seitens der Mutter — bezüglich der Leukocyten zunächst die Verhältnisse des Erwachsenen zeigt und erst später das ihm eigene Aussehen erhält, ist auch für das Herz eine hormonale Beeinflussung während der ersten Lebenszeit anzunehmen. Für das Klimakterium der Frau sind solche Wirkungen auf das Ekg bekannt. So wurde wiederholt beobachtet, daß eine Senkung der ST-Strecke durch Hormonzufuhr (Ovarium) behoben werden konnte.

Die Veränderung der ST-Strecke, die ja auch in der Pathologie des Erwachsenen noch manche Unklarheit in sich birgt, ist im Neugeborenen- und Säuglingsalter noch schwieriger zu deuten.

Das Ekg des Frühgeborenen.

NÁDRAI hat das Ekg des Frühgeborenen an einem größeren Material (70 Fälle) untersucht. Bei der Besprechung der Ergebnisse wird zwischen lebensfähigen und nicht lebensfähigen Frühgeburten unterschieden.

Das Ekg lebensfähiger Frühgeburten weist folgende Befunde auf:

Die Pulsfrequenz ist bei Frühgeborenen ähnlich wie bei reifen Neugeborenen in den ersten Tagen post partum geringer als in der folgenden Zeit. Die relative Bradykardie ist aber nicht so stark ausgeprägt.

Frequenz.

Die P-Zacke ist bei Frühgeborenen im Vergleich zu der des reifen Neugeborenen etwas niedriger und schmaler. In den ersten Tagen nach der Geburt sind die P-Zacken höher und breiter als in der späteren Zeit. Variationen des P sind bei Frühgeburten häufiger als bei reifen Neugeborenen. P II ist stets am größten, P III am kleinsten. Die Dauer der P-Zacke schwankt zwischen $\frac{4}{100}$ und $\frac{6}{100}$ Sek. (NÁDRAI).

P-Zacke.

Die PQ-Dauer ist im Durchschnitt bei Frühgeborenen etwas kürzer als bei reifen Neugeborenen. Während des kurzen Stadiums der relativen Bradykardie werden verlängerte PQ-Zeiten gefunden. Die Höchstwerte

PQ-Dauer.

- für die Überleitungszeit betragen von der 4. Woche ab $\frac{12}{100}$ Sek. in der 2. und 3. Woche nach der Geburt $\frac{13}{100}$ Sek. und in der 1. Woche $\frac{14-15}{100}$ Sek.
- Q-Zacke. *Die Q-Zacke.* Ein negatives Q_I ist selten und soweit vorhanden klein. Q_{III} ist am häufigsten nachweisbar und ist stets die größte der Q-Zacken. Mit zunehmendem Alter werden die Q-Zacken in allen Ableitungen im Durchschnitt größer und gleichen sich denen der reifen Neugeborenen an.
- R-Zacke. *Die R-Zacke.* Die Durchschnittswerte für die Höhe der positiven R-Zacke liegen bei Frühgeborenen tiefer als bei reifen Neugeborenen. R_I ist stets am kleinsten und R_{III} am größten. Im Gegensatz zu den Neugeborenen fehlte bei Frühgeborenen ein positives R_I in NÁDRÁIS Untersuchungen niemals; R_{II} dagegen war häufig niedrig oder es fehlte sogar.
- S-Zacke. *Die S-Zacke.* In Übereinstimmung mit den Ekg bei reifen Neugeborenen ist auch bei Frühgeborenen S_I sehr tief. Tiefe S_{II} - und S_{III} -Zacken kommen bei Frühgeborenen noch häufiger vor als bei reifen Neugeborenen. Nicht selten bildet S die Hauptzacke der Anfangsgruppe in allen Ableitungen. Vom ersten Vierteljahr ab nimmt die Tiefe von $S_{II, III}$ schnell ab, während sich S_I nur unwesentlich verändert (NÁDRÁI).
- QRS-Dauer. *Die QRS-Dauer* schwankt bei Frühgeborenen ähnlich wie bei Neugeborenen zwischen $\frac{3-4}{100}$ Sek. und $\frac{6}{100}$ Sek. Die kürzesten Zeiten werden in den ersten Lebenstagen gemessen. In der späteren Frühgeburtsperiode verlängert sich der Durchschnittswert von $\frac{42}{100}$ auf $\frac{43}{100}$ Sek.
- Niederspannung. *Ekg mit Niederspannung* (low-voltage) kommt bei Frühgeborenen in der ersten Woche häufiger — etwa in 50 % der Fälle (NÁDRÁI) — vor als bei reifen Neugeborenen.
- Ekg-Typ. Der Rechtstyp ist bei Frühgeborenen stets deutlich. Der Typenausgleich geht schneller vonstatten als bei reifen Neugeborenen (NÁDRÁI).
- ST-Strecke. *Die ST-Strecke* ist nicht selten in Ableitung II und III, aber auch in I, während der ersten Lebenstage gesenkt. Häufiger dagegen kann man die Erhöhung der ST-Strecke über die Nulllinie feststellen. Dies ist in Ableitung II am häufigsten der Fall (NÁDRÁI). Im Gegensatz zum Ekg der reifen Neugeborenen tritt die Erhöhung von S-T bei Frühgeborenen aber erst vom 4. Tage an in stärkerem Maße in Erscheinung.
- T-Zacke. Die T-Zacke kann nach KRUMBHAAR und JENKS in der ersten Lebenswoche bei Frühgeborenen häufig fehlen. BURGHARD und WUNNERLICH sahen sogar negative T-Zacken gelegentlich in allen Ableitungen. LONDE dagegen fand gut ausgebildete T-Zacken in Ableitung I und II, T_{III} dagegen war oft ± 0 oder negativ. ENGEL beschreibt gut ausgeprägte T-Zacken in Ableitung I und II. NÁDRÁI konnte feststellen, daß die T-Zacken in den ersten Lebenstagen gut ausgeprägt, aber niedriger als in den späteren Altersstufen sind. Die Erhöhung der T-Zacken beginnt erst in der zweiten Woche, also später als bei den reifen Neugeborenen. Dementsprechend ist P_{II} noch am Ende der ersten Woche höher als T_{II} . Ein in der Nulllinie gelegenes T sah NÁDRÁI während der ersten 3 Lebenstage in Ableitung I in 20 %, in Ableitung II in 56 % und in Ableitung III in 40 % der Fälle. Ein wechselsinniges T fand der genannte Untersucher nur in Ableitung II und III (6 % bzw. 10 %) und ein negatives T nur in Ableitung III. Von der 2. Woche ab werden Variationen der T-Zacke meist nur noch in Ableitung III beobachtet.
- QT-Dauer. *Die QT-Dauer* ist bei Frühgeborenen ähnlich wie bei den reifen Neugeborenen — aber in einem höheren Prozentsatz — während der ersten

3 Lebenstage verlängert. Diese Verlängerung der QT-Zeit ist jedoch bei Frühgeborenen auch noch am 4.—8. Tag post partum in einem hohen Prozentsatz vorhanden. Erst in der späteren Zeit zeigt sie mit den nach einer der gebräuchlichen Formeln errechneten Werten gute Übereinstimmung. Die Dauer der QT-Verlängerung geht also im Gegensatz zu den reifen Neugeborenen bei Frühgeborenen nicht in vollem Umfange der Dauer der Bradykardie parallel.

Die TP-Dauer als elektrokardiographischer Anhalt für die diastolische Herzfüllung, wenn wir von der PQ-Dauer dabei absehen wollen, ist entsprechend der durchschnittlich höheren Frequenz bei Frühgeborenen im Vergleich zu der bei Neugeborenen kürzer als bei letzteren. Ein völliges Fehlen der TP-Strecke kommt dabei häufiger vor und in der Zeit der QT-Verlängerung sieht man sogar gelegentlich eine Überlagerung des absteigenden Schenkels von T mit dem folgenden P.

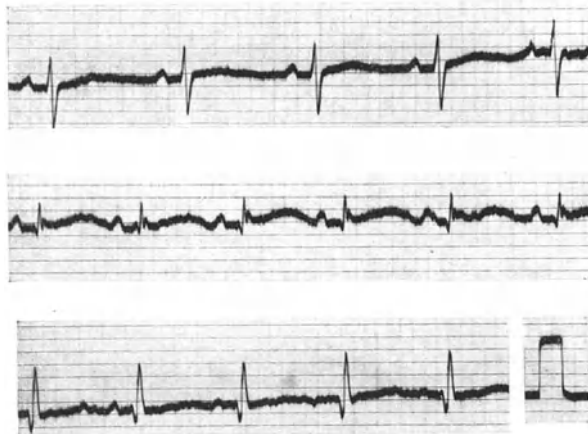
Die respiratorische Arrhythmie ist entsprechend der höheren Frequenz bei den Frühgeborenen seltener als bei reifen Neugeborenen.

Extrasystolen, sinuaurikulärer Block und andere Reizbildungs- oder Leitungsstörungen kommen auch beim Frühgeborenen schon vor (ENGEL, NÁDRÁI).

Die „Sinuszacke“, eine dem P unmittelbar vorausgehende kleine Zacke, deren Entstehung nicht geklärt ist, ist auch bei Frühgeborenen mehrfach beschrieben. Abb. 26 zeigt ein Ekg mit Verlängerung der QT-Dauer bei einer Frühgeburt im 8. Monat.

Zusammenfassung und Vergleich des Frühgeborenen-Ekg mit dem reifer Neugeborener.

Das Ekg des Frühgeborenen zeigt im wesentlichen dieselben Eigentümlichkeiten wie das des reifen Neugeborenen. Feinere Unterschiede sind aber in größerer Anzahl vorhanden. So kommt die Abschwächung des Ekg (low-voltage) bei Frühgeborenen wesentlich häufiger vor als bei reifen Neugeborenen. Dadurch sind die Durchschnittswerte für die Zackenhöhe bei ersteren geringer als bei letzteren. Weiterhin ist für das Ekg bei Frühgeborenen ein relatives Überwiegen der negativen Zacken oft festzustellen. Die relative Bradykardie der ersten Lebenstage ist bei Frühgeborenen geringer ausgeprägt als bei reifen Neugeborenen. In der späteren Zeit steigt die Durchschnittsfrequenz über die der reifen Neugeborenen.



TP-Dauer.

Respiratorische Arrhythmie.

Reizbildungs- und Leitungsstörungen.

Sinuszacke.

Abb. 26. Ekg einer 14 Tage alten Frühgeburt. Geburtsgewicht 2200 g. 1½ Monate zu früh. $Q-T_{II} \frac{29,5}{100}$ Sek., Normalwert nach HEGGLIN und HOLZMANN $\frac{25,9}{100}$ Sek. $R-R_{II} \frac{44}{100}$ Sek., Frequenz 136. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Die auf „Myokardschaden“ hinweisenden Zeichen kommen bei Frühgeburten wesentlich häufiger als bei reifen Neugeborenen zur Beobachtung. Bei lebensstüchtigen Frühgeborenen ist ein „Myokardschaden“ aus dem Ekg in etwa 50% der Fälle abzulesen und bei lebensschwachen Frühgeborenen in etwa 100% (NÁDRAI). Abb. 27 zeigt ein stark pathologisches Frühgeborenen-Ekg.

Die QT-Verlängerung bei Frühgeborenen.

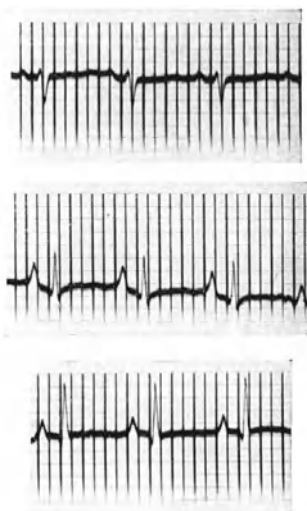


Abb. 27. Ekg einer Frühgeburt im 8. Monat. 1 Tag alt. P_{II,III} hoch und spitz, T_{I-III} flach. Gestorben. Sektion: Aspirationspneumonie. (Aus NÁDRAI.)

Eine besondere Rolle spielt die oft erhebliche Verlängerung der QT-Dauer bei Frühgeborenen in den ersten Tagen, die häufiger als bei reifen Neugeborenen beobachtet wird. NÁDRAI hat die Entstehung der QT-Verlängerung näher diskutiert. Ein Calciummangel scheint mit dem Hinweis auf die Untersuchungen von HOTTINGER, GARRAHAM, BAKWIN; MITCHELL, STEVENSON und KOCH weder bei Frühgeburten noch bei reifen Neugeborenen in größerem Umfang vorzuliegen. Eine hypocalcämische Verlängerung der QT-Dauer ist daher — mindestens für die Mehrzahl der Fälle — nicht anzunehmen.

Eine andere Möglichkeit der Erklärung ist diejenige, die in der QT-Verlängerung einfach einen Ausdruck der Myokardschädigung sieht. So stellte LÜDERITZ bei der Lungenembolie mit ihrem plötzlichen Druckanstieg im kleinen Kreislauf eine Verlängerung der relativen QT-Dauer fest. PARADE und FRANKE sahen dasselbe bei CO-Vergiftung. Wir beobachteten bei Kindern mit toxischen Herzschäden ebenfalls verlängerte Kammererregungszeiten, wobei dann mit fortschreitender Rekonvaleszenz die QT-Verlängerung verschwindet. Die relativ lange QT-Dauer bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen in den ersten Tagen post partum ist demnach wohl

als Ausdruck einer „Myokardschwäche“ zu verstehen. Die oft röntgenologisch nachweisbare Herzdilatation ist eine Parallelerscheinung zu der Verlängerung der QT-Dauer. Die beiden Erscheinungen gemeinsame Ursache ist die Herzmuskelschädigung, für die ja viele andere absolut sichere Zeichen während der ersten Lebensstage vorhanden sind. Das gehäufte Auftreten einer verlängerten QT-Dauer bei Frühgeborenen im Vergleich zu reifen Neugeborenen geht mit einer prozentualen Steigerung im Vorkommen auch der anderen auf „Myokardschaden“ hinweisenden Veränderungen bei ersteren parallel.

Die Erhöhung der ST-Strecke.

Die Erhöhung der ST-Strecke tritt bei Frühgeborenen später (erst vom 4. Tage an; NÁDRAI) auf als bei reifen Neugeborenen, erreicht dann aber einen etwas höheren Prozentsatz als bei letzteren. Die Ursache ist offenbar darin zu suchen, daß im elektrokardiographischen Bild die Zeichen des „Myokardschadens“ die Erhöhung der ST-Strecke zunächst überdecken.

Das Ekg der nicht lebensfähigen Frühgeborenen.

Die Niederspannung (low-voltage) kommt bei lebensunfähigen Frühgeborenen nicht häufiger vor als bei lebensfähigen. Eine besondere pathognomonische Bedeutung scheint sie also nicht zu besitzen. Ein hoch-

gespanntes Ekg (high-voltage) sah NÁDRAI in einem Fall mit Septumdefekt, wie überhaupt bei kongenitalen Vitien die high-voltage eine häufige Erscheinung sein soll. Zeichen der „Myokardschädigung“ waren in allen 20 Fällen NÁDRAI's nachweisbar. Neben den für Myokardschaden typischen Veränderungen der T-Zacke, der ST-Strecke und der QT-Dauer ist das P in einem hohen Prozentsatz ausgesprochen groß, was auf einen „Vorhofschaden“ hinweisen würde.

Das Ekg des Säuglings.

Die Frequenz nimmt bekanntlich in der Säuglingszeit mit zunehmendem Alter ab. Bei Mädchen ist die Frequenz im Durchschnitt etwas höher als bei Knaben. Weiterhin ist wichtig, daß die Bestimmung der Pulsfrequenz im Ekg — offenbar durch die die Kinder etwas irritierende Untersuchungsmethode — meist etwas höher als bei der einfachen Pulszählung ist. NÁDRAI gibt in folgender Tabelle seine Befunde bei 199 Säuglingen und 51 Kindern im 2. Lebensjahr wieder.

Frequenz.

Alter	I. Trimenon		II. Trimenon		III. Trimenon		IV. Trimenon		1.—2. Jahr	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Maximum . . .	187	176	171	176	171	176	171	171	166	171
Minimum . . .	100	113	89	86	109	100	74	100	95	103
Durchschnitt . .	136	139	136	139	130	130	125	127	122	127

Die P-Zacke. Über die Höhe dieser Zacke während der Säuglingszeit im Verhältnis zu der des Erwachsenen herrscht in der Literatur keine Einigkeit (ENGEL, BURGHARD und WUNNERLICH). NÁDRAI sah im Durchschnitt bei Säuglingen kleinere P-Zacken als bei Erwachsenen. Die Höhe des P bleibt innerhalb des späteren Säuglingsalters etwa konstant, während ihre Dauer mit dem Alter zunimmt. P_{II} ist größer als P_I und dieses wieder größer als P_{III}. Geschlechtsunterschiede scheinen nicht zu bestehen. Die maximale Dauer des P beträgt im ersten Halbjahr $\frac{6}{100}$ Sek. und später $\frac{7}{100}$ Sek. Wechselsinnige oder negative P-Zacken kommen normalerweise nur in Ableitung III vor, gespaltene P-Zacken in der späteren Säuglingszeit in Ableitung II. Die maximale Höhe von P_{II} beträgt 2,5 mm.

P-Zacke.

Die PQ-Dauer. Nach den Angaben der älteren Literatur bewegt sie sich zwischen $\frac{10}{100}$ und $\frac{11}{100}$ Sek. (ENGEL u. a.). NÁDRAI's Untersuchungsergebnisse in dieser Frage sind aus folgender Zusammenstellung ersichtlich.

P Q-Dauer.

P Q-Dauer in $\frac{1}{100}$ Sek.

Alter	I. Trimenon		II. Trimenon		III. Trimenon		IV. Trimenon		1.—2. Jahr	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Maximum . . .	14	14	15	16	15	15	15	15	15	15
Minimum . . .	8	8	9	8	10	9	10	9	9	8
Durchschnitt . .	10,4	10,4	10,6	10,5	11	11	11,2	11,1	12	11,8

Aus dieser Tabelle ergibt sich ein Maximum von $\frac{14-15}{100}$ Sek. und ein Minimum von $\frac{8-9}{100}$ Sek.

Im allgemeinen kann man feststellen, daß die P Q-Dauer mit zunehmendem Alter und abnehmender Frequenz größer wird. Dabei ist im

Gegensatz zum Erwachsenen die Altersabhängigkeit der Überleitungszeit deutlich größer als die Frequenzabhängigkeit (SCHEER und ALBERS, CAMMANN).

Q-Zacke. *Die Q-Zacke.* HECHT fand ein negatives $Q_{I, II}$ selten, ein negatives Q_{III} dagegen häufig. BURGHARD und WUNNERLICH fielen die besonders tiefen Q_{III} -Zacken auf. Nach BURNETT und TAYLOR soll Q_{III} bei Knaben größer als bei Mädchen sein. ENGEL sah Q_I mit zunehmendem Alter immer seltener, Q_{II} häufiger und Q_{III} in jedem Falle.

Bei NÁDRAI's Untersuchungen fehlte ein negatives Q_I in $\frac{2}{3}$ der Fälle, und dieses war — soweit vorhanden — höchstens 1 mm groß. Q_{II} fehlte selten, Q_{III} war fast stets vorhanden, das auch immer die deutlichste der Q-Zacken ist; ja sie kann sogar gelegentlich die Hauptzacke in QRS_{III} bilden. Mit steigendem Alter wird Q_{III} immer größer und erreicht im 1. Lebensjahr das Maximum. Geschlechtsunterschiede scheinen nicht zu bestehen.

R-Zacke. *Die R-Zacke.* Nach übereinstimmenden Angaben der Literatur wird R_I mit zunehmendem Alter größer. NÁDRAI konnte gleichfalls ein Wachstum der R-Zacken feststellen; R_I wird dabei schneller größer als R_{II} , während R_{III} eher relativ abnimmt. Dadurch kommt bekanntlich der Typenausgleich zustande. Der Durchschnittswert von R bei Mädchen ist etwas höher als bei Knaben (NÁDRAI). Positive R-Zacken in Ableitung I und II fehlen normalerweise bei Säuglingen und Kindern im 2. Lebensjahr nie, während man bei Frühgeborenen und reifen Säuglingen dies gelegentlich beobachten kann.

S-Zacke. *Die S-Zacke.* Nach den Untersuchungen von ENGEL u. a. bleibt die Größe von S_I im Säuglingsalter unverändert. NÁDRAI konnte diese Angabe für das Alter von 6 Wochen bis zu 2 Jahren bestätigen, während $S_{II, III}$ gleichmäßig abnehmen. Geschlechtsunterschiede scheinen nicht zu bestehen. Die Umwandlung des Typenindex ist also hauptsächlich durch die Änderung der Größe der R-Zacken bedingt.

QRS-Dauer. *Die QRS-Dauer* ist nach allgemeiner Ansicht kürzer als bei Erwachsenen. Die Zahlenangaben schwanken aber bei diesem an sich schon kleinen Zeitwert nicht unerheblich. BURNETT und TAYLOR gaben Zeiten von $4,8-5,2/100$ Sek. an, während ENGEL eine QRS-Dauer von $4/100$ Sek. im allgemeinen fand. NÁDRAI gibt die Durchschnittsdauer für die Anfangsgruppe mit $4,3-4,4/100$ Sek. an. Mit zunehmendem Alter wird sie etwas länger. Die maximalen QRS-Zeiten, die allerdings nicht häufig gemessen wurden, betragen nach NÁDRAI im 1. Lebensjahr $6/100$ Sek. und danach bis zum 2. Lebensjahr $7/100$ Sek.

Abgeschwächtes und hochgespanntes Ekg. *Ein abgeschwächtes Ekg* kommt bei älteren Säuglingen immer seltener vor und wurde von NÁDRAI vom 4. Trimenon ab nicht mehr beobachtet.

Ein hochgespanntes Ekg dagegen kommt mit zunehmendem Alter immer häufiger vor. Vor dem 2. Lebensmonat scheinen die besonders hohen Ausschläge eine Seltenheit zu sein.

Knotungen von QRS. *Knotenbildung und Aufspaltung von QRS* ist beim Säugling wie beim Erwachsenen am ehesten in Ableitung III anzutreffen. Am häufigsten ist die R-Zacke davon betroffen und am seltensten die Q-Zacke. Mit zunehmendem Alter werden M- oder W-förmige Anfangsgruppen in Ableitung III in Parallele zu dem Typenwechsel immer öfter beobachtet.

Ekg-Typ. *Der Ekg-Typ.* Über den Beginn der Typenumwandlung gehen die Ansichten in der Literatur noch weit auseinander. Die Ursache ist offenbar

darin zu suchen, daß der größte Teil der Autoren die Bestimmung des Ekg-Typs rein qualitativ vornahm, wobei naturgemäß nur grobe Typenänderungen zu erfassen sind. Die quantitative Typenbestimmung mit Hilfe des von SCHLOMKA ausgearbeiteten Typenindex (S. 636) dagegen läßt auch kleinere Schwankungen im Ekg-Typ zahlenmäßig erkennen und ist daher als Methode der Wahl bei diesen Untersuchungen anzusehen.

Auf die ältere Literatur bezüglich der Typenumwandlung wird daher nicht eingegangen. Wir verweisen auf die Zusammenstellung des älteren Schrifttums in dieser Frage auf die Arbeit von NÁDRAI, S. 344.

Die quantitative Typenbestimmung nach SCHLOMKA, die NÁDRAI bei seinen Fällen für die einzelnen Altersstufen durchführte, ergibt für den Durchschnitt folgende Kurve, die aus Abb. 28 zu ersehen ist.

Danach nimmt der Rechtstyp bei Säuglingen zunächst bis etwa zum 3. Monat steil ab, steigt dann wieder etwas an, um schließlich bis gegen Ende des 2. Lebensjahres den Nullpunkt zu erreichen. Bei Frühgeborenen ist der Abfall des Typenindex anfangs weniger steil, die vorübergehende Steigerung des Indexwertes ist weniger ausgesprochen und der Nullpunkt wird im Durchschnitt wesentlich schneller erreicht.

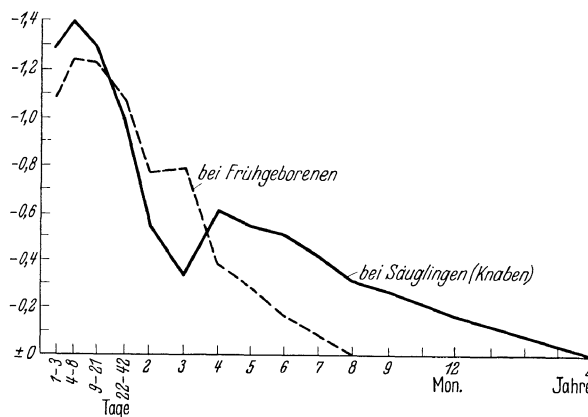


Abb. 28. Die Änderungen des Ekg-Typs in der ersten Lebenszeit. (Aus NÁDRAI.)

Andererseits können in jedem Lebensalter Linkstypen vorkommen. Während der Linkstyp im Neugeborenenalter selten ist, wird er späterhin entsprechend der Abnahme des Rechtstyps immer häufiger. SCHLOMKA hat für den Erwachsenen zahlenmäßig nachgewiesen, daß mit zunehmendem Alter der Linkstyp immer häufiger und immer ausgeprägter wird. Die Typenumwandlung vom Rechtstyp in der Säuglingszeit zum Linkstyp des Greises ist als ein altersphysiologischer Vorgang zu betrachten. Diese Typenänderung ist, wie gleichfalls SCHLOMKA für die Erwachsenen feststellte, nur in geringem Maße von Herzlage und Blutdruck abhängig, sondern im wesentlichen vom Alter. Damit ist als Ursache dafür ein veränderter Zustand im Herzmuskel selbst anzunehmen. SCHLOMKA nimmt eine funktionelle Umstellung des Erregungsverlaufs innerhalb der Reizausbreitungszeit an.

Die ST-Strecke. BURNETT und TAYLOR sahen die Erhöhung von S-T oft bei älteren Säuglingen und jüngeren Kleinkindern. Nach den Untersuchungen von LONDE verschwindet die ST-Erhöhung im älteren Säuglingsalter. ENGEL konnte die Erhöhung der ST-Strecke bei älteren Säuglingen nur selten feststellen. Nach NÁDRAI's Angaben ist die Senkung von S-T bei Säuglingen wesentlich seltener als bei Frühgeborenen oder reifen Neugeborenen und dann auch nur in Ableitung III anzutreffen. Auch die Erhöhung der ST-Strecke nimmt mit fortschreitendem Lebensalter ab; im 2. Lebensjahr ist sie aber immerhin noch in 10—12 % der Fälle

ST-Strecke.

zu finden. Das Ausmaß der Erhöhung ist aber erheblich geringer als im Neugeborenenalter. Geschlechtsunterschiede scheinen hinsichtlich der ST-Strecke nicht zu bestehen.

T-Zacke. *Die T-Zacke.* HECHT, BURNETT und TAYLOR, ENGEL u. a. sahen ziemlich häufig Unregelmäßigkeiten von T_{III} . Nach ENGEL, BURGHARD und WUNNERLICH u. a. wird das anfangs kleine T in den ersten Monaten schnell größer. NÁDRAIS Untersuchungen zeigten, daß das T_{II} meistens am größten ist. Bei älteren Säuglingen kann aber auch T_I die größte der T-Zacken sein. Die anfangs kleinen T-Zacken nehmen mit ansteigendem Alter bis zum 2. Trimenon zu und bleiben dann etwa konstant. Variationen der T-Zacke kommen normalerweise nur in Ableitung III vor.

Die U-Zacke sowie die sog. Sinuszacke scheinen im späteren Säuglingsalter nicht vorzukommen.

QT-Dauer. *Die QT-Dauer* stimmt mit den nach der Formel von BAZETT und ASHMAN errechneten Werten bei einer Streubreite von $\pm 2/100$ Sek. gut überein (NÁDRAI). Wir fanden im Vergleich mit der Formel nach HEGGLIN und HOLZMANN ebenfalls gute Übereinstimmung.

TP-Dauer. *Die TP-Dauer* wird entsprechend der Frequenzverminderung mit zunehmendem Lebensalter größer. Überlagerungen von T und P kommen daher nicht zur Beobachtung. Bei der Fiebertachykardie dagegen sieht man nicht selten als Zeichen einer funktionellen Myokardschwäche, daß die T- und P-Zacken zum Teil ineinander übergehen.

Respiratorische Arrhythmie. *Die respiratorische Arrhythmie* wird mit abnehmender Frequenz häufiger und ist daher bei Knaben öfter als bei Mädchen anzutreffen.

Extrasystolen werden bei gesunden Säuglingen selten oder gar nicht beobachtet.

Zusammenfassung.

Im Säuglingsalter findet schon weitgehend eine Angleichung des Neugeborenen-Ekg an das der Erwachsenen statt. Mit zunehmendem R_I und relativ abnehmendem R_{III} nähert sich der Typenindex dem Nullwert, d. h. dem des Erwachsenen-Ekg in den jüngeren Jahren. Die tiefe S-Zacke in Ableitung I bleibt während der ganzen Säuglingszeit fast unverändert bestehen. Das Q_{III} ist im späteren Säuglingsalter meist relativ tiefer als bei Erwachsenen ausgeprägt. Die Zeitwerte für die PQ-Dauer und die QRS-Gruppe sind bei Säuglingen geringer als bei älteren Kindern oder gar Erwachsenen. Die Erhöhung der ST-Strecke, ein häufiges Kennzeichen des Ekg in der ersten Lebenszeit, wird später mit abnehmendem Rechtstyp immer seltener beobachtet. Andererseits kommt auch bei Linkstyp im Säuglingsalter die ST-Erhöhung vor, wenn auch wesentlich seltener. Abb. 11a zeigt ein normales Säuglings-Ekg.

Der Myokardschaden.

Wenn der Arzt ein Ekg anfertigen läßt, dann will er wissen, ob eine Herzerkrankung vorliegt bzw. ob das Herz bei einer Krankheit mitbeteiligt ist oder nicht. Dazu ist zunächst einschränkend zu sagen, daß entsprechend der Natur des Ekg nur Veränderungen des Myokards und unter Umständen auch des Perikards im Ekg feststellbar sind. Endokardveränderungen im Sinne von Vitien beeinflussen dagegen das Ekg nur mittelbar, nämlich durch die den Klappendefekten parallel gehenden

Myokardveränderungen. Eine Mitbeteiligung des Herzmuskels z. B. bei einem Infekt kann aber mit Hilfe des Ekg auch in solchen Fällen erkannt werden, wo alle anderen Untersuchungsmethoden versagen.

Eine „Funktionsänderung des Myokards“ äußert sich im Ekg in einem veränderten Erregungsablauf in zeitlicher und formaler Hinsicht. Ein veränderter Erregungsablauf ist aber nur dann auf das Herz selbst zu beziehen, wenn extrakardiale Faktoren (s. oben) an seinem Zustandekommen unbeteiligt sind. Es wurde oben gezeigt, wie z. B. allein durch die wechselnde Lage des Herzens im Thorax das Ekg abgewandelt werden kann, ohne daß der Herzmuskel selbst daran beteiligt zu sein braucht.

Eine Funktionsänderung des Myokards bezeichnet man unter bestimmten Voraussetzungen als Myokardschaden. Der Myokardschaden äußert sich in einem abnormen Erregungsablauf und ist als Funktionsänderung des Herzmuskels in bezug auf Erregungsbildung, Erregungsleitung und Erregungsdauer *mit* und *ohne* anatomische Grundlagen zu definieren (WEBER). Es kann nicht eindringlich genug betont werden, daß der „Myokardschaden“ in der Elektrokardiographie ein funktioneller Begriff ist und nach allem, was bisher gesagt wurde, auch nur sein kann. Damit sind die Grenzen der Elektrokardiographie gezeigt, und es ist zum Ausdruck gebracht, daß aus dem Ekg allein nie eine anatomische Diagnose abgeleitet werden kann. Außerdem kommen nur solche Veränderungen im Myokard, die die Erregungsausbreitung und Erregungsform bei der Extremitätenableitung beeinflussen, im gewöhnlichen Ekg zum Ausdruck

Definition des Begriffs Myokardschaden in der Elektrokardiographie.

Bei einer klinisch eindeutigen Herzschädigung ohne Ekg-Veränderungen spricht man gern von sog. „stummen Zonen“ im Myokard. Erklären kann man diese stummen Zonen etwa folgendermaßen: Die dem geschädigten Gebiet im Myokard entsprechenden Änderungen des Erregungsablaufs führen zu Spannungsdifferenzen in vorwiegend sagittaler Richtung und werden bei der frontalen Extremitätenableitung nicht erfaßt. Die fortschreitende Erkenntnis (Untersuchung des monophasischen Aktionsstroms) und der Ausbau der verschiedenen Möglichkeiten der Ableitung (Brustwandableitung) sowie die Elektrokardiographie vor und nach Körperbelastung werden voraussichtlich die Häufigkeit der stummen Zonen vermindern.

Stumme Zonen.

Nach der oben gegebenen Definition ist zunächst auch eine Veränderung von S-T und T nach Digitalis als Myokardschaden zu deuten. Im klinischen Sinne wird aber dieser „Myokardschaden“ anders zu bewerten sein als in den Fällen ohne Digitalismedikation. Myokardschaden und Myokardschaden ist eben zweierlei. Wahrscheinlich ist aber auch dann, wenn keine das Ekg verändernde Medikation vorausging, nicht jede Funktionsänderung des Herzmuskels als Myokardschaden im klinischen Sinne zu deuten. „Das veränderte Ekg ist“ — vielmehr — „der Ausdruck eines gewandelten Funktionsablaufs, nicht immer der einer geschädigten Funktion oder gar einer Zerstörung von Muskelgewebe“ (SIEBECK).

Vieldeutigkeit des elektrokardiographischen Begriffs Myokardschaden im klinischen Sinne.

Die Schwierigkeit bei der Definition des Myokardschadens ist darin begründet, daß im Einzelfall die Entscheidung, ob nur eine „gewandelte“ oder schon eine „geschädigte“ Funktion vorliegt, außerordentlich schwierig ist. Die Tatsache, daß vielen als Myokardschaden anzusprechenden Ekg-Veränderungen klinisch kein entsprechender Befund parallel geht, und daß vor allem die mechanische Leistungsfähigkeit keine erkennbare Einbuße erlitten zu haben braucht, ist aber nicht gegen die Annahme einer Myokardschädigung zu verwerten. Die Elektrokardiographie als empfindlichste Untersuchungsmethode des Herzens kann eben Veränderungen

aufdecken, die sich sonst dem klinischen Nachweis entziehen. Die Leistungsfähigkeit ist jedenfalls kein absoluter Maßstab für „Gesundheit“. Bekanntlich gibt es ja auch hochleistungsfähige Sportler mit einer Aorteninsuffizienz oder Schwerarbeiter mit komplettem atrioventrikulären Block oder alter Infarktnarbe. Niemand wird aber derartige Herzen trotz ihrer Leistungsfähigkeit als gesund bezeichnen können.

Seit dem Bestehen der Elektrokardiographie — vor allem aber im letzten Jahrzehnt — war es das Bestreben der Klinik, empirisch festzustellen, welche im Ekg erkennbaren Funktionsänderungen als Myokardschaden zu deuten und welche klinisch belanglos sind. Gelegentliche ventrikuläre Extrasystolen von gleichem Ursprungsort sind z. B. Ausdruck einer „gewandelten“, aber nicht unbedingt einer „geschädigten“ Funktion. Eine in der Ruhe verlängerte P Q-Dauer bei einem leistungsfähigen Sportler, die sich nach Belastung auf normale Werte verkürzt, ist wahrscheinlich ebenfalls im klinischen Sinne nicht als Myokardschaden zu deuten (REINDELL). Eine verlängerte P Q-Dauer in Ruhe dagegen, die nach Belastung unverändert bleibt oder sogar noch zunimmt, muß als Myokardschaden angesehen werden.

Der Ekg-Befund ist nur im Rahmen des klinischen Befundes zu werten.

Diese wenigen Beispiele zeigen, daß der elektrokardiographische Begriff des Myokardschadens im klinischen Sinne zunächst vieldeutig ist. Die gleiche Ekg-Veränderung, z. B. eine auf das Alter bezogene verlängerte P Q-Dauer, kann eine unterschiedliche Bedeutung haben. In diesem Zusammenhang ist von einem Zuwörtlichnehmen der Gesichtspunkte, nach denen ein Myokardschaden anzunehmen ist, zu warnen. Die Spielarten des normalen Ekg sind in Rechnung zu stellen. Aber auch bei Berücksichtigung all dieser Faktoren ist der elektrokardiographische Begriff Myokardschaden im klinischen Sinne nicht einheitlich. Die elektrokardiographische Diagnose läßt — wie gesagt — keine bindenden Schlüsse auf den anatomischen Zustand des Herzens zu. Da die Ausdrucksformen des Ekg beschränkt sind, sind die morphologischen Befunde im Ekg nach Genese und klinischer Bedeutung vieldeutig. Vor allem kann aus einem einzelnen Ekg nicht beurteilt werden, ob es sich um einen progressiven oder regressiven Prozeß handelt oder aber um einen inaktiven Restzustand eines abgeheilten Prozesses. Welcher Art ein Myokardschaden ist und welche Bedeutung ihm für die Herzkraft zukommt, ist aus dem Ekg allein daher meist nicht ersichtlich. Bei einigen typischen Ekg-Befunden, wie z. B. beim akuten Coronarinfarkt, lehrt zwar die Erfahrung immer wieder, daß diesem Bilde im Ekg eine Verminderung der Herzkraft entspricht. Das sind aber die Ausnahmen. In der übergroßen Mehrzahl sagt uns der Ekg-Befund allein nichts über die Art der Erkrankung und die Leistungsfähigkeit des Herzens aus. Einer Senkung der ST-Strecke in zwei Ableitungen sieht man es nicht an, ob es sich um eine toxische, reversible Schädigung bei einer Pneumonie oder um eine schwere chronisch-rheumatische Herzmuskelerkrankung im Stadium der Insuffizienz oder schließlich um einen irreversiblen Folgezustand einer Coronarsklerose handelt. Aus dem Ekg allein kann aber in vielen Fällen erkannt werden, daß ein Myokardschaden vorliegt. Erst im Zusammenhang mit der Anamnese und dem klinischen Bild und auch dann manchmal nur bei längerer Beobachtung läßt sich im Einzelfall eine Ekg-Veränderung in genetischer, prognostischer und kreislaufmechanischer Hinsicht ausdeuten. Dazu gehört klinische Erfahrung und gerade bei einer Prognosestellung

große Zurückhaltung, in der Kinderheilkunde vielleicht mehr als bei Erwachsenen. Das Ekg macht eine klinische Herzuntersuchung erst vollständig, ersetzt sie aber nie.

Die Tatsache, daß das Ekg Ausdruck der Herzfunktion — und zwar der Erregung, nicht der Kontraktion! — und nicht bestimmter anatomischer Veränderungen ist, zeigt einerseits die Grenzen der Elektrokardiographie, andererseits aber auch die große Bedeutung dieser Untersuchungsmethode. Denn unser Leben hängt ja nicht so sehr von irgendwelchen anatomischen Zustandsbildern ab, sondern einzig und allein von der Funktion der Organe. Der plötzliche Herztod bei Spasmophilie ist rein funktionell, der Pathologe findet in der Regel dabei nichts Wesentliches. Dasselbe gilt für den plötzlichen Herztod hochfiebernder Säuglinge. Auch der Krebskranke stirbt streng genommen nicht an der durch den Tumor bedingten anatomischen Veränderung irgendeines Organs, sondern an der durch den Krebs veränderten Funktion aller Körperzellen. Mit Hilfe des Ekg können funktionelle Störungen des Herzens erfaßt werden, die sich nicht oder noch nicht organisch manifestiert haben.

Ekg ist Ausdruck der Herzfunktion, nicht bestimmter anatomischer Veränderungen.

Welche Veränderungen im Ekg dürfen als Myokardschaden bezeichnet werden? Im folgenden wird die Pathologie der einzelnen Zacken und Strecken des Ekg besprochen und es wird gezeigt, unter welchen Bedingungen die Diagnose Myokardschädigung zu stellen ist. Maßgeblich für die Beurteilung ist dabei die Empirie der Klinik.

Die Pathologie des Vorhofteils des Ekg.

Das Ekg der Vorhöfe bzw. die bei der Vorhoferregung auftretenden elektrischen Vorgänge sind noch wenig untersucht. Dies hat vor allem darin seinen Grund, daß bei der klassischen Extremitätenableitung die Vorhofaktion schlecht zur Darstellung kommt. Die P-Zacke und die P Q-Strecke sind ja nur der im gewöhnlichen Ekg *sichtbare* Anteil der Erregung der Atrien, während diese tatsächlich bis weit in den Kammerteil hinein andauert.

Aus Untersuchungen von v. UNGHVARÝ und OBÁL am Hundeherzen in situ geht hervor, daß bei geeigneter Ableitung auch die Vorhöfe eine Stromkurve zeigen, die dem normalen Kammerteil des Menschen bei der Extremitätenableitung entspricht; das bei der erwähnten Ableitungsart gewonnene Erregungsbild der Vorhöfe weist also eine QRS-Gruppe, eine ST-Strecke und eine T-Zacke auf. Schon viel früher wurden übrigens von STRAUB ähnliche Befunde mitgeteilt.

Wegen der mangelhaften Darstellbarkeit der Vorhoferregung bei der klassischen Ableitung ist unsere Kenntnis von der Pathologie der Vorhöfe noch recht unvollkommen. Von den sichtbaren Teilen der Vorhoferregung haben außerdem praktisch nur die P-Zacke und die P Q-Dauer diagnostische Bedeutung erlangt, während die Länge und Lage der P Q-Strecke zur Nulllinie im wesentlichen unbeachtet blieben. Die diagnostische Bedeutung des Vorhofteils im Ekg erstreckt sich mithin zur Zeit nur auf die P-Zacke und die P Q-Dauer.

Die Pathologie der P-Zacke.

Das normale Verhalten der P-Zacke bei der Extremitätenableitung: Die P-Zacke ist normalerweise in Ableitung II am größten. Die Höhe schwankt beim älteren Schulkind zwischen 1—2,5 mm bzw. 0,1—0,25 mV. Die maximale Dauer beträgt beim älteren Kinde $\frac{9-10}{100}$ Sek. Beim Säugling und Kleinkind $\frac{6-7}{100}$ Sek. Über die normale Höhe der P-Zacke bei

Die normale P-Zacke.

Neugeborenen und Säuglingen vergleiche die entsprechenden Abschnitte. Das P_{III} kann auch beim Herzgesunden alle Variationen zeigen (negativ, wechselsinnig, unsichtbar, Aufspaltung). Auch in Ableitung I und II kann das P spitz, leicht aufgesplittert oder wechselsinnig sein. Gelegentlich können deutliche P-Zacken in Ableitung I und II sogar fehlen. Die genannten Variationen sind in Ableitung I und II aber wesentlich seltener als in Ableitung III.

Die pathologische P-Zacke.

Die pathologische P-Zacke ist durch Erhöhung, Verbreiterung und verstärkte Aufspaltung gekennzeichnet. Diese Zeichen weisen auf

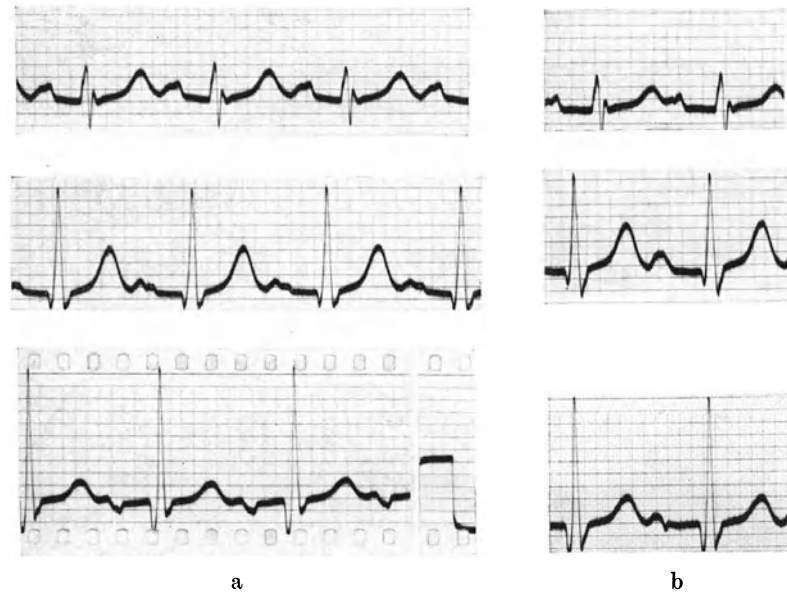


Abb. 29 a und b. a Ekg eines 3jährigen Jungen mit Mitralvitium, speziell Stenose. $P_{I, II}$ deutlich gezackt und verbreitert (intraaurikuläre Störung). $P-Q$ $\frac{21}{100}$ Sek. (atrioventrikuläre Leitungsstörung). Q-R-S verbreitert und rechtstypisch (Rechtsverspätungskurve). Zeit $\frac{1}{20}$ Sek. b Ekg eines 12jährigen Knaben mit Mitralvitium, speziell Stenose. Die P-Zacken sind verbreitert und deutlich gezackt. Die P Q-Dauer ist auf $\frac{22}{100}$ Sek. verlängert. Die Dauer der QRS-Gruppe beträgt mehr als $\frac{9}{100}$ Sek. Rechtstyp mit Rechtsverspätung. Diagnose: Intraaurikuläre, atrioventrikuläre und intraventrikuläre Störung der Erregungsleitung. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

intraaurikuläre Leitungsstörungen bzw. auf eine Vorhofüberlastung hin. Eine vergrößerte P-Zacke kann in zweifelhaften Fällen die Diagnose einer Mitralstenose stützen (WEBER). Die im Vergleich zum späteren Säuglingsalter auffällig hohen und spitzen P-Zacken während der ersten Tage des extrauterinen Lebens lassen einen veränderten Erregungsablauf während dieser Zeit erkennen. Deformierungen der P-Zacken in Verbindung mit Störungen der Erregungsbildung werden bei diesen besprochen.

Die P-Zacke bei Mitralstenose.

WINTERNITZ hat gezeigt, daß man aus der Ableitung, in der die Veränderungen des P auftreten, diagnostische Schlüsse ziehen kann. Bei unkomplizierten reinen Mitralstenosen ist die P-Zacke in Ableitung I und II deutlich zwei- oder mehrgipfelig und über die jeweilige Norm verbreitert. P_{III} ist negativ oder wechselsinnig und auch verbreitert. Diese Gestaltung des P in den drei Extremitätenableitungen, die man auch als P-mitrals bezeichnet hat, wird bei Überlastung bzw. Hypertrophie des linken

Vorhofs (oder beider Vorhöfe ?) gefunden; damit soll aber nicht gesagt sein, daß die Hypertrophie als solche derartige Formänderungen der P-Zacke auslöst. Durch Komplizierung einer Mitralstenose durch gleichzeitige Insuffizienz oder Myokarditis oder durch Läsion der Aortenklappen kann das typische Bild verwischt werden.

Ein anderer typischer Symptomenkomplex in der Pathologie der P-Zacke ist nach WINTERNITZ folgendermaßen gekennzeichnet: P_{II-III} ist deutlich erhöht (größer als 0,25 mV) und auffällig spitz. Die P-Zacke bei Überlastung des rechten Vorhofs.

Eine Verbreiterung kommt dabei in reinen Fällen nicht vor. P_I dagegen ist normal oder zeigt die physiologischen Variationen. Im Inspirium wird das Bild deutlicher. Diese Veränderungen der P-Zacke, die man auch als P-pulmonale bezeichnet hat, findet man bei einer Überlastung bzw. Hypertrophie des rechten Vorhofs und bei Prozessen, die infolge einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf zu einer Hypertrophie des rechten Herzens geführt haben.

Abb. 29 zeigt die Ekg schwerer Mitralvitien mit Stenose.

Die Pathologie der P Q-Dauer und die anderen Formen atrioventrikulärer Leitungsstörung.

Die verlängerte Überleitungszeit der Erregung von den Vorhöfen zu den Kammern ist ein sehr empfindliches Zeichen einer Myokardschädigung, weil das spezifische Leitungsgewebe oft besonders frühzeitig auf Schädlichkeiten aller Art anspricht. Als obere Grenze der normalen P Q-Dauer gilt bekanntlich bei Erwachsenen mit ihrem in der Regel niedrigen Frequenzbereich von 60—90 die Zeit von $20/100$ Sek. Die Beobachtung viel kürzerer Leitungszeiten in der überwiegenden Mehrzahl der Kinder ($8-18/100$ Sek.) zeigt, daß ein Wert von $20/100$ Sek. für das Kindesalter bis zu 14 Jahren schon sicher pathologisch ist. Die Ursache dafür ist nicht allein die durchschnittlich höhere Frequenz bei Kindern, sondern auch das jugendliche Alter schlechthin. Während in der späteren Lebenszeit die P Q-Dauer mehr von der Frequenz als vom Alter abhängig ist (SCHEER und ALBERS), liegen die Verhältnisse in der ersten Lebenszeit umgekehrt (CAMMANN). Das jugendfrische Gewebe ist eben leistungsfähiger, d. h. es leitet schneller als ein älteres, das zudem noch durch die Summe mannigfacher, im einzelnen unterschwelliger Schädigungen getroffen wurde. Als obere Grenze für das Schulkind bis zu 14 Jahren kann der Wert von $18/100$ Sek. gelten. Für Säuglinge und Kleinkinder ist aber auch dieser Wert noch zu hoch. Die Untersuchungen über die P Q-Dauer in ihrer Abhängigkeit von Alter und Frequenz sind noch im Fluß. Normale P Q-Dauer.

CAMMANN gibt für die einzelnen Altersklassen folgende Höchstwerte an: Säuglingsalter $13/100$ Sek., Kleinkindalter $15/100$ Sek., Schulkindalter $18/100$ Sek. HECHT fand folgende Höchstwerte: Säuglingsalter $12/100$ Sek., Kleinkindalter $15/100$ Sek., Schulkindalter $17/100$ Sek. SEHAM: Säuglingsalter $18/100$ Sek., Kleinkindalter $16/100$ Sek., Schulkindalter $18/100$ Sek. NADRAI: Neugeborene $13-14/100$ Sek., Frühgeborene $12-15/100$ Sek. je nach dem Alter, übriges Säuglingsalter $15/100$ Sek. KRUMBHAAR und JENKS geben folgende normale Höchstwerte für die P Q-Dauer an: Im Säuglingsalter $12/100$ Sek., im Schulkindalter $16/100$ Sek. Wir fanden gemeinsam mit PORSCHA bei einer Bearbeitung von 550 Ekg herzgesunder Kinder folgende Höchstwerte in den einzelnen Altersklassen: Säuglingsalter $14/100$ Sek., Kleinkindalter $16/100$ Sek., 6—9jährige $17/100$ (bis $18/100$) Sek., 10jährige und Ältere $18/100$ Sek. Dazu ist zu sagen, daß die Bestimmung der normalen Höchstwerte nur unter Berücksichtigung der Altersklassen für die Erkennung pathologischer P Q-Zeiten unvollkommen ist, da sie den

Einfluß der Frequenz nicht beachtet. Eine P Q-Dauer beim Säugling von $\frac{14}{100}$ Sek. bei einer Frequenz von 160 ist z. B. schon pathologisch, da sie bei normaler Q T-Dauer bereits zu einer beginnenden Überlagerung von T und P führt.

Wichtiger als absolute Zahlen ist der Vergleich mit einem Ekg, das in gesunden Tagen geschrieben wurde. Betrug z. B. die P Q-Dauer eines 10jährigen Kindes vor oder im Beginn der Erkrankung $\frac{14}{100}$ Sek. und steigt diese einige Tage später trotz erhöhter Frequenz auf $\frac{17}{100}$ Sek. an, dann beweist das bereits eine Schädigung, obwohl der absolute Wert noch im Rahmen der Norm liegt.

Über abnorm kurze P Q-Dauer siehe im Abschnitt „Das Bündel von KENT“, S. 707.

Die verlängerte P Q-Dauer.

Die elektrokardiographische Feststellung einer dauernd verzögerten Überleitung, die auch bei Belastungsproben verlängert bleibt, gestattet praktisch immer den Rückschluß auf eine organische Schädigung, wenn nicht Digitalis, Magnesiumsulfat oder andere in gleicher Richtung wirkende toxische Stoffe einwirkten. Flüchtige Verlängerungen der Überleitungszeit sind vor allem dann, wenn sie sich nach einer Arbeitsbelastung zurückbilden, wahrscheinlich funktioneller Natur.

Die verlängerte P Q-Dauer kein Maßstab für die mechanische Leistungsfähigkeit des Herzens.

DELIUS und REINDELL sahen eine verlängerte P Q-Dauer bei herzgesunden Sportlern in 5% der Fälle. Als Erklärung dafür werden Tonusänderungen der langen Herznerven und nicht organische Schädigungen angesehen. Die Tatsache körperlicher Leistungsfähigkeit schließt indessen eine Schädigung des Reizleitungssystems nicht sicher aus. Ein leistungsfähiger Sportler mit einer Aorteninsuffizienz wird von niemandem als „herzgesund“ bezeichnet werden, nur weil sein Herz trotz des Klappenfehlers hochleistungsfähig ist. Die Beobachtungen von DELIUS und REINDELL beweisen, daß auch ein so eindeutiger Ekg-Befund, wie es die Verlängerung der P Q-Dauer ist, keine prognostischen oder kreislaufmechanischen Schlüsse zuläßt. Dieser Satz gilt für die P Q-Dauer um so mehr, als diese vor allem eine Funktion des Leitungsgewebes und nicht der Arbeitsmuskulatur ist. Man kann sich leicht vorstellen, daß eine engumschriebene, nur das HISSsche Bündel treffende Schädlichkeit die Leistungsfähigkeit des Herzens bei Unversehrtheit aller anderen Gebiete des Myokards in keiner Weise beeinträchtigt. Das Maß für die jeweilige Herzkraft ist allein das Minutenvolumen und nicht die P Q-Dauer.

Eine in der Ruhe verlängerte P Q-Dauer, die nach einer anstrengenden Belastung auf normale Werte zurückgeht, wird man immerhin auf Vagusinflüsse beziehen (DELIUS und REINDELL) und als harmlos ansehen können.

Die verlängerte P Q-Dauer bei Reizbildungsstörungen.

Eine sicher funktionelle und klinisch bedeutungslose — weil physiologische — Verlängerung der Überleitung besteht in allen jenen Fällen, wo das Leitungsgewebe zu früh nach der letzten Erregung, z. B. bei einer sehr vorzeitigen Vorhofextrasystole, beansprucht wird. Fällt die vorzeitige Erregung noch in die refraktäre Phase des vorangegangenen Reizes, dann findet häufig eine Verzögerung oder gar eine Blockierung der Überleitung statt. Dasselbe gilt bei allen Formen der Tachykardie. Hierbei ist die Leitungsstörung eine Schutzmaßnahme für die Ventrikel, deren zu hohe Schlagfrequenz gefährlich ist.

Verlängerte P Q-Dauer als Zeichen der Myokardschädigung.

Die anderen Formen atrioventrikulärer Leitungsstörung (s. unten S. 699) sowie die sinuaurikulären und intraaurikulären Leitungsstörungen sind stets als Zeichen der Myokardschädigung anzusehen, sofern sie nicht auf eine übermäßige Beanspruchung des spezifischen Leitungssystems oder

Digitalisgebrauch usw. zurückzuführen sind. Die gelegentliche Beobachtung von flüchtigen atrioventrikulären Blockbildungen auf psychischer Grundlage oder bei bestimmten äußeren Reizen bildet als Ausnahme nur die Bestätigung der Regel.

In diesem Zusammenhang ist wichtig, daß der Typ II des partiellen Blocks (s. unten S. 699) nie als Folge einer Digitalismedikation oder eines erhöhten Vagustonus vorkommt, sondern stets ein Zeichen organischer Myokarderkrankung ist (SCHERF).

Der partielle a-v Block, Typ II.

Art und Ausmaß der Schädigung ist aus dem Ekg nicht ersichtlich. Klinische und experimentelle Beobachtungen lassen sich indessen dahin deuten, daß der Typ I des periodischen Ventrikelausfalls mehr bei ausgedehnten Schädigungen der Leitungsbahn und der Typ II mehr bei ganz umschriebenen Schädigungen angetroffen werden (SCHERF). Geht eine Verlängerung der P Q-Dauer mit einer Verbreiterung der P-Zacke über die Norm und einer starken Aufsplitterung und Überhöhung derselben einher, dann besagt dieser Befund, daß die Verzögerung der Überleitung nicht nur durch mangelhafte Leitung im spezifischen Leitungssystem, sondern auch in der Vorhofmuskulatur (intraaurikuläre Störung des Erregungsablaufs) bedingt ist; häufig genug sieht man in solchen Fällen auch intraventrikuläre Leitungsstörungen als Zeichen der Mitbeteiligung der Kammern. Die Abb. 29 zeigt eine Überleitungsstörung, wobei auch die Vorhöfe und die Ventrikel von der Schädigung mitbetroffen sind.

Anatomische Veränderungen beim partiellen a-v Block.

Atrioventrikuläre Leitungsstörungen können mit intraaurikulären und intraventrikulären kombiniert sein.

Die Leitungsstörungen können, wie gesagt, flüchtig oder dauernd sein; sind sie durch Digitalis, Strophanthin oder Magnesiumsulfat bedingt, dann sind sie stets reversibel.

Die Prognose irreversibler Leitungsstörungen in kreislaufmechanischer Hinsicht ist von der fehlenden oder vorhandenen Mitschädigung der Arbeitsmuskulatur abhängig. Außerdem ist für die Prognose wichtig, ob es sich um einen fortschreitenden Prozeß oder aber um einen Restzustand im Sinne einer „Heilung mit Defekt“ handelt. Bei der elektiven Empfindlichkeit des spezifischen Leitungssystems kommt es gelegentlich vor, daß dieses allein Schaden genommen hat. Die Prognose derartiger Fälle ist verständlicherweise im ganzen besser als bei gleichzeitiger Schädigung der Kammern. Einfache Verlängerungen der Überleitungszeit bei sonst intaktem Myokard ist, wie oben gesagt, ein nicht so seltener Befund bei leistungsfähigen Sportlern. Andererseits gestattet auch die Mitbeteiligung der Arbeitsmuskulatur allein nicht eine ungünstige Prognose. Verlängerte P Q-Dauer und kleine Knotungen der Anfangsgruppe als Residuen einer ausgeheilten Myokardbeteiligung z. B. bei einem Infekt kann man nicht selten bei völlig leistungsfähigen Herzen antreffen.

Dasselbe gilt für den vollständigen Vorhof-Kammerblock. Die Beobachtung an Erwachsenen (Fleischern, Lastträgern, Landarbeitern) mit komplettem Block lehrt, daß unter Umständen schwere körperliche Arbeit lange Zeit hindurch geleistet werden kann. Dazu sind allerdings zwei Voraussetzungen notwendig. Zunächst muß es sich um einen abgeschlossenen und nicht um einen fortschreitenden Prozeß handeln. Weiterhin muß die Arbeitsmuskulatur unversehrt und die Anpassungsfähigkeit der Herzfrequenz an körperliche Belastungen in ausreichendem Maße vorhanden sein. Letztere ist durch Vermittlung der langen Herznerven nur bei hochsitzendem Ursprung der Kammerautomatie in genügendem

Ausmaß möglich. Bei tiefsitzendem Kammerzentrum mit seiner an sich schon geringen Eigenfrequenz ist auch die Acceleranswirkung bei Arbeit nur noch gering. Schwindel, Atemnot und Angstzustände sind dann die Folge stärkerer Arbeitsbelastung. Über den ADAMS-STOKESSchen Anfall bei a-v Block siehe unten S. 704.

Ätiologie der
Leitungs-
störungen.

Als Ursache der Leitungsstörungen und -unterbrechungen stehen in der Kinderheilkunde Diphtherie und die rheumatischen Erkrankungen an erster Stelle. Alle anderen Infekte verursachen viel seltener derartige Myokardschädigungen und dann meist nur in Form einer einfachen Verlängerung der P Q-Dauer. Daß bei Erwachsenen selten auch ein erhöhter Vagustonus die Leitungszeit verlängern kann, wurde schon oben angedeutet. Im Kindesalter konnten bisher derartige Beobachtungen nur selten gemacht werden. Wir sahen eine vorübergehende Verlängerung der P Q-Dauer von $\frac{16}{100}$ auf $\frac{18}{100}$ Sek. bei einem Kardiospasmus auftreten, wenn es im Oesophagus durch Stauung der Speisen zu einer Dilatation kam. Eine reflektorische Vaguserregung ist offenbar dafür verantwortlich zu machen. Eine Unterscheidung zwischen organischer und vagusbedingter Verlängerung der P Q-Dauer ist durch experimentelle Dämpfung des Vagustonus (Atropin) oder Steigerung des Sympathicustonus (Arbeitsversuch, Suprarenin, Amylnitrit) zu treffen.

a-v Leitungs-
störungen bei
Septumdefekt.

Angeborener kompletter atrioventrikulärer Block wurde mehrfach bei Aplasie des Hisschen Bündels zusammen mit einem offenen Septum ventriculorum gefunden. Häufiger sieht man wohl beim Septumdefekt eine einfache Verlängerung der Überleitungszeit, bezogen auf die normale P Q-Dauer des betreffenden Alters.

Die Coronar-
sklerose.

Die Coronarsklerose als eine sehr häufige Ursache von Leitungsstörungen bei Erwachsenen kommt im Kindesalter praktisch nicht vor. Bei Einzelbeobachtungen von Verkalkung der Kranzgefäße im Kindesalter liegen keine Ekg-Untersuchungen vor (SCHELLACK, ZEDER).

a-v Leitungs-
störungen
nach Digitalis.

Daß Digitalis und Strophanthin fast alle Formen der Leitungsstörungen auslösen können, wurde oben schon mehrfach erwähnt. Derartige Erscheinungen sind reversibel und zwingen nicht unbedingt zum Absetzen des Präparates. Näheres siehe im Abschnitt Ekg und Digitalis.

Die Pathologie des Kammerteils des Ekg.

Die Pathologie der Q-Zacke.

Die normalerweise kleine negative Q-Zacke kann in jeder Ableitung zu sehen sein, sie kann aber auch fehlen. Nicht selten ist eine basale Knotung im aufsteigenden Schenkel von R nach der EINTHOVENschen Regel als positives Q zu deuten. Beim Linkstyp ist in der Regel Q_I und beim Rechtstyp Q_{III} am deutlichsten.

Das patho-
logische Q_{III}
nach PARDEE.

Über die Pathologie der Q-Zacke ist im ganzen nicht viel Sicheres bekannt. Nach den Angaben von PARDEE kann ein abnorm tiefes Q_{III} pathologische Bedeutung haben. Zur Diagnose einer Myokardschädigung aus einem Q_{III} gelten nach PARDEE folgende Gesichtspunkte. Das Q_{III} muß größer als 25 % der höchsten R-Zacke einer beliebigen Ableitung sein; zweitens muß die als Q_{III} angesprochene Zacke eindeutig die erste negative Zacke der Anfangsgruppe sein und von einem (positiven) R gefolgt sein; drittens darf es sich nicht um einen ausgesprochenen Rechtstyp handeln.

Untersuchungen von SCHLOMKA und DRESSEN weisen darauf hin, daß möglicherweise auch aus den respiratorischen Änderungen von Q_{III} Rückschlüsse auf den Zustand des Myokards gezogen werden können. Während Q_{III} normalerweise im Inspirium kleiner werden kann, wurde bei Herzkranken eine Vergrößerung in 20 % der Fälle beobachtet.

Respiratorische
Veränderungen
von Q_{III} .

Die Pathologie der QRS-Gruppe.

Die Dauer der QRS-Gruppe ist die Zeit der gesamten Erregungsausbreitung innerhalb der Ventrikel. Die Form der QRS-Gruppe wird — abgesehen von der Herzlage im Thorax — von der Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung (vgl. Verspätungskurven) und ihrem Weg innerhalb der Ventrikel bestimmt. Bei Schädigung der TAWARASchen Schenkel und der weiteren Verzweigungen des spezifischen Leitungssystems verläuft die Erregung verlangsamt und unter Umständen auf Umwegen über die Arbeitsmuskulatur ab. Eine Verbreiterung der QRS-Gruppe ist mithin das Zeichen für eine veränderte intraventrikuläre Reizausbreitung.

Als oberer Normalwert gilt bei Erwachsenen bekanntlich eine QRS-Dauer von $10/100$ Sek. Verdächtig ist aber schon ein Wert über $8/100$ Sek. (WEBER). Bei Kindern ist eine QRS-Zeit von $10/100$ Sek. schon sicher pathologisch. Als normalen Höchstwert betrachten wir eine Dauer von $9/100$ Sek. bei einem Schulkind. QRS-Gruppen von über $9/100$ Sek.-Dauer sahen wir fast stets nur zusammen mit anderen Zeichen einer Myokardschädigung. Die höhere Herzfrequenz bei Kindern und das jugendliche Alter der Gewebe bedingen — ähnlich wie bei der P Q-Dauer — normalerweise eine Verkürzung der Reizausbreitung, wenn auch die Frequenzabhängigkeit lange nicht so ausgesprochen ist wie bei der QT-Dauer.

Die normale
QRS-Dauer.

Als Höchstwerte für die QRS-Zeit im Säuglingsalter gilt $7/100$ Sek. (NÁDRAL, CAMMANN u. a.) und im Kleinkindalter $8/100$ Sek. Auffällig niedrig liegen die Durchschnittswerte der QRS-Zeit im Säuglingsalter.

Wichtiger als absolute Zahlen ist auch hierbei wieder der Vergleich mit dem Ekg vor oder im Beginn der Erkrankung. Jede Verbreiterung, die sich im Verlauf einer Erkrankung entwickelt, zeigt auch dann eine Schädigung des Herzens an, wenn sie die „Normalwerte“ nicht überschreitet. Streng genommen hat eben jedes gesunde Herz seinen eigenen Normalwert.

Eine Verlängerung der Reizausbreitungszeit kann zunächst durch Digitalis oder Strophanthin bedingt sein und ist in diesen Fällen dann nicht unbedingt Ausdruck einer Schädigung. Außerdem kann die Erregung bei frühzeitig einsetzenden Extrasystolen das Leitungsgewebe noch im (physiologischen) refraktären Stadium antreffen und deshalb verlangsamt in den Kammern weitergeleitet werden. Schließlich kann noch — abgesehen von der Frühzeitigkeit der Extrasystole — auch der Entstehungsort bei einer ventrikulären Esyst zu einer Verbreiterung der QRS-Gruppe führen, wenn die Erregung auf abnormen Bahnen abläuft. In den letztgenannten Fällen ist außer der Dauer auch die Form der Anfangsgruppe hochgradig verändert.

Die einfache
Verlängerung
der QRS-
Dauer nach
Digitalis.

Nach Extra-
systolen.

Eine Verbreiterung der QRS-Gruppe (möglicherweise) als Ausdruck einer seltenen angeborenen Fehlbildung des Überleitungssystems zwischen Vorhof und Kammer (KENTSches Bündel) und nicht als Zeichen einer Myokardschädigung kann bei folgendem Befund angenommen werden: Starke Aufsplitterung im basalen Teil des aufsteigenden Schenkels von R

Das KENTSche
Bündel.

bei abnorm kurzer P Q-Dauer. Näheres siehe im Abschnitt über das KENTSche Bündel. In solchen Fällen entspricht, wie gesagt, die verlängerte QRS-Dauer wahrscheinlich nicht einer organischen Schädigung des Myokards sondern ist ähnlich wie bei den ventrikulären Extrasystolen ein Zeichen dafür, daß die Kammern nicht auf dem normalen Wege über das HISSche Bündel sondern auf einem anderen Wege — nämlich über das postulierte KENTSche Bündel — erregt werden. Abb. 69 zeigt ein Ekg, das als KENTSches Bündel gedeutet wird.

Verlängerte
QRS-Dauer
als Zeichen
eines organi-
schen Myokard-
schadens.

Die genannten Störungen der Reizausbreitung mit Verlängerung der QRS-Zeit sind funktionell und gestatten nicht die Annahme einer organischen Myokardschädigung. In allen anderen Fällen entspricht aber die

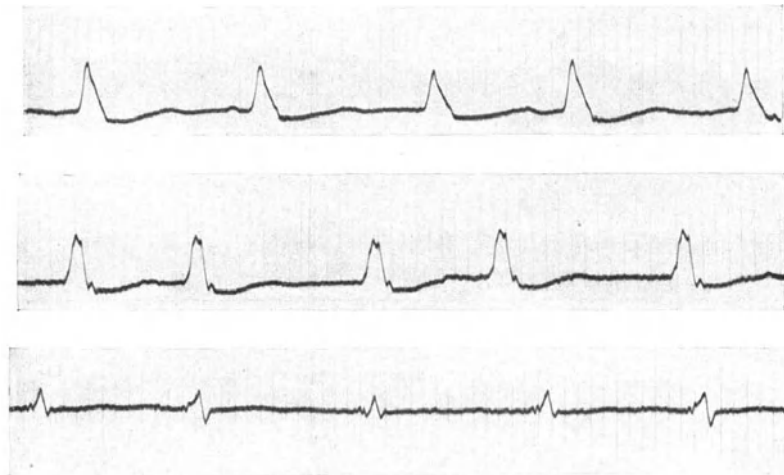


Abb. 30. Verbreiterung der QRS-Gruppe bei toxischer Diphtherie mit absoluter Arrhythmie. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Verlängerung der QRS-Dauer einer organischen Schädigung der Kammern. Eine Verlängerung der QRS-Zeit durch übermäßigen Vagustonus, wie wir ihn bei der P Q-Dauer erwähnten, scheint nach den eingehenden Untersuchungen von SCHERF nicht möglich zu sein. Über die Art der Myokardschädigung, ob entzündlich, degenerativ oder narbig, sagt das Ekg naturgemäß nichts aus. Da es sich im Kindesalter zumeist um infektiös-toxische Veränderungen handelt, darf mit einer weitgehenden Rückbildung gerechnet werden. Eine Störung der Reizausbreitung nach Digitalis oder Strophanthin ist stets reversibel. Ursächlich kommen dieselben Erkrankungen in Betracht, die bei den Überleitungsstörungen genannt wurden. Die Abb. 30 zeigt eine einfache Verbreiterung der QRS-Gruppe.

Die Rechts-
bzw. Links-
verspätung.

Aus der *Form* der verbreiterten QRS-Gruppe in den einzelnen Ableitungen kann häufig auf die Lokalisation der Schädigung geschlossen werden. Betrifft die Verzögerung der Reizausbreitung den linken TAWARA-Schenkel bzw. den linken Ventrikel, spricht man von einer Linksverspätung und im anderen Falle von einer Rechtsverspätung. Abb. 31, 11e und f und 47b zeigen typische Verspätungskurven. Die Voraussetzung zur Diagnose einer Verspätung ist die Verlängerung der QRS-Dauer. Ist diese Voraussetzung nicht erfüllt, dann handelt es sich um andere Formen seitenbetonter Elektrokardiogramme. Näheres siehe unten S. 636.

Ein unabhängig von der Atmung auftretender Wechsel zwischen uncharakteristischem Kammerteil und Linkstyp oder das Entstehen eines Links- bzw. Rechtstyps *während* einer Erkrankung ist dagegen auch dann ein Zeichen einer intraventrikulären Störung der Erregungsausbreitung, wenn die Gesamtdauer der QRS-Gruppe nicht länger als vorher ist. Bei den Veränderungen des Ekg-Typs muß allerdings beachtet werden, daß diese im ersten Jahre physiologisch sind und auch normalerweise binnen kurzer Zeit (wenige Tage) deutliche Indexverschiebungen aufweisen können.

Typenwechsel
im Verlauf
einer Erkran-
kung als
Zeichen des
Myokard-
schadens.

Erreicht die Schädigung eines TAWARASchen Schenkels ein solches Ausmaß, daß die Erregung von ihm zu langsam oder gar nicht mehr geleitet werden kann, so daß die dazu gehörige Arbeitsmuskulatur erst auf dem

Das Schenkel-
block-Ekg.

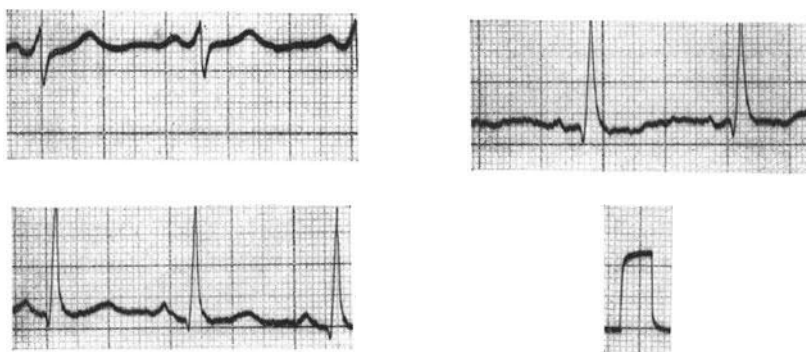


Abb. 31. Bild der Rechtsverspätung. Rechtstyp, QRS-Zeit verlängert, $ST_{II, III}$ muldenförmig gesenkt, $T_{II} < P_{II}$, T_{III} wechelsinnig. 5jähriger Knabe mit gehäuften Anginen und chronischer Tonsillitis. Körperliche Leistungsfähigkeit o. B.
(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Umweg über die andere Kammer erregt wird, dann entsteht das Elektrokardiographische Bild des Schenkelblocks: Anfangsgruppe verbreitert; Kammerteil im ganzen verlängert; Kammerteil diphasisch deformiert, d. h. die Hauptzacke der Anfangsgruppe geht ohne horizontales Mittelstück in die entgegengerichtete Endzacke über. Abb. 32b zeigt typische Schenkelblockbilder. Früher glaubte man, aus der Richtung der Anfangsgruppe in Ableitung I und III zwischen rechts- und linksseitigem Schenkelblock sicher entscheiden zu können. Die Zusammenarbeit der Klinik und der Pathologie hat aber gezeigt, daß in Fällen, wo elektrokardiographisch ein Block des rechten TAWARA-Schenkels nach der klassischen Nomenklatur anzunehmen war, dieser sich bei der histologischen Untersuchung als völlig intakt erwies, daß dagegen zahlreiche Erkrankungsherde im linken Ventrikel im Bereich der feineren Verzweigungen des linken Schenkels — aber keine Querschnittsunterbrechung des Schenkels — gefunden wurden. Wir gehen daher auf die Schenkelblocknomenklatur (die klassische und die neue) nicht näher ein. Zur Zeit ist es empfehlenswert, sich mit der Diagnose Schenkelblock zu begnügen und die nähere Bezeichnung der Seite offen zu lassen (WEBER). Dies gilt um so mehr, als zum Zustandekommen eines Schenkelblockbildes im Ekg nicht unbedingt eine vollständige anatomische Leitungsunterbrechung notwendig ist, sondern eine Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit um einige hundertstel Sekunden in einem Schenkel dasselbe Bild hervorruft (SCHERF). Man kann

deshalb im Ekg einen Schenkelblock durch Leitungsverzögerung von einem durch vollständige Leitungsunterbrechung nicht unterscheiden.

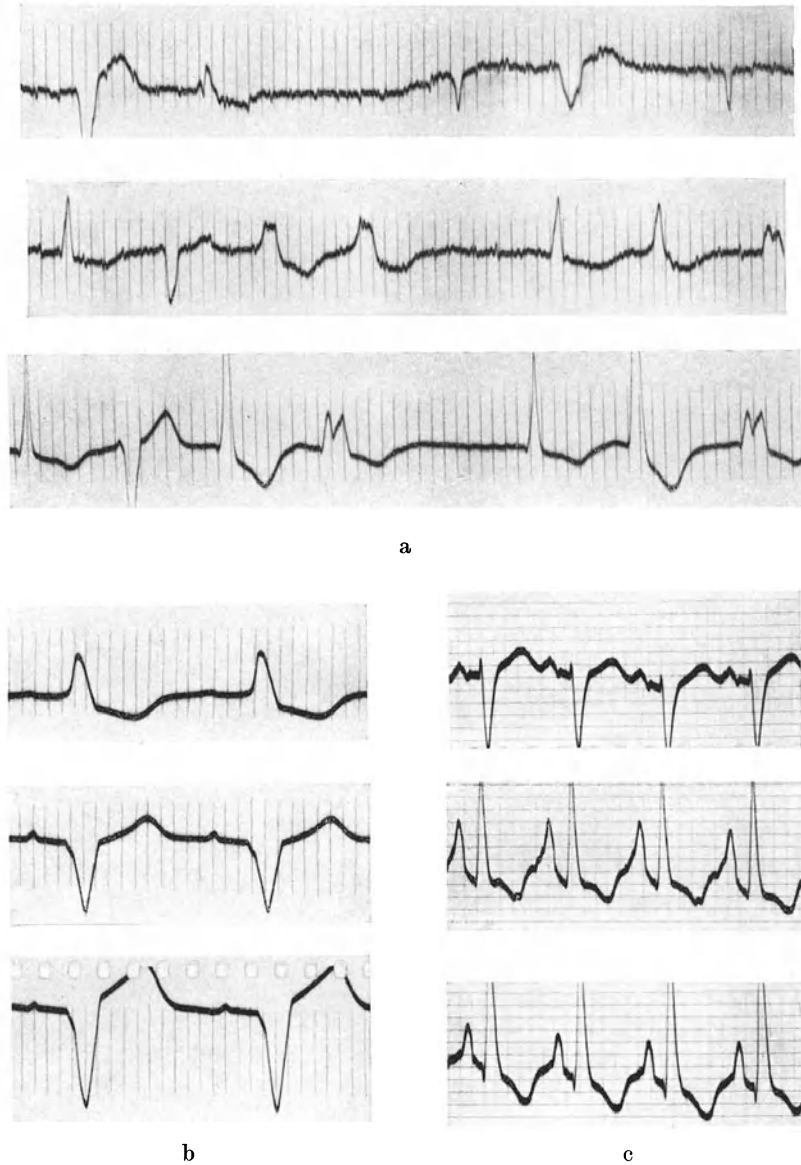


Abb. 32a—c. Ekg bei Schenkelblock: Anfangsgruppe und Endzacke zeigen gegensätzliche Richtung. a Absolute Arrhythmie mit intraventrikulären Leitungsstörungen (Schenkelblockbilder von verschiedenem Typ). b Sinusrhythmus mit intraventrikulären Leitungsstörungen (Bild des Schenkelblockes vom gleichen Typ). c Sinusrhythmus mit auffallend hohen, spitzen P-Zacken in II, III. Die Kammerteile erinnern an das Bild des Schenkelblockes, die Anfangsgruppe ist indessen nicht sicher verbreitert. Es handelt sich um einen 7 Monate alten Säugling mit angeborenem Vitium (klinisch Morbus coeruleus, Polycythämie). (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Aus obigen Ausführungen, die das Schenkelblock-Ekg als extremen Grad der Verspätungskurven erklärten, geht hervor, daß dieses Ausdruck einer Funktionsänderung und nicht Ausdruck eines bestimmten anatomischen Zustandes ist.

Hinsichtlich der klinischen Bedeutung des Schenkelblocks kann weitgehend auf das verwiesen werden, was über die einfache Verbreiterung der QRS-Gruppe und die Störungen der a-v Leitung gesagt wurde. Schenkelblockbilder bei ventrikulären Extrasystolen oder sehr frühzeitigen supraventrikulären Extrasystolen haben keine pathologische Bedeutung. Alle anderen Formen von Schenkelblock sind Ausdruck einer organischen Myokardschädigung, die entweder zu einer vollständigen Unterbrechung oder zu einer stark verzögerten Leitung in einem Schenkel geführt hat.

Schenkelblock
als Zeichen des
Myokard-
schadens.



Abb. 33a. Partieller Schenkelblock. (Aus D. SCHERF: Lehrbuch der Elektrokardiographie, 2. Aufl. 1937.)

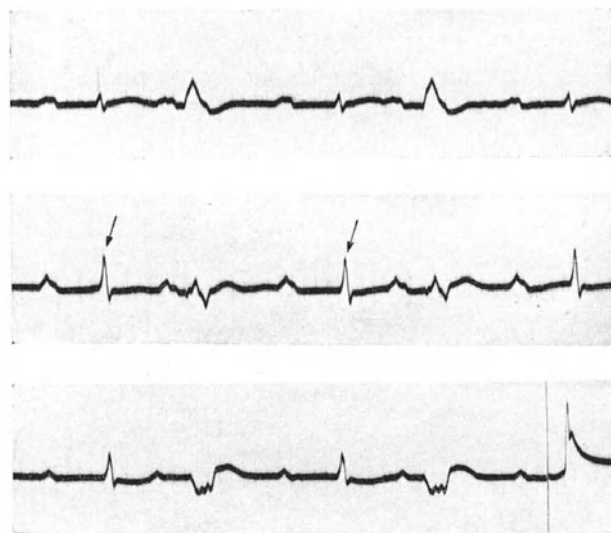


Abb. 33 b. Partieller Verzweigungsblock bei einem 10jährigen Mädchen mit rheumatischer Myokarditis. Den normalen Kammerteilen (Pfeil) geht ein P mit verlängerter Überleitungszeit voraus. Der zweiten und vierten P-Zacke folgt mit in wechselndem Maße verkürzter Überleitungs-dauer ein Kammerteil mit intraventrikulärer Leitungsstörung.

(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

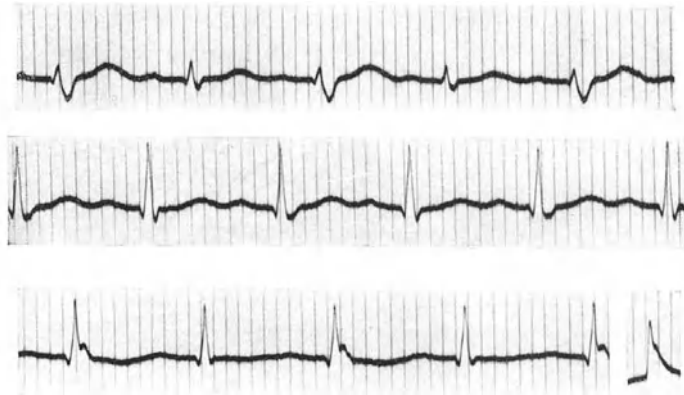
Der seltene Befund, daß normal geleitete Kammererregungen mit Schenkelblockbildern unmittelbar abwechseln, wird als partieller Schenkelblock bezeichnet und entspricht nicht einer vollständigen Unterbrechung, sondern nur einer zeitweise stark verzögerten Leitung in einem Schenkel. Abb. 33a zeigt einen 2:1 Schenkelblock, d. h. von zwei Kammererregungen hat jede zweite Schenkelblockform. Abb. 34a—c zeigt einen 2:1 WILSON-Block und zwei Ekg mit permanentem WILSON-Block.

Partieller
Schenkelblock.

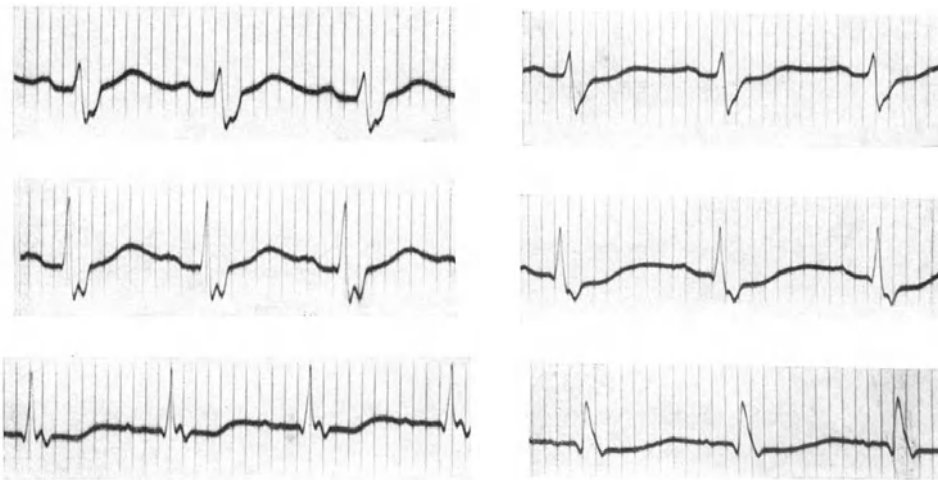
Pathologisch-anatomische Untersuchungen ergaben, daß die anatomischen Veränderungen bei einem elektrokardiographisch eindeutigen Schenkelblock meist nicht nur auf *einen* Ventrikel beschränkt, sondern daß beide mehr oder weniger betroffen sind (MAHAIM, zitiert nach WEBER). Wie oben ausgeführt wurde, entsteht das Bild der Schenkelblockkurve nur dann bei einer verzögerten intraventrikulären Reizausbreitung, wenn der eine Ventrikel erheblich eher bzw. später als der andere in Erregung gerät. Werden aber beide Ventrikel gleichmäßig langsam in Erregung versetzt,

Verzweigungs-
block.

dann entsteht das Bild des sog. Verzweigungsblocks: Anfangsgruppe stark aufgesplittert, verbreitert niedrig; S-T und T sind der Anfangsgruppe gleichgerichtet oder aber entgegengesetzt gerichtet. Nach neueren Ansichten wird der Verzweigungsblock nicht mehr wie ursprünglich auf eine diffuse Schädigung der feinsten Ausläufer des spezifischen Systems,



a



b

c

Abb. 34 a—c. a Ekg eines 9jährigen Mädchens mit toxischer Diphtherie. Jede zweite Erregung wird in den Ventrikeln verzögert weitergeleitet. Die verbreiterte QRS-Gruppe zeigt das typische Bild des sog. WILSON-Blockes (partieller WILSON-Block). Die Störung war bereits am nächsten Tage verschwunden. b und c Bild des WILSON-Blockes bei Diphtherie.

Die Verbreiterung der QRS-Gruppe bezieht sich nur auf die S-Zacke.

(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

sondern auf doppelseitige Zerstörung der TAWARA-Schenkel zurückgeführt, wobei gerade die Endausbreitungen erhalten bleiben und ein Ast, der hoch oben vom linken Schenkel abgeht (MAHAIM, WEBER). Auf diesem Ast erreicht die Erregung die Kammer und breitet sich durch die viel langsamer leitende Arbeitsmuskulatur über die Ventrikel aus. Dementsprechend liegt dem elektrokardiographischen Bild des Verzweigungsblocks, den man wohl richtiger als unvollständigen doppelseitigen Schenkelblock (WEBER) bezeichnet, immer eine ausgebreitete organische

Myokardschädigung zugrunde. Abb. 35a zeigt einen Verzweigungsblock bei einer diphtherischen Herzschädigung. Abb. 33b zeigt einen partiellen Verzweigungsblock.

Im Kindesalter handelt es sich bei dem Schenkel- und Verzweigungsblock meistens um diphtherische oder rheumatische Erkrankungen des Herzmuskels. Die Prognose dieser schweren Formen intraventrikulärer Leitungsstörungen hängt wie stets in der Elektrokardiographie vom Grundleiden ab. Im ganzen ist die Prognose bei Kindern bei weitem nicht so ernst wie bei den Erwachsenen, bei denen es sich meist um Folgeerscheinungen einer irreversiblen Coronarsklerose handelt. Bei Diphtherie wurde mehrfach völlige Rückbildung eines Schenkelblock-Ekg beobachtet. Eine

Ätiologie und Prognose des Schenkelblocks.

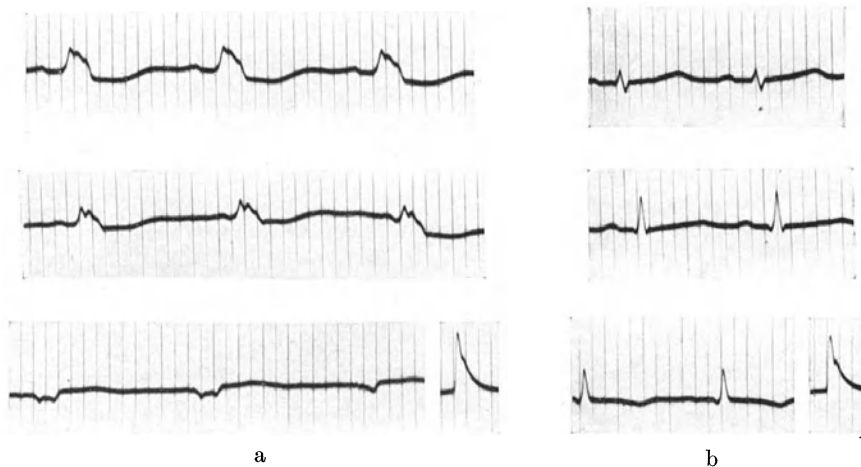


Abb. 35a u. b. a Verzweigungsblock bei einer toxischen Diphtherie eines 5jährigen Kindes. b 1 Monat später. Weitgehende Normalisierung des Ekg. Auffällig sind lediglich neben der langen QT-Dauer das flache T_{II} , das negative T_{III} und die geringe Zackengröße im allgemeinen. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

gute Prognose haben die sehr seltenen Fälle von Schenkelblock bei Digitalisintoxikation, die sich — wenn sie tatsächlich nur durch Digitalis bedingt waren — bei rechtzeitiger Unterbrechung der Medikation zurückbilden.

Die Diagnose eines Schenkelblocks ist nur mit Hilfe des Ekg möglich. Der klinische Befund eines Galopprrhythmus, bei dem in fast 40 % eine intraventrikuläre Leitungsstörung vorliegt (P. D. WHITE), kann den Verdacht auf einen Schenkelblock erwecken. Eine besondere Form intraventrikulärer Leitungsstörung ist der sog. WILSON-Block: Die Verbreiterung der QRS-Gruppe erstreckt sich dabei nur auf die S-Zacke, während die R-Zacke schmal bleibt. Mittelstück und Endzacke sind in Ableitung I, II im Gegensatz zu den übrigen Schenkelblockkurven zur Anfangsgruppe gleichgerichtet. Ableitung III ist das Spiegelbild von Ableitung I. Q_{III} ist meist tief. Wahrscheinlich handelt es sich beim Menschen in solchen Fällen nicht um einen Schenkelblock, wie früher auf Grund von Durchschneidungsversuchen des rechten Schenkels beim Hund angenommen wurde (КОЧ). Abb. 34b und c zeigt Ekg bei WILSON-Block.

Klinische Diagnose des Schenkelblocks.

Der sog. WILSON-Block.

Neben der Verbreiterung der QRS-Gruppe gibt es noch andere Zeichen, die auf eine gestörte intraventrikuläre Erregungsausbreitung hinweisen können. Wir meinen die Knotungen, Spaltungen und Verdickungen der

Knotungen und Aufsplitterungen der QRS-Gruppe.

QRS-Zacken. Diese Veränderungen können auch normalerweise vorkommen, aber dann jeweils nur in einer Ableitung, meist in Ableitung III, selten in I. Zeigt dagegen Q-R-S in zwei oder sogar in allen drei Ableitungen Knotungen, Aufsplitterungen usw., dann ist eine intraventrikuläre Leitungsschädigung anzunehmen, auch wenn die QRS-Dauer nicht verlängert ist. Dabei ist allerdings zu beachten, daß *basale* Knotungen in R keine pathologische Bedeutung haben (SCHERF). Es wurde schon oben erwähnt, daß diese nach der EINTHOVENschen Regel häufig als positive Q- oder S-Zacken anzusehen sind. Wichtig für die Beurteilung kleiner Knotungen ist auch der Vergleich mit früheren Ekg; fehlen in diesen die Knotungen, dann ist eine Myokardschädigung anzunehmen.

Auf andere Veränderungen der QRS-Gruppe, deren pathognomonische Bedeutung nicht gesichert ist, wie etwa die besonders hohen Ausschläge und das „coronare S“ sei nicht weiter eingegangen. Wir verweisen auf die Spezialliteratur (RADNAI).

Aus Form und Dauer der QRS-Gruppe kann also häufig ein Myokardschaden erkannt werden. Eine normale QRS-Gruppe andererseits beweist aber nicht eine normale Beschaffenheit des Myokards. Solange ein pathologischer Prozeß die Erregungsausbreitung im spezifischen System unbeeinflusst läßt, zeigt die Anfangsgruppe keine pathologischen Veränderungen.

Der Links- bzw. Rechtstyp im Ekg.

Die qualitative
Erkennung des
Ekg-Typs.

Das Ekg kann mehr oder weniger indifferent oder stark links- bzw. rechtstypisch sein. Von einem Linkstyp spricht man bei einem negativen R_{III} (S_{III}) und einem hohen positiven R_I ; dabei ist R_I oft größer als R_{II} . Ein Rechtstyp ist umgekehrt dann anzunehmen, wenn R_{III} gleich hoch oder höher als R_{II} ist und wenn in Ableitung I eine negative Hauptzacke der Anfangsgruppe vorhanden ist. Dazu kommen noch Veränderungen der Q-Zacke. Bei einem Rechtstyp ist ein negatives Q in Ableitung III am deutlichsten ausgeprägt, bei einem Linkstyp dagegen in Ableitung I. Eine quantitative Bewertung des Ekg-Typs, die auch weniger deutliche Kurven typenmäßig zu erfassen gestattet, ist mit Hilfe der SCHLOMKASchen Typenindexberechnung möglich. Die Formel lautet:

Die quanti-
tative Typen-
bestimmung
nach
SCHLOMKA.

$$I = \frac{(O_I - U_I) - (O_{III} - U_{III})}{(O + U)_{\text{Max}}}$$

Dabei ist O die größte positive und U die größte negative Zacke der Anfangsgruppe in der jeweiligen Ableitung. In den Nenner kommt die jeweils größte positive und negative Zacke einer beliebigen Ableitung. Rechtstypische Ekg sind durch einen negativen Index und linkstypische durch einen positiven gekennzeichnet. Die stärkste Ausprägung eines Typs ist formelmäßig durch einen Wert von -2 für den Rechtstyp von $+2$ für den Linkstyp gegeben.

Häufig gehen die Ekg-Typen mit anatomischen Veränderungen der betreffenden Herzkammer parallel. Schon EINTHOVEN beobachtete bei Linkshypertrophie des Herzens einen Linkstyp und bei Rechtshypertrophie einen Rechtstyp. HERMANN und WILSON u. a. konnten zeigen, daß ein Linkstyp auch als Ausdruck einer Querlagerung des Herzens bestehen kann. Entsprechendes gilt für den Rechtstyp bei steilgestelltem Herzen.

Positionstypen. Lagebedingte Ekg-Typen werden als sog. Positionstypen von den übrigen abgetrennt.

Zur Diagnose eines Ekg-Typs als Positionstyp ist zu fordern, daß er sich eindeutig als lagebedingt erweist. Dazu dient nach den Erfahrungen von PARADE der Inspirations- bzw. der Expirationsversuch. Ein bei ruhiger Atmung festgestellter Linkstyp ist dann als Positionstyp anzusprechen,

Zur Diagnose eines Positionstyps.



Abb. 36a—h. a Rechtstyp eines Säuglings. Unterschiedliche Richtung der Hauptzacken in Ableitung I und III, in I negativ, in III positiv. $Q_{III, II}$ deutlich, Q_I fehlt. b Indifferenten Ekg-Typ eines älteren Kindes. Gleiche Richtung der Hauptzacken in Ableitung I und III. R_{III} wird im Inspirium größer, T_{III} wird positiv. c Linkstyp eines Erwachsenen. Unterschiedliche Richtung der Hauptzacken in Ableitung I und III, in I positiv, in III negativ. Q_I angedeutet, $Q_{II, III}$ fehlen. R_{III} wird im Inspirium größer und T_{III} wird stark positiv. Trotzdem bleibt der Linkstyp bestehen. Dieser Linkstyp ist also nicht durch den Zwerchfellstand bedingt. d Positionslinkestyp durch Zwerchfellhochstand bei Adipositas eines Kindes. Die Negativität der Hauptzacke in Ableitung III verschwindet im Inspirium. e Linksverspätung eines 2jährigen Kindes bei Scharlach. Neben den Zeichen des Linkstyps ist die Verbreiterung der Anfangsgruppe vorhanden, die QRS-Dauer beträgt nämlich mehr als $\frac{7}{100}$ Sek. (Normalwert für das Alter). f Rechtsverspätung bei Scharlach eines 12jährigen Kindes. Neben den Zeichen des Rechtstyps ist die Verbreiterung der Anfangsgruppe auf mehr als $\frac{9}{100}$ Sek. als Ausdruck der Verspätung nachweisbar. g Rechtstyp bei einer Mitralklappenstenose ohne Verbreiterung von Q-R-S. h Linkstyp bei einem Aortenvitium eines 10jährigen Kindes ohne Verbreiterung von Q-R-S. Der Linkstyp ist nicht lagebedingt, da er im Inspirium bestehen bleibt. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

wenn er im tiefen Inspirium (Abdominalatmung mit Zwerchfelltieftand) verschwindet, d. h., wenn die zunächst negative Hauptzacke in Ableitung III sich aufrichtet. Im tiefen Expirium ist umgekehrt eine weitere Vertiefung der Hauptzacke in Ableitung III zu fordern. Abb. 36d zeigt einen Positionslinkestyp, der im tiefen Inspirium verschwindet.

Ein anderes Kriterium des Linkspositionstyp geben KORTH und PROGER, DUNIS u. a. an. Danach spricht ein negatives T_{III} bei einem

Linkstyp für einen Positionstyp und ein positives T_{III} für eine Typenentstehung anderer Genese. Die Erkennung der Positionstypen ist deshalb wichtig, weil ihnen sicher keine pathologische Bedeutung zukommt.

„Hypertrophie-
kurven.“

Während bei den Positionstypen die Typenentstehung nach dem Schema vom gleichseitigen Dreieck (S. 582) durch Achsendrehung ohne weiteres verständlich ist, macht die Erklärung der übrigen seitenbetonten Ekg Schwierigkeiten. Die Beobachtung, daß bei Hypertrophie einer Herzhälfte häufig entsprechende Typen im Ekg gefunden werden, führte zu der Annahme, daß das Ekg in solchen Fällen Ausdruck eines „Überwiegens“ des betreffenden Herzteils ist. Man sprach in solchen Fällen von „Überwiegungskurven“ oder „Hypertrophiekurven“. Der jeweilige Ekg-Typ wurde mithin als einfache Folge der Muskelmasse des rechten bzw. linken Herzabschnittes gedeutet. Nach diesen Vorstellungen wäre der Rechtstyp des Säuglings-Ekg einfach als Ausdruck des relativen Überwiegens der rechten Kammer zu verstehen. Die klinische Beobachtung von sog. Hypertrophiekurven bei völlig herzgesunden Patienten und das Fehlen derartiger Kurven bei eindeutig nachweisbarer Hypertrophie einer Kammer sowie experimentelle Untersuchungen ließen jedoch Zweifel an dieser Erklärung aufkommen. Nach den Arbeiten von WEBER ist es nicht die Hypertrophie einer Kammer als solche, die — abgesehen von Lageänderungen des Herzens — die Entstehung der Typen bedingen, sondern Veränderungen des intraventrikulären Erregungsablaufs, also funktionelle Faktoren. Bei einseitiger Schädigung des linken Ventrikels, die bei einer Linkshypertrophie oft anzunehmen ist, kommt es in diesem zu einer verzögerten Erregungsausbreitung, die zu einer „Linksverspätung“ führt. Das typische Bild der Verspätungskurven wurde oben (S. 586) schon besprochen und in Abb. 29, 31, 36e, f und 47b gezeigt.

Verspätungs-
kurven.

Ekg-Typ und
Lebensalter.

Ein Ekg-Typ kann also zunächst durch die Lage des Herzens und durch einseitige Verspätung der intraventrikulären Leitung bedingt sein. Einer Erklärung bedürfen noch jene Typen, bei denen diese beiden Faktoren keine Rolle spielen. Untersuchungen von SCHLOMKA haben gezeigt, daß auch dem Lebensalter ein typengestaltender Einfluß zukommt. Der Rechtstyp des Säuglings macht mit fortschreitendem Alter eine Linksverschiebung durch und endet mit dem Linkstyp des Greisenalters. Der Alterseinfluß ist nach SCHLOMKA und KREUTZMANN nicht im wesentlichen auf Lageveränderungen oder Linkshypertrophie zu beziehen, sondern auf bisher nicht näher bekannte Funktionsänderungen des Herzmuskels. Abb. 36c zeigt einen Linkstyp eines älteren herzgesunden Erwachsenen, der sich im Inspirationsversuch als nicht lagebedingt erweist, aber auch die Zeichen der Verspätung vermissen läßt. Bezüglich des Rechtstyps im Säuglingsalter vergleiche den Abschnitt über das Ekg des Säuglings. Abb. 36a zeigt ein Säuglings-Ekg.

Ekg-Typ bei
Vitien ohne die
Zeichen der
Verspätung.

Ein Teil der Fälle mit Hypertrophie einer Herzhälfte und entsprechendem Typ im Ekg konnte von WEBER als Verspätungstyp erklärt werden. Daneben gibt es aber auch Rechtstypen bei Mitralvitien und Linkstypen bei Aortenfehlern, die nicht die Zeichen der Verspätung aufweisen. Abb. 36g und h zeigen derartige Ekg. Daß es nicht angängig ist, solche Kurven einfach als „Überwiegungskurven“ anzusehen, wurde oben schon erwähnt. Eine Erklärung ist wahrscheinlich darin zu sehen, daß bei einseitiger Hypertrophie Drehungen der elektrischen Hauptachse auftreten, die sich nicht wie bei den Lageänderungen in Abhängigkeit vom Zwerchfellstand

im wesentlichen um die Sagittalachse abspielen, sondern komplizierterer Natur sind. Veränderungen der Herzlage um die transversale und vertikale Achse spielen bei einseitiger Hypertrophie einer Kammer sicher eine große Rolle. Nach dieser Annahme — experimentelle Untersuchungen über diese Frage beim Menschen sind uns nicht bekannt — wäre der Rechtstyp ohne Verspätung bei Mitralvitien bzw. der Linkstyp bei Aortenfehlern auch lagebedingt, allerdings in anderem Sinne als bei den Positionstypen in Abhängigkeit vom Zwerchfellstand.

Demgemäß kommen nach unseren heutigen Kenntnissen bei einem typenbetonten Ekg folgende Möglichkeiten in Betracht:

Zusammenfassung.

1. Es kann ein Positionstyp vorliegen; für diese Diagnose ist zu fordern, daß die Abhängigkeit des Typs von der Herzlage durch Inspirations- bzw. Expirationsversuch nachweisbar ist. Eine klinische Bedeutung kommt diesem Befunde nicht zu.

2. Außerdem kann es sich um eine Verspätungskurve handeln. Diese hat pathologische Bedeutung.

3. In allen anderen Fällen mit und ohne Hypertrophie einer Herzhälfte und entsprechendem Typ im Ekg spricht man von einem einfachen Links- bzw. Rechtstyp. Im Säuglingsalter ist der Rechtstyp physiologisch. Aber auch dem gelegentlichen Befund eines deutlichen Linkstyps bei herzgesunden Säuglingen kommt nicht unbedingt eine pathologische Bedeutung zu.

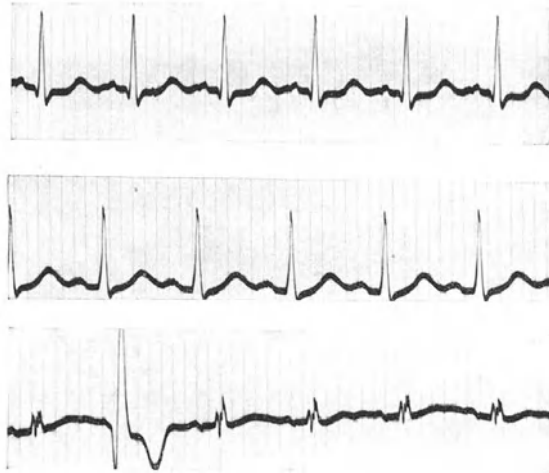


Abb. 37. Sinustachykardie (Fiebertachykardie) eines 6jährigen Kindes mit vertieftem Abgang von S-T_{II}. In Ableitung III ist eine spät einfallende ventrikuläre Extrasystole zu sehen.

(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Die Pathologie der ST-Strecke.

Die normale ST-Strecke zeigt je nach Alter und Frequenz nicht unerhebliche Variationen. Im jugendlichen Alter liegt sie häufig über der Nulllinie. Diese Erhöhung überschreitet nur im Säuglingsalter die 1 mm Grenze. Bei hochgradigen Tachykardien sieht man häufig einen vertieften Abgang von S-T, indem die ST-Strecke unter der Nulllinie beginnt und dann steil aufwärts mehr oder weniger unmittelbar in die T-Zacke übergeht. Abb. 37 zeigt ein Ekg bei einer Sinustachykardie.

Die normale ST-Strecke.

Die pathologische ST-Strecke: Wegen der Unsicherheit in der Bestimmung der Länge von S-T hat ihre quantitative Veränderung in der Diagnostik bisher keine generelle Beachtung erlangt. Es sind zwar Änderungen der Länge der ST-Strecke bei verschiedenen Zuständen bekannt, denen eine Verminderung des Blutcalciumspiegels gemeinsam ist. Meßtechnisch wird sie aber meist als QT-Dauer ausgedrückt, wobei nach Abzug der QRS-Dauer die ST-Dauer (also die Dauer der ST-Strecke + T-Zacke) übrig bleibt. Abb. 38 zeigt eine deutliche Verlängerung von S-T bei Spasmophilie.

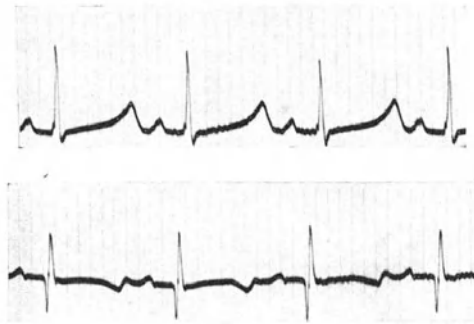
Die pathologische ST-Strecke.

Länge der ST-Strecke

Lage der ST-Strecke zur Nulllinie.



Die Senkung von S-T.



Die Coronarinsuffizienz.

Abb. 38. Ekg bei manifester Spasmophilie bei einem 10 Monate alten Säugling. QT_{II} ist auf $\frac{38}{100}$ Sek. verlängert, Normalwert nach HEGGLIN und HOLZMANN $\frac{28,8}{100}$ Sek. Höchstzulässiger Wert bei Berücksichtigung der physiologischen Streubreite etwa $\frac{31,5}{100}$ Sek. RR_{II} $\frac{54}{100}$ Sek., Frequenz 111. Die Verlängerung der ST-Strecke ist deutlich, T_{III} ist wechselsinnig.
(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Wichtiger als die Länge der ST-Strecke ist daher ihre Form und ihre Lage zur Nulllinie. Dabei unterscheidet man grundsätzlich eine Senkung und eine Erhöhung.

Die Senkung von S-T steht seit jeher im Vordergrund des Interesses und wurde in den letzten Jahren von BÜCHNER, WEBER und HAAGER erneut bearbeitet. Danach ist die Lage der ST-Strecke als ein feiner Indicator für die Blutversorgung des Herzmuskels anzusehen. Eine dem jeweiligen Blut- bzw. Sauerstoffbedürfnis nicht entsprechende Versorgung des Myokards wird als Coronarinsuffizienz bezeichnet. Die Coronarinsuffizienz ist nicht gleichbedeutend mit Herzinsuffizienz. Erstere ist ein Ausdruck für die mangelhafte

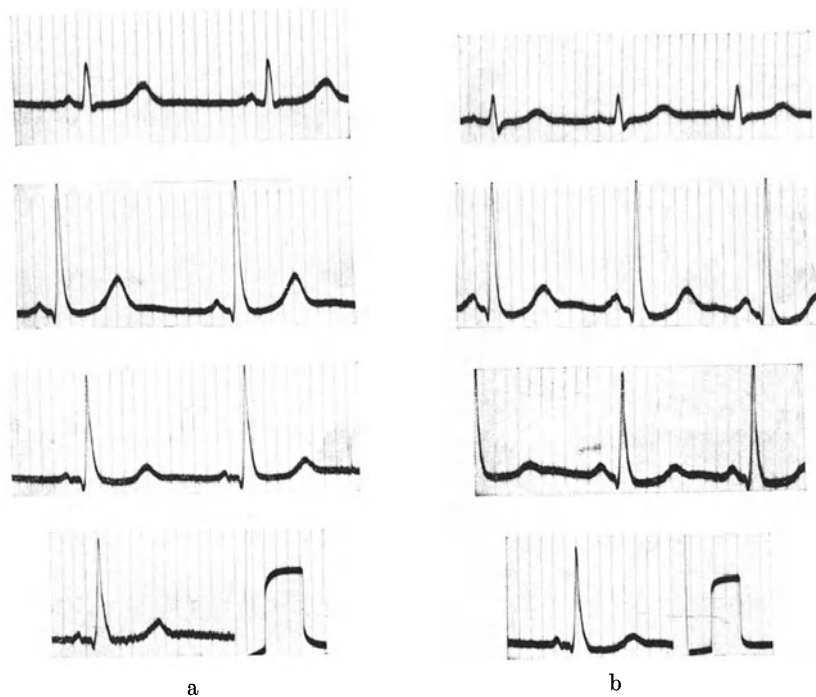
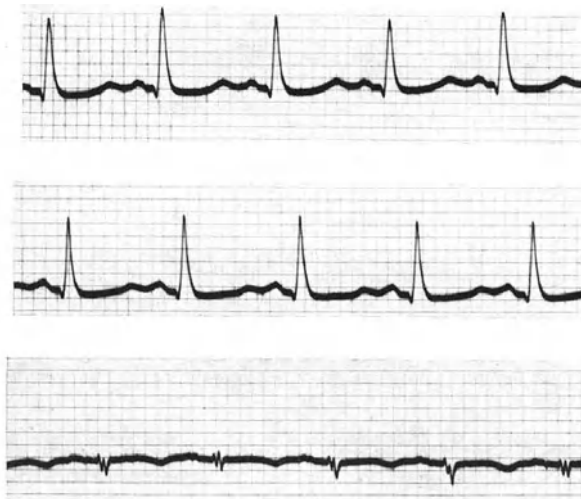


Abb. 39 a u. b. Ekg mit den Zeichen der Rechtscoronarinsuffizienz. a In Ableitung II, III sind die S-Zacken abgerundet und gehen in eine leicht gesenkte ST-Strecke über. b Nach Arbeitsbelastung kommt es zu einer deutlichen muldenförmigen Senkung von $ST_{II, III}$ (Bild der Rechtscoronarinsuffizienz).
(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Sauerstoffversorgung, letztere ein Ausdruck für die mangelhafte mechanische Leistungsfähigkeit des Herzmuskels. Eine kurzdauernde Coronarinsuffizienz braucht nicht zur Herzinsuffizienz zu führen. Chronische Coronarinsuffizienz größerer Muskelgebiete dagegen geht mit einer verminderten Leistungsfähigkeit des Herzmuskels einher.

Die Coronarinsuffizienz äußert sich im Ekg in einer muldenförmigen Senkung der ST-Strecke, meist mit Veränderungen der T-Zacke verbunden. Diese kann abgeflacht, wechselsinnig oder negativ sein. Sind diese Veränderungen in Ableitung I, eventuell auch in II vorhanden, dann liegt eine vorwiegend linksseitige Coronarinsuffizienz vor; ist dagegen Ableitung III (II) im beschriebenen Sinne verändert, dann handelt es sich um eine vorwiegend im rechten Ventrikel lokalisierte Störung der Sauerstoffversorgung (WEBER). Diese Trennung in eine vorwiegend links- bzw. rechtsseitige Coronarinsuffizienz und die diesbezüglichen Zeichen im Ekg sind experimentell wohlbegründet und haben in die Klinik der Elektrokardiographie allgemein Eingang gefunden. Die Abb. 39, 40, 41 zeigen Ekg mit den Zeichen der Coronarinsuffizienz. Es muß aber schon hier betont werden, daß das elektrokardiographische Bild der Coronarinsuffizienz nicht



Rechts- und
Links-coronar-
insuffizienz.

Abb. 40. Ekg mit den Zeichen der Links-coronarinsuffizienz und einer starken QT- bzw. ST-Verlängerung bei einem 12jährigen Mädchen mit Lebercirrhose im Stadium des Coma hepaticum. Frequenz 122. R-R_{II} $\frac{49}{100}$ Sek.; Q-T_{II} $\frac{37}{100}$ Sek.; Normalwert nach HEGGLIN und HOLZMANN $\frac{27,3}{100}$ Sek. (höchstzulässiger Wert unter Berücksichtigung der physiologischen Streubreite etwa $\frac{30}{100}$ Sek.).
(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)



Abb. 41. Ekg mit den Zeichen der doppelseitigen Coronarinsuffizienz. ST_{I-III} muldenförmig gesenkt, ST_{II} am stärksten. 13jähriges Mädchen, Tuberkulose. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek.
(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

ohne weiteres die Annahme einer coronaren Durchblutungsstörung rechtfertigt, da dieselben Veränderungen im Ekg auch auf dem Boden anderer Störungen des Zellebens entstehen können.

§ T-Senkung
im Licht der
Differenz-
theorie.

Im allgemeinen Teil wurde ausgeführt, daß die ST-Senkung Ausdruck einer Rechts- bzw. Linksverspätung sein kann, aber nicht zu sein braucht, wie z. B. beim Digitalis-Ekg (SCHELLONG).

Die Coronar-
insuffizienz in
der Elektro-
kardiographie
als funktioneller
Begriff.

Zur rechten Bewertung der Coronarinsuffizienz ist folgendes zu betonen: Die Senkung der ST-Strecke ist Ausdruck eines *funktionellen* Geschehens, nämlich der mangelhaften Sauerstoffversorgung bestimmter Teile des Herzmuskels und nicht etwa ein Zeichen für organische Veränderungen, nämlich der kleinen disseminierten Nekrosen in den inneren Teilen des Myokards, wie sie schon einige Stunden nach einer schweren experimentell erzeugten Coronarinsuffizienz beim Tier histologisch nachweisbar sind (BÜCHNER und von LUCADOU). Dies geht besonders daraus hervor, daß die stärksten Ekg-Veränderungen mit dem Höhepunkt der experimentell erzeugten Anoxämie des Herzmuskels (O₂-Mangelatmung + Arbeit; Anämie + Arbeit; CO-Vergiftung; Kollaps usw.) parallel gehen, während in dieser Zeit der Herzmuskel noch keine histologischen Veränderungen zeigt. Die Nekrosen dagegen als Folge einer irreversiblen Schädigung der von der Anoxämie am schwersten betroffenen Muskelgebiete sollen sich erst nach einer Latenz von einigen Stunden ausbilden und noch nachweisbar sein, wenn das Ekg schon lange wieder normalisiert ist.

Ätiologie der
Coronar-
insuffizienz.

Da die Durchblutungsstörungen des Herzmuskels als Folge der Coronarsklerose oder der Lues bei Erwachsenen eine sehr große Rolle spielen, hat die Senkung der ST-Strecke vor allem in der Herzpathologie der inneren Klinik Beachtung gefunden. Für die Coronarsklerose bzw. die Angina pectoris ist damit in vielen Fällen — nicht in allen! — die Möglichkeit eines objektiven Nachweises der Erkrankung gegeben, während in früheren Zeiten für diese Diagnose häufig nur die Anamnese verwendet werden konnte. Besonders im Arbeitsversuch oder durch Kälteeinwirkung — also bei Anlässen, die bekanntlich einen Anfall von Angina pectoris verursachen — kann die Senkung von S-T oft, man könnte sagen experimentell, reproduziert werden.

In der Kinderheilkunde kommt nun bekanntlich die Coronarsklerose praktisch noch nicht vor. Dasselbe gilt für den typischen Angina pectoris-Anfall. Langdauernde Schmerzzustände in der Herzgegend mit Atemnot werden dagegen auch bei Kindern mit Herzinsuffizienz beobachtet.

Die Senkung der ST-Strecke, wie man sie bei Erwachsenen mit Coronarsklerose sieht, kommt dagegen bei Kindern mit rheumatischen, diphtherischen oder sonstigen infektiös-toxischen Myokardschädigungen oft vor. Es erhebt sich nun die Frage, wie man diese Befunde deuten soll. Eine Myokardschädigung liegt in solchen Fällen sicher vor, ob diese Veränderungen aber in Analogie zu den Befunden bei älteren Personen als Coronarinsuffizienz anzusehen sind, erscheint zunächst fraglich. Die Flüchtigkeit derartiger Veränderungen (Tage bis Monate) und ihr meist restloses Verschwinden spricht jedoch nicht gegen die Annahme einer Coronarinsuffizienz, da diese ja ein funktioneller Begriff ist, wie oben ausgeführt wurde. Die Frage liegt vielmehr darin, wodurch diese funktionelle Störung der Coronardurchblutung bedingt sein soll. Eine Coronarsklerose mit ihrer Einengung der Strombahn, mit der mangelhaften Weitbarkeit der Gefäße

oder sogar mit ihren paradoxen Gefäßreflexen (BITTORF) steht im Kindesalter nicht zur Diskussion. Dagegen ist die Frage berechtigt, ob etwa entzündliche bzw. serösentzündliche Prozesse oder spastische Vorgänge im Bereich der Kranzgefäße zu einer verschlechterten O₂-Versorgung des Herzmuskels führen können. Wenn diese Frage verneint werden müßte, dann wären andere Zustandsänderungen im Myokard die Ursache für die ST-Senkung und nicht eine Coronarinsuffizienz. Wir denken dabei an toxische Schädigungen des Zellebens, etwa an Störungen der O₂-Verwertung oder der Oxydationen im weiteren Sinne. Auf die Möglichkeit einer ST-Senkung auch ohne Coronarinsuffizienz wurde von SCHELLONG auf Grund seiner Digitalisuntersuchungen und von PARADE aus anderen Anlässen mehrfach hingewiesen. PLÜGGE und GERSTENBERG konnten in Tierversuchen den Einfluß des NaCl-Gehaltes von Blut und Gewebe auf die Lage der ST-Strecke zeigen. Entsprechend der Ausdrucksarmut des Ekg können sich offenbar verschiedenartige Vorgänge als Senkung der ST-Strecke manifestieren.

Aus diesen Darlegungen geht hervor, daß es nicht berechtigt ist, aus einer Senkung der ST-Strecke ohne weiteres auf eine Coronarinsuffizienz zu schließen. Eine Myokardschädigung dagegen bedeutet dieser Befund wohl in jedem Falle. Eine Ausnahme bildet nur, soweit bisher bekannt, die ST-Senkung nach vorheriger Digitalis- oder Strophanthinmedikation und möglicherweise auch bei einer erheblichen Vermehrung des Schlagvolumens (SCHWINGEL, SCHELLONG).

Nicht jede
ST-Senkung
bedeutet
Coronar-
insuffizienz.

Die Beobachtung der letzten Jahre bei Erwachsenen, daß auch infektiös-toxische oder entzündlich-allergische Prozesse im Bereich der Coronarien zu anginösen Zuständen führen können, die nach Sanierung der Tonsillen oder Zähne nicht selten restlos verschwinden (PARADE, GUTZEIT), weist daraufhin, daß neben sklerotischen und luetischen Veränderungen auch die obengenannten Prozesse bei gegebener Veranlagung eine Durchblutungsstörung des Herzmuskels verursachen können. Ja sogar akute zum schnellen Tode führende Coronarinfarkte wurden schon bei jungen Leuten (jüngstes Alter 25 Jahre) bekannt. In derselben Richtung weist die zunehmende Häufigkeit anginöser Beschwerden im mittleren Lebensalter, in dem mit einer Coronarsklerose noch nicht zu rechnen ist.

Coronar-
beteiligung bei
infektiös-
toxischen
Prozessen.

Wenn wir diese Erfahrungen der internen Klinik auf die Verhältnisse beim Kinde übertragen, dann ist auch im Kindesalter mit einer Coronarinsuffizienz zu rechnen und die Senkung von S-T bei infektiösen oder toxischen Prozessen oder bei einem Fokalinjekt als Zeichen einer Coronar-beteiligung (Coronaritis) — mit oder ohne gravierendem Coronarspasmus — anzusehen. Gerade die Lehre der Fokalinjektion hat die starke Beteiligung des Gefäßapparates bei toxischen oder allergischen Prozessen gezeigt und gelehrt, daß dabei reversible Durchblutungsstörungen nicht nur des Herzens, sondern auch der Finger- oder Hirngefäße entstehen können (PARADE, GUTZEIT).

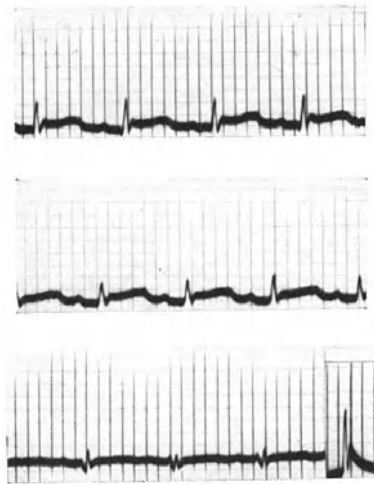
Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Senkung der ST-Strecke, sofern es sich nicht um den vertieften Abgang von S-T bei Tachykardien oder um eine vorausgegangene Digitalis- oder Strophanthinmedikation handelt, ein sicheres Zeichen einer Myokardschädigung ist. Eine Gleichsetzung jeder Senkung der ST-Strecke mit einer Coronarinsuffizienz ist dagegen nicht ohne weiteres zulässig. Wir erinnern in diesem Zusammenhang auch daran, daß jede stärker ausgeprägte einseitige Störung der

intraventrikulären Erregungsleitung zwangsläufig mit einer Senkung von S-T und T einhergeht. Andererseits ist auch im Kindesalter das Bestehen einer Coronarinsuffizienz als Folge einer Mitbeteiligung der Kranzgefäße bei toxischen oder entzündlichen Prozessen in Analogie zu den Beobachtungen bei Erwachsenen anzunehmen. So beobachteten wir nach der Antrotomie bei Scharlachotitis deutliche Senkungen von S-T in Ableitung III und II, die sich in einigen Wochen zurückbildeten. Eine Operationsfolge schlechthin ist dieser Befund sicher nicht, wie Untersuchungen von PARADE (mündliche Mitteilung) an einem größeren Material zeigten.

Man wird daher diese Veränderungen der ST-Strecke bei der Antrotomie der Scharlachotitis auf eine Einschwemmung toxischer oder bakterieller Gifte in das Herz auf dem Wege der Coronarien beziehen müssen und die ST-Senkung als Coronarinsuffizienz deuten können.

Interessanterweise sieht man bei infektiös-toxischen Herzscheidigungen fast stets die ST-Veränderungen in Ableitung III und II und muß daher eine Rechtsschädigung annehmen. Diese Beobachtung stimmt mit den Angaben von WENCKEBACH und in jüngerer Zeit von PARADE überein, die bei einer das ganze Herz treffenden Schädigung Folgeerscheinungen vorwiegend am rechten muskelschwächeren Herzteil auftreten sahen.

Die Erhöhung der ST-Strecke: Es wurde oben schon darauf hingewiesen, daß Erhöhungen von S-T geringen Grades, bei Säuglingen sogar stärkeren Grades, im jugendlichen Alter nicht selten beobachtet werden. Eine klinische Bedeutung kommt diesem Befunde nicht zu. Daneben gibt



Im Kindesalter meist das Bild der Rechts-coronarinsuffizienz.

Abb. 42. Ekg bei einer fibrinös-serösen Perikarditis eines 5jährigen Knaben. Kleine Zacken in allen Ableitungen. S-T_{I, II} deutlich erhöht mit nach oben konkavem Verlauf. S-T_{III} angedeutet erhöht. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Die Erhöhung der ST-Strecke.

es aber auch Abweichungen der ST-Strecke im Sinne einer Erhöhung, die pathognomonische Bedeutung haben, nämlich bei der Perikarditis und beim Herzinfarkt.

ST-Erhöhung bei Perikarditis fibrinosa.

Bei der frischen Perikarditis fibrinosa kann man vorübergehend in allen drei Ableitungen einen erhöhten Abgang der T-Zacken sehen (WEBER). Erklärt wird dieser Befund durch eine Schädigung des subepikardialen Myokards, die schalenförmig das Herz umgreift. Bei einer diffusen, feuchten, das Herz allseitig umschließenden Perikarditis dagegen findet man häufig eine erhebliche Verkleinerung der Zacken in allen Ableitungen. Als Erklärung wird eine Kurzschließung der Aktionsströme durch den Flüssigkeitsmantel angenommen. Nach Entleerung des Ergusses durch Punktion wurde wiederholt eine Zunahme der Zackengrößen beobachtet. Es muß betont werden, daß die genannten Veränderungen der Perikarditis keineswegs konstant sind, und ihr Fehlen daher der klinischen Diagnose nicht widerspricht. Abb. 42 zeigt das Ekg einer fibrinös-exsudativen Perikarditis.

Veränderungen von S-T und T wie beim akuten Coronarinfarkt.

Die schwerste Form akuter Coronarinsuffizienz, der Coronarinfarkt mit seinen meist stürmischen klinischen Erscheinungen, ist unseres Wissens im Kindesalter bisher nicht beschrieben. Nach den Erfahrungen bei

Erwachsenen, bei denen typische Infarkte schon im Alter von 25 Jahren beobachtet wurden, muß damit gerechnet werden, daß dieses Ereignis auch einmal in noch jüngeren Jahren eintreten könnte. Aus diesem Grunde und wegen der Tatsache, daß man bei Kindern im Verlauf akuter Infekte mitunter Kurvenbilder sehen kann, die denen beim Infarkt des Erwachsenen ähnlich sind, seien die typischen Ekg-Veränderungen des frischen Infarkts und ihre Differentialdiagnose gegen die bei fibrinöser Perikarditis

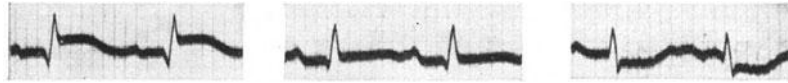


Abb. 43. Ekg beim Vorderwandinfarkt (akut) der Erwachsenen. Autoptisch bestätigt. (Aus D. SCHERF: Lehrbuch der Elektrokardiographie, 2. Aufl. 1937.)

kurz besprochen. Bei einem akuten Infarkt findet man häufig — nicht immer! — einen erhöhten Abgang von T, d. h. eine Erhöhung der ST-Strecke in zwei Ableitungen, während das S-T in der dritten Ableitung gesenkt ist. Daneben sieht man häufig Vertiefungen der Q-Zacke in der jeweiligen Ableitung. Für die Lokalisation des Infarkts kann auf Grund autoptischer Kontrollen (BARNES und WHITTEN, FRANK, KATZ, PARADE,

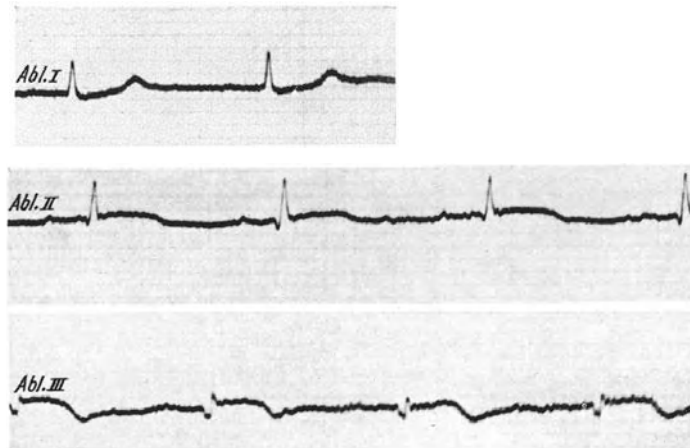


Abb. 44. Ekg bei Hinterwandinfarkt des Erwachsenen. Autoptisch bestätigt. (Aus WEBER: Die Elektrokardiographie und andere graphische Methoden in der Kreislaufdiagnostik. 3. Aufl. 1937.)

WEBER u. v. a.) folgende Regel gelten: Erhöhter Abgang von T in Ableitung I (II) mit tiefem Q_I und Senkung von S-T in Ableitung III spricht für Vorderwandinfarkt; beim Hinterwandinfarkt dagegen findet man die ST-Erhöhung in Ableitung III (II), das tiefe Q in Ableitung III und die Senkung in Ableitung I. Die Unterscheidung gegenüber der Pericarditis fibrinosa ist einmal darin zu suchen, daß bei dieser der erhöhte Abgang des T in allen drei Ableitungen auftritt, und daß die erhöhte ST-Strecke bei Infarkt nach oben konvex und bei Perikarditis nach oben konkav verläuft. Abb. 43 und 44 zeigen Ekg bei akutem Vorder- und Hinterwandinfarkt. Bezüglich der Veränderungen, die der frische Infarkt im Verlaufe von Stunden oder Tagen durchmacht (Bild des älteren Infarkts) vgl. Abb. 45. Abb. 42 zeigt das Ekg einer fibrinös exsudativen Perikarditis mit Erhöhung von S-T und nach oben konkavem Verlauf dieser Strecke.

Die Ekg-Bilder beim frischen Infarkt werden durch den elektrischen Ausfall größerer Muskelgebiete erklärt, wodurch der Kurvenverlauf

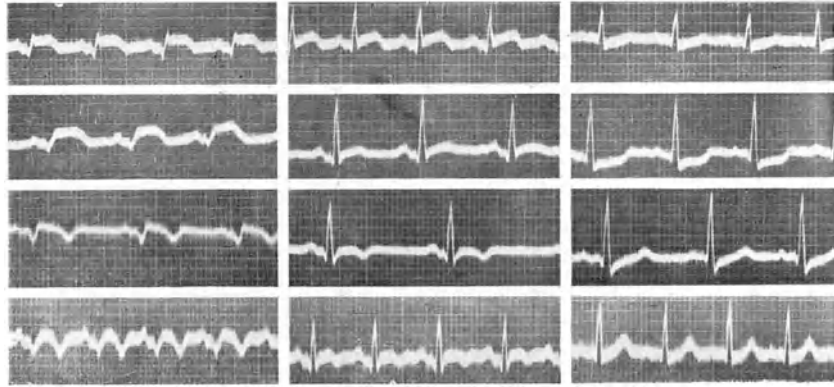


Abb. 45. Ekg-Veränderungen im Verlauf eines Vorderwandinfarktes beim Erwachsenen. (Aus D. SCHERF.)

monophasisch deformiert wird (s. oben S. 589). Ähnliche Kurven und zwar in Ableitung III und II kommen auch bei Lungenembolie vor, wobei ja bekanntlich häufig schwere Kreislaufstörungen entstehen. Im frühen Säuglingsalter sieht man gelegentlich ST- und T-Veränderungen, die bis auf die nicht vertieften Q-Zacken an das Bild des akuten Infarkts beim Erwachsenen erinnern, aber nach einiger Zeit restlos verschwinden. Abb. 46 zeigt einen solchen Befund.



Abb. 46.

Ekg einer 14 Tage alten Frühgeburt im 8. Monat. S-T_{I, II} zeigen einen erhöhten Abgang mit unmitttelbarem Übergang in die T-Zacken. T_{III} negativ. (Aus NÁDRÁI.)

Die klinische Bedeutung der ST-Senkung.

Es wurde oben schon gesagt, daß dieser Befund, sofern eine Digitalis- oder Strophanthinmedikation nicht vorausging, wohl stets eine Myokardschädigung bedeutet. Bei Kindern handelt es sich meist — entsprechend der infektiös-toxischen Entstehung — um reversible Prozesse, wenn auch die Rückbildung gelegentlich lange (viele Monate) auf sich warten läßt. Häufig wird dann in solchen Fällen durch einen Arbeitsversuch diese Störung wieder manifest. Das subjektive Befinden und die körperliche Leistungsfähigkeit dieser Kinder brauchen in keiner Weise gestört zu sein. Andererseits ist dieser Befund im Ekg, besonders wenn er nach nicht erschöpfenden Belastungen, z. B. 30 Kniebeugen, auftritt, ein deutlicher Hinweis auf eine funktionelle Störung der Herzstätigkeit, nämlich der Durchblutungsgröße.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen ist die klinische Bedeutung geringerer Senkungen der ST-Strecke bei weitem nicht so ernst wie bei älteren Erwachsenen, bei denen diese Veränderung im Ekg nicht selten der einzige Anhalt für eine Coronarsklerose ist und damit die Lebensprognose im allgemeinen verschlechtert. Die Bedeutung dieses Befundes im Kindesalter ist vielmehr darin zu suchen, daß sie uns einen sicheren Hinweis

auf eine Herzstörung gibt, oft auch in Fällen, bei denen wir nach dem übrigen klinischen Untersuchungsbefund einen solchen nicht vermuten. Die Folgerungen, die sich daraus für den Arzt ergeben, sind zweifacher Art. Erstens ist körperliche Schonung eventuell Bettruhe am Platze und zweitens ist die Frage zu klären, ob es sich um ein Rückbildungsstadium einer vorangegangenen akuten Herzschiidigung bei einem Infekt z. B. handelt oder ob wir einen noch mehr oder weniger *aktiven* Prozeß annehmen müssen, der eine restlose Ausheilung aufhált. Besonderes Augenmerk ist dabei auf den lymphatischen Rachenring zu richten, von dem durch fortgesetzte oder zeitweise „Streuung“ bekanntlich Herzschiiden unterhalten werden können.

Die Pathologie der T-Zacke.

Die T-Zacke entsteht zur Zeit des Abklingens der Kammererregung. Bei der Besprechung der Differenztheorie wurde schon darauf hingewiesen, daB Veränderungen von T sowohl durch zeitliche Verschiebungen des Beginns der einphasischen Erregungen (Verspátungskurven) als auch durch Änderungen der einphasischen Erregung selbst (Erregungsform, SCHELLONG) erklärt werden können.

Für die diagnostische Beurteilung der T-Zacke spielt praktisch nur die GröÙe derselben bzw. ihre Lage zur Nulllinie eine Rolle. Die Breite, das ist die Dauer der T-Zacke, ist bis jetzt wenig beachtet worden; sie findet meist lediglich als QT-Dauer Berücksichtigung. HEGGLIN und HOLZMANN haben gezeigt, daB die Zeit der Kammererregung in verschiedener Weise verlängert sein kann, einerseits durch eine Verlängerung der ST-Strecke und zum anderen durch eine Verbreiterung der T-Zacke, wenn wir von der Anfangsgruppe absehen. Da auch die Länge der ST-Strecke keine allgemeine diagnostische Bedeutung besitzt, hat der Abstand, in dem die T-Zacke der QRS-Gruppe folgt, bisher keine Bewertung erfahren. Von Ausnahmen sehen wir ab. Die Pathologie der T-Zacke erstreckt sich daher im wesentlichen auf ihre GröÙe und Lage zur Nulllinie. Hinsichtlich der GröÙe ist weiterhin einschränkend zu sagen, daB auffällig hohen T-Zacken keine sichere pathognomonische Bedeutung zukommt. Denn hohe T-Zacken sieht man einmal bei manchen Hyperthyreosen, manchen Herzneurosen mit hohem Sympathicustonus oder nach Arbeitsbelastung, zum anderen aber auch bei schweren organischen Myokardschiiden (SCHERF u. a.). Die pathologische T-Zacke ist durch einen abgeflachten, wechselsinnigen, in der Nulllinie gelegenen Verlauf im wesentlichen gekennzeichnet.

Kennzeichen
einer
pathologischen
T-Zacke.

Beim Herzgesunden sind T_I und T_{II} stets positiv; nur beim Situs inversus ist ein negatives T_I normal. T_{II} ist normalerweise größer als P_{II} . Die Endzacke in Ableitung III weist auch beim gesunden Menschen alle Variationen auf. Die T-Zacke zeigt ebenso wie die QRS-Gruppe eine deutliche Abhängigkeit von der Herzlage. Bei Querlagerung des Herzens kann T_{III} negativ und beim median gestellten Herzen kann T_I niedriger (positiv) werden. Zustände, die mit einer Verkleinerung aller Zacken einhergehen können (Nephrose, Myxödem, Perikarditis), wirken sich naturgemäß auch auf die Höhe der T-Zacken aus.

Die normale
T-Zacke.

Aus diagnostischen Gründen wird zunächst die Pathologie der T-Zacke in Ableitung I und II und danach die von T_{III} (T_{II}) besprochen.

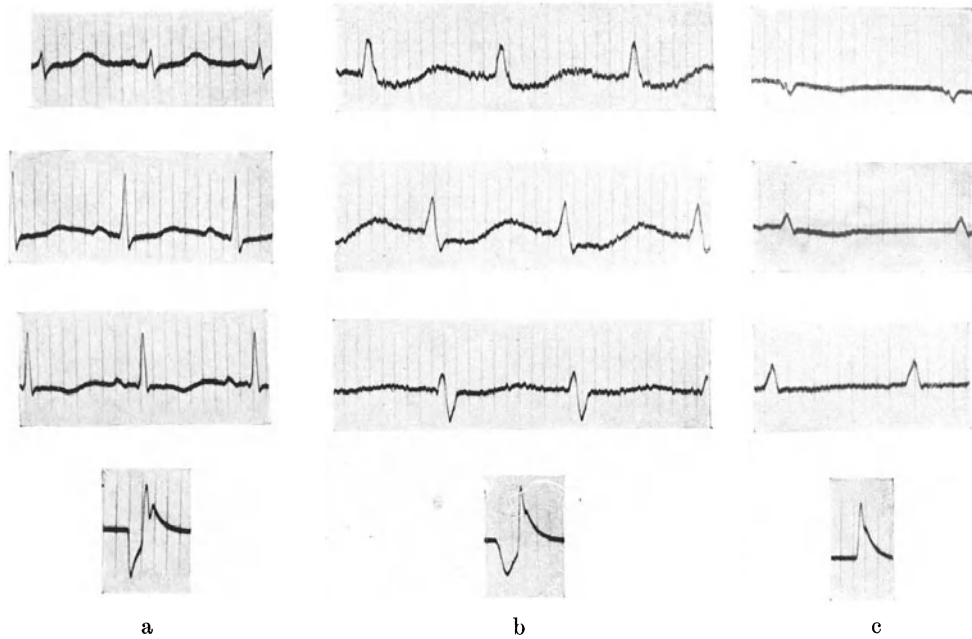


Abb. 47 a—c. Verlauf einer toxischen Diphtherie bei einem 8jährigen Mädchen mit vorübergehender Linksverspätung. a 13. 2. Rechtstypisches Ekg mit Zeichen der Myokardschädigung. T_{III} wechelsinnig. b 17. 2. Durch Schädigung des linken Ventrikels kommt es in diesem zu einer verlangsamten Erregungsleitung: Linksverspätung. QRS jetzt deutlich verbreitert. Linkstypisches Ekg. T_{III} jetzt positiv. Deutliche Vertiefung von $ST_{I, II}$. c 1. 3. Die Schädigung, die speziell den linken Ventrikel betroffen hatte, war reversibel. Keine Linksverspätung mehr, QRS nicht mehr verbreitert. Jetzt rechtstypisches Ekg. Kleine Ausschläge und Veränderungen an den T- und P-Zacken weisen aber auf den noch immer bestehenden Myokardschaden hin.

(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

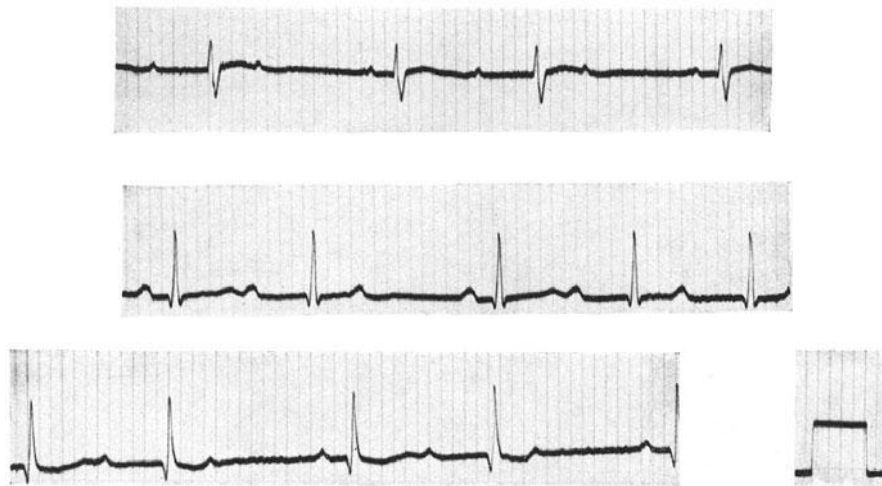


Abb. 48. Rheumatische Myokarditis bei einem 4 Jahre alten Knaben. Q-R- S_{I-III} o. B. Rechtstyp. $S-T_I$ und T_I zeigen einen erhöhten Abgang. $S-T_{III}$ verhält sich spiegelbildlich. $S-T_{II}$ liegt in der Nulllinie. $T_{II} < P_{II}$. Die PQ-Dauer wechselt fortwährend, jede dritte Vorhoferregung ist blockiert (WENCKEBACHSche Periode). Beachte auch die der wechselnden Überleitungszeit entsprechenden RR-Intervalle.

(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Pathologische T-Zacken in Ableitung I, II sind auf eine Schädigung des linken Ventrikels zu beziehen (WEBER). Jede stark abgeflachte, wechselsinnige oder negative T-Zacke in Ableitung I, II ist ein sicherer Anhalt für einen Myokardschaden, sofern nicht eine Digitalis- oder Strophanthinmedikation vorausging. Das negative T_I bei Situs inversus wurde als normaler Befund schon oben erwähnt. Bei der Besprechung der intraventrikulären Leitungsstörungen, speziell der einseitigen Leitungsstörungen (Verspätungskurven, Schenkelblockkurven) wiesen wir schon auf die Veränderungen der Endzacke und der ST-Strecke hin. Bei negativen T-Zacken in Ableitung I (II) als Ausdruck linksseitiger Leitungsverzögerung handelt es sich stets

um hochgradige Verspätungen, die sich dann neben der Senkung von S-T und Erhöhung von R_I auch in einer Verbreiterung von Q-R-S manifestieren (WEBER). Abb. 31, 36e, 47b zeigen typische Verspätungskurven mit Veränderung der T-Zacken. Daneben gibt es auch pathologische T-Zacken ohne die Zeichen der intraventrikulären Leistungsstörung. So sieht man beim abgeheilten Vorderwandinfarkt des Erwachsenen häufig ein spitznegatives T_I und beim akuten Infarkt einen hohen Abgang der T-Zacke. Ähnliche Bilder kommen auch im Kindesalter gelegentlich im Verlaufe verschiedener Infekte vor. In Abb. 48

ist eine rheumatische Myokarditis bei einem 4jährigen Knaben mit Erhöhung von S-T und T in Ableitung I und spiegelbildlichem Verhalten der gleichen Strecke und Zacke in Ableitung III. Außerdem besteht eine WENCKEBACHSche Periode. Abb. 43 und 45 zeigen einen akuten und einen alten Vorderwandinfarkt beim Erwachsenen. Abb. 49 zeigt ein Ekg bei einer toxischen Diphtherie mit kleinen Ausschlägen und negativem T_{I-III} ; Q-R-S und S-T sind dabei, abgesehen von der geringen Ausschlagshöhe, nicht pathologisch verändert.

Überaus wichtig ist die Tatsache, daß Digitalis- — und in geringerem Maße auch Strophanthin — das Mittelstück und die Endzacke stark beeinflussen können. Eine positive T-Zacke kann verschwinden, wechselsinnig oder negativ werden; andererseits kann auch eine vorher negative T-Zacke positiv werden. Letzteres ist nach WINTERNITZ besonders bei manchen Rechts- bzw. Linkstypen zu beobachten, wo die zur Anfangsrichtung gegensinnige Endzacke nach Digitalis in die entgegengesetzte Richtung verlagert wird. Die zum Teil gegensätzlichen Veränderungen der T-Zacke nach Digitalismedikation sind wohl so zu verstehen, daß bei einem kranken Herzen zwei Einflüsse wirksam werden, einmal der der Digitalis selbst und zum anderen der der „Besserung des Herzmuskels“ nach Digitalisierung. Auch das Ekg eines gesunden Herzens kann durch



Abb. 49. Ekg eines 7jährigen Knaben mit toxischer Diphtherie. Kleine Zacken; T_{I-III} negativ; keine intraventrikulären Leitungsstörungen; S-T o. B. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)



Die T-Zacke nach Digitalis.

Das pathologische T in Ableitung I, II.



Abb. 50 a u. b. Ekg einer dekompensierten Mitralinsuffizienz eines 10jährigen Knaben. a Vor Digitalisgebrauch. $S-T_{II}$ gesenkt, $T_{II} < P_{II}$, T_{III} spitz negativ, auch im Inspirium. $Q-T_{II}$ $^{35,5}/_{100}$ Sek. Normal $^{30,6}/_{100}$ bei Frequenz 98. b 3 Tage lang $2 \times \frac{1}{4}$ Suppos. Digitalis Dispert. T_{II} jetzt wechselsinnig, T_{III} weniger negativ. $Q-T_{II}$ $^{37}/_{100}$ Sek., normal $^{34,9}/_{100}$ Sek. bei einer Frequenz von 75. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

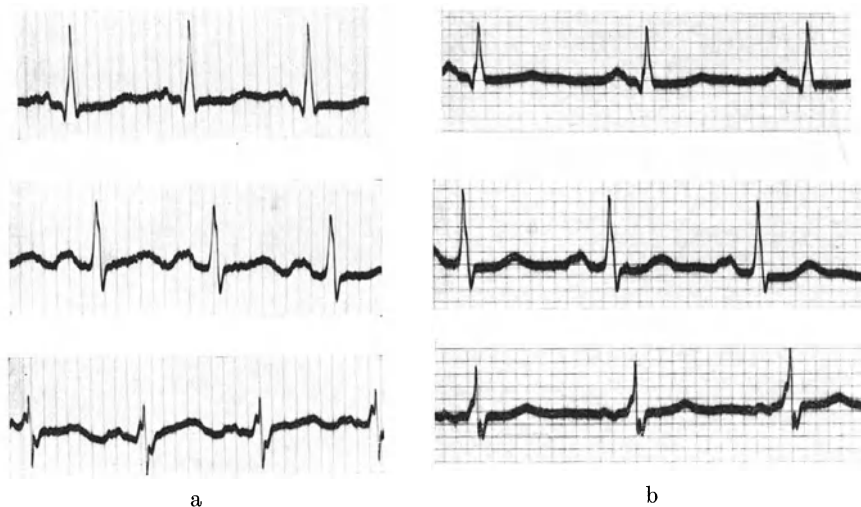


Abb. 51 a u. b. a Ekg eines 10jährigen Kindes mit kombiniertem Mitralvitium vor der Digitalistherapie. b Nach 12 Tagen Digitalistherapie ($3 \times$ tgl. 10 Tropfen Digalen). (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Digitalis Veränderungen von S-T und T zeigen. Diese treten manchmal in Ableitung I, manchmal in Ableitung III stärker hervor. Abb. 50 und 51

zeigen Digitaliswirkungen auf die ST-Strecke und T-Zacke. Zur Vermeidung diagnostischer Irrtümer ist daher stets auf eine eventuelle vorausgegangene Digitalismedikation zu achten.

Auf die Veränderungen von $T_{I, II}$ beim Pylorospasmus wird auf S. 720 eingegangen.

Die Pathologie der T-Zacke in Ableitung III (II).

Das pathologische $T_{III(II)}$ weist auf eine Schädigung des rechten Ventrikels hin (WEBER). In Analogie zu der Linksverspätung ist eine Rechtsverspätung bei folgendem Befund anzunehmen: Abflachung oder Negativität von T_{III} eventuell T_{II} , Senkung von S- $T_{III, II}$, hohes R_{III} und vor allem Verbreiterung der QRS-Gruppe. Kurven dieser Art haben sichere pathologische Bedeutung im Sinne einer Rechtsschädigung. Eindeutig ist die Diagnose eines Myokardschadens — beachte aber eine Digitalismedikation — auch in den Fällen, wo neben dem negativen $T_{III(II)}$ eine muldenförmige Senkung von S- $T_{III, II}$ besteht, auch wenn dabei Q-R-S nicht verbreitert ist. Schwierig wird die Beurteilung aber, wenn ein negatives T_{III} der einzige fragliche Befund ist.

Das pathologische T in Abl. III (II).

Eine besondere Besprechung bedarf daher die Endzacke in Ableitung III. Bekanntlich ist die Höhe und Lage von T_{III} zur Nulllinie schon normalerweise großen Schwankungen unterworfen. Der Grund ist vor allem in der starken Abhängigkeit der Richtung der elektrischen Herzachse in Ableitung III von der anatomischen Herzlage bzw. vom Zwerchfellstand zu suchen. Daher gehört die Bewertung des negativen T_{III} mit zu den umstrittensten Kapiteln der Elektrokardiographie. Es ist bekannt, daß eine negative Endzacke in Ableitung III ein völlig belangloser Befund sein kann, andererseits aber auch als Zeichen einer Herzschädigung im Ekg bestehen kann. So ist bei Erwachsenen häufig ein spitznegatives T_{III} neben Abflachung von T_{II} und tiefen Q-Zacken in II-III der einzige Ausdruck eines abgelaufenen Hinterwandinfarktes. Ferner ist der Befund einer negativen Endzacke in Ableitung III häufig bei Herzschädigungen im Verlauf der verschiedensten Infekte (Diphtherie, Scharlach, Grippe, akuter Rheumatismus, Tonsillitiden, dentalen Infekten) zu erheben (BEHR, VON KISS, LUKOMSKI, PARADE, WEICKER). Auf die Veränderungen von S-T und T in Ableitung III (II) bei Rechtscoronarinsuffizienz wurde oben schon hingewiesen. Schließlich kommt ein negatives T_{III} häufig beim Linkstyp zur Beobachtung und ist — sofern der Linkstyp ein reiner Positionstyp ist — wahrscheinlich sogar zur fordern. Ein positives T_{III} bei einem Linkstyp spricht nach KORTH und PROGER gegen die Annahme eines Positionstyps und weist vielmehr auf eine Linkshypertrophie hin.

Das T_{III} .

Nach welchen Gesichtspunkten soll man bei diesen vielen Deutungsmöglichkeiten einer negativen Endzacke in Ableitung III zu einer klinischen Bewertung kommen, d. h. unter welchen Bedingungen gestattet ein negatives T_{III} für sich allein die Diagnose einer Myokardschädigung? Diese Frage ist in den Fällen leicht zu beantworten, bei denen im Verlauf einer Erkrankung eine zunächst positive T-Zacke in Ableitung III negativ wird. Der Vergleich der Ekg aus gesunden und kranken Tagen kann also diagnostische Hinweise für die Bewertung der Endzacke in Ableitung III geben. Für die anderen Fälle, in denen Vergleichsmöglichkeiten nicht vorhanden sind, sind Untersuchungen von PARADE und ZOTHE (unabhängig voneinander) wichtig geworden. Danach ist zur Entscheidung die

T_{III} im tiefen
Inspirium. Ableitung III im tiefen Inspirium zu wiederholen. Ein negatives T_{III} , das bei tiefem Inspirium unverändert bleibt oder sogar noch tiefer wird, hat sichere pathologische Bedeutung. Ein T_{III} dagegen, das sich aufrichtet, d. h. in die Nulllinie zu liegen kommt oder positiv wird, erweist sich damit als lagebedingt und harmlos. In diesem Sinne ist wahrscheinlich auch schon eine während des Inspiriums entstehende geringere Negativität zu verwerten. Entscheidend ist also die Tendenz zur „Aufrichtung“. Da man bei der Beobachtung des Lichtpunktes während der Aufnahme meist

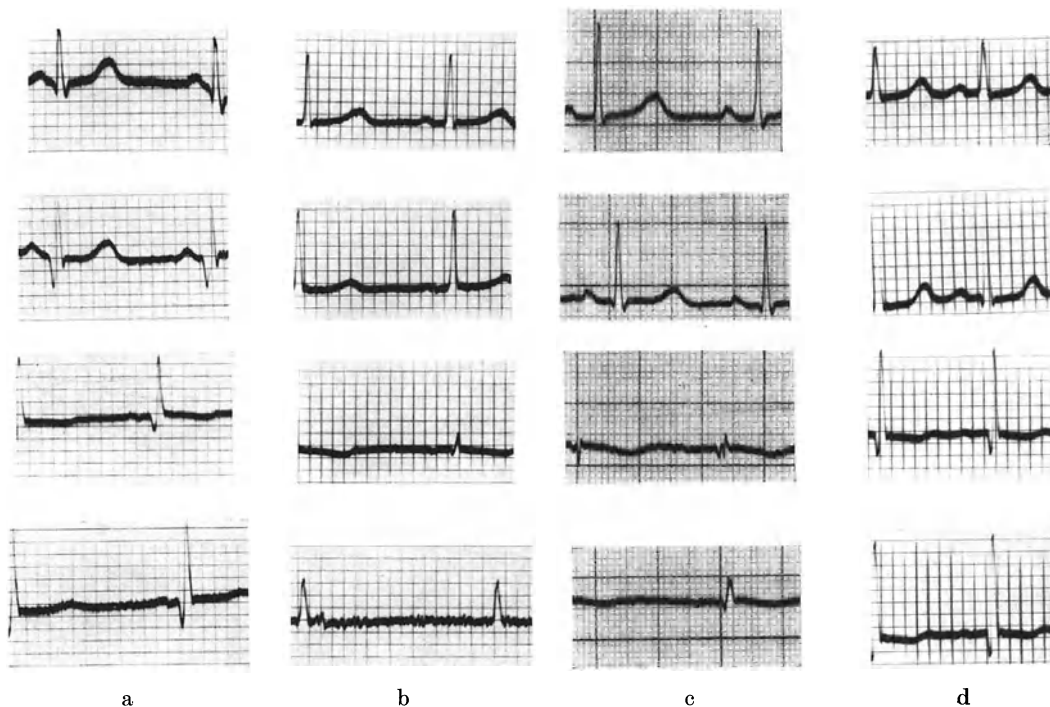


Abb. 52 a—d. 4 Ekg an Scharlach erkrankter Kinder. In Ableitung III zunächst negatives T. Sichere Aufrichtung im tiefen Inspirium zeigen a und b. Die Tendenz zur Aufrichtung ist in c noch erkennbar. In d dagegen bleibt T_{III} im tiefen Inspirium unverändert. Daß in allen Fällen tatsächlich ein tiefes Inspirium vorlag, geht aus der Aufrichtung der Anfangsgruppe hervor. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

nicht entscheiden kann, ob ein negatives T_{III} vorliegt, empfiehlt es sich, nach Möglichkeit bei jedem Patienten grundsätzlich die Ableitung III im tiefen Inspirium an die übrigen Ableitungen anzuschließen. Gerade bei ambulanten Patienten ist das wichtig, weil bei diesen eine zweite Aufnahme aus äußeren Gründen oft auf Schwierigkeiten stößt.

So einfach die Methode nach ZOTHE bei Erwachsenen ist, so schwierig ist sie oft beim Kind, weil ein gewisses Maß an Verständnis dabei vorausgesetzt werden muß. Zunächst ist wichtig, daß tatsächlich ein tiefes Inspirium erreicht wird; zweitens muß dieses für einige Zeit — einige Herzschläge lang — bestehen bleiben, ohne daß durch Preßbewegungen und Vagusreize die Versuchsbedingungen verwischt werden. Erfahrungsgemäß fällt den Kindern ein tiefes Inspirium ohne zu pressen bei offenem Munde wesentlich leichter. Zur Kontrolle, ob die Ableitung III nun tatsächlich im tiefen Inspirium geschrieben wurde und damit beweiskräftig ist, sind die Änderungen der R-, S- und Q-Zacken wichtig. R_{III} wird inspiratorisch

größer, S_{III} und Q_{III} werden normalerweise kleiner. Bei gleichzeitiger Schreibung aller drei Ableitungen ist das Verhalten von R_I noch verlässlicher, indem dieses bei tiefer Einatmung sehr deutlich kleiner wird. Ist das Kind trotz aller Belehrung nicht zu einem ausgiebigen Inspirium ohne zu pressen für genügend lange Zeit fähig, dann hilft oft ein anderes Verfahren.

Durch einen Arbeitsversuch (Kniebeugen, Treppensteigen), der auch schon bei kleinen Kindern durchführbar ist, kommt es zu einer vermehrten Luftfüllung der Lungen und damit zum Tiefertreten des Zwerchfells. Wird nun unmittelbar

Negatives T_{III}
und Arbeits-
versuch.

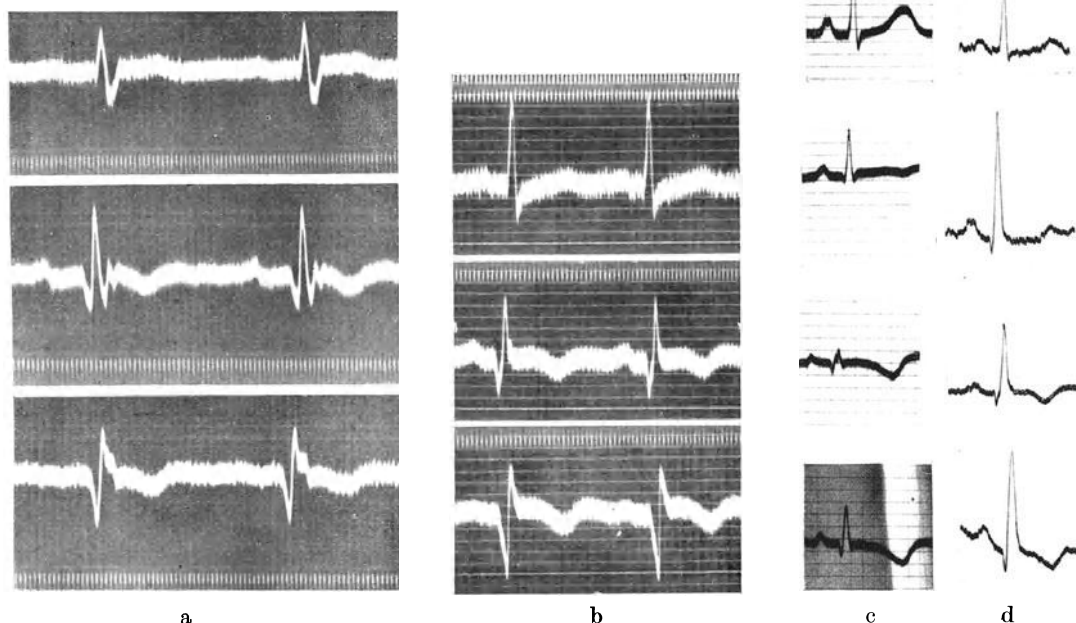


Abb. 53 a—d. a und b Spitznegatives T_{III} bei einem alten Hinterwandinfarkt des Erwachsenen. (Aus W. DRESSLER: Atlas der klinischen Elektrokardiographie, 2. Aufl. Berlin-Wien 1936.) c Spitznegatives T_{III} bei Scharlach (8jähriges Kind). d Spitznegatives T_{III} bei Gelenkrheumatismus (12jähriges Kind). Beachte die Ähnlichkeit von T_{III} in allen Kurven und die tiefen Q_{III} bei den Infarkten, die bei infektiösen Herzschäden meist fehlen, aber auch beim Infarkt keineswegs regelmäßig vorkommen. Vgl. auch Abb. 50 a.

(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

nach der Belastung das Ekg in Ableitung III geschrieben, dann liegen Versuchsbedingungen vor ähnlich wie im tiefen Inspirium. Ist auch ein Arbeitsversuch nicht durchführbar, dann kann zur Bewertung eines negativen T_{III} die Endzacke in Ableitung II berücksichtigt werden. Die Erfahrung zeigt, daß in Fällen, in denen ein zunächst positives T_{III} im Verlaufe einer Erkrankung negativ wird, meist auch eine Verkleinerung von T_{II} entsteht. Ein negatives T_{III} bei einem T_{II} , das gleich groß oder sogar kleiner als das dazugehörige P_{II} ist, ist auf eine Myokardschädigung sehr verdächtig. Bei gleichzeitiger Senkung von S-T ist die Deutung eines negativen T_{III} natürlich einfach. Abb. 50 a, 52, 53 c—d zeigen das Verhalten von T_{III} im Inspirationsversuch.

Auf die Veränderungen der T-Zacken bzw. ST-Strecken, wie man sie bei Erwachsenen mit akutem oder abgeklungenem Coronarverschluß sieht, wurde schon hingewiesen; es wurde weiterhin erwähnt, daß Ekg wie bei akutem Hinterwandinfarkt auch bei Lungenembolien wiederholt beobachtet

T-Veränderungen wie bei Infarkt, Lungenembolie und Infekten.

wurden. Auch im Kindesalter kommen Ekg-Kurven wie beim akuten oder abgeheilten Infarkt bei den verschiedensten Infekten nicht so selten zur Beobachtung. Selbst bei so typischen Spannungskurven wie beim „Infarkt-Ekg“ ist mithin eine anatomische Diagnose aus dem Ekg allein nicht möglich. Abb. 53 zeigt spitznegative T-Zacken in Ableitung III bei älteren Hinterwandinfarkten Erwachsener und bei infektiösen Schädigungen beim Kind. Beachte das gleiche Aussehen von T_{III} und das unterschiedliche Verhalten von $Q_{III(II)}$.

Die klinische Bedeutung der pathologischen T-Zacke.

Die klinische Bedeutung der pathologischen T-Zacke ist zunächst darin zu sehen, daß sie uns Myokardschädigungen verrät, die oft mit keiner anderen Methode nachweisbar sind. Bei den verschiedensten Infekten, aber auch bei Peritonitis, Hautveränderungen der Säuglinge (LEINERSche Dermatitis, Pyodermien), beim Diabetes, beim acetonämischen Erbrechen wird auf diese Weise die Mitbeteiligung des Herzens erkennbar. Nach der allgemeinen Ansicht sind isolierte Veränderungen der T-Zacke nicht auf das spezifische Leitungsgewebe, sondern auf die Arbeitsmuskulatur selbst zu beziehen.

Art und Ausmaß des pathologischen Myokardprozesses ist aus dem Ekg nicht erkennbar. Ebenso wenig sagt eine pathologische Veränderung der Endzacke etwas über die mechanische Leistungsfähigkeit des Herzens aus. Dasselbe gilt für die Prognose. Nur soviel kann gesagt werden, daß abnorme T-Zacken in Ableitung I (II) in der Regel schwerer zu bewerten sind als solche in Ableitung III. Da die Mehrzahl der Erkrankungen, die mit pathologischen Endzacken einhergehen, im Kindesalter infektiös-toxischer Natur sind, sind die genannten Veränderungen meist reversibel. Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die T-Zacke unter den genannten Gesichtspunkten ein feiner Indicator für eine Herzmuskel-schädigung sein kann. Eine Bewertung der pathologischen T-Zacke im klinischen Sinne — also hinsichtlich der Art der Schädigung, der Prognose und mechanischen Leistungsfähigkeit des Herzens — ist aus dem Ekg allein nicht möglich. Es sei daran erinnert, daß nach Digitalismedikation deutliche ST- und T-Veränderungen auftreten können. Bei Nichtbeachtung der Anamnese kann es dadurch unter Umständen zu der fälschlichen Annahme einer Myokardschädigung kommen. Weiterhin ist wichtig, daß der Erfolg einer Digitalistherapie nicht nach dem Ekg, sondern nach klinischen Gesichtspunkten zu beurteilen ist. Eine Vertiefung von S-T und T im Verlaufe einer im klinischen Sinne erfolgreichen Digitalisbehandlung ist nicht als Zunahme der Myokardschädigung oder gar als Coronarinsuffizienz zu deuten. Die genannten Veränderungen sind ein Zeichen der *Digitaliswirkung* aber nicht einer Intoxikation und bilden daher keine Indikation zum Aussetzen der Therapie. Näheres über Digitalis und Ekg siehe im entsprechenden Abschnitt.

Die normale und pathologische QT-Dauer.

Dauer der Kammerteile und mechanische Systole.

Die Dauer des Kammerteils ist der elektrokardiographische Ausdruck für die Erregungsdauer der Ventrikel bei jedem Herzschlag. Es wurde oben schon erwähnt, daß die QT-Dauer, die man auch wenig glücklich „elektrische Systole“ genannt hat, nicht genau der mechanischen Systole entspricht. Diese kann vielmehr schon vor oder erst nach dem Ende der T-Zacke beendet sein. Dementsprechend ist die TP-Strecke auch nicht ein exaktes Maß für die Diastole bzw. Kammerpause, ganz abgesehen von

der wenig veränderlichen P Q-Dauer, die ja auch in die Kammerdiastole fällt. Trotz dieser Mängel ist die Feststellung der QT-Dauer und der TP-Dauer im Ekg wichtig, da sie ein Maß für die Erregungs- und Erholungszeit der Ventrikel darstellen.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß eine vermehrte Schlagfolge vorwiegend auf Kosten der Erholungszeit des Herzens zustande kommt, indem die Leistungszeit der Ventrikel, das ist die *prozentuale* Dauer der Ventrikelsystole innerhalb einer Herzaktion, zunehmend länger wird. Die QT-Dauer als Maß für die Kammererregungszeit nimmt zwar bei steigender Frequenz auch ab, ungleich stärker verkürzt sich aber die Erholungszeit. Abb. 54 bringt diese Verhältnisse graphisch zur Darstellung, indem die Verkleinerung der QT-Dauer hinter der der TP-Dauer bei zunehmender Frequenz deutlich zurückbleibt. Als Normalwerte für die QT-Dauer in ihrer Abhängigkeit von der Schlagfolge wurde dabei die Formel von HEGGLIN und HOLZMANN benutzt. Für die TP-Dauer, die naturgemäß auch von der P Q-Dauer abhängig ist, wurden die Grenzwerte der normalen Überleitungszeit im Kindesalter in Rechnung gestellt, d. h. $\frac{8}{100}$ und $\frac{18}{100}$ Sek. Mit steigender Frequenz wird — wie gesagt — die TP-Dauer schnell immer kleiner. Bei der höchstmöglichen Sinusfrequenz des Säuglings (Frequenz um 200) wird die TP-Dauer im idealsten Fall, d. h. bei kürzester Dauer des Vorhof- und Kammeranteils, praktisch gleich Null. In weniger günstigen Fällen, das ist bei Verlängerung eines der beiden Teile der elektrokardiographischen Herzaktion, wird die TP-Dauer negativ. Dies kann auch schon bei wesentlich geringerer Frequenz der Fall sein und ist dann ungünstiger zu beurteilen. Im Ekg kommt dieser Zustand in einer teilweisen Überlagerung von T und P zum Ausdruck, d. h. die Vorhöfe geraten schon zu einer Zeit in Erregung, in der die Kammern oder Teile derselben noch erregt sind. Man hat dieses Bild gelegentlich als Vorhoffropfung bezeichnet. Dazu muß grundsätzlich festgestellt werden, daß eine Vorhoffropfung als kreislaufmechanischer Begriff (WENCKEBACH) nicht aus dem Ekg mit Sicherheit abgeleitet werden kann, da die QT-Dauer bekanntlich nicht genau der mechanischen Kammerystole entspricht. Man könnte aber von einem *Bilde* der Vorhoffropfung im

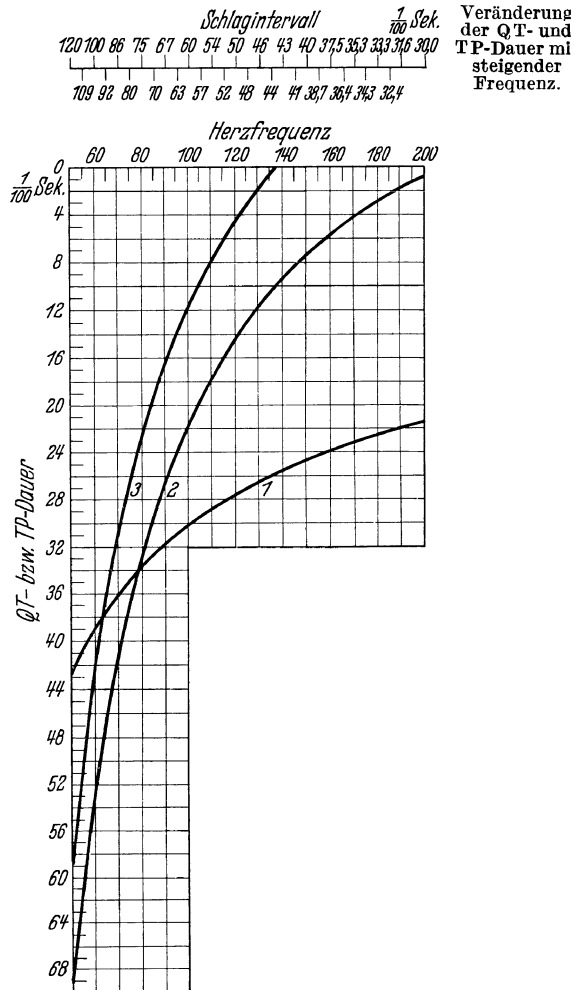


Abb. 54.

- Kurve I: $QT\text{-Dauer} = 3,9 \sqrt{R-R}$
(HEGGLIN und HOLZMANN).
Kurve II und III: $TP\text{-Dauer} = R-R -$
 $(3,9 \sqrt{R-R} + P-Q)$.
Kurve II: TP-Dauer für eine P Q-Dauer von $\frac{8}{100}$ Sek.
Kurve III: TP-Dauer für eine P Q-Dauer von $\frac{18}{100}$ Sek.

Ekg reden. Auch das ist wichtig genug, weist es doch auf ein ungünstiges Verhältnis zwischen Erregungszeit und Erholungszeit hin. Da im Einzelfall bei steigender Frequenz die P Q-Dauer meist nur unwesentliche Änderungen aufweist, ist die TP-Dauer im wesentlichen von der QT-Dauer abhängig. Je geringer sich die QT-Zeit bei vermehrter Schlagfolge verkürzt, desto kleiner wird die TP-Zeit. Aus diesen Gründen ist wohl der QT-Dauer in neuerer Zeit ein stärkeres Interesse entgegengebracht worden.

Die Frequenzabhängigkeit der QT-Dauer und deren normale Streubreite.

Die QT-Dauer ist in erster Linie eine Funktion der Frequenz. Die Beziehungen zwischen QT-Zeit und Frequenz sind durch verschiedene Formeln ausgedrückt worden (FRIDERICIA, BAZETT u. a.). Die beste Übereinstimmung zwischen errechneten und gemessenen Werten im Kindesalter mit seinem weiten Frequenzbereich bietet nach unseren Erfahrungen diejenige nach HEGGLIN und HOLZMANN. Für den Frequenzbereich des Erwachsenen wird dabei mit einer normalen Streubreite von $\pm \frac{4}{100}$ Sek. gerechnet. Aus theoretischen Erwägungen war im höheren Frequenzbereich des Kindesalters eine geringe Streubreite der normalen QT-Dauer zu erwarten. Durch Untersuchungen an 550 herzgesunden Kindern fanden wir gemeinsam mit PORSCHA diese Annahme bestätigt. Die Untersuchungen ergaben weiterhin, daß neben der Frequenzabhängigkeit auch eine Altersabhängigkeit der QT-Dauer im Kindesalter besteht. Bei einer Frequenz ab 100 schwankt nach unseren Erfahrungen die normale QT-Dauer nur noch um $\frac{3}{100}$ Sek. um den nach HEGGLIN und HOLZMANN errechneten Sollwert und bei einer Schlagfolge ab 130 nur noch um $\pm \frac{2}{100}$ Sek. Bei noch höheren Frequenzen ist mit einer weiteren Einschränkung der Streubreite zu rechnen. Genauere Angaben für die Frequenz ab 150—160 sind uns nicht möglich, da die Anzahl der untersuchten Fälle in diesem Frequenzbereich naturgemäß sehr klein ist. Die genannten Werte für die zulässige Streubreite bei den einzelnen Frequenzen sind nur als Anhaltspunkte aufzufassen, da, wie gesagt, auch das Lebensalter einen Einfluß auf die QT-Zeit ausübt. Die annähernde Festsetzung der normalen Streubreite um die errechneten Werte nach HEGGLIN und HOLZMANN bei den verschiedenen Frequenzen ist deshalb wichtig, weil erst damit die Feststellung einer abnormen QT-Zeit ermöglicht wird. Eine QT-Dauer, die nach diesen Gesichtspunkten aus dem als Norm bezeichneten Rahmen herausfällt, ist abnorm aber wahrscheinlich nicht ohne weiteres pathologisch. Abb. 21 zeigt in graphischer Darstellung die Streubreite der normalen Dauer des Kammerteils, wie sie sich aus 550 Ekg herzgesunder Patienten ergab.

Die QT-Dauer setzt sich bekanntlich aus der QRS-Zeit und der Dauer der ST-Strecke + T-Zacke zusammen. Während die QRS-Zeit als intraventrikuläre Reizausbreitung besonders gemessen und beurteilt wird, ist dies für die ST-Strecke und T-Zacke nicht üblich. Für die Dauer letztgenannter Abschnitte des Kammerteils wird vielmehr die QT-Dauer gemessen und eine eventuell verbreiterte Anfangsgruppe dabei auf den Normalwert reduziert.

Die verlängerte QT-Dauer *kann* auf eine Herzerkrankung hinweisen; andererseits kommt sie auch in Fällen zur Beobachtung, in denen eine solche im engeren Sinne nicht anzunehmen ist. Nach HEGGLIN und HOLZMANN ist die QT-Verlängerung zunächst in zwei Gruppen einzuteilen, nämlich in solche *mit* und solche *ohne* Hypocalcämie.

Verlängerte QT-Dauer mit Hypocalcämie. Die ersten Beobachtungen wurden bei der Tetanie der Erwachsenen gemacht (CARTER und ANDRUS, MARZAHN, HEGGLIN und HOLZMANN u. a.). Unter Behandlung mit AT 10 geht die QT-Verlängerung häufig aber durchaus nicht immer zurück (PARADE). Denselben Erfolg erreicht man durch eine Calciuminjektion. Eine strenge Parallelität zwischen QT-Verlängerung und Ausmaß der Hypocalcämie besteht nicht; es sind also offenbar noch andere Faktoren, möglicherweise eine Relation zwischen Calcium und einem anderen Element, an dem Zustandekommen der QT-Veränderung beteiligt. ASCHENBRENNER und BAMBERGER wiesen erstmalig auf die verlängerte QT-Dauer bei spasmophilen Kindern hin. Die Bedeutung des Calcium für die QT-Dauer erhellt auch daraus, daß bei normocalcämischen Personen durch intravenöse Calciuminjektion regelmäßig eine Verkürzung der relativen QT-Dauer eintritt, wie wir in gemeinsamen Untersuchungen mit BIRKEN feststellen konnten. Gelegentliche anderslautende Angaben sind dadurch zu erklären, daß in solchen Fällen nicht die relative sondern die absolute QT-Dauer berücksichtigt wurde. Auch bei der experimentellen Hypercalcämie bestehen keine festen Beziehungen zwischen der Höhe des Blutkalkspiegels und dem Grad der QT-Verkürzung. Bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata RECKLINGHAUSEN (Hypercalcämie) wurde eine Verkürzung der QT-Dauer beschrieben (KORTH und HECHT). Abb. 38 zeigt eine verlängerte QT-Dauer bei Spasmophilie.

QT-Verlängerung mit Hypocalcämie.

Außer bei der Tetanie wurden QT-Verlängerungen auch bei anderen Zuständen gesehen, die mit Hypocalcämie einhergehen können: Coma hepaticum, Urämie (HEGGLIN und HOLZMANN). Die QT-Verlängerung dieser Gruppe kommt mit und ohne andere Ekg-Veränderungen z. B. der T-Zacke zur Beobachtung. Abb. 40 zeigt unter anderem eine QT-Verlängerung bei einem 12jährigen Mädchen im Coma hepaticum bei Lebercirrhose.

Verlängerte QT-Dauer ohne Abhängigkeit vom Blutcalciumspiegel: In dieser Gruppe handelt es sich um Verlängerungen der QT-Zeit in Fällen, bei denen eine Herzerkrankung auch nach klinischen Gesichtspunkten anzunehmen ist. Für die Beurteilung dieser Fälle ist die Tatsache wichtig, daß Digitalis die QT-Dauer verkürzt und zwar schon zu einer Zeit, in der noch keine anderen Zeichen der Digitaliswirkung im Ekg erkennbar sind (SCHELLONG).

QT-Verlängerung ohne Hypocalcämie.

QT-Verlängerungen wurden mehr oder weniger häufig, aber durchaus nicht immer, bei folgenden Herzerkrankungen im engeren Sinne beobachtet: Hypertonie, Aortenvitien, größere Herzinfarkte, Schenkelblock (bei letzterem nach Reduzierung der QRS-Zeit auf normale Werte!) und schließlich bei allgemein toxischen Myokardschäden (Diphtherie, Pneumonie usw.). PARADE und FRANKE sahen auch bei CO-Vergiftung Verlängerungen der Kammererregungszeit. Die QT-Verlängerung bei infektiös-toxischen Herzschädigungen geht der Schwere des klinischen Bildes parallel und ist meist reversibel.

Darüber hinaus sind QT-Verlängerungen bei Stoffwechselstörungen und endokrinen Fehlleistungen bekannt geworden, so beim Coma diabeticum und beim Myxödem. Insulin mit und ohne nachfolgende Hypoglykämie geht meist mit einer Verlängerung der QT-Dauer einher (SCHÄFFER und BUCKA).

Morphologie
der ver-
längerten
QT-Dauer.

Entstehung der QT-Verlängerung und ihre Morphologie. Die Verlängerung der QT-Dauer ist offenbar nicht einheitlicher Genese. Die Fälle mit Hypocalcämie unterscheiden sich schon morphologisch von denen ohne Calciumdefizit im Blut. Die Verlängerung der QT-Dauer bei Calciummangel fällt durch eine Verlängerung der ST-Strecke auf, während die Breite der T-Zacke, die positiv oder negativ sein kann, nicht vergrößert ist (HEGGLIN und HOLZMANN). Nach der Differenztheorie ist dieser Befund durch eine Verlängerung des Plateaus der einphasischen Aktionsströme, d. h. durch eine Verlängerung der totalen Erregung der Kammern zu erklären. Danach wäre eine Parallele zur tetanischen Kontraktion des Skelettmuskels gegeben (Abb. 38).

Morphologisch anders verlaufen die Kurven bei infektiös-toxischen oder degenerativen Myokardprozessen. Dabei ist die T-Zacke — unabhängig von der Lage zur Nulllinie — verbreitert, während die ST-Strecke normal groß ist (HEGGLIN und HOLZMANN). Diese Form der QT-Verlängerung ist nach der Differenztheorie auf einen verzögerten Erregungsrückgang und nicht auf eine verlängerte Dauer der totalen Kammererregung zu beziehen.

Eine besondere Art der QT-Verlängerung sahen wir mehrfach beim Pylorospasmus (Abb. 73). Dabei kommt die Verbreiterung der T-Zacke fast ausschließlich im Verlauf des aufsteigenden Schenkels von T zustande. Dieser zeigt einen flachen, langgestreckten Anstieg mit einem Buckel vor dem eigentlichen Gipfel der T-Zacke. Zwischen dem Buckel und dem Gipfel zeigt der Kurvenverlauf ein mehr oder weniger in der Horizontalen gelegenes Plateau. Diese Veränderungen sind am deutlichsten in Ableitung I und II ausgeprägt. Da die T-Zacken beim Pylorospasmus stets einen sehr flachen Verlauf nehmen und T III dabei meist mehr oder minder in die Nulllinie zu liegen kommt, ist es häufig nicht deutlich im genannten Sinne entstellt. In Fällen mit gut ausgeprägtem positivem T III zeigt auch dieses die für den Pylorospasmus typische Eigenart. Abb. 73 zeigt die Ekg-Veränderungen in den verschiedenen Stadien beim Pylorospasmus.

Die QT-Dauer
als Ausdruck
der Herz-
funktion.

Die Beobachtung, daß eine hypocalcämische QT-Verlängerung nach einer Calciuminjektion (i. v.) sofort auf normale Werte zurückgeht, sowie die Tatsache, daß normale QT-Zeiten bei Normocalcämie durch Calciumzufuhr (i. v.) regelmäßig verkürzt werden, weist auf eine funktionelle Ursache der abnormen QT-Dauer hin; in demselben Sinne lassen sich die QT-Veränderungen bei Pylorospasmus deuten, bei denen wir eine Funktionsänderung der gesamten vegetativen Muskulatur — möglicherweise auch der Skelettmuskeln — annehmen müssen. Die Beobachtung von JUNG und JANTZ, die eine QT-Verlängerung bei paroxysmaler Lähmung mit Kaliumsturz im Blut sahen, zeigt die Abhängigkeit der Kammererregung auch von anderen Ionen als Calcium. Myokardveränderungen im pathologisch-anatomischen Sinne sind auch bei QT-Verlängerungen unter toxischen Einflüssen, z. B. Diphtherie, nicht immer vorhanden (HEGGLIN und HOLZMANN). Andererseits ist bei schweren anatomisch nachweisbaren Myokardprozessen die verlängerte QT-Zeit durchaus kein konstanter Befund, bei der diffusen Myokardfibrose sogar selten. Dies alles beweist eindringlich, daß die Dauer des Kammerteils von *funktionellen* und nicht anatomischen Faktoren bestimmt wird. Die verschiedenen morphologischen Bilder bei einer QT-Verlängerung (hypocalcämische, pylorospastische und infektiös-toxische Formen) lassen außerdem Funktions-

änderungen unterschiedlicher Art vermuten. Die Zunahme der relativen QT-Zeit mit zunehmendem Lebensalter zeigt auch einen altersphysiologischen Einfluß auf die Größe des Kammerteils ähnlich wie es von der P Q-Dauer und dem Ekg-Typ im Sinne einer Linksverschiebung bekannt ist (SCHLOMKA, SCHEER und ALBERS, CAMMANN, POBSCHA). Untersuchungen von SCHWINGEL weisen schließlich auch einen Einfluß des Schlagvolumens auf die QT-Dauer nach, indem bei dessen Vergrößerung die QT-Zeit kleiner wird.

Im Sinne einer funktionsbedingten — und nicht anatomisch bedingten — Entstehung der abnormen QT-Dauer lassen sich auch die Veränderungen des Kammer-teils unter pharmakologischen Einflüssen deuten. Bekanntlich entsteht nach intravenöser Calciumzufuhr sofort eine Verkürzung der QT-Dauer, während dies bei Digitalismedikation erst nach einer gewissen Latenzzeit eintritt. Nach einer peroralen Calciumtherapie beim normocalcämischen Patienten dagegen sahen wir keine QT-Veränderungen. Umgekehrt wirkt Chinin (intravenös und peroral) auf die QT-Zeit im Sinne einer Verlängerung. Für die klinische Beurteilung einer relativen QT-Dauer ist daher auch die eventuell vorausgegangene Medikation zu beachten.

Welche Bedeutung kommt der QT-Verlängerung im Sinne einer Myokardschädigung zu? Aus der Verschiedenartigkeit der Anlässe, bei denen eine verlängerte QT-Dauer beobachtet wurde, geht hervor, daß dieses Symptom keine einheitliche Bewertung zuläßt. Einheitlich ist die Bewertung nur im Sinne einer „gewandelten“ Herzfunktion, fraglich im Einzelfall dagegen im Sinne einer pathologischen Funktion.

Klinische Bedeutung der verlängerten QT-Dauer.

Klinisch wichtig wird die Frage, wenn eine unter Berücksichtigung der zulässigen Streubreite verlängerte relative QT-Dauer der einzige fragliche Ekg-Befund ist. In denjenigen Fällen, in denen im Verlaufe einer Erkrankung die QT-Zeit eine reversible Verlängerung zeigt, ist die Beurteilung im Sinne einer Myokardschädigung ohne weiteres gegeben. Es liegt dann derselbe Fall vor, wie er bei einer reversiblen Negativität von T III unter ähnlichen Bedingungen beschrieben wurde. Schwierig wird dagegen die Beurteilung, wenn noch nicht der weitere Verlauf der QT-Veränderung zu übersehen ist. Da sich die Klinik erst in jüngster Zeit näher mit der QT-Dauer befaßt, sind unsere Kenntnisse noch recht unvollkommen. Die Beobachtung von REINDELL, der QT-Verlängerungen bei Sportlern in Körperruhe feststellen konnte, mahnt jedenfalls zur Vorsicht bei der klinischen Beurteilung der verlängerten QT-Zeit. In demselben Sinne spricht die Tatsache, daß bei eindeutig kranken Herzen häufig eine Verlängerung der QT-Dauer vermißt wird. Bei Vitien sahen wir nur in einem Teil der Fälle eine abnorme QT-Zeit. Bei schwersten Herzschädigungen wie z. B. beim Infarkt wurden sogar verkürzte Kammerteile gefunden.

Die Beziehungen, die zwischen der QT-Dauer als Erregungszeit der Ventrikel einerseits und der Erholungszeit andererseits innerhalb einer Herzaktion bestehen, lassen eine verlängerte QT-Zeit als unökonomische Funktionsänderung erscheinen. Unter welchen Bedingungen sie als pathologisch im klinischen Sinne anzusehen ist, ist zur Zeit nicht bekannt. Die Beobachtung verlängerter QT-Zeiten bei Hypocalcämie und Pylorospasmus weisen indessen daraufhin, daß sie im klinischen Sinne nicht immer als Herzerkrankung zu deuten sind; sie zeigen vielmehr, daß bei den verschiedensten Zuständen die Herzfunktion auch verändert sein kann. Die Tatsache plötzlicher Herztodesfälle gerade bei spasmophilen Kindern wirft indessen auf die klinische Bedeutung der funktionellen Herzbeteiligung bei hypocalcämischen Zuständen ein bezeichnendes Licht.

Eine besondere Bedeutung kommt wahrscheinlich der QT-Dauer bei Tachykardien zu. Es wurde oben schon erwähnt, daß mit steigender Frequenz die TP-Dauer als Anhalt für die Kammererholungszeit schnell kleiner wird. Sie wird aber um so kleiner, je mangelhafter sich die QT-Zeit mit zunehmender Schlagfolge verkürzt, d. h., wenn es zu einer Verlängerung der relativen QT-Dauer kommt. Auf diese Weise kann das Bild der Vorhoffropfung im Ekg schon unterhalb der normalen „kritischen Frequenz“ auftreten. Das teilweise Zusammenfallen von T und P schon bei einer Frequenz um 130 bei normaler PQ-Dauer weist auf ein ungünstiges Verhältnis der Erregungs- und Erholungszeiten der Ventrikel hin und ist als funktionelle Myokardschäden bzw. Funktionsschwäche anzusehen. Untersuchungen hinsichtlich der Frequenz, bei der dieser Befund auftritt und bezüglich der Dauer dieses Zustandes nach größeren Belastungen an Trainierten einerseits und Untrainierten — also Leistungsschwächeren — andererseits weisen in derselben Richtung. Bei Kindern mit normalem Ruhe-Ekg, die uns wegen ihrer außergewöhnlich hohen Pulsfrequenz schon nach geringsten körperlichen Belastungen auffielen, fanden wir gelegentlich eine Verlängerung der relativen QT-Dauer nach Belastung als einzigen Anhaltspunkt im Ekg für eine Funktionsstörung des Herzens.

Abb. 70 und 71 zeigen eine Verlängerung der relativen QT-Dauer nach Belastung als Ausdruck der Herzschädigung.

Störungen der Erregungsbildung und der Erregungsleitung.

Nachdem die normalen Vorgänge bei der Erregungsbildung und -Leitung besprochen wurden und bei der Beschreibung der auf Myokardschaden hinweisenden Veränderungen zum Teil auch auf die Störungen dieser Funktionen des Herzens hingewiesen wurde, sollen im folgenden die abnormen und pathologischen Formen der Bildung und Leitung der Erregung zusammenfassend kurz dargestellt werden.

Jede spezifische Faser im Herzen ist automatiebegabt, d. h., sie kann von sich aus — also ohne äußere Reize — rhythmische Erregungen produzieren. Das spezifische System ist das „ultimum moriens“ im Herzen (PICK). Der Grad der Automatie ist aber nicht gleichmäßig entwickelt, sondern der Sinusknoten bildet schneller seine Erregungen als alle anderen Teile der spezifischen Muskulatur. Auf Grund der schnelleren Reizbildung im Sinusknoten ist dieser normalerweise der „Schrittmacher“ des Herzens. Auch innerhalb des Sinusknotens, der ja bekanntlich ein längliches, beim Erwachsenen einige Millimeter großes Gebilde ist, bestehen deutliche Unterschiede, indem die Gebiete im Kopf des Sinusknotens eine höhere Frequenz aufweisen als die mehr distal gelegenen Teile. Beim Ausfall des Sinusknotens oder seiner Blockierung übernehmen die „sekundären Zentren“ im ASCHOFF-TAWARASCHEN Knoten die Führung und bei deren Ausfall oder Blockierung schließlich die „tertiären Zentren“ innerhalb der Kammern.

1. Die Störungen der Erregungsbildung.

Nach H. E. HERING unterscheiden wir rechtortige (nomotope) und fehlortige (heterotope) Störungen der Erregungsbildung, je nachdem, ob die Störung innerhalb oder außerhalb des primären Zentrums für die Erregungsbildung, also des Sinusknotens, ihren Sitz hat.

a) Die rechtortigen Störungen der Erregungsbildung.

Die rechtortigen Störungen der Erregungsbildung sind durch *krankhafte* Erhöhung oder Verminderung der Herzfrequenz (Sinustachykardie bzw.

Sinusbradykardie) sowie durch die Sinusarrhythmie gekennzeichnet. Liegen keine weiteren Störungen vor, dann beteiligen sich Vorhöfe und Kammern an der veränderten Herzaktion.

α) Die Sinustachykardie.

Die übergroße Mehrzahl aller Frequenzerhöhungen sind Sinustachykardien. In diese Gruppe gehören die Tachykardien bei psychischen Erregungen, bei Überfunktion der Schilddrüse und bei Einwirkung von Coffein, Tee, Alkohol, Tabak u. ä. Dasselbe gilt von der Pulsbeschleunigung bei Überhitzung oder Fieber, bei körperlicher Arbeit, stärkerer Anämie sowie bei akut entzündlichen oder toxischen Herzmuskelerkrankungen. Schließlich führt auch Vaguslähmung (Atropinvergiftung, höhere Grade von Hirndruck) zu einer Sinustachykardie. Suprarenin in kleinsten Dosen bewirkt durch Sympathicuserregung gleichfalls eine Sinustachykardie, während größere Dosen durch reflektorische Vagusreizung (klinisch gelegentlich Erbrechen!) zur Sinusbradykardie führen.

Die Sinustachykardie.

Die ST-Strecke beginnt bei höherem Ausmaß der Sinustachykardie normalerweise oft etwas unterhalb der Nulllinie und zeigt einen steil nach oben gerichteten Verlauf mit mehr oder weniger unmittelbarem Übergang in die positive T-Zacke. Eine Myokardschädigung oder gar eine Coronarinsuffizienz ist daher aus diesem Befund in solchem Falle nicht abzuleiten, ganz abgesehen davon, daß eine ST-Senkung bei Coronarinsuffizienz ganz anders aussieht. Abb. 37 zeigt eine Sinustachykardie.

Die Sinustachykardie ist neben der Vermehrung des Schlagvolumens eine Regulationsmaßnahme, die das Herz zu vermehrter Arbeit, d. h. zur Vergrößerung seines Minutenvolumens, befähigt. Das Ausmaß der dabei auftretenden Pulsbeschleunigung ist von der Größe der Arbeit, der Übung der Skelettmuskeln und des Herzmuskels (Training) und von der Leistungsfähigkeit des Herzens im allgemeinen abhängig.

Sinustachykardie als Regulationsmaßnahme.

Daneben spielen psychische Faktoren eine Rolle, wie aus Beobachtungen bei Wiederholung derselben Arbeit deutlich wird.

Die Tachykardien bei akuten infektiösen oder toxischen Herzmuskelerkrankungen bei Körperruhe sowie die auffällig hohen Pulszahlen bei Herzkranken oder Rekonvaleszenten bei körperlicher Belastung weisen schon allein nach klinischen Gesichtspunkten auf ihre ungünstige Bedeutung hin. Dasselbe gilt von der übermäßigen Fiebertachykardie.

Die pathologische Sinustachykardie.

Zur Bewertung der Sinustachykardie in ihrer physiologischen und klinischen Bedeutung sind die Ergebnisse der Sportmedizin von Wichtigkeit. Vergleichende Untersuchungen hinsichtlich der Reaktionsweise des Herzens auf Körperarbeit zwischen trainierten und untrainierten Jugendlichen zeigen deutliche Unterschiede auf. Das leistungsstarke Herz eines Sportlers bewältigt die geforderte Vermehrung des Minutenvolumens bei Belastung relativ bradykardisch, d. h. die Tachykardie ist geringer als bei einem leistungsschwächeren Herzen, während das Schlagvolumen bei ersterem mehr ansteigt als bei letzterem.

Sinusfrequenz als Ausdruck für die Leistungsfähigkeit des Herzens.

Daß daneben noch andere Faktoren an der körperlichen Leistungsfähigkeit des trainierten Sportlers ursächlich beteiligt sind, sei nur nebenbei erwähnt. Die Muskulatur des Sportlers arbeitet ökonomischer durch verminderten O_2 -Bedarf bei verbesserter Utilisation (EPPINGER), so daß das Herz gewissermaßen von der „Peripherie“ her weniger belastet wird.

Dasselbe geht aus Bestimmungen der Alkalireserve vor und nach Körperarbeit bei Sportlern und Untrainierten hervor (PARADE und OTTO).

Bei Berücksichtigung der Reaktionsweise des Herzens auf Belastung zeigt die Gegenüberstellung von Trainierten und Untrainierten eindeutig, daß die übermäßige Tachykardie ein Symptom einer relativen Leistungsschwäche ist. Das Ausmaß der Tachykardie nach Belastung nimmt von den Trainierten über die Untrainierten bis zu den Herzkranken stetig zu.

Diese kurze Erwähnung physiologischer insbesondere sportphysiologischer und klinischer Daten war zum Verständnis und zur Bewertung der Tachykardie notwendig. Eine übermäßige Sinustachykardie in Körperruhe (z. B. bei Myokarditis oder Fieber) oder nach geringfügiger Belastung (z. B. in der Rekonvaleszenz) ist ein wichtiges Zeichen — klinisch oft das einzige! — für eine Leistungsschwäche des Herzmuskels.

Demnach ist die übermäßige Schlagfrequenz also in den meisten Fällen ein Zeichen für eine Funktionsschwäche des Herzens, wenn wir von neurotischen oder nervösen Tachykardien im weiteren Sinne und von solchen, die durch einen „Reizherd“ im Gebiet des Sinusknoten oder anderswo ausgelöst sind, absehen wollen (paroxysmale Tachykardien usw.).

Übermäßige
Sinustachy-
kardie unöko-
nomisch und
u. U. gefährlich.

Darüber hinaus birgt die übermäßige Schlagfrequenz auch Gefahren für den Herzmuskel in sich, die nach Art eines circulus vitiosus zusammenwirken. REIN, HOCHREIN, GOLLWITZER-MEYER u. a. haben gezeigt, daß ein Herz, welches ein bestimmtes Minutenvolumen tachykardisch fördert, einen höheren O₂-Verbrauch hat als ein solches, das dieselbe mechanische Leistung mit geringerer Frequenz dafür aber mit größerem Schlagvolumen bewältigt. Die tachykardische Reaktionsform ist aber nicht nur unökonomisch, sondern sie bringt auch unter Umständen die Gefahr eines relativen Sauerstoffmangels (Coronarinsuffizienz) mit sich.

Eine weitere ungünstige Folge einer übermäßig schnellen Schlagfolge wird bei Betrachtung der Leistungszeit und Erholungszeit der Ventrikel deutlich. Bekanntlich kommt eine Frequenzerhöhung im wesentlichen auf Kosten der Diastole der Ventrikel und der Herzpause, also der Füllungszeit des Herzens, zustande. Die Verkürzung der Systolendauer ist daneben nur von untergeordneter Bedeutung. Daraus geht hervor, daß mit zunehmender Frequenz die „Leistungszeit“ der Ventrikel, das ist die *prozentuale* Systolendauer innerhalb einer Herzaktion, immer mehr zu ungunsten der Erholungszeit zunimmt. BRUGSCH hat diese Verhältnisse für den Frequenzbereich des Erwachsenen in folgender Tabelle zusammengestellt:

Pulsfrequenz	Leistungszeit der Ventrikel %	Erholungszeit der Ventrikel %
100—115	46—48	54—52
90—100	44—46	56—54
80—90	40—44	60—56
70—80	37—40	63—60
65—70	36—37	64—63
60—65	36	64
50—60	32	68
40—50	28—32	72—68

Aus dem Ekg als Ausdruck für Erregungsvorgänge und nicht für mechanische Vorgänge kann man die Zeit der mechanischen Kammersystole oder Kammerdiastole nicht exakt bestimmen (LEWIS, EINTHOVEN, GROSSE-BROCKHOFF und STROMANN u. a.). Die QT-Dauer ist die Zeit der Kammererregung und die TQ-Dauer die der Kammererholung. Im großen und ganzen fallen natürlich die Erregungszeiten mit der Systole und die Erholungszeiten mit der Kammerdiastole zusammen. Die Differenzen betragen normalerweise bis $\frac{2}{100}$ Sek. bzw. bis $\frac{3,5}{100}$ Sek. Bei pathologischen Zuständen dagegen können die QT-Dauer und die Zeit

der mechanischen Systole wesentlich mehr voneinander abweichen (HEGGLIN und HOLZMANN). Dabei kann Q-T kürzer oder auch länger als die mechanische Systole sein.

Die Ursachen für eine Verlängerung der QT-Dauer im Vergleich zur mechanischen Systole sind unter anderem darin zu suchen, daß letztere ja nicht nur vom systolischen Druckanstieg in den Ventrikeln, sondern auch von dem Druck in den großen Gefäßen (Arteria pulmonalis und Aorta) abhängig ist.

Wenn mithin aus dem Ekg die Zeitdauer von mechanischer Kammer-systole und Diastole in ihrer Frequenzabhängigkeit nicht ganz genau bestimmt werden kann, so kann man doch wenigstens die Dauer der Erregung (Q-T) und der Erholung (T-Q) für die Kammern mit dieser Methode erfassen.

Die QT-Dauer, deren normale Frequenzabhängigkeit wohl am besten nach der schon mehrfach zitierten Formel von HEGGLIN und HOLZMANN zu bestimmen ist, wird mit steigender Schlagfolge ungleich weniger verkürzt als die TQ-Dauer; d. h. aber, daß die Abnahme des Schlagintervalls (RR-Abstand im Ekg) bei steigender Frequenz im wesentlichen auf Kosten der Erholungszeit der Ventrikel zustande kommt. Abb. 54 bringt die Veränderungen von Q-T und T-P in Abhängigkeit von der Herzfrequenz in graphischer Darstellung zum Ausdruck.

In der relativ starken Verkürzung der Erholungszeit müssen wir somit einen weiteren wichtigen Faktor sehen, der eine tachykardische Reaktionsform des Herzens als unerwünscht oder sogar als gefährlich erscheinen läßt. Der Abnahme der Erholungszeit mit steigender Frequenz geht eine Verminderung der diastolischen Füllungszeit des Herzens parallel.

Die obere Frequenz einer Sinustachykardie, wobei natürlich von Flutter- oder Flimmeraktionen abgesehen ist, ist mit dem Auftreten der Vorhofpfpfropfung gegeben („kritische Frequenz“, WENCKEBACH). Klinisch kommt dieser Zeitpunkt durch einen Venenpuls im Bereich der Halsvenen zum Ausdruck. Diese Erscheinung kommt dadurch zustande, daß bei höchster Frequenzsteigerung infolge zu geringer Verkürzung der Systolendauer der Kammern die Vorhöfe sich schon vor der Kammerdiastole zu kontrahieren beginnen. Der systolische Druckanstieg in den Vorhöfen sieht sich also einem gegen die Norm erhöhten Kammerinnendruck gegenüber. Das bedeutet aber zweierlei: Die Vorhofentleerung ist behindert und führt zu einem Druck- und Volumenanstieg in den herznahen Venen, eben zu dem Venenpuls. Die Kammern dagegen werden mangelhaft gefüllt, weil für ihre Füllung, ganz abgesehen von der kurzen Kammerdiastole, die Vorhofkontraktion nur zum Teil wirksam wird. Bei weiterer Frequenzsteigerung wird die Kammerfüllung noch geringer und das Minutenvolumen fällt trotz höchster Frequenz ab. Mit dem Eintritt der Vorhofpfpfropfung ist also auch bei weiterer Zunahme der Schlagfolge eine Vermehrung des Minutenvolumens nicht mehr möglich. Das Höchstmaß der mechanischen Leistungsfähigkeit des Herzens ist damit erreicht bzw. schon wieder überschritten.

Die Vorhofpfpfropfung.

Die Vorhofpfpfropfung als Ausdruck für einen mechanischen Vorgang am Herzen ist naturgemäß aus dem Ekg nicht ohne weiteres ablesbar. Dies beruht wie gesagt darauf, daß die QT-Dauer nicht genau der mechanischen Kammer-systole entspricht. Wenn dies nämlich der Fall wäre, dann würde jede Überlagerung von T und P im Ekg eine mechanische

Vorhoffropfung bedeuten. Im Ekg kann man daher nur von einem Bild der Vorhoffropfung sprechen. Eine Überlagerung der T- und P-Zacke bei steigender Frequenz tritt um so eher ein, je länger die P Q-Dauer ist und je weniger die QT-Dauer verkürzt wird. Da die Verkürzung der P Q-Dauer bei steigender Frequenz auch normalerweise nur gering ist, fällt deren Fehlen praktisch nicht ins Gewicht. Das Ineinanderübergehen von T und P ist daher im wesentlichen von der relativen QT-Zeit abhängig.

Im Säuglings- und Kleinkindalter kommt die Überlagerung von T und P normalerweise bei einer Frequenz von 180—200 in der Minute zustande. Bei Erwachsenen tritt dieser Fall in der Norm nur bei erschöpfenden sportlichen Leistungen ein und dann schon bei einer Schlagfolge von 160—170.

Wenn auch aus dem Bilde der Vorhoffropfung im Ekg nicht mit Sicherheit auf einen gleichartigen mechanischen Vorgang geschlossen werden kann, so ist es doch wichtig genug. Es besagt nämlich, daß die Zeitdauer von Erregung und Erholung der Ventrikel sehr ungünstig geworden ist. Je geringer die Verkürzung der QT-Dauer bei steigender Frequenz ist, d. h. je mehr die relative QT-Dauer zunimmt, desto eher kommt es zum Bilde der Vorhoffropfung. Die klinische Erfahrung lehrt nun, daß geschädigte Herzen häufig eine Verlängerung der relativen QT-Dauer aufweisen. Bei diesem wird mithin das Bild der Vorhoffropfung schon bei Frequenzen, die unter der normalen „kritischen Frequenz“ liegen, erreicht.

Die Tachykardie, die schon von sich aus zu einer Verminderung der Erholungszeit der Kammern führt, wirkt sich also bei geschädigten Herzen besonders stark im ungünstigen Sinne aus.

Zusammenfassung.

Wir fassen zusammen: Die Sinustachykardie ist zunächst eine erwünschte Reaktion des Herzens, um zusammen mit einer Vergrößerung des Schlagvolumens das Minutenvolumen zu steigern. Der Anteil der Erhöhung von Frequenz und Schlagvolumen ist wechselnd. Eine übermäßige tachykardische Reaktionsform ist als Ausdruck einer Leistungsschwäche anzusehen. Außerdem kann diese Reaktionsform dem Herzen, besonders aber wieder dem geschädigten, gefährlich werden. Einmal wegen des höheren O₂-Bedarfs und zum anderen wegen der Zunahme der Leistungszeit bzw. Abnahme der Erholungszeit der Ventrikel. Bei geschädigten Herzen kommt es durch die relative Verlängerung der QT-Dauer zu einer zusätzlichen Verminderung der T Q-Zeit, das ist die Erholungszeit für die Kammern. Abb. 72a und b zeigt die Veränderung der T Q- bzw. der TP-Zeit in Abhängigkeit von der Frequenz bzw. Temperatur.

Vorhoffropfung als Zeichen der Herzschädigung.

Die Bedeutung, die einer Tachykardie für Erregungs- und Erholungsdauer der Ventrikel zukommt, ist aus dem Ekg mit Hilfe der QT-Zeit und der T Q-Zeit ablesbar. Für letztere kann man die TP-Dauer wählen, da die P Q-Dauer zahlenmäßig nur sehr unbedeutende Veränderungen bei steigender Frequenz aufweist. Tritt das Bild der Vorhoffropfung schon bei Frequenzen auf, die unter der normalen „kritischen Frequenz“ liegen, dann ist die Tachykardie mit Sicherheit als Ausdruck einer Schädigung des Herzens anzusehen.

Damit kommen wir zum Ausgangspunkt unserer Betrachtung zurück, die die Sinustachykardie in den Rahmen der *Störungen* der Erregungs-

bildung stellte. Nicht jede Frequenzvermehrung kann als Störung angesehen werden. Die Vermehrung der Schlagfolge ist zunächst eine zweckmäßige Reaktion zur Vermehrung des Minutenvolumens. Pathologisch, also als Reizbildungsstörung aufzufassen, ist die Sinustachykardie erst dann, wenn sie in keinem Verhältnis zur Beanspruchung des Herzens (z. B. Art und Dauer der körperlichen Belastung) und zum Alter des Patienten steht oder wenn sie mit einer abnormen Verkürzung der Erholungszeit der Ventrikel einhergeht. Das letztgenannte Zeichen einer pathologischen Sinustachykardie wird im Ekg mit dem Auftreten des Bildes der Vorhoffropfung bei einer Frequenz, die unter der normalen „kritischen Frequenz“ liegt, deutlich. Bezüglich der Fiebertachykardie vgl. den entsprechenden Abschnitt.

Die Behandlung der Sinustachykardie als solche ist sehr unbefriedigend. Weder Digitalis noch Chinin sind geeignet, die zu hohe Frequenz schnell herabzusetzen. Über die Wirkung des Acetylcholins stehen uns keine Erfahrungen zur Verfügung. Die einzig wirksame Therapie ist bisher die Behandlung des Grundleidens. In diesem Zusammenhang ist die Fiebertachykardie besonders wichtig. Diese ist durch antipyretische Maßnahmen stets erfolgreich zu bekämpfen. Auf die Wichtigkeit dieser Therapie gerade im Säuglingsalter wird bei der Besprechung der Fiebertachykardie besonders hingewiesen.

Behandlung
der Sinus-
tachykardie.

Eine weitere Bedeutung des Ekg bei Tachykardien ist darin zu sehen, daß wir damit zwischen Sinustachykardien und den paroxysmalen Formen sowie den Flattertachykardien mit funktionellem Block unterscheiden können. Die Abgrenzung dieser beiden Möglichkeiten einer Tachykardie ist beim Erwachsenen oft rein anamnestisch möglich, da die Sinustachykardie mehr oder weniger allmählich beginnt oder aufhört, während die paroxysmale Tachykardie durch ihr plötzliches Auftreten und Verschwinden den älteren Patienten auffällt. Bei jüngeren Kindern dagegen vermißt man meistens nähere Angaben dieser Art. Das Ekg ist geeignet, in einem Teil der Fälle, nicht in allen, diesen Mangel auszugleichen. Denn auch im Ekg kann es gelegentlich schwierig sein, eine hochfrequente Sinustachykardie von einer paroxysmalen Vorhofftachykardie oder von Vorhofflattern zu unterscheiden.

Differenzierung
der Art der
Tachykardie.

β) Die Sinusbradykardie

kann unter den verschiedensten Einflüssen auftreten, z. B. bei Kälteeinwirkung, Schreck, Schmerz usw. Vagusreizung (Hirndruck, Erbrechen, Carotisdrukversuch, Bulbusdruck) führt ebenfalls zur Verlangsamung der Herztätigkeit. Schließlich sei in diesem Zusammenhang der Wirkung kleinster Atropindosen (WEBER), kleiner Morphindosen, der Wirkung des Chloralhydrats oder anderer Pharmaca gedacht. Klinisch wichtiger ist die Bradykardie beim hepatischen Ikterus, beim Hungerödem und oft in der Rekonvaleszenz. Endlich sei auch die konstitutionelle Bradykardie erwähnt, die gelegentlich durch mehrere Geschlechter hindurch nachgewiesen werden konnte [MARTEL (1939)]. Die Sportbradykardie spielt im Kindesalter noch keine bedeutende Rolle. Bei den klinischen Befunden einer Bradykardie ist weiterhin stets an Reizleitungsstörungen (partieller oder totaler Block usw.) oder an Ersatzrhythmen (z. B. Knotenrhythmus) zu denken. Sinusbradykardien als Folge von Durchblutungsstörungen der Sinusknotenarterie, die bei Erwachsenen von WINTERNITZ und SELYE,

Die Sinus-
bradykardie.

PARADE, LUTEMBACHER u. a. beschrieben wurden, wurden im Kindesalter nicht beobachtet.

Die Diagnose einer Bradykardie ist stets nur bei Berücksichtigung des Alters des Patienten möglich, da physiologischerweise die Herzfrequenz mit steigendem Alter abnimmt. Eine Frequenz von 80 ist beim Neugeborenen pathologisch, während dieselbe Frequenz beim 12jährigen Kinde physiologisch ist. Liegt bei einer Sinusbradykardie keine weitere Störung vor, dann beteiligen sich Vorhof und Kammer in gleicher Weise an der verlangsamten Aktion.

Bei der Besprechung des Säuglings-Ekg wurde schon auf die physiologische Bradykardie während der ersten 3 Lebenstage hingewiesen.

Die Klinik
der abnormen
Sinusbrady-
kardie.

Ebenso wie die übermäßige Sinustachykardie ein Zeichen einer Herzschädigung darstellt, so trifft dies auch für die abnorme Sinusbradykardie zu. WEBER weist auf die initiale, meist schnell vorübergehende Bradykardie bei infektiösen bzw. postinfektiösen Myokarditiden — besonders Diphtherie — hin. Aus der Geburtshilfe ist das Absinken der kindlichen Herztöne unter eine Frequenz von 80 als ominöses Zeichen bekannt. Dasselbe gilt von der stark verlangsamten Schlagfolge asphyktischer Neugeborener oder Frühgeborener. In der Agonie schließlich finden wir eine Abnahme der Herzfrequenz bis zum Herzstillstand.

Die nähere Untersuchung der Frequenz bei einem zum Tode führenden Infekt zeigt, daß der terminalen Bradykardie ein Stadium einer maximalen Tachykardie vorausgeht. Die beiden Extreme der Frequenz haben mithin eine ungünstige Bedeutung. Die schwersten Grade der Sinusbradykardie gehen stets mit stärkster Cyanose einher.

Ekg-Veränderungen
bei
Sinusbrady-
kardie.

Das Ekg zeigt bei mittlerem Ausmaß der Sinusbradykardie keine Formveränderungen, es sei denn, daß ein übermäßiger Vagusreiz eine Rolle dabei spielt. In solchen Fällen können die P- und T-Zacken kleiner werden (WEBER). Bei den stärksten Graden der Sinusbradykardie — in der Agonie — dagegen findet man nicht selten eine Veränderung der Form des Ekg im Sinne einer Myokardschädigung selbst bis zur monophasischen Deformierung. Diese Entstellung der Spannungskurve weist darauf hin, daß nicht nur die Reizbildung geschädigt ist, sondern daß darüber hinaus größere Kammerbezirke betroffen sind oder sogar an der Erregung schon nicht mehr teilnehmen.

Während also Veränderungen der Form des Ekg nur in seltenen Fällen von Sinusbradykardie auftreten, sind Veränderungen der Zeitdauer der einzelnen Kurvenabschnitte zwangsläufig damit verbunden. Mit abnehmender Frequenz werden die P Q-Dauer, die Q T-Dauer und die T P-Dauer verlängert. Den größten Zuwachs erfährt dabei — in Analogie zu den Verhältnissen bei der Sinustachykardie — die T P-Dauer, die zusammen mit der P Q-Dauer die Erholungszeit der Ventrikel darstellt.

Erkennung
der Art einer
Bradykardie.

Die Bedeutung des Ekg bei einer Bradykardie beruht darauf, daß wir mit Sicherheit ihre Entstehung feststellen können. Die Unterscheidung zwischen einer einfachen Sinusbradykardie und einer verlangsamten Pulsfrequenz bei den verschiedenen Störungen der atrioventrikulären Leitung oder bei Ersatzrhythmen ist klinisch oft von Interesse.

Therapie.

Eine Therapie der Sinusbradykardie als solcher ist nicht erforderlich. Bei den schwersten terminalen Bradykardien ist die Behandlung der Atmung und des Kreislaufs indiziert.

γ) Die Sinusarrhythmie.

Das Herz schlägt normalerweise nie ganz regelmäßig. Eine gleichmäßige Schlagfolge nach Art eines Uhrwerks trifft man im Gegenteil bei insuffizienten Herzen häufig an.

Die normale Sinusarrhythmie — die häufigste Arrhythmie überhaupt — ist eine respiratorische, indem die Frequenz im Inspirium ansteigt und im Exspirium abnimmt. Im höheren Frequenzbereich wird sie weniger deutlich, um bei höchster Frequenz ganz zu fehlen. Bei älteren Kindern oder in der Rekonvaleszenz ist sie oft sehr ausgesprochen. Im Schlaf nimmt sie zu, bei geistiger Konzentration mit zunehmender Schlagfolge ab (WIERSMA). Beim dekompensierten Herzen verschwindet die respiratorische Sinusarrhythmie vollständig (SCHERF). Andererseits ist sie nicht ein absolut sicheres Zeichen für ein gesundes Herz, wie man früher vielfach glaubte (MACKENZIE). Bei den verschiedenen Vitien und bei der Coronarsklerose der Erwachsenen kann man die respiratorische Arrhythmie beobachten, bei der Gefäßsklerose sogar in auffällig starkem Maße. Die respiratorische Arrhythmie besagt also nicht, daß das Herz gesund ist, beweist aber seine volle Leistungsfähigkeit (SCHERF), was allerdings auch bestritten wird. Dekompensation, körperliche oder geistige Anstrengung, Atropin usw. unterdrücken die genannte Arrhythmie.

Respiratorische Arrhythmie.

Eine pathologische Bedeutung kommt ihr nicht zu. Ihre Kenntnis ist aber für die Praxis in zweifacher Hinsicht wichtig. Erstens wegen differentialdiagnostischer Erwägungen gegen andere Arrhythmien und zweitens als Zeichen eines leistungsfähigen Herzens. Ein Herz, das auch bei völliger Ruhe und regelmäßiger tiefer Atmung ganz gleichmäßig arbeitet, muß uns verdächtig sein. Andererseits mahnt die häufig auffällig starke respiratorische Arrhythmie in der Rekonvaleszenz oder bei der Coronarsklerose zur Vorsicht hinsichtlich der Beurteilung der Leistungsfähigkeit.

Im Ekg findet man außer der Frequenzänderung, die meist mit Verlängerung bzw. Verkürzung der QT-Dauer einhergeht, keine Besonderheiten. Die Diagnose einer Sinusarrhythmie ist natürlich auch ohne Ekg möglich, in dem das Herz bei tiefer Respiration und beim Anhalten der Atmung auskultiert wird.

Ekg bei respiratorischer Arrhythmie.

Gelegentlich kann man ein periodisches An- und Abschwelen der Herzfrequenz in langwelligen Schwankungen feststellen, das unabhängig von der Respiration eintritt und deshalb den HERING-TRAUBESCHEN Blutdruckschwankungen ähnelt.

Nicht respiratorische Frequenzänderungen.

Eine andere seltene Form der Sinusarrhythmie ist die Sinusextrasystolie, die allerdings auf Grund experimenteller Untersuchungen schon zu den fehlortigen (heterotopen) Störungen der Erregungsbildung zu rechnen ist (WEBER). Die Sinusextrasystole ist *nicht* von einer kompensatorischen Pause gefolgt. Das Ekg zeigt seiner Form nach ein normales Aussehen. Der PP-Abstand von der Sinusextraerregung bis zur nächsten normalen ist kürzer als der zwischen zwei Normalschlägen, weil — der allgemeinen Annahme nach — der Sinusextrareiz langsamer zum Vorhof geleitet wird infolge noch unvollkommen erholter Leitfähigkeit (WEBER). Sinusextrasystolen können gehäuft und vereinzelt vorkommen.

Die Sinusextrasystolie.

Schließlich kann eine Sinusarrhythmie auch durch Ausfall einer oder mehrerer Sinuserregungen (Reizbildungsstörung) oder aber durch Blockierung der Leitung zwischen Sinus und Vorhof (Leitungsstörung)

Sinuaurikuläre Leitungsstörung.

entstehen. Eine Differenzierung dieser beiden Möglichkeiten ist auch im Ekg nicht durchführbar, da die Sinusaktion nicht zur Darstellung kommt.

b) Die fehlortige (heterotope) Bildung der Erregung.

Erregungsbildungen an abnormen Orten können isoliert auftreten und so zu vereinzelt Kontraktionen (Ersatzschlägen, Extrasystolen) führen. Sie können aber auch in rhythmischer Aufeinanderfolge entstehen und die Aktion des ganzen Herzens oder einzelner Teile unter ihren Einfluß zwingen (atrioventrikulärer Knotenrhythmus, Kammerrhythmus, paroxysmale Tachykardie, Flattern, Flimmern). Häufig sind es primäre Störungen der Sinusreizbildung, durch die heterope Zentren die Führung über das Herz gewinnen.

Aus didaktischen Gründen sei die Einteilung in „passive“ und „aktive“ fehlortige Reizbildung (DRESSLER) gewählt.

Die passive
fehlortige Reiz-
bildung.

Eine passive heterotope Reizbildung wird dann angenommen, wenn die Zufuhr von Erregungen vom Sinusknoten her ausbleibt oder zu langsam erfolgt. Bei Schädigung des Sinusknotens oder der Leitungsbahnen zum Vorhof kommt es zu Erregungsbildungen in den sekundären und tertiären Zentren, in dem sich diese — der Führung durch den Sinusknoten beraubt — gewissermaßen auf ihre Automatie besinnen. Die fehlortige Erregungsbildung in solchen Fällen ist also mehr eine passive, in dem sie erst nach Wegfall oder bei zu langsamer Aktion des primären Zentrums in Erscheinung tritt. Das gemeinsame Kennzeichen dieser Gruppe ist die langsame Schlagfolge.

Die aktive
fehlortige
Reizbildung.

Von einer aktiven fehlortigen (heterotopen) Reizbildung spricht man bei einer Steigerung der Aktivität eines untergeordneten Zentrums, das sich in Einzelschlägen äußert oder sogar die Führung des ganzen Herzens übernimmt. Das gemeinsame Merkmal dieser Gruppe ist die vermehrte Schlagfolge.

Diese grobchematische Einteilung hat nur didaktischen Wert, indem sie die Fülle der Möglichkeiten heterotoper Reizbildung zu überblicken gestattet; sie hat dagegen keine Bedeutung für die Erklärung des Entstehungsmechanismus der Extrasystolen zum Beispiel. Bezüglich der Theorien über deren Zustandekommen wird auf die speziellen Lehrbücher von WEBER, SCHERF u. a. verwiesen.

Die Reizbildung untergeordneter Zentren kann zu Einzelschlägen oder zu einer rhythmischen Tätigkeit führen. Bei der passiven fehlortigen Erregungsbildung werden Einzelschläge als Ersatzschläge (escaped beats) bezeichnet. Führt sie dagegen zur Entstehung eines neuen Rhythmus, dann spricht man von Ersatzrhythmen und trennt diese wieder in Atrioventrikularrhythmus (a-v Rhythmus) und Kammereigenrhythmus. Bei der aktiven fehlortigen Erregungsbildung werden Einzelerregungen als Extrasystolen bezeichnet, die bei gehäuften Vorkommen zu gehäuften Extrasystolen führen. Entsteht dagegen ein neuer Rhythmus, dann spricht man von einer paroxysmalen Tachykardie.

α) Die „passive“ fehlortige Erregungsbildung.

Der Ersatz-
schlag.

Bei längerer diastolischer Pause (Sinusbradykardie, lange postextrasystolische Pause, sinusaurikuläre oder atrioventrikuläre Leitungsstörungen) können tiefer gelegene Herzteile Zeit zur Entwicklung eines wirksamen Reizes finden, der dann vom TAWARASCHEN Knoten oder vom Bündelstamm, seltener von einem HISSCHEN Schenkel ausgeht. Die Ersatzschläge

zeigen daher fast immer das Bild eines supraventrikulär entstandenen Kammerteils. Da die Erregung nicht auf die Vorhöfe rückgeleitet wird, sind P-Zacken meist nicht vorhanden. Gelegentlich gehen aber normalgeformte P-Zacken dem Kammerteil mit stark verkürzter P Q-Dauer voraus, was darauf hinweist, daß der Kammerteil nicht als Folge einer übergeleiteten Vorhoferregung, sondern eben als Ersatzschlag aufzufassen ist. Abb. 55 zeigt ein Ekg mit Ersatzschlägen.

Die Unterscheidung zwischen atrioventrikulären Extrasystolen vom mittleren Knotenabschnitt und Ersatzschlägen des supraventrikulären Typs ist nur durch Beobachtung der Zeitintervalle möglich, da beide sich formal völlig gleichen. Den Ersatzschlägen geht stets eine längere Pause voraus, die größer als eine durchschnittliche Sinusperiode ist. Extrasystolen dagegen treten vorzeitig auf.

Die Erkennung von Ersatzschlägen ist nur durch das Ekg möglich. Eine pathologische Bedeutung kommt ihnen nicht zu, sie beweisen vielmehr, daß die Automatie der tieferen Zentren normal entwickelt ist.

Die Ersatzrhythmen. Der atrioventrikuläre Rhythmus tritt dann auf, wenn der Sinusknoten für längere oder kürzere Zeit keine Reize sendet oder wenn diese blockiert werden. Sein Vorkommen ist also an eine Leitungsstörung oder Erregungsbildungsstörung geknüpft. Bei Ausfall der Sinustätigkeit oder beim Absinken der Sinusreizfrequenz unter die Schlagfolge des TAWARASchen Knotens übernimmt dieser nach einer mehr oder weniger langen Pause (präautomatische Pause) die Führung über das Herz. Mit Erhöhung der Sinusfrequenz kann diese wieder an den Sinusknoten übergehen. Es kann auch der Fall eintreten, daß beide Zentren schnell nacheinander sich in der Führung abwechseln, indem man dann im Ekg Gruppenbildungen sieht, in welchen einmal der Sinusknoten und einmal der TAWARASche Knoten der Schrittmacher des Herzens ist (Interferenz). In Abhängigkeit von der Frequenz der beiden „sich streitenden“ Zentren und besonders bei stärkerer respiratorischer Arrhythmie können sehr komplizierte Bilder auftreten, so daß dann eine deutliche Gruppenbildung oft vermißt wird.

Der Übergang der Führung vom primären Zentrum auf das sekundäre ist im wesentlichen für die klinischen Erscheinungen dieser Störung verantwortlich (s. unten).

Der Knotenrhythmus ist oft durch eine geringere Frequenz im Vergleich zum Sinusrhythmus ausgezeichnet, so daß aus diesem Symptom schon klinisch der Verdacht auf einen Knotenrhythmus ausgesprochen werden kann. Aber nicht in allen Fällen ist der TAWARA-Rhythmus bradycardisch, es können vielmehr auch ganz normale Frequenzen angetroffen werden, ja sogar Frequenzen über 100 sind mehrfach beschrieben. Die Frequenz ist in hohem Maße von dem Ursprung der Automatie abhängig, indem sie beim oberen Knotenrhythmus höher als beim unteren a-v Rhythmus liegt.



Abb. 55. Ersatzschläge. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Der
a-v Rhythmus.

Das Ekg beim a-v Rhythmus.

Die Kennzeichen des TAWARA-Rhythmus im Ekg sind nach der zur Zeit gültigen Anschauung je nach dem Ursprungsort innerhalb des Knotens folgende:

1. Oberer Knotenrhythmus, d. h., die Erregung geht vom oberen Teil des ASCHOFF-TAWARASchen Knotens aus: Ein negatives P geht in meist verkürztem Abstand einem normalen Kammerteil voraus. Die Erklärung ist folgende: Die Vorhöfe werden vom a-v Knoten her kurz vor den Kammern erregt, aber in rückläufiger Richtung.
2. Mittlerer Knotenrhythmus, d. h., die Erregung geht vom mittleren Teil des TAWARASchen Knotens aus: Vorhöfe und Kammern werden

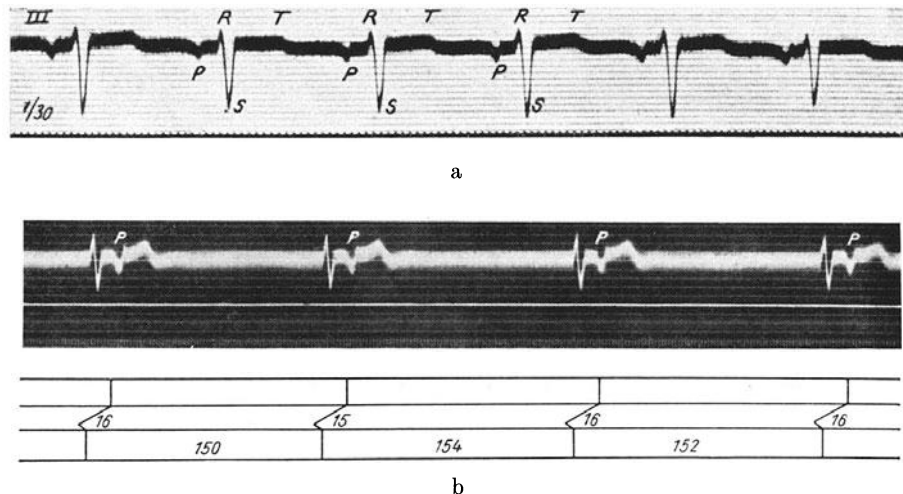


Abb. 56 a u. b. a-v Rhythmus. a Vom oberen Abschnitt des a-v Knotens. b Vom unteren Abschnitt des a-v Knotens. (Aus W. DRESSLER: Klinische Elektrokardiographie. 1930.)

gleichzeitig erregt. Das P verschwindet daher mehr oder weniger vollständig in der Anfangsgruppe. Das Ekg zeigt somit normale Kammerteile, denen kein P vorausgeht.

3. Unterer Knotenrhythmus, d. h., die Erregung geht vom unteren Abschnitt des a-v Knotens aus. Die Ventrikel werden vor den Vorhöfen erregt; deshalb liegt die negative P-Zacke erst hinter der Anfangsgruppe und imponiert meist als ein mehr oder minder tiefer Einschnitt in der ST-Strecke bzw. im aufsteigenden Schenkel von T. Die Richtung der Erregungsüberleitung zwischen Vorhöfen und Kammern ist also vertauscht, so daß die P Q-Dauer zur QP-Dauer wird. Diese ist meist nicht verkürzt wie man zunächst erwarten könnte — offenbar wegen der Erschwerung der rückläufigen Erregungsleitung. — Abb. 56 zeigt a-v Rhythmen.

Klinische Bedeutung und Symptomatik des a-v Rhythmus.

Der atrioventrikuläre Rhythmus kann auch beim Gesunden leicht erzeugt werden, und zwar durch den Carotisdruckversuch und in etwa 30 % der Fälle für kurze Zeit durch eine intravenöse Atropininjektion (ECKL). Flüchtige Knotenrhythmen können spontan bei Herzgesunden unter den verschiedensten Einflüssen (kaltes Bad, psychische Erregungen) vorkommen. In allen anderen Fällen ist aber eine organische Schädigung des Sinusknotens oder der sinuaurikulären Leitung anzunehmen. Die subjektiven Beschwerden des Patienten sind weniger durch den a-v Rhythmus bedingt, als vielmehr durch die Ursache, nämlich das Versagen

des Sinusrhythmus. Der vollentwickelte a-v Rhythmus kann völlig symptomlos bleiben. Beim Übergang des Sinus- in den TAWARA-Rhythmus kommen dagegen bei zu langer präautomatischer Pause — also bei spätem Erwachen der Knotenautomatie — schwere Störungen der O₂-Versorgung zustande, die dann zu ADAMS-STOKESSchen Anfällen führen können. Näheres siehe unter diesem Abschnitt.

Ein objektives klinisches Zeichen ist vor allem der systolische Venenpuls im Bereich der Halsvenen. Außerdem soll man über dem Bulbus jugularis einen systolischen Ton hören, welcher auf das Anspannen der Venenklappen beim Zurückschleudern des Blutes aus dem Atrium, das sich mehr oder weniger gleichzeitig mit dem Ventrikel kontrahiert, bezogen wird. Auch röntgenologisch, vor allem aber wohl im Kymogramm, ist das Zurückströmen des Blutes in die obere Hohlvene als eine schleudernde systolische Verbreiterung erkennbar.

Klinische
Diagnose des
a-v Rhythmus

Die Prognose ist vom Grundleiden abhängig; demgemäß ist ein Teil der Fälle reversibel. Über den ADAM-STOKESSchen Anfall vgl. S. 703. Liegt ein nicht fortschreitender Prozeß vor und sind der a-v-Knoten sowie das übrige Myokard intakt, dann ist die Prognose quoad vitam sicher nicht ungünstig. Die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten ist aber in hohem Maße von dem Sitz der Automatie und damit von der Frequenz abhängig. Bei tiefsitzendem Zentrum des Knotenrhythmus mit seiner schon geringeren Eigenfrequenz ist meist auch die notwendige Frequenzzunahme bei Bewältigung größerer körperlicher Anstrengungen ungenügend, so daß sich dadurch Grenzen der Leistungsfähigkeit des Herzens ergeben.

Prognose.

Über Umkehrsystolen beim TAWARA-Rhythmus vgl. die spezielle Ekg-Literatur.

Der Kammereigenrhythmus. Dieser kommt bei einem totalen Vorhofkammerblock zur Beobachtung. Dann übernimmt ein distal von der Blockierung gelegenes Zentrum die Führung, entweder der untere Abschnitt des TAWARAschen Knotens oder das HISSche Bündel oder seltener ein in einem der beiden HISSchen Schenkel gelegenes Zentrum. Näheres siehe bei den atrioventrikulären Leitungsstörungen.

β) Die aktive fehlortige Reizbildung.

Allgemeines über Extrasystolen: Als Extrasystolen bezeichnet man vorzeitige, den Rhythmus des ganzen Herzens oder eines seiner Teile störende Erregungen bzw. Kontraktionen. Auf die Theorien über die Entstehung von Extrasystolen (Esyst) und deren Beziehungen zur respiratorischen Arrhythmie (SCHLOMKA) kann hier nicht eingegangen werden. Wir verweisen auf die spezielle Literatur.

Eine Esyst kann den Grundrhythmus des Herzens stören, nämlich wenn die vorzeitige Erregung rückläufig den Sinusknoten oder den jeweiligen Schrittmacher erreicht, bevor dieser einen neuen normalen Reiz abgegeben hat. Das schon angesammelte Reizmaterial wird der allgemein gültigen Vorstellung nach dann zerstört, so daß der Sinusknoten erst nach einem etwas über die Norm verlängerten Schlagintervall wieder einen neuen Reiz aussendet. Der Grundrhythmus wird bei solchen Fällen etwa um so viel vorverlegt als die Esyst zu zeitig kam. Meist erreicht jedoch die Extraerregung den Schrittmacher des Herzens gar nicht oder

Der Grund-
rhythmus bei
Extrasystolen.

erst nach Abgabe eines normalen Reizes zu normaler Zeit. Dann wird der Grundrhythmus beibehalten. Die Schlagfolge des Herzens wird aber auch in diesen Fällen für kurze Zeit verändert, wobei sich zwei Möglichkeiten ergeben.

Interpolierte
Esyst.

In seltenen Fällen, nämlich bei Bradykardie und frühem Einfall der Esyst, kann diese bereits beendet sein, wenn der nächste Normalreiz fällig wird. Zwischen zwei Normalschlägen ist dann die Esyst interpoliert. Dabei ist weder der Grundrhythmus gestört noch ein normaler Schlag ausgefallen. Der PP-Abstand der beiden die Esyst einschließenden Normalschläge entspricht einem normalen Schlagintervall, der RR-Abstand ist dagegen wegen der etwas verlängerten PQ-Dauer des postextrasystolischen Normalschlages verlängert, der nächstfolgende dafür um ebensoviel verkürzt. Der erste der interpolierten Esyst folgende Normalschlag kann in seinem Kammerteil ebenso wie in der PQ-Dauer Störungen der Erregungsleitung zeigen. Diese haben entsprechend ihrer Entstehung auf dem Boden einer momentanen funktionellen Überbeanspruchung keine pathologische Bedeutung. Abb. 57 zeigt eine interpolierte Esyst neben zwei kompensierten.

Die kompensierte
Extrasystole.

Die zweite häufigere Möglichkeit ist dann gegeben, wenn der erste Normalschlag das Herz noch in der durch die Esyst bedingten refraktären Phase vorfindet. In diesem Falle ist der erste der Esyst folgende Normalreiz unwirksam und erst der nächste trifft auf einen erregbaren Muskel. Die postextrasystolische Pause ist dabei um so viel länger als ein normales Schlagintervall als die Esyst zu früh einfiel. Der Grundrhythmus wird in solchen Fällen nicht gestört, da die postextrasystolische Pause die Vorzeitigkeit der Esyst kompensiert; man spricht daher von einer kompensierenden Pause und kompensierten Esyst. Das der Esyst vorausgehende verkürzte Schlagintervall wird als Kupplung bezeichnet. Kupplung + Pause haben bei kompensierten Esyst die Dauer zweier normaler Schlagintervalle. Abb. 16 und 58 zeigen eine ventrikuläre Esyst mit kompensierender Pause.

Bigeminie,
Trigeminie.

Meist sind Esyst scheinbar planlos in die normale Schlagfolge eingestreut. Gelegentlich aber, besonders nach Digitaliseinwirkung, folgt auf jeden Normalschlag eine Esyst; in diesem Falle spricht man von Bigeminie (vgl. Abb. 59). Sind je zwei Normalschläge von einer Esyst gefolgt, liegt eine Trigeminie vor (WEBER). SCHERF dagegen versteht unter Trigeminie das Auftreten zweier Esyst nach einem Normalschlag.

Allorhythmie.

Periodisch wiederkehrende Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge werden als Allorhythmie bezeichnet, im Falle der Esyst als extrasystolische Allorhythmie. Folgen mehrere Esyst unmittelbar aufeinander, dann spricht man von gehäuften Esyst, die in fließendem Übergang zu den paroxysmalen Tachykardien überleiten.

Esyst können den verschiedensten Ursprung haben: Sinusknoten, Vorhof, a-v Knoten, Kammer.

Ventrikuläre
und supra-
ventrikuläre
Esyst.

Den ventrikulären Esyst werden alle anderen, da sie oberhalb der Bündelteilung entstehen, als supraventrikuläre Esyst gegenübergestellt. Die ventrikulären Esyst zeigen fast stets einen atypischen Kammerteil im Ekg, während dieser bei den supraventrikulären mehr oder minder normal geformt ist. Der Grund ist darin zu suchen, daß bei letzteren die Erregung in den Kammern einen normalen Verlauf nimmt. Der Weg, den die Erregung bei den ventrikulären Esyst durch die Kammern verfolgt, ist dagegen von deren Ursprungsort abhängig. Daher das mannigfache und fast stets atypische Bild der ventrikulären Esyst.

Die ventrikulären Extrasystolen. Eine Rückleitung der extrasystolischen Erregung auf die Vorhöfe oder gar auf den Sinusknoten findet nur ausnahmsweise statt. Sinusrhythmus und Vorhofschlagfolge bleiben daher meist ungestört. Die erste der Esyst folgende normale Kammererregung dagegen fällt wegen der refraktären Phase der Esyst meist aus, d. h. die ventrikuläre Esyst ist in der Mehrzahl der Fälle kompensiert. Das PP-Intervall der beiden die ventrikuläre Esyst einschließenden Normalschläge beträgt das Doppelte eines normalen Schlagintervalls. Wegen der respiratorischen Arrhythmie findet man allerdings recht häufig Abweichungen von diesem

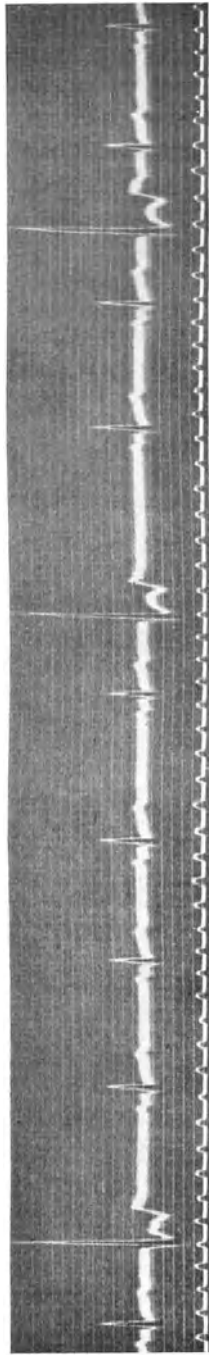


Abb. 57. Zwei kompensierte und eine interpolierte Extrasystole. (Aus D. SCHERR.)

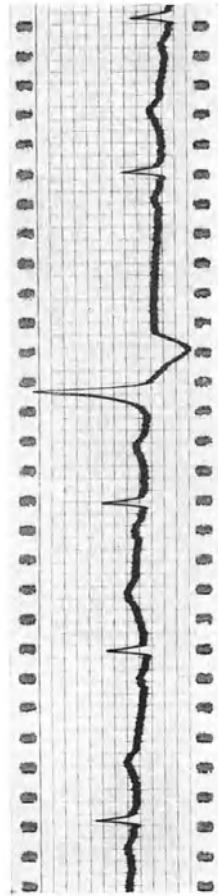


Abb. 58. Ventrikuläre Extrasystole mit kompensierender Pause. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)



Abb. 59. Digitalis-Bigeminie mit wechselnder Form der Extrasystolen. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Normalbefund. Abb. 16 und 58 zeigen ventrikuläre Esyst mit kompensierender Pause. Bei Bradykardie kann die ventrikuläre Esyst auch interpoliert sein. Abb. 57 zeigt eine interpolierte Esyst neben zwei kompensierten.

Das Ekg der
ventrikulären
E Syst.

Die Kennzeichen der ventrikulären E Syst im Ekg sind folgende:

1. Der vorzeitige Kammerteil ist meist zweiphasisch deformiert. Beginnt er mit einer negativen Anfangsgruppe, dann endet er positiv und umgekehrt.

2. Die beiden gegensätzlich gerichteten Schwankungen gehen ohne ein horizontales Mittelstück ineinander über.

3. Die absolute Zackenhöhe ist in zwei Ableitungen meist größer als normal.

4. Die Dauer der Anfangsgruppe, welche nicht selten stark geknotet ist, ist meist verlängert.

5. Eine P-Zacke geht dem Kammerteil meist nicht voraus. Sie kann dagegen als kleine negative Zacke in dem atypischen Verlauf des Kammerteils mit einem normalen oder etwas verlängerten PR- bzw. RP-Intervall sichtbar werden (retrograde Kammerextrasystole). In seltenen Fällen, nämlich bei sehr spätem Einfall der E Syst kann dieser auch ein normales P in verkürztem P Q-Abstand vorausgehen. Dieses P entspricht dann einer normalen vom Sinusknoten hergeleiteten Vorhoferregung.

Diese Kennzeichen gelten nicht für diejenigen ventrikulären E Syst, die im Kammerseptum oder oberhalb der Bündelteilung entspringen. In solchen Fällen ähnelt der Kammerteil der E Syst mehr oder weniger einem normalen Kammerkomplex. Die große Mehrzahl der ventrikulären E Syst hat aber einen diphasischen Verlauf des Kammerteils, der praktisch dem Bilde eines Schenkelblocks gleicht. Die Deformierung der Kurvenform der Kammerextrasystolen ist nicht Zeichen einer Myokardschädigung, sondern durch den abnormen Weg der Erregungsausbreitung bedingt.

QT-Dauer
und ventri-
kuläre E Syst.

Die relative QT-Dauer der ersten postextrasystolischen normalen Erregung ist kürzer als der kompensatorischen Pause entspricht, wenn man die QT-Dauer nach der Formel von HEGGLIN und HOLZMANN mit der Länge der Pause in Beziehung setzt (MARX). Möglicherweise ist darin ein Ausdruck für das vermehrte Schlagvolumen nach der kompensierten Pause zu sehen.

Ursprungsort
der E Syst.

Die Bestimmung des Ursprungsortes einer Kammerextrasystole sowie die Bestimmung des Typs (Rechts- oder Linkstyp) hat kein klinisches Interesse. Sie ist mit Hilfe des Dreieckschemas bis zu einem gewissen Grade auch beim Menschen möglich. Wir verweisen auf die Lehrbücher von WEBER, KOCH u. a.

Extrasystolen
mit wechselndem
Ursprung.

Für die Praxis und die Prognose ist viel wichtiger, ob die E Syst immer von demselben Ort ausgeht oder nicht. Im letzteren Falle ist eine Störung an mehreren Stellen des Herzmuskels anzunehmen. Bei gleichbleibendem Ursprungsort ist auch die Form der E Syst im Ekg unverändert (homoiotyp), während ein dauernder Wechsel im Kurvenbild (heterotype E Syst) auf wechselnden Ursprungsort oder schnell sich ändernde intraventrikuläre Leitungsbedingungen hinweist. Wechselnde Extrasystolenformen sind ein Frühsymptom einer organischen Herzerkrankung und haben die gleiche Bedeutung wie etwa eine Verbreiterung von Q-R-S. Die nach Digitalis-medikation auftretenden ventrikulären E Syst sind stets (SCHERF) von wechselnder Form. Auch erst nach Digitalis entstandene E Syst von wechselndem Typ weisen auf einen Myokardschaden hin und gelten auch prognostisch als ungünstiges Zeichen (SCHERF).

Kammerextrasystolen von verschiedenem Aussehen mit und ohne Digitalisbehandlung sind mithin ein wichtiges Zeichen einer Myokard-erkrankung. Abb. 59 zeigt eine Digitalisbigeminie bei einer rheumatischen Myokarditis. Die wechselnde Form der Esyst kommt dabei deutlich zum Ausdruck.

Myokard-
schaden.

Die Frage, ob das Auftreten von Kammerextrasystolen bei einer Digitalisbehandlung zum Absetzen des Präparats veranlassen soll, wird im Abschnitt Digitalis und Ekg erörtert. Scilla-, Adonis-, Helleboruspräparate sowie die Chloroformnarkose können dieselben Erscheinungen machen. Die akuten Todesfälle bei Chloroformnarkose sind durch das Ekg aufgeklärt worden (LEVY). Die Untersuchungen ergaben, daß zunächst vereinzelt, dann aber immer häufiger Kammerextrasystolen verschiedenen Typs auftreten, die schließlich bei Fortsetzung der Narkose in tödliches Kammerflimmern übergehen.

Digitalis,
Chloroform.

Die supraventrikulären Extrasystolen. Das gemeinsame Kennzeichen dieser Formen von Esyst ist der meist normale Verlauf des Kammerteils. Die Sinusextrasystolen wurden schon oben besprochen.

Die Vorhofextrasystolen. Da die Vorhofextraerregung meist auf den Sinusknoten rückgeleitet wird und das dort angesammelte Reizmaterial zerstört, folgt der nächste Normalschlag auf die Esyst in einem über die Norm vergrößerten Schlagintervall. Die postextrasystolische Vorhofperiode ist bei Vorhofextrasystolen im Gegensatz zu denen des Sinus länger als die normale PP-Dauer, aber zusammen mit der Extravorhofperiode kürzer als zwei Normalschläge. Die postextrasystolische Pause ist daher meist nicht voll kompensierend. Vorhofextrasystole stören also in der Regel den Rhythmus des ganzen Herzens. Dieses Verhalten unterscheidet einen Teil der Vorhofextrasystolen von den Kammerextrasystolen.

Die postextra-
systolische
Pause bei
Vorhof-
extrasystolen.

Wenn dagegen bei spät einfallender Vorhofextrasystole der Extrareiz den Sinusknoten zu spät erreicht, dann bleibt der Herzrhythmus unverändert und der Sinus liefert seine Reize weiter wie zuvor. Trifft der nächste normale Sinusreiz einen durch die Esyst noch refraktären Vorhof, so fällt der erste postextrasystolische Normalschlag aus und erst die zweite normale Sinuserregung wird wirksam. Die postextrasystolische Vorhofperiode ist in diesem Falle voll kompensierend, denn sie ergibt zusammen mit der Esyst eine Zeitdauer von zwei normalen Vorhofintervallen. Trifft dagegen der der Esyst folgende Normalschlag nicht mehr in die refraktäre Phase des Vorhofs, dann fällt keine Systole aus, das Herz behält seinen Grundrhythmus bei und die aurikuläre Esyst ist interpoliert (WEBER). Vorbedingung dafür ist in der Regel eine Sinusbradykardie. Von anderer Seite (RIHL) wird das Vorkommen interpolierter Vorhofextrasystolen bestritten.

Das gemeinsame Kennzeichen aller Vorhofextrasystolen im Ekg ist das vorzeitige Auftreten einer P-Zacke. Aus der Form der P-Zacke kann der Entstehungsort etwas näher bezeichnet werden. Geht die Esyst von der Gegend des normalen Reizursprungs, also von einem Gebiet nahe dem Kopfteil des Sinusknotens aus, dann verläuft die Erregung in den Atrien auf normalen Bahnen, so daß ein normal geformtes aber vorzeitiges P auftritt. Diese Fälle sind selten. Meist liegt der Entstehungsort nicht im Bereich des Kopfteils des Sinusknotens, so daß die Erregung der Vorhöfe nicht in normalen Bahnen abläuft und abnorme Formen der P-Zacken

Ekg bei
Vorhof-
extrasystolen.

entstehen. Das P kann dann größer oder kleiner, breiter oder schmaler, aufgesplittert, wechselsinnig oder auch negativ oder fast unsichtbar werden (Abb. 60).

Bei nicht zu frühem Einfall der Esyst ist der Kammerteil des Ekg unverändert. Bei sehr vorzeitigen Vorhofextrasystolen dagegen kann zwischen Vorhof und Kammer ein funktioneller Block entstehen, so daß es bei einem isolierten Vorhofschlag bleibt (blockierte Vorhofextrasystole). Das extrasystolische P ist dann oft im T des letzten Normalschlages versteckt, aber bei genauer Beachtung von Form und Höhe der T-Zacken zu eruieren. Durch Häufung solcher blockierter Vorhofextrasystolen kann eine Kammerbradykardie entstehen. Wenn dagegen das absolute refraktäre Stadium des HISSchen Bündels schon abgelaufen ist, dann wird die

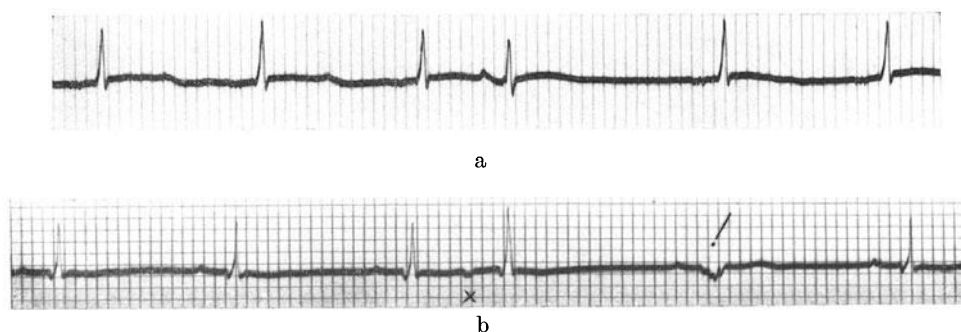


Abb. 60 a u. b. Vorhofextrasystolen. a Ableitung III. Die normale Schlagfolge ist durch ein anders geformtes (positives) P unterbrochen, dem in etwas vergrößertem Abstand ein veränderter Kammerteil folgt. Die Pause ist nicht voll kompensierend. b Ableitung III. Der normale Sinusrhythmus ist durch ein vorzeitiges, negatives P (x) unterbrochen, dem mit verlängerter Leitungszeit ein veränderter Kammerteil folgt. Der nächste Herzschlag zeigt eine gestörte intraventrikuläre Leitung (!) und erst der folgende ist völlig normal.

(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

frühzeitige Vorhoferregung übergeleitet, ergibt aber nicht so selten im Ekg wegen des offenbar gestörten intraventrikulären Leistungsvermögens atypische Bilder. Man sieht dann Kurven, wie sie als Verspätungskurven oder Schenkelblockkurven geschildert wurden oder aber ganz atypische Formen (abwegige, [aberrierende] Kammerteile). In der Mehrzahl der Fälle ist aber der Kammerteil normal geformt. Die Überleitungszeit kann normal oder gestört, d. h. verlängert sein. Eine pathologische Bedeutung kommt diesen Formen atrioventrikulärer oder -intraventrikulärer Leitungsstörung nicht zu.

Klinische Bedeutung der Vorhofextrasystole.

Die aurikulären Esyst sind in den ersten Lebensjahren im Gegensatz zu den Verhältnissen bei älteren Schulkindern oder Erwachsenen häufiger als die ventrikulären (HECHT). Vorhofextrasystolen mit dauernd wechselnden P-Zacken sind ebenso wie die multizentrischen Kammerextrasystolen Zeichen einer organischen Myokarderkrankung. Sie sind oft Vorläufer des Vorhofflimmerns. Digitalis löst nie Vorhofextrasystolen aus (SCHERF).

Ekg bei a-v Extrasystolen.

Atrioventrikuläre Extrasystolen. Bezüglich des Aussehens der atrioventrikulären Esyst im Ekg kann auf die Besprechung des Knotenrhythmus verwiesen werden. Die Kammerteile sind normal oder zeigen seltener die Abweichungen der intraventrikulären Leitungsstörung als Ausdruck des

noch nicht voll leistungsfähigen spezifischen Systems. Außerdem ist im Kammerteil bei a-v Esyst vom unteren Knotenabschnitt ein negatives P zu sehen. Bei einer Esyst vom oberen Knotenabschnitt dagegen geht eine negative P-Zacke in verkürztem Abstand dem Kammerteil voraus. Gelegentlich kann auch eine positive P-Zacke in der a-v Esyst auftreten. Dies ist dann möglich, wenn die Esyst so spät einfällt, daß inzwischen der Vorhof schon auf normalem Wege — also vom Sinusknoten her —

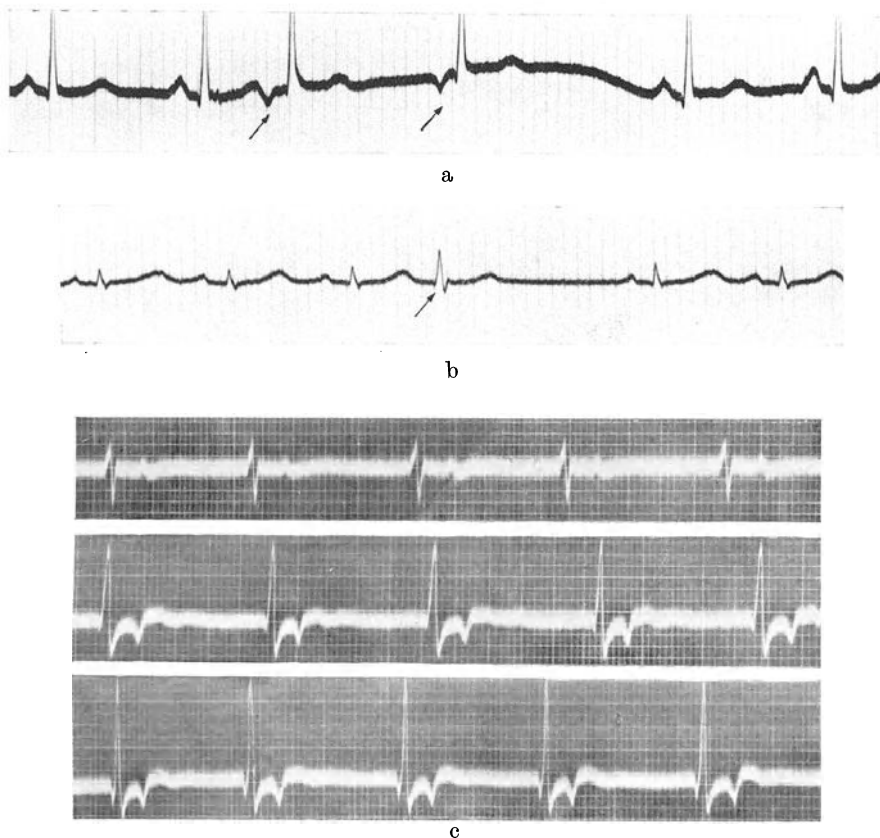


Abb. 61a—c. Bild der atrioventrikulären Extrasystolen. a Vom oberen Teil des a-v Knotens ausgehend. b Vom mittleren Knotenabschnitt ausgehend. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.) c Atrioventrikulärer Rhythmus (unterer Knotenabschnitt). (Aus D. SCHERF.)

erregt wurde. Bei a-v Esyst vom mittleren Knotenabschnitt ist in der Regel ein P nicht feststellbar. Abb. 61a—c zeigt je eine a-v Esyst vom oberen, mittleren und unteren Knotenabschnitt.

Bei einem Teil der a-v Esyst wird die Erregung zum Sinusknoten zurückgeleitet und stört damit den Grundrhythmus des Herzens. Die postextrasystolische Dauer ist dann nicht kompensierend, sie ist aber länger als ein normales Schlagintervall. Erfolgt dagegen die Rückleitung der Extraerregung zum Sinus nicht oder zu langsam, dann kann eine kompensierende Pause auftreten.

Die post-
extrasystolische
Pause.

Atrioventrikuläre Esyst können vereinzelt oder in unmittelbarer Aufeinanderfolge vorkommen. Die Dauer schwankt zwischen Minuten und Tagen. Bei unmittelbarer Aufeinanderfolge der Esyst imponieren sie als paroxysmale Tachykardie.

Häufigkeit
und klinische
Symptome.

Klinik und Therapie der Extrasystolen. Die Neigung zur Extrasystolie ist bei Kindern vor dem 10. Lebensjahr geringer als später. Geschlechtsunterschiede in bezug auf Häufigkeit und Form sind nicht bekannt.

Bei Kindern machen die Esyst in den allermeisten Fällen keinerlei Beschwerden, weil sie gar nicht zum Bewußtsein kommen. Die klinische Diagnose einer Extrasystolie ist meist durch den vorzeitigen Einfall eines Herzschlages mit nachfolgender Pause bei einem sonst regelmäßigen Rhythmus zu stellen. Die respiratorische Arrhythmie kann in der Regel leicht ausgeschlossen werden. Über die absolute Arrhythmie siehe unten. Am Puls ist die Esyst oft als schwächere Pulswelle oder aber überhaupt nicht wahrnehmbar (frustrane Kontraktion), so daß eine längere Pause entsteht, der dann ein besonders kräftiger Puls folgt. Bei der Auskultation fällt die Esyst neben ihrer Vorzeitigkeit oft durch den lauten ersten Herzton auf, während der zweite leise ist oder sogar fehlt. Letzteres ist bei sehr vorzeitigen Esyst mit geringer diastolischer Kammerfüllung der Fall.

Digitalis-
bigeminie.

Bei der Digitalisbigeminie bei der die Esyst manchmal nur sehr schwache Pulswellen auslösen, kann eine Bradykardie bei der Pulszählung vorgetäuscht werden. Die Auskultation des Herzens bringt in solchen Fällen schnell die Klärung.

Esyst als
Zeichen eines
Myokard-
schadens.

Die Kammerextrasystolen kommen in der späteren Lebenszeit bei weitem am häufigsten vor, in den ersten Lebensjahren dagegen scheinen Vorhofextrasystolen öfter aufzutreten. Die Unterscheidung der einzelnen Arten der Esyst ist ohne Ekg bzw. ohne andere graphische Methoden nicht möglich, ist aber aus zwei Gründen nicht unwichtig. Esyst von stetig wechselnder Form sind als sicherer Ausdruck einer Myokardschädigung anzusehen. Die Vorhofextrasystolen andererseits sind als häufige Vorläufer des Vorhofflatterns oder -flimmerns prognostisch wichtig. Bei Kindern scheint diese Gefahr allerdings nicht so groß wie bei Erwachsenen zu sein.

Kreislauf-
mechanische
Bedeutung
der Esyst.

Kreislaufstörungen entstehen bei vereinzeltem Auftreten von Esyst nicht, da der postextrasystolische Normalschlag um soviel mehr Blut auswirft, als die Esyst zu wenig förderte. Das Minutenvolumen, auf das es ja allein ankommt, bleibt daher unverändert. Bei gehäuften Esyst in unmittelbarer Aufeinanderfolge dagegen sinkt das Minutenvolumen ab, so daß Kreislaufstörungen (Ohnmacht, Schwäche usw.) auftreten können. Die Entwicklung des Herzens wird durch eine gelegentliche Extrasystolie nicht beeinträchtigt.

Auslösung von
Esyst.

Zur Reproduzierung von Esyst, die während der klinischen Untersuchung oder der Ekg-Aufnahme gerade nicht vorhanden sind, werden von SCHERF folgende Methoden empfohlen:

1. Esyst treten häufig einige Minuten nach Beendigung einiger Kniebeugen wieder auf, wenn sie vorher durch psychische Erregungen (Untersuchung) verschwunden waren.

2. Während oder nach einem Carotidruckversuch können Esyst nicht selten beobachtet werden.

3. Inhalation von 1—2 Tropfen Amylnitrit hat dieselbe Wirkung. Vorsicht beim Kind.

Esyst sind nicht immer ein Zeichen einer organischen Herzerkrankung. Abgesehen von Digitalis können auch Adrenalin oder ähnliche Stoffe sowie Nicotin Esyst auslösen. In anderen Fällen treten Esyst nur bei bestimmten Gelegenheiten auf: Während oder nach psychischen Erregungen, nach körperlichen Anstrengungen, bei rechter oder linker

Seitenlage, nur im In- oder Exspirium, bei Meteorismus, nach reichlichen Mahlzeiten, vor oder während der Menses und so weiter. Im Tierversuch können von einem „Extrasystolenzentrum“ im Zentralnervensystem aus Esyst experimentell erzeugt werden (SCHEFF).

Das Auftreten gelegentlicher Esyst bedeutet noch keine Herzkrankheit. Denn es genügt nach der landläufigen Vorstellung ein abnormes Verhalten einer einzigen spezifischen Faser, um unter Umständen — nämlich bei genügender Stärke der abnormen Reizbildung dieser Faser — Esyst auszulösen. Die krankhafte Erregung *einer* spezifischen Faser oder Fasergruppe kann aber nicht mit einer Erkrankung des Herzens gleichgesetzt werden. Andererseits muß uns der Befund einer Esyst zu einer genauesten Herz- und Allgemeinuntersuchung veranlassen, um festzustellen, ob tatsächlich nur eine harmlose Rhythmusstörung vorliegt oder ob nicht noch andere Veränderungen vorhanden sind. Dies gilt besonders für solche Fälle, bei denen die Extrasystolie nach Krankheiten auftreten, die erfahrungsgemäß das Herz schädigen (Diphtherie, Angina, Pneumonie). Oft wird nur durch längere Beobachtung eine klinische Bewertung der Esyst möglich sein. Auf die pathologische Bedeutung von Esyst verschiedenen Ursprungs wurde schon mehrfach hingewiesen. Ebenso sind aurikuläre Esyst bei Grundkrankheiten, die zu Vorhofflimmern neigen (Mitralstenose, Hyperthyreose) als ernster zu bewerten.

Klinische Bedeutung der Extrasystolen.

Über die Behandlung der Extrasystolie ist folgendes zu sagen:

Werden Esyst — wie bei Kindern meistens — zufällig entdeckt, ohne daß der Patient Beschwerden angibt, und ergibt die genaue klinische und elektrokardiographische Herz- und Allgemeinuntersuchung (Tonsillen!) keinen pathologischen Befund, dann wäre es ein Fehler, unsere Wahrnehmungen den Eltern oder dem Kinde mitzuteilen. Denn nur zu leicht wird eine solche Mitteilung als „Herzkrankheit“ ausgelegt, wodurch dann unter Umständen der Gesunde erst „krank“ wird. Ängstliche Eltern und neuropathische Kinder sind dann gewissermaßen sensibilisiert und beziehen jede belanglose Störung auf das Herz. Der Patient wandert dann nicht selten von Arzt zu Arzt, wobei dann unter Verkennung der Tatsachen und bei mangelnder Sicherheit sowie unter dem Eindruck der angeblichen Beschwerden und der langen Anamnese aus der harmlosen Extrasystolie nur zu leicht eine „leichte Herzmuskelschwäche“ oder ähnliches wird. Die Folge dieser Fehldiagnose ist Befreiung vom Sport, vom Schulturnen, vom HJ.-Dienst u. a. m. Unnötige Sorgen und Geldaufwendungen können bei rechter Würdigung der Extrasystolie den Eltern erspart werden und den Kindern das bedrückende Gefühl, herzkrank zu sein und an den Spielen der Kameraden nicht teilnehmen zu dürfen.

Therapie.

Fühlt dagegen das Kind — meist erst dank des Hinweises des Arztes — seine Esyst, dann ist, sofern die gründliche Untersuchung die Annahme einer harmlosen Rhythmusstörung erlaubt, der Hinweis auf ihre Belanglosigkeit oft die beste Therapie. Je beschwerlicher die Untersuchung (eventuell mehrmalig wiederbestellen) und je gründlicher sie in den Augen der Eltern ist, desto eher findet unser Urteil Glauben. Sport und körperliche Betätigung sind durchaus zu empfehlen, und die Leistungsfähigkeit und Lebensfreude der Kinder nimmt dann den Eltern den letzten Rest eines etwa noch bestehenden Zweifels. Man wird also in solchen Fällen die Esyst nicht behandeln (cave ein Rezept!), sondern den Patienten und vor allem die Eltern von deren Harmlosigkeit überzeugen.

Esyst als harmloser Befund.

Findet man dagegen bei einer Extrasystolie Anzeichen oder Verdachtsgründe für eine organische Herzerkrankung, dann ist eine Behandlung am Platze. Dabei ist zunächst das wahrscheinliche Grundleiden zu suchen. Bei einer chronischen Tonsillitis ist die Tonsillektomie anzuraten. Bei schlechtem Gebiß ist eventuell auch dieses zu sanieren. Esyst in der Rekonvaleszenz verschwinden häufig nach längerer Bettruhe. Ist ein Zusammenhang zwischen den Esyst und der Darmtätigkeit (Meteorismus, Obstipation) anzunehmen, wird man auch darauf sein Augenmerk richten müssen. Bestehen Zeichen der Herzinsuffizienz, dann ist diese natürlich ohne Rücksicht auf die Esyst *lege artis* zu behandeln. Über die Esyst nach Digitalis vgl. den entsprechenden Abschnitt.

Medikamentöse
Behandlung.

Eine medikamentöse Behandlung der Esyst selbst ist nur bei deren Häufung angezeigt. Meist hört der Erfolg leider mit dem Absetzen der Medikamente auf. Als bestes Mittel gilt seit der Empfehlung WENCKEBACHs das Chinin, das die Erregbarkeit des Herzmuskels herabsetzt und die refraktäre Phase verlängert. In neuerer Zeit wird das Chinidin vielfach bevorzugt. Die Dosierung muß sich dem Einzelfall anpassen. Als Anfangsdosis kann täglich $3 \times 0,05$ Chinidinum purum Merck empfohlen werden. Bleibt diese Menge ohne Erfolg, dann muß man sich langsam an die wirksame Dosis herantasten.

Chinin bzw.
Chinidin.

Digitalis.

Als zweites Mittel werden kleine Digitalisdosen empfohlen. Es klingt zunächst widerspruchsvoll, daß Digitalis, welches Esyst hervorrufen kann, solche auch heilen soll. Digitalis ist am besten dort anzuwenden, wo eine Überempfindlichkeit gegen Chinin bzw. Chinidin besteht. Da auch dem Laien die Digitalis als Mittel gegen „Herzwassersucht“ oder andere schwere Herzerkrankungen bekannt ist, werden die Eltern bei Verschreibung dieses Medikamentes oft erschreckt. Es empfiehlt sich daher, das Fertigpräparat „sine confectione“ zu verordnen oder ein Präparat zu wählen, aus dessen Name der Laie nicht auf den Inhalt schließen kann, z. B. Verodigen. *Bulbus scillae* hat dieselbe Wirkung.

WENCKEBACH-
sche Pillen.

Als Mischung von Chinin und Digitalis haben sich vielfach die WENCKEBACHschen Pillen bewährt, die außerdem noch etwas Strychnin enthalten. Das Originalrezept lautet:

Rp. Chinin. mur. 4,0
Pulv. fol. digit. 2,0
Strychnin. nitr. 0,06
Massa pilul. q. s.
f. pil. Nr. C
S. 3—6mal täglich eine Pille

Schließlich können auch Sedativa wie Brom, Baldrian, Hopfen oder Kombinationspräparate mit Erfolg verordnet werden.

γ) Die paroxysmalen Tachykardien.

Die paroxysmalen Tachykardien, d. h. das anfallsweise Herzjagen, ist ein klinisches Symptom, das durch das Ekg eine nähere Deutung erfahren hat. Beginn und Ende treten meist ganz plötzlich auf, zuweilen aber auch nach einem Zwischenstadium gehäufter Esyst. Die Dauer kann Sekunden bis Tage betragen, die Frequenz schwankt meist zwischen 100 und 250. Das Ekg zeigt, daß eine regelmäßige Folge von Herzaktionen meist gleichen Ursprungs vorliegt, die man als eine lange Kette gehäufter

Esyst deuten kann. Die Übergänge von vereinzelt über gehäufte Esyst zu den paroxysmalen Tachykardien sind fließende.

Nach dem Ursprung unterscheidet man ebenso wie bei den Esyst ventrikuläre und supraventrikuläre (aurikuläre und atrioventrikuläre) Formen. Ob es eine paroxysmale Sinustachykardie gibt, ist fraglich (WEBER). Die ventrikuläre und supraventrikuläre Form ist die paroxysmale Tachykardie im elektrokardiographischen Sinne; der klinische Begriff der anfallsweisen Tachykardie enthält auch die paroxysmale Flutter- und Flimmertachykardie.

Die paroxysmale Kammertachykardie. Ihr Kennzeichen im Ekg ist ebenso wie bei den Kammerextrasystolen der atypische Kammerteil. Ähnliche Bilder können zwar gelegentlich auch bei supraventrikulären paroxysmalen Tachykardien durch intraventrikuläre Leitungsstörungen auftreten, zeigen dann aber oft durch den dauernden Wechsel der Leitungsbehinderung nicht die Gleichheit in der Kurvenform wie die ventrikulären.

Ekg der
paroxysmalen
Kammer-
tachykardie.



Abb. 62. Kammertachykardie. Atypisch geformte Kammerteile, in deren Verlauf P-Zacken in langsamerem Rhythmus eingestreut sind (Ekg bei einer rheumatischen Myokarditis eines Kindes). (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Die Vorhöfe sind meist gegen die frequenten Kammerregungen durch Blockbildung geschützt und schlagen im langsameren Sinusrhythmus weiter. Wenn im Ekg unabhängig von den frequenten und atypischen Kammerteilen normal geformte regelmäßige P-Zacken nachweisbar sind, ist die Diagnose einer paroxysmalen Kammertachykardie leicht. Häufig dagegen sind die P-Zacken im Bild der großen und frequenten Kammerteile nicht zu erkennen, so daß die Diagnose unsicher ist. Gelegentlich kann dann aus den vereinzelt Esyst, die nach spontaner oder therapeutischer Beendigung eines Anfalls aufzutreten pflegen, der Ursprungsort der Tachykardie noch nachträglich erschlossen werden. Die Schlagfolge bei ventrikulären Tachykardien ist oft nicht so regelmäßig wie bei den supraventrikulären Formen. Kammertachykardien von stetig wechselndem Aussehen sind ebenso wie die heterotypen Esyst von ungünstiger Prognose. Die Frequenz kann nur wenig über der normalen liegen, sie kann aber auch 250 und mehr betragen. Im letzteren Falle spricht man gelegentlich von Kammerflattern (s. unten). Abb. 62 zeigt eine Kammertachykardie.

Die supraventrikulären Tachykardien. Diese Tachykardien sind durch normale oder meist nur wenig veränderte Kammerteile ausgezeichnet. Hochgradige Kammerdeformierungen durch intraventrikuläre Leitungsstörungen sind selten. Die Trennung in Vorhof- und Knotentachykardien je nach der Richtung der P-Zacken (positiv oder negativ) ist klinisch bedeutungslos. Für die Stellung der P-Zacken zum Ventrikelteil des Ekg bei einer Knotentachykardie gelten dieselben Regeln wie bei Extrasystolen

Ekg bei supra-
ventrikulären
Tachykardien.

vom TAWARASchen Knoten. Bei hoher Frequenz mit entsprechend kurzer diastolischer Pause ist eine Diagnose meist schwierig, da die P-Zacken, auf die es dabei ankommt, schlecht sichtbar sind.

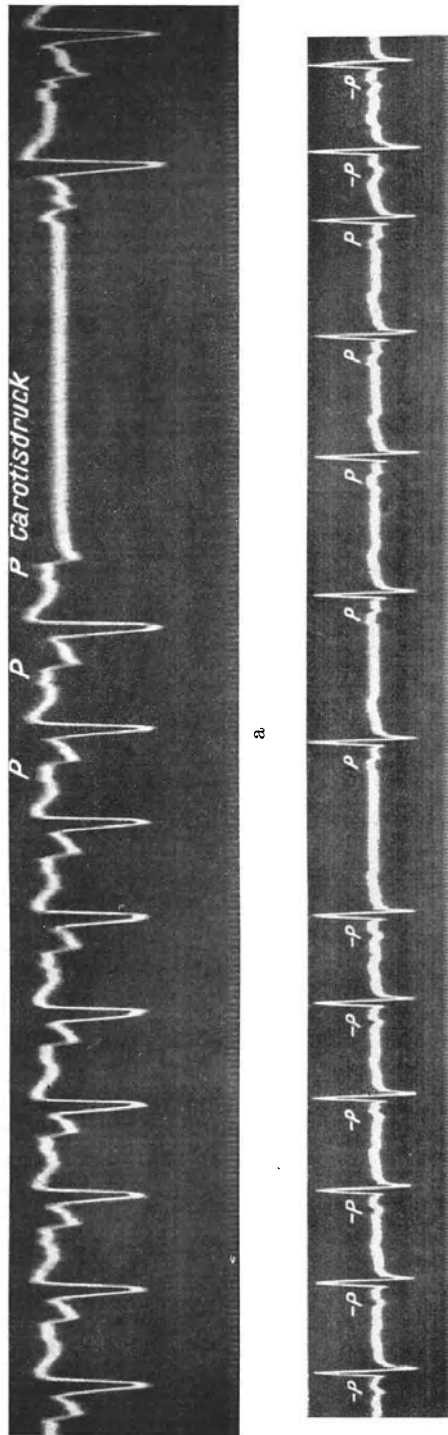


Abb. 63 a. u. b. Supraventrikuläre Tachykardie, die durch Carotisdruck für kurze Zeit aufhört, um nach einem Normalschlag erneut zu beginnen. b. Supraventrikuläre Tachykardie vom oberen Knotenabschnitt mit negativem P und verkürzter Überleitungszeit. Nach einer Pause wie bei einer Extrasystole folgen einige Normalschläge mit geringer Frequenz, positiven P-Zacken und längerer Überleitungszeit. Dann beginnt die Tachykardie erneut. (Aus W. DRESSLER.)

Durch Carotisdruck kann häufig der Anfall für kurze Zeit oder auch vollständig unterbrochen werden, so daß dann normale Vorhof- und Kammerteile zum Vergleich mit denen des Anfalls vorliegen. Bei der Vermutung supraventrikulärer paroxysmaler Tachykardien ist stets eine Flutter- oder Flimmertachykardie in Erwägung zu ziehen, um so mehr als Vorhofflattern oder -flimmern nicht selten sind. Abb. 63 zeigt zwei Beispiele supraventrikulärer Tachykardien.

Alle Formen eines fehlortigen tachykardischen Rhythmus unterliegen dem Vagus und Sympathicus, so daß z. B. durch Arbeitsbelastung die Frequenz noch gesteigert werden kann. Auch spontane Schwankungen der Schlagfolge kommen vor.

Das supraventrikuläre Herzjagen ist klinisch weniger ernst als die ventrikuläre Form, weil letztere in das meist tödliche Kammerflimmern übergehen kann, während das Vorhofflimmern — bei Erwachsenen jedenfalls — bekanntlich viele Jahre hindurch bei guter Herzleistung ertragen werden kann, sofern nur die Kammerfrequenz spontan niedrig bleibt oder therapeutisch niedrig gehalten werden kann. Bei Kin-

dern scheint die Prognose weniger günstig zu sein, da dauerndes Flattern oder Flimmern in der Regel nur bei akuten das Myokard schwer

Klinische Bedeutung der paroxysmalen Tachykardie.

schädigenden Prozessen (Diphtherie, rheumatischer Myokarditis) aufzutreten pflegen.

Die klinischen Erscheinungen der paroxysmalen Tachykardie und ihre Behandlung. Dem klinischen Bilde der anfallsweisen Tachykardie können drei Formen der Reizbildungsstörung zugrunde liegen: Die supraventrikulären paroxysmalen Tachykardien, die ventrikulären paroxysmalen Tachykardien und drittens das Vorhofflattern oder Flimmern (s. unten). Dabei kann die eine Form in die andere übergehen, z. B. eine Vorhofftachysystolie in Vorhofflattern (WEBER).

Die Formen der paroxysmalen Tachykardie.

Die klinischen Erscheinungen sind vor allem durch die Tachykardie bedingt, weil dabei das Minutenvolumen absinkt. Je höher die Kammerfrequenz ist, desto geringer wird das Minutenvolumen. Bei der Besprechung der Sinustachykardie wurde auf die ungünstige Wirkung einer zu hohen Herzfrequenz mehrfach hingewiesen. Erschwerend wirkt bei der paroxysmalen Tachykardie ebenso wie bei den höchsten Graden der Sinustachykardie die Vorhoffpfpfropfung, die durch mehr oder minder gleichzeitige Aktion von Atrium und Ventrikel zustande kommt. Gerade bei hohen Kammerfrequenzen mit ihren kurzen diastolischen Pausen ist der Funktionsausfall der Vorhöfe für die Ventrikelfüllung von erheblicher Bedeutung. Eine Vorhoffpfpfropfung findet zunächst bei den atrioventrikulären Tachykardien und bei den Kammertachykardien statt, dann aber auch beim aurikulären Herzjagen, sofern die „kritische Frequenz“ (WENCKEBACH) erreicht wird. Durch Verminderung des Minutenvolumens kommt es zu schweren Störungen der Sauerstoffversorgung, speziell des Zentralnervensystems und des Herzens selbst, dann aber auch zu einer Stauung des Blutes im venösen Teil der Strombahn (Insuffizienzerscheinungen).

Paroxysmale Tachykardie und Minutenvolumen.

Paroxysmale Tachykardien bei Kindern wurden in allen Altersstufen beobachtet, selbst bei Neugeborenen. Im folgenden seien einige Autoren genannt: FRANKE und WIENER, VON BERNUTH, BRUIN, WILLIUS und AMBERG, COOKSON, DOXIADIS, CLEVE, ESSIG, BERNUTH und VON DEN STEINEN, SHOOKHOFF, SCHÄDRICH und PARADE, MALOSI, DUKEN, JENKINS, SHERMAN und SCHLESS, CLARKE, RUBELL und STRAUSS, SOETERS, BEER, BUCHEM und KEYZER, TARAN und JENNINGS, ARANA und KREUTZER, KEMME, HALBERTSMA und HARTOG, CAMPBELL und ELLIOT.

Literatur über paroxysmale Tachykardie.

Meist scheint es sich im Kindesalter um eine aurikuläre Flattertachykardie (s. unten) zu handeln, aber auch alle anderen Formen kommen vor. Die Dauer solcher Anfälle kann Minuten bis Wochen betragen.

Form der paroxysmalen Tachykardie.

Die subjektiven Beschwerden sind bei Kindern oft für lange Zeit gering. Häufig fallen den Eltern zunächst nur die zeitweise bestehenden lebhaften Pulsationen am Hals auf, wie in den Fällen von ESSIG, SCHÄDRICH und PARADE. In anderen Fällen lenken vieldeutige Symptome wie Mattigkeit, Schwindelanfälle, Appetitlosigkeit, Erbrechen die Aufmerksamkeit auf ein bestehendes Leiden. Anginöse Beschwerden sowie Klagen über Herzklopfen werden bei Kindern im Gegensatz zu den Erwachsenen meist vermißt. Beim Fortschreiten des Leidens mit Häufung der Anfälle und Verlängerung ihrer Dauer kann es zu Zuständen schwerster Verwirrtheit mit psychischer und motorischer Unruhe und retrograder Amnesie kommen (vgl. ADAMS-STOKESsche Anfälle). Hartnäckige Schlaflosigkeit,

Subjektive Beschwerden und klinische Erscheinungen.

unstillbares Erbrechen und unerträglicher Durst stellen sich ein. Insuffizienzerscheinungen mit Verbreiterung des Herzens und Blutüberfüllung des herznahen Venensystems und der Leber vorübergehender oder auch bleibender Art können als Folge der Tachykardie auch bei zunächst intaktem Myokard auftreten. Dabei scheint therapeutisch das Strophanthin der Digitalis überlegen zu sein (ESSIG). Im Anfall können auch profuse Schweißbeobachtet werden. Häufig geht dem Anfall eine Arrhythmie mit stark wechselnder Frequenz voraus, die entweder auf gehäufte Extrasystolie oder bei supraventrikulären paroxysmalen Tachykardien oder beim Vorhofflattern auch auf wechselnde Blockierungen der atrioventrikulären Leitung zurückzuführen sind. Dasselbe wird auch nach Beendigung des Anfalls beobachtet. Der Anfall selbst ist dann im letzteren Falle die Folge einer völligen Deblockierung, so daß die Kammern im Vollrhythmus arbeiten.

Das Erbrechen wird im allgemeinen auf die eintretende Stauung im Bereich der Leber zurückgeführt. Die beim Erbrechen auftretende Vagus-erregung kann gelegentlich zum Aussetzen des Anfalls führen. Der Puls ist im Anfall klein, kaum tastbar. Im Beginn, während des Anfalls, meist aber erst nach dessen Beendigung werden große Mengen eines dünnen, wasserhellen Urins entleert (Urina spastica).

Bei Säuglingen kann sich der Beginn des Anfalls durch einen scharfen Schrei ankündigen (CLARKE).

Klinische
Diagnose.

Die klinische Diagnose ist im Anfall leicht; die Tachykardie und die schleudernden frequenten Pulsationen der Halsvenen als Symptom der Vorhoffropfung sind verlässliche Zeichen dieser Rhythmusstörung. Die Regelmäßigkeit der schnellen Schlagfolge spricht meist gegen Vorhofflimmern mit hoher Kammerfrequenz. Eine übermäßige Sinustachykardie mit Vorhoffropfung hat zwar auch die objektiven Merkmale der paroxysmalen Tachykardie, nämlich die hohe Frequenz und den Venenpuls, ist aber durch das Fehlen des plötzlichen Beginns und Endes vom anfallsweisen Herzjagen ausgezeichnet. Ein weiteres objektives Symptom der paroxysmalen Tachykardie ist das Absinken des arteriellen Blutdrucks als Folge des verminderten Minutenvolumens. Wichtig ist weiterhin das Fehlen einer Dyspnoe und einer Cyanose. Die Patienten sind vielmehr im Anfall blaß. Dyspnoe und Cyanose als Zeichen der Lungenstauung fehlen im unkomplizierten Anfall, da die venöse Blutstauung vor dem rechten Herzen also im großen Kreislauf statthat. Der kleine Kreislauf und der linke Ventrikel bekommt nur soviel Blut wie ihnen das rechte Herz zubilligt. Bei Säuglingen dagegen wurde im Anfall nicht selten eine deutliche Cyanose beobachtet (BRUIN u. a.).

Die Unterscheidung der einzelnen der Tachykardie zugrunde liegenden Reizbildungsstörungen ist ohne Ekg kaum möglich. Aber auch mit dessen Hilfe ist eine Trennung zwischen paroxysmaler Vorhofftachykardie und Flattertachykardie im Anfall oft nicht durchführbar. Nach Beendigung des Anfalls kann dann durch Vergleich der Kurvenbilder der Ekg, die im Anfall und nach dem Anfall geschrieben wurden, die Diagnose nachträglich gestellt werden. Die praktische Bedeutung ist indessen gering, da die Therapie der beiden Zustände die gleiche ist.

Ätiologie der
paroxysmalen
Tachykardie.

In der Hälfte der Fälle aus der Literatur traten die tachykardischen Anfälle bei Herzkrankheiten auf. In anderen Fällen war die paroxysmale Tachykardie durch eine Encephalitis, eine Lues congenita, eine Dystrophia

musculorum progressiva oder eine vorausgegangene linksseitige Phrenicusexhairese kompliziert. Sofern spezielle Herzerkrankungen nicht bestanden, gingen den Anfällen also häufig Infekte voraus. Die Ätiologie ist mithin keine einheitliche. Daß auch hormonale Einflüsse seitens der Mutter möglicherweise von Bedeutung sein können, ist vielleicht aus einer Beobachtung von DOXIADES zu entnehmen, der einen tachykardischen Anfall bei einem 7 Tage alten Säugling sah, dessen Mutter in der Gravidität eine Thyreotoxikose hatte. Ein weiterer Fall von DOXIADES läßt eine erbliche Neigung zu paroxysmalen Tachykardien vermuten (Säugling mit Vorhofftachykardie, dessen Mutter seit 3 Jahren das gleiche Leiden hat). Andererseits sind auch Anfälle beschrieben, denen weder ein nachweisbares Herzleiden zugrunde lag, noch eine andere Erkrankung anamnestisch vorausging. SCHÄDRICH und PARADE veröffentlichten einen solchen Fall, der außer den Zeichen der Neuropathie keinen pathologischen Befund bot. Psychische Erregungen wirkten dabei deutlich anfallsauslösend. Man hat daher die tachykardischen Anfälle mit epileptischen Anfällen verglichen. Diese können wie jene Folge einer organischen Schädigung sein, kommen aber auch genuin — also ohne zur Zeit nachweisbare anatomische Veränderungen — vor.

Der Vergleich gilt auch hinsichtlich der Prognose. Beiden Zuständen ist gemeinsam, daß sie nach Art einer Episode in einem bestimmten Lebensabschnitt auftreten können, um dann nie mehr wiederzukommen; in anderen Fällen aber können sie sich — gelegentlich nach jahrelangem Intervall — wieder einstellen und dann durch Häufung und lange Dauer zum Tode führen. Die Prognose.

Die Prognose des einzelnen Anfalls ist *meist* gut. Die Gesamtprognose ist nach den Untersuchungen von CAMPBELL und ELLIOT, die viele Fälle jahrzehntelang verfolgen konnten, im wesentlichen vom Grundleiden abhängig. Besteht eine Herzerkrankung, dann ist sie oft schlecht, sonst dagegen gut. Andererseits ist möglicherweise damit zu rechnen, daß ein zunächst gesundes Herz durch große Häufung und lange Dauer der Anfälle insuffizient werden kann. Bei Säuglingen scheint die spätere Entwicklung trotz mehrmals sich wiederholender Anfälle ungestört zu sein (CLEVE, CLARKE u. a.).

Über die Häufigkeit der paroxysmalen Tachykardie im Kindesalter gibt die geringe Zahl der Veröffentlichungen (etwa 100 Fälle) wahrscheinlich ein schiefes Bild. Denn in die Klinik und damit unter Umständen zur Veröffentlichung gelangen ja nur die schweren Fälle, während sich die leichten Anfälle bei einmaligem oder nur gelegentlichem Vorkommen und spontaner Dauerheilung durch die Symptomarmut bei Kindern der ärztlichen Untersuchung möglicherweise entziehen. WENCKEBACH jedenfalls behauptet, daß bei Jugendlichen anfallsweise Tachykardien relativ häufig beobachtet werden können. Häufigkeit der paroxysmalen Tachykardie.

Zur prognostischen Beurteilung eines Falles sind folgende Gesichtspunkte zu beachten: Die Häufigkeit und Dauer der Anfälle, die dabei auftretende Frequenz, die soweit feststellbare Ursache (Digitalis?), der Zustand des Herzens bzw. des Myokards. Schließlich ist auch die Art der Tachykardie von Bedeutung; denn die paroxysmale Kammertachykardie kann in Ventrikelflimmern übergehen; außerdem ist die Kammertachykardie für den peripheren Kreislauf ungünstiger als die supraventrikuläre Tachykardie bei gleicher Frequenz wegen der langsamen Vorhofkontraktionen. Richtlinien für die Prognose.

bei der ersteren. Denn gerade bei hohen Kammerfrequenzen ist die Vorhoftätigkeit für die diastolische Ventrikelfüllung wichtig. Große Häufung und lange Dauer der Einzelanfälle kann möglicherweise selbst ein zunächst suffizientes Herz in das Stadium der Insuffizienz bringen. Je höher die Anfallsfrequenz ist, desto mehr ist damit zu rechnen. Vor allem aber ist der Grundprozeß, z. B. eine rheumatische Myokarditis wie im Fall von ESSIG, der ad exitum kam, prognostisch von Bedeutung. Vorhoftachykardien mit wechselnden Formen der P-Zacken sind immer Folge einer organischen Erkrankung und nie einer Digitalistherapie. Die Prognose wird um so vorsichtiger zu stellen sein, je weniger Anfälle anamnestisch der Konsultation vorausgingen.

Therapie. Die Therapie gliedert sich in diejenige des einzelnen Anfalls und in die des — soweit feststellbaren — Grundleidens. Die Behandlung ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

Vagusreflexe. An erster Stelle stehen dabei zunächst alle jene Maßnahmen, die durch Auslösung eines Vagusreflexes bzw. Glossopharyngeusreflexes die Rhythmusstörung beheben können: Der Carotisdruck (einseitig und wechselseitig), der Bulbusdruck, Auslösung eines Würg- oder Brechreizes, der VALSALVA'sche Preßversuch, tiefes Inspirium usw. Erst beim Versagen dieser einfachen Methoden, die alle in wenigen Minuten durchprobiert sind, ist die medikamentöse Therapie angezeigt. Bei den Flatter- und Flimmertachykardien verspricht die Auslösung eines Vagusreflexes nur wenig Erfolg.

Medikamentöse Therapie. Von Medikamenten kommt zunächst das Chinin in Frage, von dessen intravenöser Anwendung man wegen der Gefahr des Kammerflimmerns lieber absieht, während eine intramuskuläre Injektion oder perorale Gabe gefahrlos ist. In letzter Zeit wird das Chinidin dem Chinin vorgezogen, wobei nicht zu zaghaft dosiert werden darf. Bei primär geschädigten Herzen ist Chinin bzw. Chinidin kontraindiziert.

Beim Versagen des Chinins bzw. Chinidins oder bei dessen schlechter Verträglichkeit ist Digitalis oder Strophanthin zu empfehlen. Eine intravenöse Strophanthininjektion ist in all den Fällen, in denen keine Digitalis vorher gegeben wurde, gefahrlos. In neuerer Zeit wird die intravenöse Digitalistherapie gelobt. Der Erfolg soll bei Erwachsenen schnell eintreten, spätestens in einer halben Stunde. Selbst wenn der Anfall nicht beseitigt wird, kommt es bei supraventrikulären Tachykardien durch Blockbildung zu einer Frequenzherabsetzung der Ventrikel und damit zu deren Entlastung bei gleichzeitiger Steigerung des Minutenvolumens. Strophanthin und Digitalis sensibilisieren außerdem den Sinus caroticus (HERING und KISCH), so daß ein vorher unwirksamer Carotisdruck jetzt wirksam sein kann (SCHERF). In weniger dringlichen Fällen, d. h. bei kurzer Dauer des Anfalls und nicht zu hoher Frequenz genügt die intramuskuläre Strophanthintherapie (Myocombin), sowie die intramuskuläre Digitalistherapie oder sogar eine perorale oder rectale Medikation des letzteren. In diesem Falle sind aber höhere Dosen, als man sonst anwendet, zu empfehlen. Besonders wirksam und hierin der Chinintherapie überlegen soll die Digitalistherapie bei einer Extrasystolie als Restzustand einer paroxysmalen Tachykardie sein (SCHERF).

Außer den genannten Medikamenten wurden im Laufe der Zeit noch viele andere zur Behandlung der paroxysmalen Tachykardie empfohlen, so das Physostigminum salicylicum, das Prostigmin, das Acetylcholin, das Apomorphin u. a. Das Magnesiumsulfat in isotonischer Lösung

(8%ig, 20,0 ccm langsam i. v.), das die PQ-Dauer auch beim Gesunden verlängert, wird bei Vorhofftachykardien empfohlen (ZWILLINGER). Um unliebsame Zwischenfälle (Atemlähmung) zu vermeiden, muß die Calciumspritze in greifbarer Nähe sein. Auch Sedativa, z. B. Chloralhydrat, sollen sich als wirksam erwiesen haben.

Einen ganz anderen Weg weist eine Beobachtung an unserer Klinik, ^{Behandlung mit Traubenzucker.} die seinerzeit von SCHÄDRICH und PARADE veröffentlicht wurde. Die Ähnlichkeit des tachykardischen Anfalls (profuse Schweiß) mit hypoglykämischen Zuständen gab Veranlassung, den Blutzuckerspiegel zu untersuchen. Dabei wurde während eines Anfalls erstaunlicherweise eine Hypoglykämie von 17 mg-% festgestellt. Durch eine intravenöse Traubenzuckerinjektion konnte der Anfall durch eine partielle Blockierung der Vorhofkammerleitung augenblicklich behoben werden. Es handelte sich dabei um eine Vorhofftachykardie. Die weitere Untersuchung dieses Falles ergab einen deutlichen Zusammenhang zwischen Tachykardie und Hypoglykämie einerseits und Bradykardie und Hyperglykämie andererseits. Auch perorale Traubenzuckerzufuhr war bei drohenden Anfällen wirksam. Die Zuckertherapie erwies sich in diesem Falle allen anderen therapeutischen Maßnahmen als weit überlegen, beruhte aber nur auf einer partiellen Blockierung der Vorhofkammerleitung und nicht auf einem Sistieren der Vorhofftachysystolie.

Die funktionelle Beeinflussbarkeit des Herzens durch hypoglykämische Blutzuckerwerte ist durch BÜDINGEN u. a. näher bekannt geworden und die therapeutische Konsequenz ist heute Allgemeingut der Herzbehandlung. Eine experimentelle Begründung dafür gaben vor allem SCHÄFFER, BUCKA und Mitarbeiter, die während der Hypoglykämie neben mannigfachen Störungen im Ekg vor allem eine Neigung zu zum Teil heterotopen Esyst feststellen konnten. Die Verfasser schließen auf eine Verkürzung der Refraktärperiode des Herzens bei vermindertem Blutzuckergehalt. Diese experimentellen Befunde und die Verwandtschaft der Extrasystolie und der paroxysmalen Tachykardie sind geeignet, den Erfolg der Traubenzuckertherapie im genannten Fall unserem Verständnis näher zu bringen.

Sind tachykardische Anfälle durch Insuffizienzerscheinungen kompliziert, die auch längere Zeit nach Beendigung eines Anfalls nachweisbar sind, so ist eine entsprechende Therapie einzuschlagen. Möglicherweise ist dabei das Strophanthin der Digitalis überlegen wie in dem von ESSIG beschriebenen Falle. Kurzdauernde Insuffizienzerscheinungen (Leberstauung, Überfüllung der herznahen Venen), die nach Beendigung des Anfalls sich schnell zurückbilden, sind durch die tachykardische Reaktionsform bedingt und nicht durch eine echte Insuffizienz des Herzens.

δ) *Das Flimmern und Flattern.*

Das Kennzeichen dieser Form fehlortiger aktiver Störung der Erregungsbildung ist eine auf das Vielfache der normalen Schlagzahl gesteigerte Frequenz der Erregung. Der Unterschied zwischen Flimmern und Flattern ist ein gradueller. Dasselbe gilt offenbar für das Bild der paroxysmalen Tachykardie, welches in das einer Flattertachykardie übergehen kann.

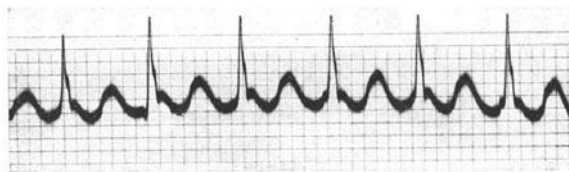
Das Vorhofflattern. Die Vorhoferregungen haben eine Frequenz von ^{Vorhoffrequenz.} 200—400 in der Minute. Diese Häufung der Erregungen führt nur zu

kraftlosen Kontraktionen der Vorhöfe, so daß diese für die Blutförderung in die Kammern nur wenig leisten.

Kammer-
frequenz.

Die Aktivierung der Kammern erfolgt wie beim Sinusrhythmus über den TA WARASchen Knoten und das HISsche Bündel. Meist wird aber durch eine partielle Blockierung nur ein Teil der Vorhoferregungen auf die Ventrikel übergeleitet, so daß bei einem konstanten 2:1 Block die Kammeraktion nur die Hälfte der Vorhoferregungen beträgt. Bei höheren Graden konstanten Blocks (3:1, 4:1 usw.) können sogar die Kammern in einer normalen oder sogar verlangsamten regelmäßigen Frequenz schlagen, so daß die bestehende Rhythmusstörung dann rein klinisch nicht diagnostizierbar ist.

In seltenen Fällen, nämlich bei sehr guter Leitfähigkeit und niedrigem Vagustonus, wird jede Vorhoferregung auf die Kammern übergeleitet.



a



b

Abb. 64 a u. b. Vorhofflattern mit partiellem a-v Block. a Die gleichmäßige Folge hoher Flutterwellen ist durch normal geformte Anfangsgruppen unterbrochen, indem auf zwei Flutterwellen eine Ventrikelaktion kommt. Ekg eines 4jährigen suffizienten Kindes mit Mitralklappenfehler. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.) b Reines Vorhofflattern mit regelmäßigem 4:1 Block. Vorhoffrequenz 272, Kammerfrequenz 68. (Aus W. DRESSLER.)

Man spricht dann von einem Vollrhythmus bei Vorhofflattern. Dies ist aber zum Glück nur ein seltenes Vorkommnis, weil die hohe Kammerfrequenz meist zu einem schnellen Erlahmen der Herzkraft führt.

Kammer-
arrhythmie bei
Vorhofflattern.

Bei den bisher genannten Möglichkeiten der Erregungsüberleitung von Vorhof zu Kammer war die Kammeraktion regelmäßig. Meist dagegen wechselt der Grad der Blockierung ständig, so daß eine Kammerarrhythmie bei regelmäßig flatternden Vorhöfen entsteht (absolute Arrhythmie).

Ekg bei
Vorhofflattern.

Im Ekg ist die hohe Vorhoffrequenz als regelmäßige Folge gleichmäßiger Wellen erkennbar. Diese Flutterwellen sind meist höher als normale P-Zacken und nicht selten abnorm gestaltet, gelegentlich sogar negativ. Am besten sind die F-Wellen in Ableitung II ausgebildet, während sie in I oft fehlen. In den thorakalen Ableitungen kommen sie am besten zur Darstellung. Abb. 64 zeigt zwei Ekg mit reinem Vorhofflattern.

Reines und
unreines
Flattern.

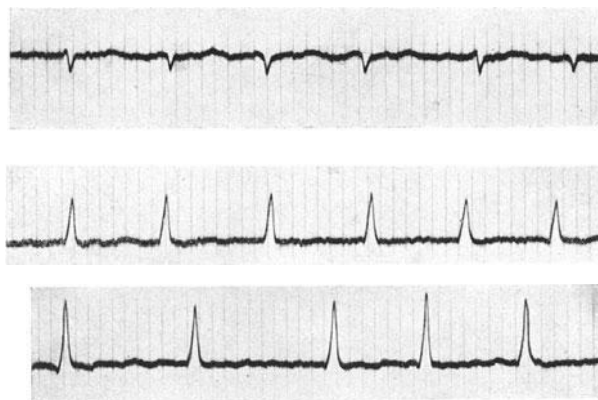
Während bei *reinem* Flattern die Vorhofteile gleichgestaltet sind und in regelmäßiger Folge auftreten, sind beim *unreinen* Flattern ungleichgeformte Vorhofwellen in unregelmäßigen Intervallen zu sehen. Das unreine Flattern nimmt eine Mittelstellung zwischen Flattern und Flimmern ein.

Die Kammerteile zeigen den supraventrikulären Typ, wobei allerdings Deformierungen durch die gleichzeitigen Flutterwellen möglich sind. Andererseits sind auch die Flutterwellen durch die Kammerteile in der Art verändert, daß sie zur Zeit der Kammererregung gewissermaßen Aussparungen zeigen. Die Diagnose ist um so leichter, je höher der Grad der Blockierung ist, da dann genügend veränderte Vorhofteile zur Erkennung der so charakteristischen Wellenlinie der Vorhoferregungen vorhanden sind. Bei einem 2:1-Block kann dagegen die Diagnose auch im Ekg sehr schwierig sein; durch Erzeugung eines höheren Grades von Blockierung (Carotisdruck) kann aber auch hier die typische Wellenlinie des Vorhofflatterns mitunter hervorgerufen werden. Gelingt dies nicht, dann ist bisweilen eine elektrokardiographische Differentialdiagnose zwischen Vorhofflattern, paroxysmaler Vorhoftachykardie und hochfrequenter Sinustachykardie im Stadium des Herzjagens nicht möglich.

Das Vorhofflimmern. Die Frequenz der Vorhoferregungen liegt zwischen 350 und 600 und darüber. Die Kammern sind gegen diese enorm hohe Frequenz stets durch einen partiellen Block geschützt. Darin ist ein Unterschied im Vergleich zum Vorhofflattern zu sehen, bei dem gelegentlich ein Vollrhythmus angetroffen wird. Der Kammerrhythmus beim Vorhofflimmern ist durch dauernd wechselnde Blockierung unregelmäßig und die Frequenz kaum jemals so hoch wie beim Vorhofflattern.

Im Ekg ist folgendes charakteristisch: Das Fehlen der normalen P-Zacken in allen drei Ableitungen. Die Spannungskurve zeigt keine ruhige Nulllinie zwischen den Kammerteilen, sondern dauernd kleine oder größere „Verzitterungen“, die man als Flimmerwellen bezeichnet. Die Kammerteile vom supraventrikulären Typ folgen in unregelmäßigen Intervallen aufeinander (absolute Arrhythmie). Dabei können die T-Zacken durch die Flimmerwellen etwas entstellt werden, was bei hoher Kammerfrequenz mit entsprechender Verkürzung der diastolischen Periode ungestörter Flimmerwellen die Aufmerksamkeit auf das Bestehen dieser Rhythmusstörung zu lenken vermag. Auch die Höhe der Anfangsgruppen kann durch Überlagerung mit Flimmerwellen dauernd wechseln. Durch intraventrikuläre Leitungsstörungen sind außerdem größere Veränderungen der Kammerteile möglich. Nicht selten sind in das Vorhofflimmern, besonders nach Digitalisierung, ventrikuläre Esyst eingestreut, die sich zu paroxysmalen Kammertachykardien häufen können. Gelegentlich kann auch beim Vorhofflimmern eine regelmäßige Kammertätigkeit bestehen,

Kammerteil bei Vorhofflattern und Differentialdiagnose.



Vorhof- und Kammerfrequenz.

Abb. 65. Vorhofflimmern bei einem Mitralvitium eines 14jährigen Kindes. Statt der P-Zacken sieht man zahlreiche kleine Undulationen (Flimmerwellen). Die Kammeraktion ist besonders in Ableitung III sehr unregelmäßig. Zeit $\frac{1}{20}$ Sek. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Ekg bei Vorhofflimmern.

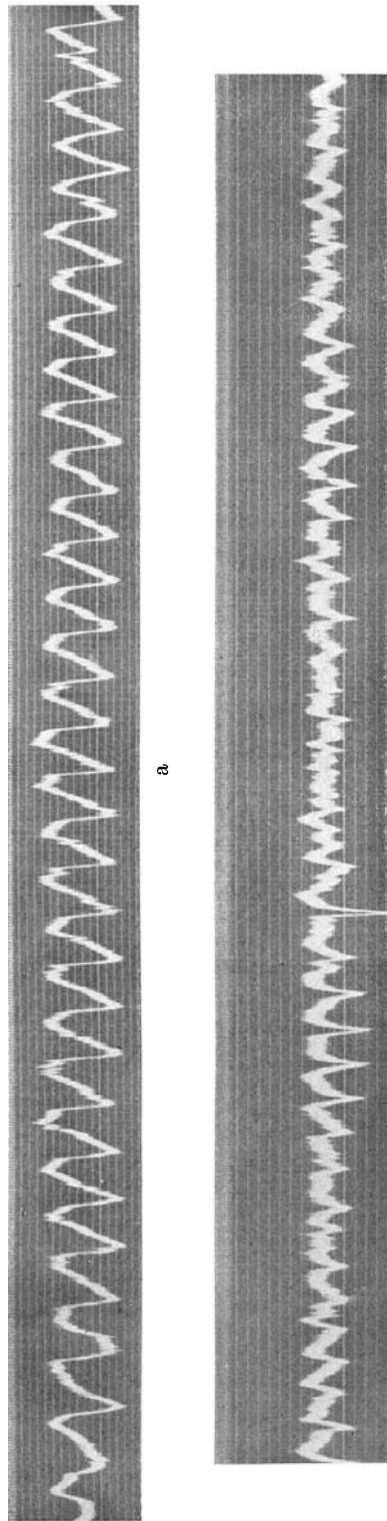


Abb. 66 a u. b. a Bild des Kammerflatterns. b Bild des Kammerflimmerns. (Aus W. DRELSSEK.)

Häufigkeit
und Ursache
des Vorhofflimmerns.

was dann auf einen kompletten Block mit Kammerautomatie hinweist. Ein partieller Block besteht ja in jedem Falle von Vorhofflimmern. Abb. 30 und 65 zeigen Ekg mit Vorhofflimmern.

Kammerflattern und Kammerflimmern. Kammerflattern und -flimmern unterscheiden sich ebenso wie dieselben Vorgänge am Vorhof nur graduell. Als Kammerflattern werden hochfrequente Kammererregungen mit einer Frequenz um 300 beschrieben. Eine scharfe Abgrenzung von den manchmal auch hochgradigen paroxysmalen Kammertachykardien ist nicht immer möglich. Im Ekg sieht man eine Kette grober Flutterwellen, die pausenlos, also ohne sichtbare Nulllinie, auftreten und in denen keine Details wie Aufsplitterung, Verknotung, T-Zacken usw. zu sehen sind.

Beim Kammerflimmern ist, sofern überhaupt ein solcher Fall zur elektrokardiographischen Untersuchung kommt, die Diagnose leichter. Das Ekg zeigt frequente, unregelmäßig auftretende und geformte Flimmerwellen, die denen beim Vorhofflimmern ähnlich sind, aber meist größer. Die Vorhöfe, die gewöhnlich im normalen Sinusrhythmus weiter schlagen, werden im Kurvenbild von den Flutter- bzw. Flimmerwellen überdeckt. Die Frequenz beim Ventrikel-flattern oder -flimmern ist niedriger als bei den gleichen Vorgängen am Vorhof. Abb. 66 zeigt Kammerflattern und Kammerflimmern.

Klinik des Vorhofflimmerns bzw. der absoluten Arrhythmie. Das Vorhofflimmern, welches bei Erwachsenen als Dauerzustand fast bei jedem zweiten chronisch dekompensierten Herzkranken, der Krankenhausaufnahme nachsucht, angetroffen wird (SCHERF), ist bei Kindern wesentlich seltener. Disponierend dafür wirkt

nach den akuten Infekten (Diphtherie, Scharlach, akutes Rheuma) vor allem die Mitralstenose und bei Erwachsenen die Thyreotoxikose. Andererseits

berechtigt der Befund eines Vorhofflimmerns nicht unbedingt zur Diagnose Herzmuskelerkrankung, da dies ähnlich wie die Esyst nicht immer auf der Grundlage einer — jedenfalls nachweisbaren — organischen Erkrankung des ganzen Herzens oder größerer Muskelabschnitte besteht. Möglicherweise bestand in solchen Fällen einmal eine vom Patienten unbemerkte Myokarditis, die bis auf das Vorhofflimmern restlos ausheilte (SCHERF). Nach unseren heutigen Kenntnissen müssen wir immerhin — ähnlich wie bei den Esyst — auch beim Vorhofflimmern mit einer rein funktionellen Entstehung ohne klinisch und elektrokardiographisch nachweisbare Herzschädigung rechnen.

Das anfallsweise Vorhofflimmern mit hoher unregelmäßiger Kammerfrequenz wurde schon als eine der Ursachen der paroxysmalen Tachykardie im klinischen Sinne erwähnt. Daneben kommt das Vorhofflimmern auch anfallsweise mit — durch funktionelle Blockbildung entstandener — normaler regelmäßiger Kammerfrequenz vor und wird in der Regel, da es klinisch keine Symptome macht, als Zufallsbefund in einem Ekg entdeckt.

Paroxysmales
Vorhofflimmern.

Wir befassen uns im folgenden daher nur mit solchen Fällen von Vorhofflimmern, bei denen diese Reizbildungsstörung mehr oder weniger als Dauerzustand besteht. Die besondere Besprechung dieses Zustandsbildes ist sowohl wegen des meist wohl umrissenen klinischen Befundes als auch aus therapeutischen Gründen notwendig.

Die klinische Diagnose des Vorhofflimmerns ist aus der absoluten Arrhythmie, in die auch bei längerem Auskultieren kein Schema hineinzu bringen ist, und dem Pulsus irregularis und inaequalis sowie dem häufig nachweisbaren Pulsdefizit in der Regel leicht zu stellen. Bei langsamer oder sehr hoher Kammerfrequenz kann jedoch die Arrhythmie dem Untersucher entgehen, während das Pulsdefizit bei hoher Frequenz dann um so deutlicher in Erscheinung tritt. Auch die Abgrenzung gegen unregelmäßig auftretende Vorhofextrasystolen oder wechselnde Blockierungen beim Vorhofflattern ist oft rein klinisch nicht leicht. Durch einen Arbeitsversuch oder durch Inhalation von 1—2 Tropfen Amylnitrit kann man indessen auch ohne Ekg zur Diagnose kommen. Beim Vorhofflimmern wird durch die genannten Maßnahmen die Arrhythmie meist deutlicher, während die Esyst für kurze Zeit verschwinden. Beim Vorhofflattern dagegen entsteht in diesem Falle durch Absinken des Vagustonus bzw. Steigerung des Sympathicustonus eine Deblockierung, so daß aus einem 3:1-Block z. B. ein 2:1-Block oder sogar ein Vollrhythmus zustande kommt. Die Kammerfrequenz geht dann sprunghaft in die Höhe, z. B. bei einem 2:1-Block von 150 auf 300.

Klinische
Diagnose des
Vorhofflimmerns.

Dem klinischen Befund der absoluten Arrhythmie kann also Vorhofflimmern, Vorhofflattern und schließlich eine ganz unregelmäßige gehäufte Extrasystolie zugrunde liegen. Meist handelt es sich aber um Vorhofflimmern.

Über den Beginn des Vorhofflimmerns sind bei Kindern gewöhnlich entsprechend der geringen subjektiven Empfindlichkeit gegen Dysfunktionen des Herzens keine Angaben zu erhalten. Aus der Pathologie der Erwachsenen ist bekannt, daß diese Reizbildungsstörung gewöhnlich ganz plötzlich auftritt, gelegentlich von Ohnmachtsanfällen begleitet, während in anderen Fällen wieder gehäufte Esyst (Vorhof-Extrasystolen) als Vorboten in Erscheinung treten.

Häufigkeit
des Vorhofflimmerns als
Dauerzustand.

Während beim Erwachsenen das Vorhofflimmern bzw. die absolute Arrhythmie häufig als *Dauerzustand* mit ausreichender Herzleistung über viele Jahre bei chronischen Herzleiden (Coronarsklerose, Mitralstenose) oder im Gefolge einer Thyreotoxikose vorkommt, ist dies im Kindesalter selten der Fall. In diesem Lebensalter finden wir das Vorhofflimmern in der Regel nur bei schweren akuten rheumatischen oder toxischen Myokardprozessen, die dann ihrem Leiden erliegen oder aber wieder zu einem normalen Sinusrhythmus zurückfinden. Nach Angaben von ARANA und KREUTZER beträgt die Mortalität des Vorhofflimmerns bei Kindern 80%. Besser wird die Prognose erst nach Überschreitung des 17. Lebensjahres (COOKSON). Diese Tatsache ist für die therapeutische Beeinflussbarkeit dieses Zustandes wichtig.

Die Folgen der absoluten Arrhythmie für den Gesamtkreislauf sind zunächst vom Grundleiden und zum anderen von der Kammerfrequenz abhängig.

Kreislaufmechanische
Folgen des
Vorhofflimmerns.

Bei der Besprechung der Sinustachykardie und der paroxysmalen Tachykardie wurde auf die ungünstige Wirkung einer zu schnellen Kammer-tätigkeit für die Kreislaufperipherie schon mehrfach hingewiesen. Wir können uns hier daher kurz fassen.

Die schädlichen Folgen einer Kammertachykardie sind erstens in dem hohen O₂-Bedarf des Myokards und damit in der Gefahr eines Sauerstoffmangels, d. h. bei chronischem Zustand einer Herzinsuffizienz, zu sehen. Zweitens wirkt sich die hohe Frequenz, die ja im wesentlichen auf Kosten der Diastole der Ventrikel zustande kommt, zuungunsten einer ausreichenden Kammerfüllung aus. Besonders ungünstig liegen die Verhältnisse beim Vorhofflimmern, da die Atrien ja in diesem Zustand in kreislaufmechanischer Hinsicht völlig still stehen; denn das Wühlen und Wogen der einzelnen Muskelbündel entwickelt keine systolische Kraft. Die Vorhofkontraktion wird aber für die Kammerfüllung um so wichtiger, je frequenter die Ventrikel schlagen, bzw. je kürzer die diastolische Füllungspause ist. Bei langsamer Kammerfrequenz dagegen fällt der Ausfall der Vorhofsystole weniger ins Gewicht.

Frustrane
Kontraktion.

Die mangelhafte Kammerfüllung führt trotz hoher Frequenz zum Absinken des Minutenvolumens bzw. zur Stauung im venösen Schenkel des großen Kreislaufs. Ein mehr oder minder großer Teil der Ventrikel-systolen ist frustran, d. h. ihnen entspricht kein Puls in der Peripherie. Die Größe des Pulsdefizits ist ein gutes Maß für diese schwere kreislaufmechanische Störung. Mit steigender Frequenz nimmt in der Regel das Pulsdefizit zu.

Stauung im
großen Kreis-
lauf.

Da diese Störung praktisch immer den rechten *und* linken Herzteil betrifft, das linke Herz aber nur soviel verarbeiten muß wie ihm vom rechten zugebilligt wird, staut sich das Blut im großen Kreislauf, wenn nicht eine Insuffizienz speziell des linken Ventrikels dazu kommt. Überfüllung der Halsvenen, Vergrößerung der Leber, Schmerzen im Oberbauch und Erbrechen sind die Folge. Stauung im venösen, mangelhafte Füllung im arteriellen Teil des großen Kreislaufs bei gleichzeitigem Fehlen von Stauungserscheinungen im kleinen Kreislauf sind die typischen klinischen Zeichen des Vorhofflimmerns bei zu hoher Kammerfrequenz. Pleura-transsudate haben dieselbe Entstehung und Bedeutung wie die Stauung im großen Kreislauf (TELLENBACH). Stauung im Lungenkreislauf dagegen spricht für eine zusätzliche Insuffizienz des linken Ventrikels. Diese kann ebenso wie die der rechten Kammer beim längeren Bestehen der Kammer-tachykardie auch bei einem an sich leistungsfähigen Myokard auftreten,

da die frequente Herztätigkeit einen sehr hohen Sauerstoffverbrauch hat, die O₂-Versorgung durch die Coronarien jedoch entsprechend dem geringeren Minutenvolumen vermindert ist. Herzdilatation und muskuläre Klappeninsuffizienz können sich einstellen und so zu einem Bilde völliger Dekompensation führen. Die Folgen für den Gesamtkreislauf entstehen mithin nicht durch die Arrhythmie und auch zum wenigsten durch das Vorhofflimmern selbst, sondern vor allem durch die zu hohe Kammerfrequenz. Bei Ventrikelfrequenzen von 300 und darüber wird die Blutversorgung der Peripherie, speziell des Zentralnervensystems meist völlig unzureichend, so daß schnell Bewußtlosigkeit und bei zu langer Dauer der Tod eintreten können.

Kammerfrequenz und Folgen des Vorhofflimmerns.

Plötzliche Todesfälle bei Zuständen, die zu Vorhofflimmern neigen und bei denen die Autopsie keine Embolie oder andere den akuten Exitus erklärende Befunde aufdeckt, sind wahrscheinlich in dieser Weise zu erklären.

Das Ziel der Behandlung muß mithin die Normalisierung der Kammerfrequenz sein, während die Entflimmerung der Vorhöfe nur unter bestimmten Umständen angebracht erscheint und mitunter Gefahren (Embolie!) mit sich bringt. Da im Kindesalter wegen der Seltenheit des Vorhofflimmerns keine größeren Erfahrungen vorliegen, wird im folgenden das therapeutische Vorgehen bei Erwachsenen besprochen, dem sich in den wenigen publizierten Fällen die Pädiater anschlossen.

Therapie.

In den Fällen mit langsamer Kammerfrequenz und suffizientem Kreislauf erübrigt sich jede Behandlung, sofern nicht das Grundleiden eine solche notwendig macht. Diese Fälle sind leider sehr selten. Aber auch in diesem an sich guten Zustand ist die körperliche Belastungsfähigkeit eingeschränkt, da bei Anstrengungen die Leitung zu den Ventrikeln durch Acceleranswirkung schnell besser wird und die Kammerfrequenz dadurch hinaufschnellt.

In der großen Mehrzahl dagegen ist aber die Schlagfolge des Ventrikel schon im Zustand der Körperruhe eine hohe. Eine Behandlung ist daher indiziert. Das Mittel der Wahl ist die Digitalis mit ihrer verlängernden Wirkung auf die Gesamtrefraktärphase (SCHELLONG) und ihrem erhöhenden Einfluß auf den Vagustonus. Die Droge bewirkt neben der Hebung der Kontraktionskraft vor allem eine Verschlechterung der Erregungsleitung zu den Kammern. Die Wirkung der Digitalis — und zwar schon in kleinen Dosen — ist außerordentlich gut, sofern überhaupt das Herz noch ansprechbar ist. Bei akuten Myokardprozessen (Diphtherie usw.), um die es sich im Kindesalter wohl meist als Grundursache des Vorhofflimmerns handelt, ist der frequenzherabsetzende Einfluß der Droge sehr unsicher. In der Regel stellen sich zeitig gehäufte fehlortige E syst ein, die dann meist zum Absetzen des Präparats veranlassen. In neuerer Zeit wurden auch Bulbus scillae und Strophanthin zur Behandlung der Flimmertachykardie empfohlen. Neben den altbewährten physikalischen und diätetischen Maßnahmen ist die herzentlastende antipyretische Therapie nicht zu vergessen.

Regulierung der Kammerfrequenz.

Spricht dagegen eine Flimmertachykardie auf Digitalis an und ist eine normale Kammerfrequenz erreicht, dann kann mit kleinsten prothrahierten Digitalismengen dieser Zustand aufrecht erhalten werden. Das Ausmaß der Digitalisierung ist neben der Frequenz vom Zustand der Kompensation bzw. Dekompensation abhängig. Ist die Frequenz zu

gering geworden und erscheint eine Erhöhung derselben wünschenswert, dann kann dies mit Atropin sicher erreicht werden. In neuerer Zeit wird zur protrahierten Behandlung besonders das Scilloral bzw. Scillaren empfohlen.

Die Frage der
Entflimmerung.

Erst nach völliger Kompensierung bei langsamer Kammerfrequenz ist an die Frage einer Beseitigung des Flimmerns heranzutreten. Seit der Entdeckung WENCKEBACHS, daß eine Entflimmerung mit Chinin erreicht werden kann, ist uns dies möglich. Die Einleitung dieser Therapie, die wie oben schon erwähnt, nicht immer ganz ungefährlich ist, sollte nicht in jedem Falle wahllos unternommen werden. Zunächst bestehen drei Kontraindikationen (SCHERF). Die Entflimmerung soll in *den* Fällen unterlassen werden, bei denen das Flimmern schon seit geraumer Zeit besteht. Denn die Gefahr, daß sich die in den während des Flimmerns praktisch stillstehenden Herzohren gebildeten Thromben beim Einsetzen regelrechter Vorhofkontraktionen lösen und zur Embolie führen, besteht in derartigen Fällen immer. Zweitens ist die Chinin- bzw. Chinidinterapie auch bei nur kurzdauerndem (wenige Tage) Flimmern zu unterlassen, wenn es sich um eine mächtige Erweiterung des linken Vorhofs — also bei Mitralvitien, speziell Stenose — handelt, da hierbei die Gefahr der Thrombenbildung besonders groß ist. Schließlich ist die Chinintherapie in allen jenen Fällen kontraindiziert, bei denen eine ernstere Myokard-erkrankung angenommen werden muß, da Chinin bekanntlich ein herz-lähmendes Gift ist. In der Erwägung, daß jede intensive Chinintherapie nicht ganz ungefährlich ist, muß von Fall zu Fall entschieden werden, ob man den Versuch der Entflimmerung machen soll. Dabei ist außerdem zu bedenken, daß der momentane Erfolg — bei Erwachsenen immerhin bis 70 % — nicht immer von Dauer ist.

Heute wird allgemein das Chinidin dem Chinin wegen seiner stärkeren Wirkung vorgezogen. Für die Durchführung eines Entflimmerungs-versuches ist folgendes von Wichtigkeit. Nach Digitalisierung bis zur Erreichung einer normalen Kammerfrequenz ist unmittelbar mit der Chinidinkur zu beginnen. Während der Kur ist strenge Bettruhe geboten, außerdem sollte sie nur im Krankenhaus vorgenommen werden. Zur Prüfung auf eine eventuell bestehende Überempfindlichkeit beginnt man am besten mit einer Probedosis von 0,1—0,25 g Chinidinum purum Merck, je nach dem Alter. Die Dosis von 0,25 ist die Erwachsenenendosis. Sind bis zum nächsten Morgen keine Symptome wie Schwindel, Ohrensausen, Durchfälle, Erythem aufgetreten, kann die große Chinidinkur angeschlossen werden. Diese ist etwa nach folgendem Schema durchzuführen:

- | | |
|--------------------------|-----------------------|
| 1. Tag abends Probedosis | 4. Tag 5× Probedosis. |
| je nach Alter. | 5. Tag 6× Probedosis. |
| 2. Tag 3× Probedosis. | 6. Tag 6× Probedosis. |
| 3. Tag 4× Probedosis. | 7. Tag 6× Probedosis. |

Sobald stärkere Nebenwirkungen auftreten, wird die Kur abgebrochen. Hört das Flimmern an einem der Kurtage auf, dann wird die Dosierung des zweiten Tages noch für einige Tage fortgesetzt. Hat am 8. Tag das Flimmern noch nicht einem normalen Sinusrhythmus Platz gemacht, dann hat eine weitere Fortführung der Therapie meist keinen Zweck.

Bei der Durchführung der Chinidinterapie ist noch eines wissenswert. Die durch Digitalis herabgesetzte Kammerfrequenz steigt unter der

Chinidinkur wieder nicht unerheblich an. Diese Nebenwirkung ist kein prognostisch ungünstiges Zeichen, sondern ist eine Folge des Chinidins, das bekanntlich den Vagus lähmt. Erst bei größeren Dosen tritt die lähmende Wirkung des Chinidins auf die spezifischen Fasern des Herzens klinisch in Erscheinung und damit die Frequenzherabsetzung. Man hat daher auch die gleichzeitige Anwendung von Chinidin und Digitalis empfohlen.

Klinik des Vorhofflatterns. Die klinische Diagnose kann sehr schwierig sein. Bei einem regelmäßigen Block besteht eine regelmäßige Kammererschlagfolge. Deutliche Venenpulse am Hals können den Erfahrenen auf eine Störung der Vorhoftätigkeit hinweisen. Die Kammerfrequenz ist vom Grad der Blockierung abhängig. Daher können normale Kammerfrequenzen — nämlich bei höherem Grad der Blockierung — auftreten, so daß bei der klinischen Untersuchung nicht einmal der Verdacht auf eine Anomalie der Herztätigkeit aufkommt. Bei unregelmäßiger Blockierung dagegen weist die Kammerarrhythmie auf einen pathologischen Zustand hin und es resultiert das Bild der absoluten Arrhythmie, das beim Vorhofflimmern näher besprochen wurde. Bei einem Vollrhythmus der Kammern ist es die hohe Frequenz, die dem Untersucher auffällt. Bei Tachykardien ist daher auch immer an Vorhofflattern mit Vollrhythmus oder geringgradigem Block (2:1) zu denken.

Klinische
Diagnose.

Das Vorhofflattern kann anfallsweise auftreten und gehört bei hoher Kammerfrequenz zu den paroxysmalen Tachykardien. Es kann aber auch als Dauerzustand eine längere Zeit hindurch bestehen. Die Folgen für den Kreislauf sind von der Ventrikelfrequenz abhängig. Es wäre daher hier alles das zu wiederholen, was bei der Besprechung des Vorhofflimmerns, der paroxysmalen Tachykardie und der Sinustachykardie gesagt wurde. Wir verweisen daher auf die betreffenden Abschnitte.

Die Behandlung des paroxysmalen kurzdauernden Vorhofflatterns mit Chinin, Chinidin, Digitalis oder Strophanthin wurde schon besprochen. Carotisdruck, Bulbusdruck usw. sind bei dieser Form paroxysmaler Tachykardie meist unwirksam. Der Übergang häufig auftretenden paroxysmalen Vorhofflatterns mit Kammertachykardie in Vorhofflimmern als Dauerzustand ist bei Kindern unseres Wissens bisher nicht beschrieben, ist aber aus der Pathologie der Erwachsenen bekannt und dann meist ein Vorteil für den Patienten, da damit die Anfälle fortfallen und die Ventrikelschlagfolge dann leicht mit kleinen Digitalisdosen reguliert werden kann (SCHERF).

Therapie.

Der therapeutische Erfolg der Digitalis ist — wie schon mehrfach erwähnt — allerdings nur in den Fällen sicher, in denen nicht eine *akute toxische* oder *infektiöse* Schädigung des Herzens vorliegt.

Die Behandlung des Vorhofflatterns als Dauerzustand ist schwieriger als die des Flimmerns; während bei letzterem, sofern überhaupt ein auf die Therapie ansprechbares Substrat vorliegt, durch *kleine* Digitalisdosen eine Normalisierung der Kammerfrequenz erreicht werden kann, ist dies beim Vorhofflattern in der Regel nicht möglich. Die experimentelle Beobachtung, daß ein Vagusreiz Vorhofflattern in Flimmern übergehen läßt, das als Dauerzustand wegen seiner besseren therapeutischen Beeinflussbarkeit erwünscht ist, hat man sich in der Klinik zunutze gemacht. Durch massierte Digitalistherapie (Vagusreiz) bis zum Auftreten von

Erbrechen versucht man den Übergang des Flatterns in das Flimmern zu erzwingen. Die weitere Behandlung des Vorhofflimmerns mit *kleinen* Digitalisdosen zur Normalisierung der Kammerfrequenz ist dann leichter. Nicht selten konnte bei Erwachsenen nach intensiver Digitalistherapie ein Übergang des Flatterns in einen Sinusrhythmus nach einem kurzen Zwischenstadium des Flimmerns beobachtet werden. Tritt aber trotz massiver Digitalisierung keine Besserung des Zustandes ein, dann wird ein Versuch mit der großen Chinidinkur — ähnlich wie bei der Entflimmerung — empfohlen. Beim Versagen auch dieser Therapie bleibt immer noch die Hoffnung, daß das Flattern eines Tages von selbst verschwindet.

Ursache und
Prognose.

Hinsichtlich der Ursache des Vorhofflatterns gilt dasselbe wie beim Flimmern. Treten diese Reizbildungsstörungen im Verlauf akuter Myokardprozesse auf, dann ist ihre Behandlung und Prognose mehr oder weniger durch das Grundleiden bestimmt. Der therapeutische Erfolg einer Digitalisierung ist dann recht unsicher. Vorhofflattern als Dauerzustand auf dem Boden eines ausgeheilten Myokardprozesses oder eines wenigstens nicht nachweisbar kranken Herzmuskels ist im Kindesalter anscheinend außerordentlich selten.

Klinik des Kammerflatterns und -flimmerns. Es wurde schon gesagt, daß eine scharfe Trennung des anfallsweise auftretenden Ventrikelflatterns und der paroxysmalen Kammertachykardie auch im Ekg oft nicht möglich ist. Bei höheren Frequenzen geht die Kammertachykardie in Flattern über. Die klinischen Symptome sind durch die Schlagfrequenz der Kammern bestimmt. Wir verweisen daher auf die obigen Abschnitte.

Das Ventrikelflimmern ist meist tödlich, da die mechanische Leistung der flimmernden Kammern praktisch gleich Null ist. Entscheidend ist daher die Dauer dieses Zustandes. Bei Erwachsenen sind einige Fälle mit Kammerflimmern beschrieben, die nach einem sehr kurzen Anfall zunächst mit dem Leben davon kamen. Über die klinischen Symptome des Flimmeranfalls vgl. den Abschnitt über das ADAMS-STOKESSche Syndrom.

Interessanterweise wurden beim Erwachsenen die meisten Fälle von Ventrikelflimmern nach einer intravenösen Chinininjektion gesehen (SPÜHLER). Die gelegentlichen Beobachtungen von akuten Todesfällen bei intravenöser Chinintherapie im Kindesalter stimmen damit gut überein und lassen auch hierbei ein Ventrikelflimmern vermuten. Da es dem Einzelfall nicht anzusehen ist, ob eine paradoxe Chininwirkung eintreten wird, ist im Kindesalter nur die intramuskuläre, rectale oder per orale Chininmedikation erlaubt.

Eine paradoxe Wirkung und damit die Gefahr des Kammerflimmerns ist nicht nur bei Chinin, sondern auch bei zahlreichen anderen Pharmaca möglich. Die Digitalis z. B., die beim Herzgesunden Esyst oft beseitigt, kann am geschädigten Herzen solche auslösen und bei Fortsetzung der Therapie Kammerflimmern erzeugen. Dasselbe ist beim Suprarenin, Kalium, Calcium möglich (SCHERF). Die akuten Todesfälle nach einer Strophanthininjektion, der eine Digitalismedikation vorausging, werden auch als Kammerflimmern gedeutet. Diese Tatsachen weisen eindringlich darauf hin, daß der therapeutische Effekt eines Medikamentes weitgehend

vom Zustand des Erfolgsorganes abhängig ist, ja daß dasselbe Mittel gegensätzliche Wirkungen zeitigen kann.

Eine Therapie des Kammerflimmerns gibt es nicht. Spontanes Aufhören eines Anfalls wurde aber bei Erwachsenen wiederholt beobachtet.

Interferenzdissoziation und Parasystolie. Da diese komplizierten Rhythmusstörungen keine eigene klinische Bedeutung haben, wird auf die Spezialliteratur verwiesen.

2. Die Störungen der Erregungsleitung.

Schwerere Störungen der Erregungsleitung sind im Hinblick auf die Häufigkeit anderer Formen der Myokardschädigung selten. Der Grund ist einmal im anatomischen Aufbau des spezifischen Gewebes zu suchen, das eine ausgezeichnete Gefäßversorgung besitzt; das atrioventrikuläre System ist außerdem durch eine Art Lympheide von der Arbeitsmuskulatur getrennt (SCHERF). Weiterhin ist die Erregungsleitung mit Ausnahme der Vorhofkammerleitung durch ein weitverzweigtes Netzwerk garantiert.

Häufigkeit.

Aber auch physiologische Eigenschaften des Herzens sind an der Seltenheit schwererer Leitungsstörungen ursächlich beteiligt. Nach dem Gesetz der auxomeren Leitung (v. KRIES) genügt die Unversehrtheit einer einzigen Faser des HISSchen Bündels z. B. zur Weiterleitung der Erregung auf die Kammern. Eine Einschränkung der Bahnbreite eines Abschnitts des a-v Systems allein genügt nicht zum Auftreten schwerer Leitungsstörungen. Die Leitung wird deshalb auxomer genannt, weil die Erregung einer Faser auf viele andere übertragen werden kann.

Ein weiterer Grund für die relative Seltenheit größerer Leitungsstörungen ist die Tatsache, daß das spezifische System weniger empfindlich gegen Sauerstoffmangel ist als die Arbeitsmuskulatur (ROTHBERGER).

Wenn auch anatomische und physiologische Eigenschaften des Herzens dieses vor schweren Leitungsstörungen weitgehend schützen, so gibt es andererseits auch elektive Schädigungen des spezifischen Systems ohne Beteiligung des übrigen Myokards und des Klappenapparates. Schädigungen durch lokale Prozesse werden sich um so schwerer auswirken, je dichter das gesamte Leitungssystem an einer Stelle zusammengedrängt liegt, z. B. am HISSchen Bündel. Herde derselben Größe anderswo im Ventrikel haben geringere Störungen zufolge.

Leitungsstörungen können sich in einer Verlangsamung oder Blockierung der Erregungsleitung äußern. Abnorme Verbesserungen der Erregungsleitung, z. B. weitgehende Deblockierung bei Vorhofflattern mit folgender Kammertachykardie und ihren schweren Gefahren für die Blutversorgung der Peripherie werden dem Sprachgebrauch nach nicht als Leitungsstörung bezeichnet.

Begriffsbestimmung.

Auslösende Faktoren. Leitungsstörungen können die verschiedensten Ursachen haben. Tumoren (im Säuglingsalter besonders Rhabdomyome; WEGMANN, FARBER), Blutergüsse, tuberkulöse oder syphilitische Gummen und angeborene Mißbildungen als auslösende Faktoren sind Raritäten. Viel häufiger sind es toxische Schädigungen im Verlaufe der verschiedensten Infekte (Grippe, Tuberkulose, Ruhr, Typhus usw.), die zu Störungen der Erregungsleitung führen. Bei Diphtherie und den akuten rheumatischen Erkrankungen des Herzens findet man die schwersten Formen. Auch

schwere Anämien können gelegentlich zu Störungen im spezifischen System Anlaß geben.

Auch eine Reihe von Pharmaca vermag die Erregungsleitung zu schädigen, vor allem Digitalis und Strophanthin. Gerade diese Eigenschaft ist es ja häufig, die wir therapeutisch auszunutzen suchen. Morphinum (EINTHOVEN und WIERINGA), Suprarenin (KAHN) — beide über das Vaguszentrum — Muscarin, Physostigmin, Aconitin (WEBER), Magnesiumsulfat schädigen das Leitungssystem. Dieselbe Wirkung können Asphyxie und wahrscheinlich auch der anaphylaktische Shock haben. In den obigen Abschnitten wurden außerhalb wiederholt funktionelle Leitungsstörungen erwähnt, die als Ausdruck einer Überbeanspruchung der Leitungsbahn gedeutet wurden.

Lokalisation der Leitungsstörungen. Leitungsstörungen können zwischen Sinus und Vorhof (Störung I. Ordnung), zwischen Vorhof und Kammern (Störung II. Ordnung) und schließlich innerhalb der Ventrikel (Störung III. Ordnung) lokalisiert sein. Außerdem gibt es auch Leitungsstörungen innerhalb der Vorhöfe (intraaurikuläre Formen).

Die atrioventrikulären Leitungsstörungen.

Die a-v Leitung ist aus den obengenannten anatomischen Gründen ganz besonders stöempfindlich. Wenn man von einer Leitungsstörung schlechthin spricht, dann ist im klinischen Sprachgebrauch eine a-v Leitungsstörung gemeint. Je nach dem Grad der Schädigung unterscheidet man eine einfache Verlängerung der Überleitungszeit, einen partiellen und einen vollständigen Block. Beim teilweisen Block schlagen die Kammern noch in Abhängigkeit vor den Vorhöfen, während beim totalen Block eine vollständige Dissoziation zwischen der Tätigkeit der Atrien und der Ventrikel vorliegt.

Der partielle Block kommt in zwei Formen vor: Als Typ I bezeichnet man jene Form eines periodischen Ventrikelausfalls, die mit einer zunehmenden Verlängerung der P Q-Dauer einhergeht (WENCKEBACHSche Periode). Der Typ II (MOBITZ) ist durch einen periodischen Ventrikelausfall bei konstanter Überleitungszeit gekennzeichnet. Die Unterscheidung dieser beiden Typen ist deshalb wichtig, weil letztere niemals Folge eines erhöhten Vagustonus oder einer allgemeinen Intoxikation oder einer Digitalisierung sein kann, sondern stets auf eine umschriebene anatomische Herzerkrankung zurückgeführt werden muß (SCHERF).

Die einfache Leitungsverzögerung ohne Ventrikelausfall.

Diese Form atrioventrikulärer Leitungsstörung äußert sich im Ekg in einer einfachen gleichmäßigen Verlängerung der P Q- bzw. P R-Dauer. Bei der Besprechung des Myokardschadens wurde diese Leitungsstörung ausführlich abgehandelt. Dort wurden auch die normalen Höchstwerte der P Q-Dauer für die einzelnen Lebensalter genannt und die Gesichtspunkte aufgezeigt, nach denen die klinische Bewertung dieser Störung erfolgen muß (funktionelle, medikamentöse, organisch bedingte Leitungsstörung).

Bei hochgradiger Verlängerung der P Q-Dauer kann das P mehr oder weniger mit dem T des vorangehenden Ventrikelteils verschmelzen. Durch einen Arbeitsversuch oder durch die spontanen respiratorischen Frequenz-

schwankungen des Sinusknotens kommt aber in der Regel bei Betrachtung längerer Kurvenabschnitte das P bzw. T isoliert zur Darstellung. Abb. 29 zeigt eine P Q-Verlängerung.

Eine Störung des Rhythmus oder der Kammerfrequenz tritt bei dieser einfachsten Störung der Überleitung nicht auf, da jede Vorhoferregung zu den Kammern weitergeleitet wird.

Der partielle Block Typ I (WENCKEBACHSche Periode).

Bei höheren Graden der Leitungsstörung kommt es zu einem partiellen Block. Handelt es sich um einen Typ I, dann sieht man eine stetig zunehmende Verlängerung der Überleitungszeit bis eine Ventrikelaktion ausfällt und das Spiel von neuem beginnt. Dadurch entstehen Gruppenbildungen, in dem jeder 4. oder 5. usw. Vorhofschlag blockiert wird. In der Pause erholt sich das a-v System soweit, daß die erste Vorhoferregung einigermaßen prompt übergeleitet wird, während schon bei der zweiten eine erhebliche Verzögerung auftritt. Bei den folgenden Schlägen nimmt die Leitungsstörung immer mehr zu bis wieder eine Kammeraktion ausfällt. Innerhalb jeder Gruppe zeigen die P Q-Zeiten eine zunehmende Verlängerung. Dabei erleidet die zweite auf die Pause folgende Vorhoferregung die relativ größte Verzögerung der Überleitung, während die absolut größte P Q-Dauer die letzte Vorhoferregung vor der Pause aufweist. Dieser Mechanismus der Überleitungsstörung wirkt sich für die Kammerintervalle in der Weise aus, daß der erste der Pause folgende RR-Abstand länger ist als alle übrigen einer Gruppe. Die Kammerpause ist deutlich kleiner als zwei Schlagintervalle.

Im Ekg sieht man neben rhythmischen P-Zacken Gruppen von Kammer-
teilen, deren P Q-Dauer zunehmend länger wird. Nach mehreren Kammer-
teilen tritt eine blockierte Vorhoferregung auf. Die Länge der Gruppen,
d. h. der Grad der Blockierung, ist von Fall zu Fall — auch beim einzelnen
Patienten — verschieden (3:2, 4:3 Block usw.). Die Form der P-Zacken
und der Kammerteile kann durch zusätzliche intraaurikuläre und intra-
ventrikuläre Leitungsstörungen oder andere auf Myokardschaden hin-
weisende Zeichen verändert sein. Die nahe Verwandtschaft der einfachen
Leistungsverzögerung und der WENCKEBACHSchen Periode ergibt sich
daraus, daß man oft in der gleichen Kurve einen spontanen Übergang
des einen Zustands in den anderen sehen kann. Auch nach einem Arbeits-
versuch ist dies möglich, wobei dann stets die P Q-Dauer erheblich ver-
längert ist. (Abb. 48 zeigt eine WENCKEBACHSche Periode.)

Ekg beim
partiellen Block
vom Typ I.

Der partielle Block Typ II.

Bei dieser Form kommt es zu periodischem Ventrikelausfall ohne periodisch länger werdende Überleitungszeiten. Auch nach langen Serien von Überleitungen findet keine Zunahme der Leitungszeit statt und umgekehrt nach einer durch Blockierung entstandenen Pause keine Verkürzung. Außerdem können auch mehrere Vorhoferregungen hintereinander blockiert sein, was bei einer WENCKEBACHSchen Periode nie vorkommt. Gerade der Typ II des partiellen Blocks geht gern in einen vollständigen Block über. Es wurde schon oben gesagt, daß diese Leitungsstörung stets Ausdruck einer umschriebenen anatomischen Herzschädigung ist und nicht als Folge eines erhöhten Vagustonus, einer

allgemeinen Intoxikation, einer Digitalisierung oder einer Ermüdung bei Tachykardie auftritt (SCHERF). Abb. 67 zeigt einen partiellen Block vom Typ II.

Unterscheidung
der Typen
beim 2:1 Block.

Zur Unterscheidung zwischen den beiden Typen eines partiellen a-v Blocks sind mindestens zwei aufeinanderfolgende Überleitungen notwendig. Bei einem 2:1 Block ist daher die Typendifferenzierung nicht ohne weiteres möglich. Außerdem ist auch eine regelmäßig blockierte Vorhofextrasystolie zu erwägen. In solchen Fällen kann ein Arbeitsversuch Klarheit bringen. Handelt es sich um einen Typ I, dann tritt nach körperlicher Belastung oft ein Vollrhythmus mit stark verlängerter Überleitungszeit auf; eine ähnliche Wirkung kann eine Atropininjektion oder die Inhalation von 1 Tropfen Amylnitrit haben. Bei einem Typ II dagegen wird die Blockierung nicht aufgehoben, sondern häufig sogar verstärkt. Vor allem bleiben aber die Leitungszeiten unverändert. Die Typenunterscheidung hat wegen der ernsteren Prognose des Typs II klinische Bedeutung.



Abb. 67. Partieller 4:1 Block. Typ II. Nur jede vierte Vorhoferregung wird mit verlängerter PR-Dauer übergeleitet. (Aus D. SCHERF.)

Das PP-Inter-
vall.

Bei dem 2:1 Block ist noch eine eigentümliche Störung des Vorhofrhythmus zu erwähnen, die auch beim totalen Block vorkommt. Diejenigen PP-Intervalle, die einen Kammerteil einschließen, sind deutlich kürzer als jene ohne Kammerteil. Eine sichere Erklärung dafür wurde bisher nicht gegeben.

Bei gehäuften Ventrikelausfällen können Kammerbradykardien mit Ersatzschlägen auftreten. Auf die a-v Leitungsstörungen bei supra-ventrikulären Störungen der Erregungsbildung (paroxysmale Vorhofftachykardie, Vorhofflattern oder Flimmern), wurde oben schon mehrfach hingewiesen. Sie sind als Schutzmaßnahme des Herzens zur Vermeidung zu hoher Kammerfrequenzen erwünscht und eine Verstärkung der Blockierung wird therapeutisch angestrebt.

Der vollständige Vorhofkammerblock.

Bei dieser schwersten Form atrioventrikulärer Leitungsstörung besteht eine Trennung des Vorhof- und Kammerrhythmus. Die Atrien schlagen im normalen Sinusrhythmus, während die Ventrikel unter der Führung eines tiefer gelegenen automatischen Zentrums arbeiten.

Ekg bei voll-
ständigem Vor-
hofkammer-
block.

Im Ekg sieht man einen Vorhofrhythmus und einen unabhängig von diesem bestehenden Kammerrhythmus. Die fortwährend wechselnde P Q- bzw. P R-Dauer ist das Charakteristische. Abnorm gestaltete Kammer-teile weisen dabei nicht unbedingt auf einen Myokardschaden der Ventrikel hin, sondern sind zum Teil auch durch abnormen Reizursprung und damit durch abnorme intraventrikuläre Erregungsausbreitung zu erklären. Außerdem können die Kammer-teile gelegentlich durch gerade einfallende Vorhof-erregungen deformiert sein. Abb. 68 zeigt einen vollständigen a-v Block nach Diphtherie.

Die Vorhöfe zeigen häufig die schon beim 2:1 Block erwähnten Rhythmusänderungen, in dem die einen Kammerteil einschließenden PP-Intervalle kürzer als die anderen sind. Der Kammereigenrhythmus kann durch Acceleranswirkung mehr oder weniger beeinflussbar sein. Dem Vagus dagegen kommt eine direkte Wirkung auf tertiäre Kammerzentren nicht zu (SCHERF).

Kammereigenrhythmus wird auch gelegentlich beim Vorhofflimmern beobachtet. Ventrikuläre Esyst beim totalen a-v Block sind in der Regel nicht kompensiert, sie können sogar von einer normalen Kammerperiode gefolgt sein.

*Klinik
der atrioventrikulären
Leitungsstörungen.*

Bei der Besprechung der atrioventrikulären Leitungsstörungen im Abschnitt Myokardschaden sowie bei den Störungen der Erregungsbildung wurde schon wiederholt auf funktionelle Leitungsstörungen hingewiesen. Wir sprechen dann von einer funktionellen Störung im Sinne eines bedeutungslosen Befundes, wenn sie Folge einer übermäßigen Beanspruchung ist. Dies ist dann der Fall, wenn die Leitungsbahn zu früh nach der letztgeleiteten Erregung (sehr vorzeitige Esyst) beansprucht wird oder zu häufig in der Zeiteinheit (bei den verschiedenen Formen der Tachykardie).

Eine zweite Gruppe der Leitungsstörungen umfaßt alle jene Fälle, bei denen eine Schädigung des spezifischen Systems durch pharmakologische Einflüsse besteht. Es gibt eine ganze Reihe von Giften, die leitungsverzögernd wirken. Klinisch am wichtigsten sind Digitalis oder

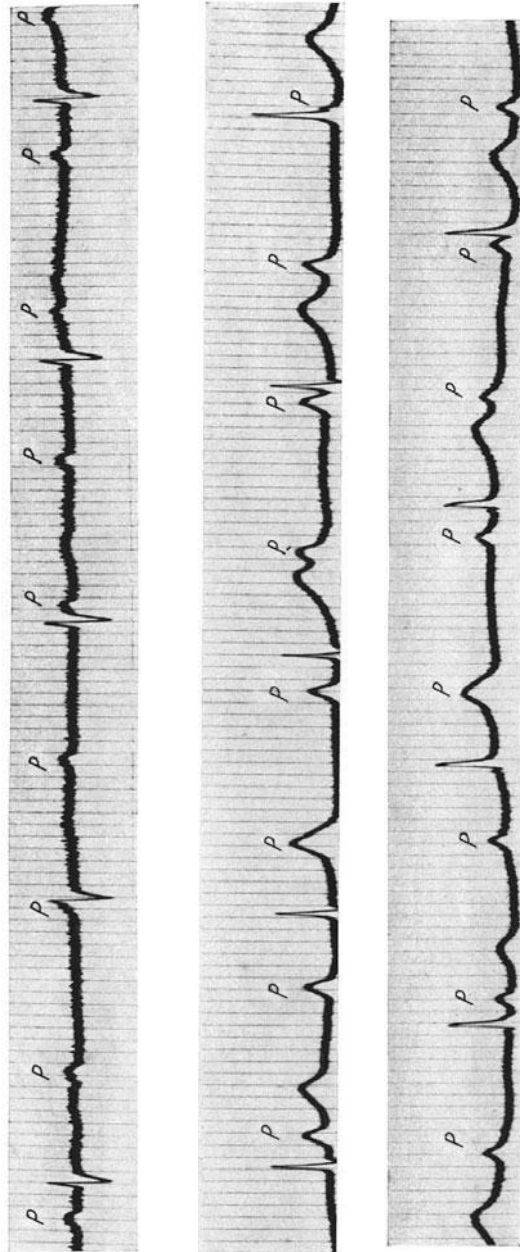


Abb. 68. Vollständiger atrioventrikulärer Block bei einem 10jährigen Jungen nach Diphtherie (Heilung mit Defekt). Dissoziation von Vorhof und Kammer. Vorhoffrequenz 98, Kammerfrequenz 55. Die T-Zacken und die Anfangsgruppen sind gelegentlich durch einfallende Vorhoferregungen entstellt. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Das PP-Intervall.

Strophanthin. Auch Salicylpräparaten werden Leitungsstörungen zur Last gelegt. Durch Digitalis und Strophanthin können alle Formen — auch vollständiger a-v Block — mit Ausnahme des partiellen Blocks vom Typ II — entstehen.

Zu der dritten und letzten Gruppe der a-v Leitungsstörungen gehören alle jene Fälle, in denen weder Überbeanspruchung noch pharmakologische Einflüsse als Erklärung dafür geltend gemacht werden können. Ein primärer Myokardschaden als Ursache der Leitungsstörung ist also erst nach Ausschluß oben genannter Faktoren anzunehmen.

Klinische
Diagnose.

Eine exakte klinische Diagnose einer einfachen Verlängerung der Überleitungszeit ist nicht möglich, da dabei keine Rhythmus- oder Frequenzänderungen auftreten und auch keine subjektiven Beschwerden darauf hinweisen. Gelegentlich soll aber eine Art Galopprrhythmus vorkommen, indem bei verlängerter Überleitung die Vorhoftöne als dritter (diastolischer) Ton vor den beiden normalen Herztönen hörbar werden (SCHERF). Andere Untersucher fanden bei verlängerter Überleitung nur einen unreinen ersten Herzton.

Die WENCKEBACHsche Periode kann klinisch mindestens vermutet werden, wenn man Kammerstolenausfälle (Pausen) wahrnimmt, denen kein vorzeitiger Schlag vorausgeht.

Die Diagnose eines vollständigen a-v Blocks ist meist auch ohne Ekg möglich. Dabei ist aber die Kammerbradykardie keineswegs ein obligates Symptom. Viel wichtiger für die Diagnose ist bei der Inspektion das Verhalten der Halsvenen, indem als Zeichen gelegentlicher Vorhofpfropfung plötzlich ein starker Venenpuls auftritt. Der Befund hoher unregelmäßiger Venenpulse bei rhythmischer Kammertätigkeit muß an einen absoluten Block denken lassen. Auch durch die Auskultation kann man einen kompletten Block diagnostizieren. Über der Herzspitze hört man in solchen Fällen mehrmals in der Minute eine Verstärkung des ersten Tons, der manchmal laut und paukend wie bei einer Mitralklappenstenose sein kann und als „Kanonenton“ bezeichnet wurde. Da solche Schallphänomene sonst bei rhythmischer Kammertätigkeit nicht vorkommen, ermöglicht auch dieser Befund die Diagnose. Über die Beschwerden und Leistungsfähigkeit der Fälle mit komplettem Block als Dauerzustand vgl. den Abschnitt Myokardschaden. Es wurde dort gesagt, daß abgesehen von der Art des Grundleidens (stationär oder fortschreitend) und dem Zustand des übrigen Myokards die Kammerfrequenz und die nervöse Anpassungsfähigkeit an vermehrte Beanspruchung ausschlaggebend sind.

Auf den angeborenen vollständigen a-v Block als Ausdruck einer Mißbildung des Herzens wurde oben schon hingewiesen. BRANDENBURG, AITKEN, YATER, PERRY, KINSMANN und ANDREWS u. v. a. haben solche Fälle beschrieben. Nach den Angaben der Literatur scheint die Lebensprognose nach Überstehen des ersten Jahres nicht schlecht zu sein. Für die Diagnose und Prognose ist weiterhin eine Beobachtung von HEUBNER interessant, der bei einem Säugling vor und nach der Geburt (lebensfrisch, nicht asphyktisch) zunächst eine Frequenz von nur 80 feststellte. Nach 6 Tagen bestand im Ekg ein 2:1 Block und nach 1 Jahre ein normaler Sinusrhythmus.

Subjektive
Beschwerden.

Da die Mehrzahl der atrioventrikulären Leitungsstörungen in der Regel keine Beschwerden macht, werden sie meist mehr oder weniger zufällig entdeckt. Selbst bei hochgradigen Blockierungen und beim

totalen Block empfindet der Patient nur selten sein Leiden, da die Automatie untergeordneter Zentren die Kammertätigkeit aufrecht erhält. Nur beim Versagen dieser Automatie treten schwere Kreislaufstörungen auf, die bei der Besprechung der ADAMS-STOKESSchen Anfälle näher gekennzeichnet werden.

Eine spezifische Behandlung der Leitungsstörungen gibt es nicht; sie ist auch — abgesehen von extremen Bradykardien oder STOKESSchen Anfällen — nicht nötig. Entscheidend für die Therapie ist vielmehr das Grundleiden. Ein Teil der toxischen oder infektiösen Überleitungsstörungen (Diphtherie, Scharlach, Pneumonie, Narkose usw.) bildet sich bei Schonung spontan zurück. In anderen Fällen bleibt eine Verlängerung der P Q-Dauer oder ein vollständiger a-v Block als einziges Zeichen einer ausgeheilten Herzerkrankung (Heilung mit Defekt) bestehen. Die Schwierigkeit bei der Beurteilung dieser Fälle liegt in der Feststellung, ob tatsächlich der Myokardprozeß ausgeheilt ist oder ob nicht doch noch ein chronischer Prozeß — etwa eine chronisch-rheumatische Myokarditis oder ein Fokalinjekt — dahinter steckt. Genaue klinische Untersuchung, speziell der Tonsillen und Ausführung einer Blutsenkungsreaktion, sind nie zu unterlassen. Gerade die Senkung, die bei chronisch-rheumatischer Myokarderkrankung stets deutlich beschleunigt ist, ist gelegentlich das einzige Zeichen eines noch nicht zum Abschluß gekommenen Prozesses. Jede Verlängerung der Überleitungszeit, die sich über längere Zeit und auch im Arbeitsversuch als konstant erweist und bei der Digitalis- oder Strophanthingebrauch ausgeschlossen ist, ist als Zeichen einer organischen Myokardschädigung zu werten. Unsere Aufgabe ist dann die Feststellung, ob es sich um einen belanglosen Restzustand handelt oder ob noch ein aktiver Prozeß vorliegt.

Therapie und
Prognose.

Störungen der a-v Leitung nach Digitalis- oder Strophanthinmedikation — meist in Form einer einfachen Verlängerung der P Q-Dauer oder der WENCKEBACHSchen Perioden — sind stets reversibel.

Das MORGAGNI-ADAMS-STOKESSche Syndrom.

Dieser von den genannten Autoren beschriebene Symptomenkomplex tritt stets auf, wenn aus irgendeinem Grunde das Minutenvolumen stark eventuell bis auf Null absinkt, und damit die Blutversorgung des Zentralnervensystems notleidet. Entscheidend für die klinischen Erscheinungen und die Lebensprognose ist die Dauer dieser Kreislaufstörung. Währt dieser Zustand nur wenige Sekunden, dann bleibt er wahrscheinlich völlig symptomlos, hält er dagegen länger als einige Minuten unvermindert an, dann kann der Tod eintreten. Das Zwischenstadium ist die Zeit des ADAMS-STOKESSchen Anfalls.

Diese schwere kreislaufmechanische Störung mit erheblichem Absinken des Minutenvolumens kann durch zwei Vorgänge zustande kommen, die sich zunächst nach Art der Entstehung prinzipiell unterscheiden, die aber für die Kreislaufperipherie die gleichen Folgen zeitigen.

1. Bei der Besprechung der verschiedenen Formen der Tachykardien wurde auf deren ungünstige Wirkung hinsichtlich des Minutenvolumens wiederholt hingewiesen. Überschreitet die Kammerfrequenz eine von Fall zu Fall wechselnde Höhe, dann entstehen bei entsprechendem Absinken des Minutenvolumens jene Störungen der Blutversorgung, die zum ADAMS-STOKESSchen Anfall führen. Die mit dem Leben vereinbare Dauer eines

Tachykardie-
formen des
STOKESSchen
Syndroms.

Anfalls ist nicht von der Herzfrequenz sondern vom Minutenvolumen abhängig. Ja es braucht selbst bei Kammerfrequenzen über 300 nicht zum Anfall zu kommen. SCHERF erwähnt einen jungen Mann, der mit einer Frequenz von 324 Ventrikelschlägen noch langsam zu Fuß in die Klinik kam. In anderen Fällen, nämlich bei schwer geschädigtem Myokard, kann schon eine Frequenz von 180 zum Anfall führen. ADAMS-STOKESSche Anfälle im Kindesalter, ja selbst in den ersten Lebensjahren, sind vereinzelt beschrieben. Auch bei dem von SCHÄDRICH und PARADE veröffentlichten Fall einer paroxysmalen Tachykardie traten Anfälle mit Bewußtlosigkeit und motorischer Unruhe auf, die mit hohen Frequenzen einhergingen und als ADAMS-STOKESSche Anfälle zu deuten sind.

Kammer-
stillstandform.

2. Weiterhin — wahrscheinlich seltener — entsteht ein STOKESScher Anfall bei wirklichem Herzstillstand. Die mit dem Leben vereinbare Anfallsdauer ist bei dieser Form naturgemäß viel kürzer, da hierbei der Kreislauf völlig darniederliegt.

Am häufigsten tritt ein Kammerstillstand bei atrioventrikulären Leitungsstörungen auf, wenn die Überleitung völlig versagt und die Kammerautomatie nicht rechtzeitig einsetzt. Es sind also zwei Faktoren notwendig, einmal die Leitungsstörung und zweitens die Störung der untergeordneten Zentren. Wenn dagegen bei einer Diphtherie z. B. nur die a-v Leitung geschädigt wurde, nicht aber das untergeordnete automatische Zentrum, dann übernimmt dieses rechtzeitig die Führung über die Kammern und es kommt nicht zum Anfall. Auf diese Weise sind jene Fälle zu erklären, bei denen man zufällig einen kompletten Block feststellt, ohne daß der Patient oder die Eltern irgendwelche Angaben über den Zeitpunkt seiner Entstehung machen können. Selbst bei *stationärer* Beobachtung einer diphtherischen Myokardschädigung wurden wir eines Tages durch den Befund eines totalen Vorhofkammerblocks überrascht. Aber auch dann, wenn der Eintritt der vollständigen Blockbildung klinisch symptomlos verlief, können noch Anfälle auftreten. Dies ist dann möglich, wenn nach vorübergehender Besserung der a-v Leitung wieder ein Sinusrhythmus eintritt, der durch erneute Verschlechterung abermals zur kompletten Blockierung führt. Hat der Grundprozeß inzwischen auch eine Schädigung der untergeordneten Zentren verursacht, dann kann die präautomatische Pause so lang werden, daß es zum Anfall kommt. Dieses Spiel kann sich unter Umständen mehrmals wiederholen. Besteht ein Block dagegen schon längere Zeit, dann ist nicht mehr mit Anfällen der beschriebenen Entstehungsweise zu rechnen. Versagt dagegen zeitweise die Automatie des untergeordneten Zentrums, das jetzt der Schrittmacher der Kammern ist, dann kann es zu erneuten Anfällen kommen. Solche Fälle scheinen aber außerordentlich selten zu sein.

Neben der a-v Blockbildung auf dem Boden organischer Myokard-erkrankungen sind auch Fälle von vorübergehendem Herzstillstand mit paroxysmaler Bewußtlosigkeit durch übermäßige Vaguserregung — also neurogen — bekannt geworden. Es gibt Erwachsene mit einer derartigen Übererregbarkeit der Rezeptoren des Sinus caroticus, daß ein leichter Druck an entsprechender Stelle des Halses Herzstillstand auslöst. Bei bestimmter Kopfhaltung — wenn z. B. der steife Kragen die Gegend des Sinus caroticus drückt — werden solche Patienten plötzlich bewußtlos (SCHERF). Auch Tumoren oder Drüsenpakete am Hals können durch den gleichen Mechanismus schwerste Anfälle auslösen (WENCKEBACH und

WINTERBERG, WEISS). Bei Hirntumoren, die das Vaguszentrum schädigen, wurden ebenfalls Anfälle beobachtet. Vagovagale Reflexe können auch von anderer Stelle ausgehen und eine Herzhemmung auslösen, z. B. vom Pharynx. In diesem Zusammenhang muß auch des GOLTZschen Klopfversuchs und an plötzliche Todesfälle nach Magenschlag beim Boxen gedacht werden.

Bei Anfällen, die durch Druck auf den Sinus caroticus ausgelöst werden, muß man allerdings berücksichtigen, daß von diesem depressorische Reflexe ausgehen, die durch abnorm starke Blutdrucksenkung auch ohne Herzstillstand Bewußtlosigkeit bewirken können (FLAUM und KLIMA, WEISS und FERRIS). Diese Beobachtungen aus der Pathologie der Erwachsenen halten wir deshalb für wertvoll, weil sie wahrscheinlich auch für das Kindesalter gelegentlich Bedeutung erlangen können (plötzliche Todesfälle bei spasmophilen Kindern nach einer reichlichen Mahlzeit).

Die klinischen Symptome eines ADAMS-STOKESSchen Anfalls sind plötzliche Bewußtlosigkeit, tonisch-klonische Muskelzuckungen, Delirien usw. Wichtig ist, daß derartige Zustände eine retrograde Amnesie hinterlassen können und daß Stuhl- und Harnentleerungen gelegentlich auftreten. Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegen Epilepsie können beim Fehlen deutlicher psychischer Veränderungen in der anfallsfreien Zeit außerordentlich groß sein. Leichte Anfälle dagegen zeigen das Bild einer einfachen Ohnmacht, sollten aber — zumal Ohnmachten im Kindesalter abgesehen von eindeutigen Affektzuständen oder Kollapserscheinungen in der Pubertät selten sind — stets auch an ADAMS-STOKESSche Anfälle denken lassen.

Klinische Symptome des Anfalls und Differentialdiagnose.

Die klinische Unterscheidung zwischen den beiden Formen STOKESScher Anfälle (der Tachykardie- und der Herzstillstandform) ist schwierig. Die anamnestischen Angaben sind, soweit überhaupt solche erhältlich, für die Differentialdiagnose unwesentlich, da die Symptome dieselben sind. Eine lange Anfallsdauer ohne nachfolgenden Tod spricht aber für eine Tachykardieform, da ja dabei der Kreislauf nicht völlig stillsteht. Die Annahme, daß bei Fällen mit Leitungsstörungen in der anfallsfreien Zeit der Anfall selbst durch Herzstillstand ausgelöst werde, ist nicht stichhaltig. Aber auch die allgemeine Untersuchung des Patienten im Anfall selbst gestattet nicht immer eine Differentialdiagnose. Pulslosigkeit bei Betastung der Radialisarterie kann auch bei Kammertachykardien bestehen. Bei sehr hohen Kammerfrequenzen werden die Herztöne unhörbar; bei Ventrikelstillstand dagegen können die dann wahrnehmbaren Vorhoftöne eine Kammertätigkeit bei der Auskultation vortäuschen. — Eine sichere Entscheidung, welcher Mechanismus dem Anfall zugrunde liegt, ist daher nur durch das Ekg möglich, welches allerdings bei seltenen Anfällen aus technischen Gründen meist nicht aufgenommen werden kann. Bei gehäuften Anfällen dagegen kann man nach Anlegung der Elektroden einen solchen abwarten.

Unterscheidung der beiden Formen.

Die Prognose jedes Anfalls ist ernst. Entscheidend ist, ob es dem Herzen gelingt, spontan oder unter therapeutischer Mithilfe ein ausreichendes Minutenvolumen in die Peripherie zu schicken.

Zu einer rationellen Therapie ist die Diagnose der Art des Anfalls erforderlich, da je nach der zugrunde liegenden Störung eine gegensätzliche Behandlung am Platze ist. Diese Forderung ist jedoch in der Praxis

Therapie.

wohl nie und in der Klinik nur sehr selten zu erfüllen. Liegt ein Herzstillstand vor, dann sind erregende Mittel zu injizieren, die bei einer Tachykardie nur Schaden stiften. Die Behandlung gliedert sich weiterhin in diejenige des Anfalls selbst und in die zur Verhütung weiterer Anfälle.

Bei der Tachykardieform sind zunächst die bekannten Vagusreflexe zu versuchen. Bei Flatter- oder Flimmertachykardien sind diese jedoch wenig erfolgversprechend. In solchen Fällen wird eine intravenöse Strophanthininjektion empfohlen, die die Kammerfrequenz zumindest durch Blockbildung verlangsamen kann. Vorbedingung für die Wirkung ist dabei aber immer, daß überhaupt noch ein Kreislauf besteht, der das Strophanthin an das Herz heran bringt. Eine sofortige Wirkung ist mithin nicht zu erwarten. Zur Vermeidung weiterer Anfälle ist dann ebenso wie bei der medikamentösen Behandlung gehäufter Esyst zu verfahren. Auf die Wirkung des Traubenzuckers bei manchen Formen paroxysmaler Tachykardie wurde oben schon hingewiesen.

Bei der Kammerstillstandsform des Anfalls muß durch mechanische Reizung des Herzens (kräftige Stöße und Schläge gegen die Brustwand) das Erwachen der Automatie angestrebt werden. Intramuskuläre oder intravenöse Injektionen sind wegen des völligen Kreislaufstillstandes erfolglos. Für die intrakardiale Injektion ist nach SCHERF das Coffein dem Suprarenin vorzuziehen. Möglicherweise ist auch der mechanische Reiz der Injektionsnadel wirksam. Zur Vermeidung weiterer Anfälle sind zwei Wege gangbar. Erstens kann man eine Besserung der Überleitung und Steigerung der Kammerautomatie erstreben. Dazu sind Ephetonin- oder Theophyllinpräparate geeignet. Atropin ist nur dort indiziert, wo die Anfälle durch Vagusreize ausgelöst werden. Zweitens kann man bei dauerndem Wechsel von partiellem und totalem Herzblock, der immer wieder zu Anfällen führt, durch eine „paradoxe“ Digitalistherapie im Stadium der vollständigen Dissoziation die Vorhofkammerleitung soweit verschlechtern, daß der totale Block als Dauerzustand bestehen bleibt (SCHERF). Diese Behandlung ist auch insofern sinnvoll, als Digitalis die Kammerautomatie fördert.

Ungeklärt ist die Art des akuten Herztodes bei Spasmophilie, wobei die Herzmassage wiederholt gute Dienste geleistet hat (FREI). Es ist interessant, daß bei der heute vielgeübten Kalktherapie akute Todesfälle nach Magenüberlastung spasmophiler Kinder nicht mehr vorkommen.

Die Behandlung mit $BaCl_2$, das die Automatie tieferer Zentren außerordentlich fördert (ROTHBERGER und WINTERBERG), hat wegen der geringen therapeutischen Breite keinen allgemeinen Eingang in die Klinik gefunden. ADAMS-STOKESSche Anfälle können ebenso wie paroxysmale Tachykardien auch spontan aufhören, so daß die Wirksamkeit unserer Therapie schwer beurteilbar ist.

Die intraaurikulären Leitungsstörungen.

Diese sind durch Deformierungen der P-Zacke im Sinne einer verstärkten Aufsplitterung, einer Erhöhung und Verbreiterung im Ekg gekennzeichnet. Ähnliche Befunde können auch als Folge eines abnormen Reizursprungs vorkommen. Ein normaler Vorhofrhythmus mit gleichbleibendem P-Q-Abstand spricht für eine intraaurikuläre Leitungsstörung und gegen eine Reizbildungsstörung (ROTHBERGER und SCHERF). Bezüglich der diagnostischen Bedeutung der Ableitung, in der diese

Ekg bei intraaurikulären Leitungsstörungen.

Veränderungen auftreten (WINTERNITZ), wird auf den Abschnitt Myokardschaden verwiesen. Häufig sind intraaurikuläre und intraventrikuläre Leitungsstörungen kombiniert und beweisen dann eine diffuse Schädigung der Vorhöfe und Kammern. Abb. 29 und 32c zeigen intraaurikuläre Leitungsstörungen.

Ganz selten wurden bei Erwachsenen intraaurikuläre Leitungsstörungen beobachtet, die zu einer Dissoziation der Erregung beider Vorhöfe führten (SCHERF und SIEDEK).

Die sinuaurikulären Leitungsstörungen.

Diese sind wegen der sehr zahlreichen Verbindungen zwischen Sinusknoten und Vorhof und der relativ großen Ausdehnung des Knotens selten. Die Ursachen einer Schädigung sind dieselben wie bei den übrigen Formen der Leitungsstörungen, vor allem aber Digitalis. Prinzipiell können hier die gleichen Arten einer Leitungsstörung vorliegen wie im Bereich der a-v Leitung. Da aber die Sinuserregung im Ekg nicht sichtbar ist, ist eine genauere Diagnose häufig nicht möglich. Am einfachsten liegen die Verhältnisse bei einem periodischen Systolenausfall (Vorhof + Kammer) durch Blockierung nach Typ II. Die dadurch entstehenden Herzpausen betragen bei regelmäßigem Sinusrhythmus das Doppelte oder Mehrfache normaler Schlagintervalle. Dauert diese Pause zu lange, dann treten Ersatzschläge auf. Bei Schädigung der tieferen Zentren können ADAMS-STOKESSche Anfälle vorkommen.

Nicht in allen Fällen beträgt die Pause nach einer blockierten Sinuserregung genau das Doppelte oder Mehrfache eines Schlagintervalls. Das ist dann der Fall, wenn ein partieller sinuaurikulärer Block vom Typ I vorliegt. Dabei ist die auf die Pause folgende Vorhofperiode länger als alle anderen einer Gruppe. Einfache Verlängerungen der sinuaurikulären Leitung sind auch im Ekg nicht diagnostizierbar. Ebenso wenig kann man bei einem Ausfall einer Vorhofkammererregung zwischen Sinusblock und Ausfall einer Sinuserregung — also einer Reizbildungsstörung — unterscheiden. Da die nähere Differenzierung der Art solcher Störungen ohne klinisches Interesse ist, wird auf diese „Sinusarrhythmien“ nicht näher eingegangen.

Man hat auch Fälle mit bemerkenswerter Bradykardie, die im Ekg einen Sinusrhythmus zeigten, auf einen partiellen sinuaurikulären Block bezogen. LEWIS beschrieb einen solchen Fall, bei dem nach geringer körperlicher Belastung durch Deblockierung eine Verdoppelung der Herzfrequenz auftrat.

Die intraventrikulären Leitungsstörungen.

Diese wurden schon im Abschnitt „Die Pathologie der QRS-Gruppe“ näher besprochen. Wir verweisen daher an dieser Stelle darauf.

Das Bündel von KENT.

Aus unten zu beschreibenden Ekg-Befunden sowie aus der anatomischen Feststellung einer zweiten (außer dem Hisschen Bündel!) muskulären Verbindung zwischen Atrium und Ventrikel bei jungen Ratten (KENT 1892) wird auch beim Menschen das gelegentliche Vorkommen dieser zweiten Möglichkeit atrioventrikulärer Erregungsleitung postuliert (HOLZMANN und SCHERF). Der anatomische Nachweis beim Menschen ist

bisher aber noch nicht erbracht; in einem Fall sogar, bei dem nach dem Ekg ein KENTSches Bündel anzunehmen war, wurde dieses bei der Sektion nicht gefunden (HOLZMANN).

Bei niederen Tieren ist die muskuläre Verbindung zwischen Vorhof und Kammer zirkulär und nicht wie beim Menschen auf ein isoliertes Bündel beschränkt. Nach dem Gesetz, daß die Ontogenese eine verkürzte Phylogenese darstellt, ist das Vorkommen des KENTSchen Bündels als Hemmungsmißbildung dieser anfangs diffusen muskulären Verbindung zwischen Atrien und Ventrikel zu verstehen.

Die als Symptom eines KENTSchen Bündels gedeuteten Elektrokardiogramme zeigen folgende Charakteristica:

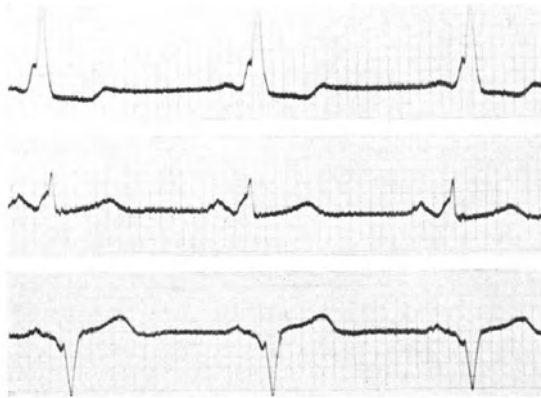


Abb. 69. Ekg mit kurzer Überleitungszeit und Verbreiterung des aufsteigenden Schenkels der R-Zacke (Ekg wie beim „KENTSchen Bündel“).
(Aus D. SCHERF.)

1. Die P Q-Dauer ist abnorm kurz.

2. Die R-Zacke ist im aufsteigenden Schenkel aufgesplittert, und die Anfangsgruppe kann dadurch über die Norm verbreitert sein.

3. Veränderungen der T-Zacke sind nicht konstant.

Bei ein und demselben Patienten können spontan oder nach Arbeitsbelastung, Atropin- oder Amylnitritmedikation normale und die oben beschriebenen Kurvenbilder in buntem Wechsel — offenbar je nach dem gerade benutzten

Weg der Erregungsleitung — gewonnen werden. Abb. 69 zeigt ein Ekg, das wie beim (postulierten) KENTSchen Bündel aussieht.

Wenn man derartige Kurven als Ausdruck des KENTSchen Bündels ansieht, das eine kongenitale Anomalie darstellen würde, dann ist es zunächst verwunderlich, daß im Kindesalter nur wenige Beobachtungen vorliegen. Der Grund dafür ist wohl darin zu suchen, daß die Anomalie offenbar lange Zeit klinisch völlig symptomlos bestehen kann. Die Mehrzahl der Beobachtungen stammt daher aus der Pathologie der Erwachsenen. Der Anlaß zu einer elektrokardiographischen Herzuntersuchung war in solchen Fällen fast stets eine paroxysmale Tachykardie. Derartige Patienten zeigten in der anfallsfreien Zeit dauernd oder nur vorübergehend die für das postulierte KENTSche Bündel typischen Ekg-Veränderungen. Aus diesen Beobachtungen ist ein innerer Zusammenhang zwischen KENTSchem Bündel und paroxysmaler Tachykardie anzunehmen. Auf die Bedeutung dieser Beobachtungen im Hinblick auf die Theorie der kreisenden Erregung von DE BOER sei in diesem Zusammenhang nur hingewiesen.

Nach klinischen Erfahrungen bei Erwachsenen ist die Prognose bei derartigen Ekg-Veränderungen — abgesehen von dem gehäuften Vorkommen paroxysmaler Tachykardien — gut. Daher ist wohl auch bisher nur 1 Fall autoptisch kontrolliert worden. Solange man nichts Sicheres über das anatomische Korrelat dieser Kurven weiß, muß man sich

begnügen, solche Ekg-Bilder von den anderen Verbreiterungen der Anfangsgruppe abzutrennen. Eine Herzerkrankung scheint das Ekg-Syndrom des KENTSCHEN Bündels nicht zu bedeuten.

Näheres über das KENTSCHEN Bündel ist aus der Spezialliteratur zu ersehen (WEBER, v. ZARDAY u. a.).

Das Ekg bei angeborenen Herzmißbildungen.

Da bei Mißbildungen des Herzens häufig auch Änderungen der Aktionsspannung in den einzelnen Ableitungen auftreten, wurde das Ekg zur klinischen Diagnose mit herangezogen. Wegen der Vieldeutigkeit der Ekg-Veränderungen im allgemeinen und der unübersehbaren Variationsmöglichkeit anatomischer Mißbildungen im besonderen gibt aber auch diese Untersuchungsmethode in den meisten Fällen keinen näheren Aufschluß. In der ersten Lebenszeit ist die Bewertung des Ekg noch dadurch erschwert, daß der Rechtstyp — weil er in dieser Zeit physiologisch ist — keine diagnostischen Rückschlüsse erlaubt; andererseits kommt auch der Linkstyp gelegentlich im Säuglingsalter bei normalen Herzen vor.

Aus all diesen Gründen ist die diagnostische Brauchbarkeit des Ekg bei Herzmißbildungen recht beschränkt. Es gibt kein charakteristisches Ekg für die einzelnen kongenitalen Anomalien. Selbst bei der Pulmonalstenose, bei der man sonst mit großer Sicherheit einen starken Rechtstyp findet, wurde ein Linkstyp beobachtet (TATAFIORE). In diesem Falle bestand bei einer Sinustachykardie im Ekg eine Aplasie der Septen von Vorhof und Ventrikel neben der Pulmonalstenose. — Bei autoptisch festgestellten kongenitalen Vitien der verschiedensten Art können sogar normale Spannungskurven bestehen. Aus diesen Gründen gehen wir auf das im wesentlichen kasuistische Schrifttum nicht näher ein.

Die wichtigsten Ekg-Veränderungen bei angeborenen Mißbildungen sind die Höhe der Zacken im allgemeinen, besonders aber die der P-Zacken, und Veränderungen von T_{III}. Ein Rückschluß auf die anatomischen Verhältnisse der Anomalie ist auch in Verbindung mit dem klinischen und röntgenologischen Befund nur mit Vorsicht erlaubt, wenn man vor Überraschungen sicher sein will.

Eindeutiger sind dagegen die Fälle mit Störungen der atrioventrikulären Leitung, insbesondere mit vollständigem Block. Meist handelt es sich dabei um einen Defekt des Septum ventriculorum mit oder ohne Mißbildungen anderer Art.

Auf die Bedeutung des Ekg bei einer Rechtslage des Herzens (Dextrokardie und Dextroposition) wurde oben schon hingewiesen (vgl. S. 590). Abb. 32c zeigt ein Ekg eines 7 Monate alten Säuglings mit congenitalem Vitium.

Digitaliskörper und Ekg.

In diesem Abschnitt soll zu der Frage Stellung genommen werden, ob man bei einer Digitalis- bzw. Strophanthintherapie aus bestimmten Ekg-Veränderungen therapeutische Rückschlüsse ziehen kann oder sogar ziehen muß.

Grundsätzlich steht fest, daß Digitalis Veränderungen *aller* Zacken und Strecken im Ekg verursachen kann.

Entsprechend der schlechten Darstellbarkeit der Vorhofserregung im Extremitäten-Ekg zeigt die P-Zacke nur selten und spät Veränderungen unter Digitaliseinwirkung. Der Kammerteil dagegen, besonders die ST-Strecke und T-Zacke, reagiert oft sehr schnell. Das erste Zeichen der Digitaliseinwirkung ist nach den Untersuchungen von SCHELLONG die Verkürzung des einphasischen Aktionsstroms. Die ST-Strecke kann dabei gesenkt werden und die T-Zacke gleichsinnige Änderungen aufweisen.

Andererseits kommen aber auch Aufrichtungen bei zunächst bestehenden Senkungen von S-T oder bei negativen bzw. wechselsinnigen T-Zacken zur Beobachtung. Diese Veränderungen sind manchmal in Ableitung I und manchmal nur in Ableitung III vorhanden, oft aber auch in I bis III. ST-Senkungen können sowohl bei Gesunden wie auch bei Herzkranken nach großen oder kleinen Digitalisdosen auftreten. Sie können aber auch trotz hoher Dosierung fehlen. Sichere Rückschlüsse auf den Zustand des Herzmuskels lassen derartige Veränderungen nicht zu.

ST-Senkung
und Digitalis-
therapie.

Für die Klinik ist die Frage wichtig, ob man beim Auftreten deutlicher ST-Senkungen und entsprechender T-Veränderungen bzw. bei Vertiefung schon bestehender Abweichungen nach Digitalis eine Herzschiädigung anzunehmen hat; dann wäre eine Unterbrechung der Therapie zu fordern.

Tierexperimente zeigten, daß subletale Digitalisdosen (nur bei manchen Tieren, z. B. Katzen, nicht dagegen bei Hunden!) schwere Myokardnekrosen auslösen können (BÜCHNER, BAUER, FROMHERZ u. a.). Ekg-Veränderungen nach Digitalis treten nur bei jenen Tieren ein, die bei subletalen Dosen Nekrosen aufweisen, nicht dagegen bei solchen, die nicht mit einer Ausbildung genannter schwerer Myokardprozesse reagieren.

Diese Untersuchungen scheinen zunächst die Annahme, daß eine Senkung von S-T bzw. gleichsinnige Veränderungen der T-Zacken eine Myokardschiädigung bedeuten und zum Absetzen des Präparats auffordern, zu bestärken. Beweisend wären aber nur anatomische Untersuchungen am herzgesunden Menschen mit protrahierten zum Tode führenden Digitalisdosen; derartige Arbeiten liegen naturgemäß nicht vor.

Für die klinische Beurteilung der ST-Veränderungen nach Digitalis ist zu bedenken, daß gleiche Ekg-Kurven durchaus verschiedene Ursachen haben können und klinisch eine oft gegensätzliche Beurteilung erfahren müssen. Nicht jede Senkung der ST-Strecke bedeutet demnach eine Myokardschiädigung im klinischen Sinne oder gar eine Coronarinsuffizienz. Man hat darauf hingewiesen, daß zum Verständnis der Ekg-Befunde bei einer Digitalistherapie eines Herzkranken zwei Faktoren als ursächlich anzusehen sind, einmal die Wirkung der Digitalis und zum anderen die der „Besserung“. Die aus Tierversuchen mit subletalen Digitalisdosen abgeleitete Anschauung, daß die ST-Senkung ein Hinweis auf organische Herzschiädigung des Präparats ist, ist mithin bisher für den Menschen in keiner Weise sichergestellt.

Für die Praxis ist es daher empfehlenswert, die Fortsetzung einer Digitalistherapie nicht vom Verhalten der ST-Strecke sondern vom klinischen Befund abhängig zu machen. Die genannten Ekg-Veränderungen im Verlauf einer nach klinischen Gesichtspunkten erfolgreichen Behandlung müssen in solchen Fällen als Ausdruck der Digitaliswirkung bzw. der „Besserung“ aufgefaßt werden, aber nicht als Zeichen der *Vergiftung*. Veränderungen des Mittelstücks und der Endzacke im Ekg sind also kein Grund zur Unterbrechung einer Digitalisbehandlung. Da

Strophanthin mit seiner flüchtigeren Wirkung meist erst nach viel größeren Dosen obengenannte Befunde im Ekg aufweist, wird es heute vielfach der Digitalis vorgezogen.

Aus der Herzphysiologie ist bekannt, daß Digitalis unter anderem die Erregungsleitung durch erhöhten Vagustonus hemmen kann. Für das Auftreten von Leitungsstörungen ist ebenso wie bei den Reizbildungsstörungen der jeweilige Zustand des Myokards von Bedeutung, indem bei Gesunden große Mengen, bei Herzkranken dagegen oft nur kleine Dosen notwendig sind. Wichtig ist weiterhin, daß durch Digitalis alle Möglichkeiten der Leitungshemmung auftreten können mit Ausnahme des Typs II des partiellen atrioventrikulären Blocks (vgl. S. 699). Die häufigsten Formen sind einfache Verlängerungen der P Q-Dauer, die WENCKEBACHschen Perioden, sinuaurikuläre Störungen und der vollständige a-v Block. Derartige Veränderungen können noch viele Tage nach Absetzung der Medikation bestehen bleiben.

Leitungsstörungen und Digitalistherapie.

Für die Klinik ist die Frage wichtig, ob beim Auftreten von Leitungsstörungen unter Digitaliseinwirkung oder in den Fällen, bei denen schon vor Beginn der Therapie Veränderungen des Erregungsablaufs im genannten Sinne bestehen, eine Digitalistherapie angefangen bzw. weiter durchgeführt werden darf.

Die Erfahrung lehrt, daß die Leitungsstörungen bei Fortsetzung der Digitalismedikation entweder stärker werden oder aber auch verschwinden können.

Zur Erklärung dieser zunächst gegensätzlichen Wirkung sei auf EDENS hingewiesen, der die Leitungsstörungen auf eine *unmittelbare* Wirkung, die Verbesserung der Leitung nach Digitalis bzw. Strophanthin dagegen auf eine *mittelbare*, d. h. durch die gebesserte Herzleistung bedingte, zurückführt. Die unmittelbare Wirkung überwiegt oft lange Zeit, bis sich die mittelbare durchsetzt. Nach diesen Vorstellungen wäre es ein Fehler, in genannten Fällen die Digitalistherapie abzuberechnen. Im Hinblick auf unser therapeutisches Verhalten beim Vorhofflimmern wäre es außerdem inkonsequent, in dem Bestehen von Leitungsstörungen eine strenge Kontraindikation gegen Digitalis sehen zu wollen.

Im Einzelfall am Krankenbett sind jedoch nicht selten die Entscheidungen über den einzuschlagenden therapeutischen Weg schwieriger als nach diesen allgemeinen Erwägungen anzunehmen ist. Dies gilt besonders für die akuten rheumatischen und diphtherischen Myokarditiden. Gelegentlich sieht man bald nach Beginn der Digitalis- bzw. Strophanthintherapie eine derartige Verschlechterung im klinischen Sinne, daß man eine Fortsetzung der Behandlung nicht verantworten zu können glaubt. Da man sich bei Fortlassung der Digitaliskörper aus der Behandlung aber jeglicher medikamentöser Möglichkeiten der Herzbeeinflussung — abgesehen vom Traubenzucker — beraubt, sieht man sich meist gezwungen, wieder die abgebrochene Medikation aufzunehmen. Wahrscheinlich hängt gerade in solchen Fällen sehr viel von der Dosierung, der Wahl des Präparats und der Applikationsart ab. Die intravenöse Strophanthintherapie soll wegen des schnelleren Eintritts der mittelbaren Herzwirkung der innerlich gegebenen Digitalisbehandlung überlegen sein.

Seit langem ist bekannt, daß Digitalis eine Extrasystolie auslösen kann. Die Erfahrung hat gezeigt, daß dies aber nur bei geschädigten Herzen möglich ist — oft schon nach kleinen Dosen über kurze Zeit. Bei

Extrasystolen nach Digitalis.

Gesunden dagegen genügt Digitalis allein nicht zur Bildung von Esyst. Auch im Tierversuch kommt durch Digitalis *allein* nie die regelmäßige Digitalisbigeminie zur Ausbildung (KOBACHER und SCHERF). Beim Menschen treten Esyst um so leichter auf, je mehr das Herz geschädigt ist; sie beweisen somit eine Herzerkrankung. Hypertrophie und Dilatation *allein* genügen aber nicht zur Entstehung einer Digitalisextrasystolie.

Die Esyst nach Digitalis sollen ihren Ursprungsort stets in den Ventrikeln haben. Sie sind nach den Angaben von SCHERF weiterhin durch wechselnde Formen im Ekg ausgezeichnet. Dies ist oft nur gering ausgeprägt, soll aber stets nachweisbar sein. Abb. 59 zeigt eine Digitalisbigeminie mit Formwechsel. Trotz Absetzens der Medikation können Digitalisextrasystolen noch wochenlang bestehen bleiben.

Zur Frage, ob eine Fortsetzung der Therapie bei Digitalisextrasystolie erlaubt ist, kann folgendes gesagt werden.

Bei Fortführung der Medikation liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei den Leitungsstörungen durch Digitaliskörper, d. h., die Esyst können nach längerer oder kürzerer Zeit verschwinden (mittelbare Wirkung). In der Mehrzahl der Fälle dagegen kommt es zur Häufung der Esyst, so daß aus der Bigeminie eine Trigeminie usw. wird. In diesem Stadium ist eine Absetzung der Medikation dringend geboten, da bei weiterer Digitalisierung Kammerflattern oder Flimmern zu fürchten ist.

Da es kein Kriterium gibt, welches das weitere Verhalten einer Digitalisextrasystolie bei Fortführung der Therapie voraussehen läßt, ist in solchen Fällen zunächst eine vorsichtige Fortsetzung der Behandlung zu empfehlen. Bei bedrohlicher Zunahme der Extrasystolie erscheint Absetzung der Medikation geboten.

Der Übergang auf Strophanthin ist im Stadium der Digitalisbigeminie oder Trigeminie streng kontraindiziert. Akute Todesfälle kurze Zeit nach der Injektion sind mehrfach bekannt geworden.

Für die Extrasystolie nach Scilla, Adonis und Strophanthin gilt dasselbe.

Die Belastungselektrokardiographie.

In den letzten Jahren wurde auch das Ekg in den Dienst der Kreislauf- bzw. Herzfunktionsprüfungen gestellt. Dabei erkannte man bald, daß das Ekg auch nach Belastung wenig über die mechanische Leistungsfähigkeit aussagt. Seine Bedeutung liegt vielmehr darin, daß es uns Funktionsstörungen des Herzens nachweisen kann, die sich klinisch und kreislaufmechanisch nicht auszuwirken brauchen.

Ebenso wie es keine generelle Leberfunktionsprüfung gibt, indem sich die einzelnen Proben (Galaktose-, Fructose- und Bilirubinbelastung usw.) nur an Partialfunktionen des Organs wenden, so gibt es auch keine die gesamte Herzfunktion erfassende Funktionsprüfung. Der klinische Begriff Herzfunktion zerfällt in viele Partialfunktionen: Die Funktion der Kontraktilität, der Erregungsbildung, Erregbarkeit, der Erregungsleitung, der Erregungsdauer, der Coronardurchblutung usw.

Nach diesen Gesichtspunkten ist die Belastungselektrokardiographie klinisch zu beurteilen. Es wird dann verständlich, daß es Fälle gibt, in denen wir bei vollständiger Leistungsfähigkeit pathologische Ekg-Befunde erheben und umgekehrt, daß man gelegentlich im Ekg nichts Auffälliges sieht, während sich der Patient nicht leistungsfähig fühlt oder sogar

klinisch nachweisbar nicht leistungsfähig ist. In solchen Fällen sind eben Partialfunktionen gestört, die man einmal nicht klinisch und ein andermal nicht elektrokardiographisch erfaßt.

Hinsichtlich der im Ekg feststellbaren Partialfunktionen des Herzens haben bisher folgende in der Belastungselektrokardiographie diagnostische Bedeutung erlangt:

- a) Die Funktion der atrioventrikulären Erregungsleitung.
- b) Die Funktion der intraventrikulären Erregungsausbreitung.
- c) Die Funktion der Blutversorgung des Herzmuskels.
- d) Die Funktion der Erregungsdauer.

Zu a. Als Maß der atrioventrikulären Erregungsleitung gilt bekanntlich die P Q-Dauer. Diese zeigt im Kindesalter deutliche Beziehungen zu Alter und Frequenz. Bei der Belastungselektrokardiographie spielt naturgemäß nur die Frequenzabhängigkeit eine Rolle. Normalerweise kommt es bei der Arbeitstachykardie zu einer Verkürzung der P Q-Zeit, die bei beschleunigtem Filmablauf mit Hilfe eines Zirkels auch zahlenmäßig feststellbar ist. Bleibt dagegen bei deutlicher Frequenzsteigerung die Verkürzung aus oder tritt sogar eine Verlängerung ein, dann muß eine Störung der Partialfunktion „atrioventrikuläre Erregungsleitung“ angenommen werden, weil die normale Frequenzabhängigkeit nicht besteht. Die Leistungsfähigkeit im klinischen Sinne braucht in keiner Weise beeinträchtigt zu sein.

Wichtig ist dabei, daß man die Herztätigkeit *unmittelbar nach* Beendigung der Arbeitsbelastung elektrokardiographisch erfaßt; am besten wäre natürlich die Schreibung eines Ekg während der Belastung, was aber leider nicht möglich ist. Wir verwenden daher zur Belastung Kniebeugen, indem der Patient bei angelegten Elektroden und auf Ableitung II geschaltetem Aufnahmegerät die Übung durchführt. Unmittelbar nach Beendigung der Kniebeugen (20—30 je nach Alter) wird Ableitung II geschrieben, in der die Ausmessung vorgenommen wird. Ableitung I und III werden erst im Anschluß an Ableitung II aufgenommen. Beweisend für die Funktionstüchtigkeit der a-v Leitung ist nur das sofort nach der körperlichen Arbeit aufgenommene Ekg, weil späterhin (5, 10 Minuten nach Belastung) verlängerte P Q-Zeiten fast die Regel sind. Man findet sie jedenfalls so häufig, daß ihnen eine pathologische Bedeutung abzusprechen ist. Die Belastungselektrokardiographie ist vor allem für jene Fälle geeignet, die in Ruhe ein P-Q an der oberen Grenze der Norm oder sogar etwas darüber zeigen. Kommt es dann nach Belastung zu einer deutlichen Verkürzung, dann ist wahrscheinlich eine bedeutungslose Anomalie der a-v Leitung anzunehmen, vielleicht durch einen erhöhten Vagustonus bedingt.

Zu b. Die Veränderungen der intraventrikulären Erregungsausbreitung wurde von SCHELLONG in die Belastungselektrokardiographie eingeführt. SCHELLONG, SCHWINGEL, LAURENTIUS geben an, daß normalerweise nach Belastung, d. h. bei erhöhter Frequenz, eine Verkürzung der QRS-Zeit, und daß in pathologischen Fällen eine Verlängerung derselben eintritt. Eine unveränderte QRS-Dauer nach Körperarbeit bedarf zur Beurteilung einer nochmaligen stärkeren Belastung. Im Prinzip gelten also für die intraventrikuläre Reizausbreitung dieselben Gesichtspunkte wie für die P Q-Dauer. Eine pathologische QRS-Zeit nach Belastung beweist nicht eine Herabsetzung der mechanischen Leistungsfähigkeit, wohl aber eine Störung der Partialfunktion „intraventrikuläre Reizausbreitung“.

Die exakte Ausmessung der so kurzen QRS-Dauer ist schwierig. Die zahlenmäßig meist nur geringen Veränderungen nach Belastung sind noch schwerer sicher festzustellen. Das ist wohl der Grund, daß die QRS-Zeit in der Belastungselektrokardiographie trotz einzelner Mitteilungen über ihre Brauchbarkeit praktisch wenig Beachtung gefunden hat. Voraussetzung für die Auswertung der Reizausbreitungszeit ist eine erhöhte Filmgeschwindigkeit bei der Ekg-Aufnahme. Aber auch damit erhält man nicht immer eine bessere Darstellung der Anfangsgruppe, weil naturgemäß auch die Verzitterungen durch die Unruhe der Kinder in vergrößertem Maßstabe erscheinen. Zur exakten Ausmessung der QRS-Zeiten gehört jedenfalls viel Übung! Auch in einem einwandfrei geschriebenen Ekg ist oft die Festsetzung des Anfangs und Endes der QRS-Gruppe nicht eindeutig möglich. Die Gesichtspunkte, nach denen in solchen Fällen die Dauer der Anfangsgruppe zu bestimmen ist, wurden von SCHWINGEL und später noch einmal von LÜDERITZ ausführlich erörtert. Wir verweisen auf diese beiden Arbeiten.

Zu c. Die Bedeutung der ST-Strecke für die Belastungselektrokardiographie wurde im wesentlichen von SCHERF herausgearbeitet. Die Beobachtung von deutlichen, muldenförmigen Senkungen der ST-Strecke bei Patienten mit Angina pectoris im Anfall oder in der anfallsfreien Zeit nach körperlicher Belastung führte dazu, diese Veränderungen mit einer Durchblutungsstörung der Coronarien bzw. des Herzmuskels in Zusammenhang zu bringen und als Zeichen der Coronarinsuffizienz zu deuten. Experimentell wurde diese Auffassung durch die Arbeiten von BÜCHNER, WEBER und HAAGER gestützt. Danach ist also die Senkung der ST-Strecke nach körperlicher Belastung ein Indicator für die Partialfunktion „Blutversorgung des Herzmuskels“. Eine Senkung von S-T_{I (II)} lokalisiert die Störung in den linken Ventrikel und Veränderungen von S-T_{III, (II)} in die rechte Kammer.

Bei der Annahme einer funktionellen Durchblutungsstörung ist aber mehreres zu beachten. Bei ausgesprochener Tachykardie sieht man häufig einen vertieften Abgang der ST-Strecke, in dem das Mittelstück unter der Nulllinie beginnt und dann mehr oder weniger unmittelbar in die T-Zacke übergeht. Abb. 37 zeigt ein Ekg bei einer Sinustachykardie mit vertieftem Abgang von S-T_{II}. Weiterhin ist bemerkenswert, daß auch bei völlig Herzgesunden eine „Senkung“ der ST-Strecke nach Belastung in der Weise eintritt, daß das häufig etwas oberhalb der Nulllinie gelegene S-T in die Nulllinie einrückt. Ein zunächst in der Nulllinie gelegenes Mittelstück kann unter denselben Bedingungen etwas (bis 1 mm) gesenkt werden. Die genannten Befunde nach Belastung sind Variationen des Normalen, gestatten aber nicht die Annahme einer Durchblutungsstörung des Herzmuskels. Schließlich muß noch erwähnt werden, daß man bei herzgesunden Erwachsenen nach erschöpfenden Anstrengungen eindeutige Senkungen der ST-Strecke sehen kann. Auch das Ausmaß der Arbeitsbelastung spielt also eine Rolle, indem bei Überbelastung auch völlig gesunde Herzen deutliche Zeichen der Durchblutungsstörung im Ekg bieten können. SCHWINGEL beobachtete deutliche ST-Senkungen bei Erwachsenen auch nach anscheinend nicht erschöpfenden Leistungen und deutet diesen Befund als Ausdruck eines stark vergrößerten Schlagvolumens.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß die Beurteilung der ST-Strecke schwierig und zur Zeit keineswegs einheitlich ist. Nur deutliche

Befunde, d. h. Senkungen von S-T mit muldenförmigem Verlauf, die die Nulllinie um mehr als 1 mm bei einer Eichspannung von 10 mm = 1 mV unterschreiten, haben sichere pathognomonische Bedeutung. Voraussetzung ist weiterhin, daß die vorausgegangene Belastung dem Alter entsprach und keine Überbelastung oder erschöpfende Belastung darstellte.

Abb. 39b zeigt eine sicher pathologische Senkung der ST-Strecke nach Belastung.

Zu d. Eine vierte elektrokardiographisch registrierbare Partialfunktion ist die Erregungsdauer der Kammern, welche als QT-Zeit gemessen wird. Die — bisher bekannt gewordenen — Faktoren, die die QT-Dauer bestimmen, wurden oben schon eingehend besprochen. Es sind kurz folgende: Die Frequenz, das Schlagvolumen, das Alter, der Calcium-, Zucker- und Kaliumspiegel des Blutes. Daneben sind nicht näher definierbare Einflüsse toxisch infektiöser, endokriner, stoffwechselchemischer und anderer Art an der Länge der Kammererregungszeit beteiligt (HEGGLIN und HOLZMANN, SCHLOMKA). Der im allgemeinen und bei der Kreislaufbelastung im besonderen wichtigste Faktor ist die Frequenz. Bezüglich der normalen Frequenzabhängigkeit und der normalen Streubreite der QT-Dauer verweisen wir auf S. 600 und 655. Es wurde dort weiterhin gezeigt, daß die Formel von HEGGLIN und HOLZMANN zur Bestimmung der „normalen“ QT-Zeit bei den einzelnen Frequenzen geeignet ist.

Gemeinsam mit SYGULLA untersuchten wir das Verhalten der QT-Zeit bei über 40 herzgesunden Kindern nach Belastung, wobei die gemessenen Werte mit den Normalwerten nach HEGGLIN und HOLZMANN verglichen wurden. Dabei konnte festgestellt werden, daß die QT-Dauer sofort nach Belastung sich entsprechend der Frequenzzunahme verkürzte, häufig sogar mehr als der Frequenz entsprach. Die zusätzliche Verkürzung zeigte sich in der Weise, daß eine QT-Dauer, die in Ruhe eine Verlängerung im Rahmen der physiologischen Streubreite aufwies, unmittelbar nach der Belastung dem errechneten Wert näher kam; oder QT-Werte, die in Ruhe dem formelmäßig berechneten genau entsprachen, waren gleich nach der Belastung über das frequenzbedingte Maß verkürzt. Die zusätzliche Verkürzung ist wahrscheinlich als Ausdruck des vermehrten Schlagvolumens zu verstehen (SCHWINGEL, MARX). In diesem Sinne sind offenbar auch solche Fälle zu deuten, die nach Belastung keine vermehrte Schlagfolge wohl aber eine deutliche Verkürzung der QT-Dauer aufweisen.

Die Partialfunktion „Erregungsdauer der Kammer“ zeigt also nach Belastung folgendes normales Verhalten: Die QT-Zeit weist eine strenge Frequenzabhängigkeit auf, indem sie bei erhöhter Schlagfolge entsprechend verkürzt wird. Darüber hinaus besteht in vielen Fällen eine geringe zusätzliche Verkürzung, die wahrscheinlich auf eine stärkere Vermehrung des Schlagvolumens zu beziehen ist.

In Fällen, in denen die Frequenzabhängigkeit der QT-Dauer nach Belastung nicht gewährt ist, muß mithin eine Störung dieser Partialfunktion angenommen werden. Die Kammererregungszeit zeigt dann eine Verkürzung, die hinter der durch die Frequenzzunahme zu erwartenden weit zurückbleibt oder aber sie fehlt überhaupt. Abb. 70a und b zeigt einen solchen Fall. Klinisch handelt es sich um eine nicht näher definierbare Herzschiädigung, die im Anschluß an einen paratyphösen Infekt aufgetreten war. Der 16jährige Patient fiel klinisch durch eine bemerkenswerte

Bewegungstachykardie auf; der Ruhepuls nach 30 Kniebeugen wurde selbst in 7 Minuten nicht erreicht.

Einen weiteren derartigen Fall zeigt Abb. 71a und b. Es handelte sich dabei um einen 12jährigen Jungen, der wegen morgendlichen Erbrechens zur Untersuchung kam. Der klinische Befund war bis auf einen auslösbaren Peronaeusreflex völlig negativ. Auffällig war nur eine außerordentliche Bewegungstachykardie. Die Pulsdifferenz im Liegen und Stehen betrug 40—50; der Blutdruck war dabei nicht wesentlich verändert. Nach 30 Kniebeugen stieg die Frequenz von 80 auf 160 an und ging selbst in 5 Minuten (normal 2 Minuten) nicht auf den Ruhewert zurück. Das

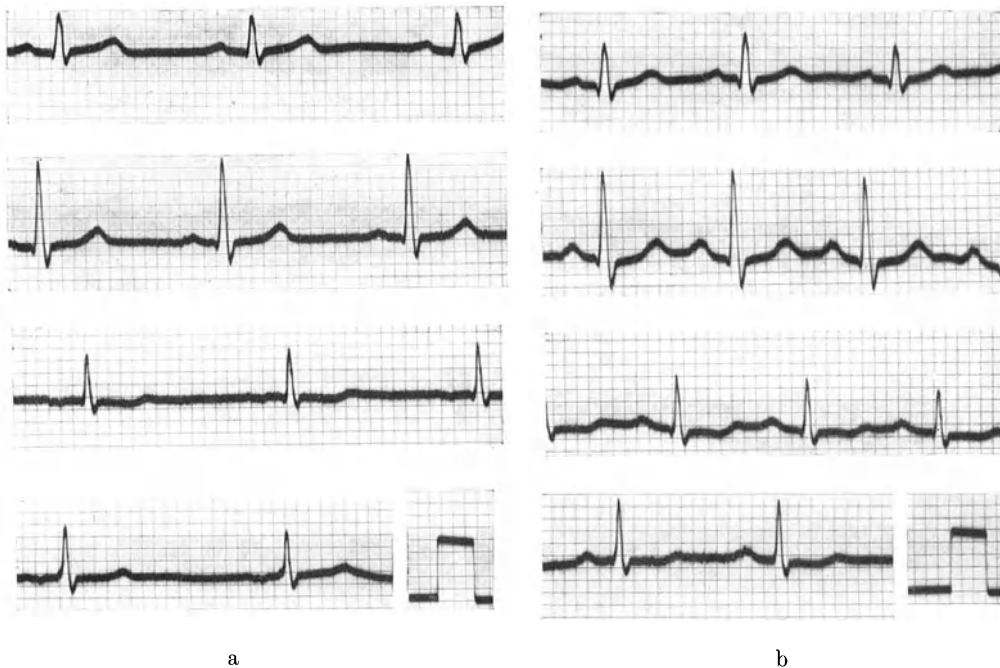


Abb. 70a u. b. Ruhe-Ekg (a) und Ekg sofort nach Beendigung von 30 Kniebeugen (b) eines 16jährigen Jungen mit einer paratyphösen Herzschiädigung. Der Puls erreichte selbst 7 Min. nach Belastung nicht den Ruhewert; auch sonst auffällige Bewegungstachykardie. a Normales Ekg. T_{III} wechsellinnig, im tiefen Inspirium sich aufrichtend. R-R $^{87}/_{100}$ Sek., Q-T $^{34,5}/_{100}$ Sek., Normalwert nach HEGGLIN und HOLZMANN $^{36,2}/_{100}$ Sek., Frequenz 70. b R-R $^{56}/_{100}$ Sek., Q-T $^{32,5}/_{100}$ Sek., Normalwert $^{29,3}/_{100}$ Sek., Frequenz 108. P-Q trotz deutlicher Frequenzsteigerung etwas verlängert im Vergleich zum Ruhe-Ekg. T_{III} wechsellinnig, im Inspirium sich aufrichtend. S- $T_{II, III}$ vertieft abgehend, aber nicht typisch muldenförmig gesenkt. Neben anderen Funktionsstörungen zeigt dieser Fall eine mangelhafte Verkürzung der QT-Dauer im Vergleich zur Frequenzzunahme nach der Belastung, da die Kammererregungsdauer sich um etwa $^{7}/_{100}$ Sek. verkleinern müßte, tatsächlich aber nur um $^{2}/_{100}$ Sek. abnimmt. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Ruhe-Ekg war normal, das Ekg sofort nach Beendigung der Kniebeugen zeigte aber ein völliges Fehlen der QT-Verkürzung trotz der sehr hohen Frequenz. Das war der einzige pathologische Befund im Ekg für eine auch nach klinischen Gesichtspunkten (Tachykardie) gestörte Herzfunktion.

Für die Beurteilung der relativen QT-Zeit nach Belastung ist ebenso wie bei der P Q-Dauer wichtig, daß das Ekg unmittelbar nach Beendigung der Arbeit geschrieben wird, weil man nur so die Herztätigkeit während der Arbeit annähernd erfaßt. Einige Minuten nach der Belastung findet man auch beim Gesunden teilweise verlängerte QT-Zeiten.

Die relative QT-Dauer ist ein Hinweis auf eine wichtige Partialfunktion des Herzens, indem sie einen Anhaltspunkt für die zeitlichen Verhältnisse von Erregung und Erholung der Kammern bzw. von Teilen derselben innerhalb einer Herzaktion darstellt. Da aber offenbar die Erregung mit wichtigen physikalischen und chemischen Veränderungen einhergeht, müssen wir eine tiefgreifende Störung dieser Vorgänge annehmen.

Neben den vier genannten Kriterien in der Belastungselektrokardiographie, die wohlumrissene Partialfunktionen des Herzens erfassen, gibt es noch eine Menge anderer Veränderungen, die gelegentlich als diagnostische Merkmale angegeben wurden. Da die Angaben zum Teil noch

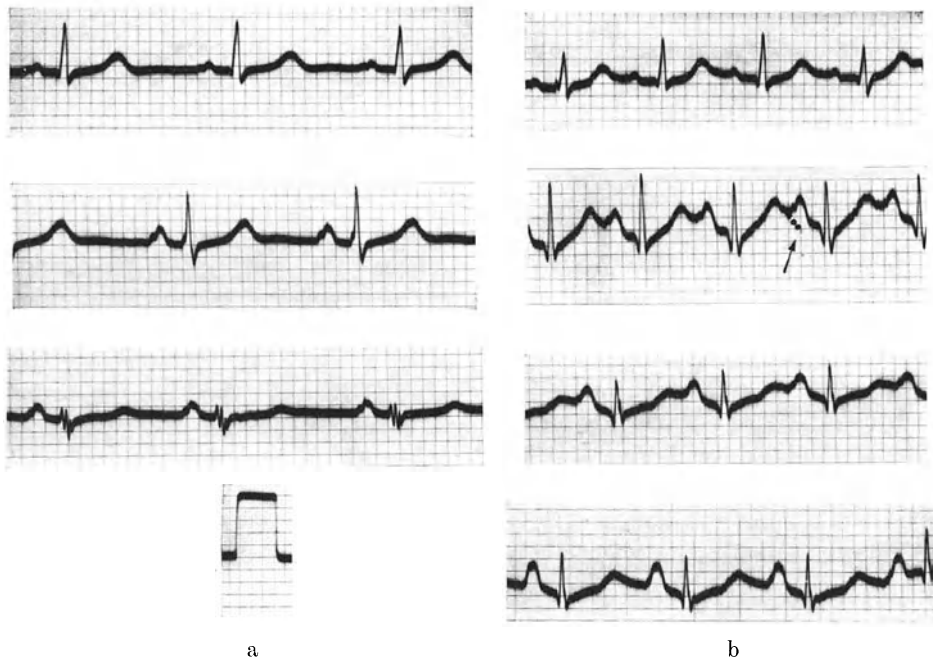


Abb. 71 a u. b. Ruhe-Ekg (a) und Ekg unmittelbar nach Beendigung der Belastung (b) eines 12jährigen Knaben mit auffälliger Bewegungstachykardie. Ruhepuls auch in 5 Min. nach der Belastung nicht erreicht. a Ruhe-Ekg: Normales, links betontes Ekg. R-R $72/100$ Sek., Frequenz 83, Q-T $33/100$ Sek., Normalwert nach HEGGLIN und HOLZMANN $33.1/100$ Sek. b Ekg nach Belastung: Sinustachykardie. R-R $39/100$ Sek., Frequenz 152, Q-T $32/100$ Sek., interpoliert (Pfeil!) $32/100$ Sek. Normalwert $24.4/100$ Sek. Tiefer Abgang von S-T bei Tachykardie. T und P gehen teilweise ineinander über. Daß dies eine Folge ausbleibender QT-Verkürzung und nicht Folge einer Verlängerung der P Q-Dauer ist, geht aus Ableitung III Inspirium deutlich hervor. R-R $54/100$ Sek., Frequenz 110. Q-T $32/100$ Sek., Normalwert $28.8/100$ Sek. — Die QT-Dauer bleibt also unabhängig von der Frequenz immer dieselbe. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

widersprechend sind, wird auf sie nicht näher eingegangen. Wichtig ist nur noch das Verhältnis der Zackenhöhe in Ableitung I und III. Da das Zwerchfell durch das vermehrte Lungenvolumen nach der Belastung tiefer tritt, müssen im Ekg Veränderungen wie im Inspirium auftreten, d. h., R_I wird normalerweise kleiner und R_{III} größer, und ein in Ruhe negatives T_{III} zeigt Tendenz zur Aufrichtung. Fehlen diese Veränderungen und bleibt die Verkürzung der QRS-Dauer aus, dann ist nach WEBER eine verlangsamte (geschädigte) intraventrikuläre Erregungsleitung anzunehmen.

Die Fiebertachykardie.

Es wurde oben schon mehrfach die ungünstige Wirkung einer übermäßigen Tachykardie auf Herz und Kreislauf erwähnt (S. 662). Im Ekg kommt das durch eine erhebliche Verminderung der TP-Dauer zum Ausdruck, die bei Vernachlässigung der wenig veränderlichen PQ-Dauer als Anhalt für die Kammererholungszeit gelten kann. Die Verhältnisse hinsichtlich Erregungs- und Erholungszeit der Ventrikel liegen offenbar dann besonders ungünstig, wenn die Vorhöfe bei normaler Überleitungsdauer schon zu einer Zeit in Erregung geraten, in der die Ventrikel oder wenigstens Teile derselben noch erregt sind (Bild der Vorhoffropfung). Dieses Stadium wird beim herzgesunden Erwachsenen im Fieber wohl nie erreicht, bei Säuglingen dagegen ist das kein so seltener Befund.

Dafür sind im wesentlichen zwei Faktoren verantwortlich zu machen. Zunächst ist der für das Säuglingsherz mögliche Frequenzbereich im Vergleich zu dem des älteren Kindes oder gar des Erwachsenen deutlich eingeengt. Die mittlere Säuglingsfrequenz liegt bei 130, die höchstmögliche Sinusfrequenz bei ungefähr 200 pro Minute. Die Frequenzbreite beträgt also etwa 70, was etwas mehr als 50 % der Ruhfrequenz ausmacht. Bei Erwachsenen dagegen ist mit einer mittleren Frequenz von 70 zu rechnen und mit einer höchsten Sinusfrequenz von 150—170. Die Frequenzbreite beträgt mithin 80—100, jedenfalls mehr als 100 % des mittleren Ruhewertes. Der dem Säuglingsherzen zur Verfügung stehende Frequenzbereich ist mithin deutlich geringer. Wir müssen darin einen Ausdruck für eine Leistungsschwäche im Sinne einer verminderten Anpassungsfähigkeit an Kreislaufbelastungen sehen.

Zweitens wirkt sich im Säuglingsalter das Fieber viel stärker hinsichtlich seines frequenzsteigernden Einflusses aus als bei Erwachsenen. Während bei letzteren die Schlagfolge bei Temperaturerhöhung um 1° um 6 bis 10 Schlägen zunimmt, beträgt die Frequenzsteigerung beim Säugling unter den gleichen Bedingungen etwa das Doppelte. Folgende Tabelle zeigt unter anderem den Einfluß des Fiebers auf die Herzfrequenz bzw. den einer antipyretischen Therapie.

Patient	Temperatur in Grad	Frequenz	R.R.-Zeit 1/100 Sek.	Q T-Zeit 1/100 Sek.	T Q-Zeit (R.R.-Zeit minus Q T-Zeit) 1/100 Sek.	Q T- Zunahme bei fallender Frequenz	T Q- Zunahme bei fallender Frequenz	Frequenzherabsetzung pro Grad Fieber
1. Kind B. 5 1/2 Monate	40,1 37,3	180 128	33 47	21,5 26,5	11,5 20,5	— 5	— 9	— 18
2. Kind N. 2 Jahre	40,2 37,9	152 105	39 57	25 30	14 27	— 5	— 12	— 20
3. Kind A. 7 Monate	40,0 37,6	162 128	37 47	25 28	12 19	— 3	— 7	— 15
4. Kind H. 8 Monate	40,0 37,8	188 158	32 38	22 24	10 14	— 2	— 4	— 14
5. Kind Sch. 8 Jahre	39,3 37,6	152 137	39 44	25 25,7	14 18,3	— 0,7	— 4,3	— 9
6. Kind M. 7 Jahre	39,4 37,5	143 115	42 52	25 29	17 23	— 4	— 6	— 15

Beim Säugling wirkt danach das Fieber stärker frequenzsteigernd als beim Erwachsenen und zwar bei einem schon von vornherein eingeschränkten Frequenzbereich. So ist es zu erklären, daß der Säugling im hohen Fieber nicht selten den zur Verfügung stehenden Frequenzbereich voll einsetzen muß, während beim Erwachsenen dies kaum jemals zur Beobachtung kommt. Die höchsten Sinusfrequenzen des Erwachsenen werden vielmehr nur bei stärksten körperlichen Belastungen erreicht und auch dann nur für kurze Zeit und nicht wie beim fiebernden Säugling viele Stunden lang.

Die Folgen einer Temperatursteigerung auf den Kreislauf des Kleinkindes, speziell des Säuglings, sind also recht wesentliche. Allein durch Fieber kann der Tod eintreten. Wie die Tabelle auf Seite 718 zeigt, wird durch Fiebersenkung der Kreislauf entlastet, indem die Frequenz sinkt. Die Entlastung, die dabei das Herz erfährt, geht aus Spalte 7 der Tabelle zahlenmäßig hervor. Für die einzelnen Zeitabstände des Ekg gilt offensichtlich folgende Gleichung: Schlagintervall (R-R) = Kammererregungszeit (Q-T) + Kammererholungszeit (T-Q). Die Zunahme des Schlagintervalls bei Verminderung der Frequenz bezieht sich vor allem auf die T-Q-Dauer, indem deren Verlängerung meist das Doppelte der Q-T-Vergrößerung beträgt.

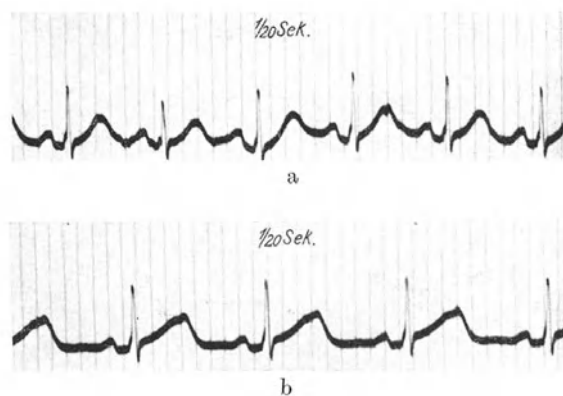


Abb. 72 a u. b. Ekg im Fieber und nach Entfieberung eines $5\frac{1}{2}$ Monate alten Säuglings. a Temp. $40,1^{\circ}$, Frequenz 180, Q-T_{II} $21,5/100$ Sek., Zeit $1/20$ Sek. Temp. $37,3^{\circ}$, Frequenz 128, Q-T_{II} $26,5/100$ Sek. Die TP-Dauer als elektrokardiographischer Anhalt für die Erholungszeit der Kammern ist nach der Entfieberung außerordentlich angestiegen. Herzentlastende Wirkung der antipyretischen Therapie. (Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Wir sehen daher in der antipyretischen Behandlung eine der wichtigsten Maßnahmen innerhalb unserer kreislauftherapeutischen Möglichkeiten bei hochfieberhaften Infekten. Die antipyretische Therapie ist allen anderen Maßnahmen in ihrer Wirkung auf die schädliche hohe Frequenz überlegen, weil sie rationell ist. Denn die Fiebertachykardie ist im wesentlichen eine Regulationsmaßnahme im Dienste des Stoffwechsels (Wärmehaushalt, gesteigerter Sauerstoffbedarf). Besonders wichtig ist offenbar die Herabsetzung der Frequenz in solchen Fällen, bei denen im Ekg die T- und P-Zacken ineinander übergehen, weist das doch auf ein sehr ungünstiges Verhältnis der Erregungs- und Erholungszeiten der Ventrikel hin. Abb. 72 zeigt ein Ekg im Stadium des Fiebers und bei herabgesetzter Temperatur.

Das Ekg bei Spasmophilie.

Die Ekg-Veränderungen bei Spasmophilie wurden im Abschnitt „Die normale und pathologische QT-Dauer“ schon besprochen. Neben der typischen Verlängerung der QT-Zeit und der ST-Strecke (ASCHENBRENNER

und BAMBERGER, HEGGLIN und HOLZMANN) gibt es noch andere Befunde wie Senkung der ST-Strecke und Abflachung der T-Zacke, die aber keineswegs konstant sind (V. MIGLIORI).

Das Ekg bei Pylorospasmus.

LIMPER beschrieb unseres Wissens erstmalig Ekg-Veränderungen beim Pylorospasmus, die im Abschnitt über die QT-Dauer näher gekennzeichnet wurden (S. 658). Sie sind schon morphologisch von anderen Zuständen mit verlängerter QT-Zeit zu unterscheiden (vgl. Abb. 73a—d). Die Ekg-Veränderungen gehen oft weitgehend den klinischen Erscheinungen parallel in der Weise, daß die größte QT-Verlängerung in das Stadium des häufigsten Erbrechens fällt. Wir beobachteten sogar mehrmals den erneuten Anstieg einer sich schon deutlich zurückbildenden QT-Verlängerung gleichzeitig mit eindeutiger Verschlechterung des klinischen Bildes, als wir das wirksame Vasano durch ein nach klinischer Beurteilung weniger wirksames Präparat (Dolantin) ersetzten. In anderen Fällen besteht eine deutliche Differenz zwischen dem Ekg-Befund und dem klinischen Bilde.

Während die Rückbildung der Ekg-Veränderungen beim Pylorospasmus bekannt ist, ist die Ausbildung derselben anscheinend bisher nicht beobachtet worden. Wahrscheinlich durchläuft das Ekg die Stadien der Rückbildung in umgekehrter Reihenfolge. Wir beobachteten häufig bei jungen Säuglingen, die wegen gelegentlichen Erbrechens in die Klinik kamen, Ekg-Kurven mit geringer QT-Verlängerung, wie man sie beim heilenden Pylorospasmus sieht. Aber keiner dieser Fälle wurde ein richtiger Pylorospasmus, sondern das mehr oder weniger uncharakteristische Erbrechen verlor sich allmählich und das Ekg wurde wieder vollständig normal. Zunächst glaubten wir, aus diesem abortiven Pylo-Ekg auf eine forme fruste eines echten Pylorospasmus schließen zu dürfen. Diese Annahme ist aber kaum haltbar.

Damit ist die Frage nach der klinischen Bedeutung des Ekg beim Pylorospasmus angeschnitten. Die Tatsache, daß man bei den verschiedensten Erkrankungen des Säuglings mit und ohne Erbrechen, die mit einem Pylorospasmus sicher nichts zu tun haben, denen aber eine erhebliche Störung der Ernährung gemeinsam ist, dieselben oder sehr ähnliche Ekg-Kurven sehen kann, geht hervor, daß die genannten Veränderungen im Ekg keineswegs spezifisch und obligat für den Pylorospasmus sind. Andererseits ist es auffällig, daß man die stärksten Ekg-Veränderungen im obengenannten Sinne gerade beim Pylorospasmus findet.

Das „Ekg beim Pylorospasmus“ ist jedenfalls nicht spezifisch, so daß man besser von einem „Ekg wie beim Pylorospasmus“ reden sollte. Seine klinische Bedeutung sehen wir darin, daß es gestattet, eine Herzmuskelschädigung — der Ausdruck Myokardschaden wird hierbei bewußt vermieden — einwandfrei festzustellen, für die nach klinischen Gesichtspunkten kein Anhalt besteht. Das Leiserwerden des 1. Herztons ist jedenfalls keine obligate Begleiterscheinung des Ekg wie beim Pylorospasmus und umgekehrt findet man bei abgeschwächten ersten Herztönen nur selten die erwähnten Ekg-Veränderungen. Diese Herzmuskelschädigung ist sicher nicht eine isolierte Organschädigung im Sinne einer Organerkrankung wie etwa ein Herzinfarkt oder ein Schenkelblock, sondern ist nur ein Indicator für eine viel umfassendere Schädigung, die den ganzen Organismus — unter anderem auch das Herz — betrifft. Aus diesem Grunde wurde der Begriff „Myokardschaden“ vermieden, bei dem man immer an eine Organerkrankung denkt.

Das Ekg wie beim Pylorospasmus muß offenbar als Ausdruck für eine Gewebeschädigung aufgefaßt werden, von der das Myokard nur ein Teil ist. Nur so ist es zu verstehen, daß man bei den verschiedensten Erkrankungen, die zu einer „Ernährungsstörung“ führen, die genannten Ekg-Befunde erheben kann.

Die Auffassung, daß das Ekg wie beim Pylorospasmus Ausdruck einer allgemeinen Gewebeschädigung ist und nicht einer speziellen Herzmuskelschädigung,

stützt sich allerdings bisher nur auf den klinischen Eindruck. Die Schädigung ist offenbar von der Art, daß gröbere Funktionsstörungen im klinischen Sinne nicht auftreten.

Es gibt aber andere Ekg-Befunde, die gleichfalls auf eine Zustandsänderung bzw. Schädigung der Gewebe zurückzuführen sind, bei denen die allgemeine Gewebeschädigung auch klinisch eindrucksvoll in Erscheinung tritt. Wir meinen die allgemeine Übererregbarkeit des Nerv-Muskelapparates bei der Tetanie bzw. Spasmodie und das seltene Krankheitsbild der paroxysmalen Lähmung. Wahrscheinlich gehören in diese Gruppe auch die Ekg-Befunde bei den verschiedensten komatösen Zuständen, insbesondere beim Leberkoma, beim ADDISON-Koma und beim urämischen Koma. Bei der paroxysmalen Lähmung findet man ein Ekg, das an dasjenige wie beim Pylorospasmus erinnert. Im Blut besteht als Teilerscheinung der allgemeinen

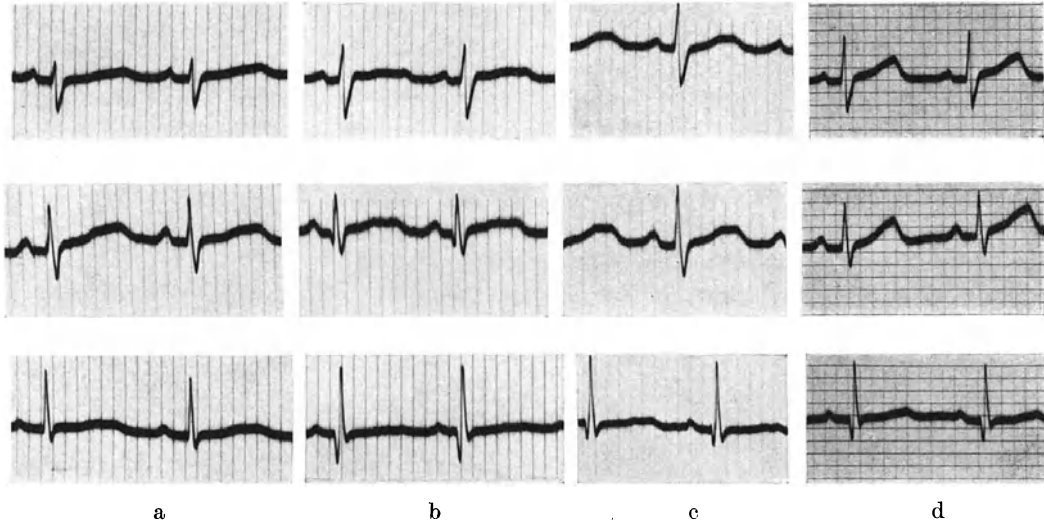


Abb. 73 a—d. Entwicklung des Ekg im Verlaufe eines konservativ heilenden Pylorospasmus. Therapie: Vasano + Luminaletten. a R-R_{II} $\frac{58}{100}$ Sek., Frequenz 103, Q-T_{II} $\frac{36}{100}$ Sek., Normalwert nach HEGGLIN und HOLZMANN $\frac{29,7}{100}$ Sek. Deutliche zweigipflige T-Zacke mit aufsteigendem Plateau. Die T-Zacke ist verbreitert zugunsten des aufsteigenden Schenkels. b R-R_{II} $\frac{51}{100}$ Sek., Frequenz 118, Q-T_{II} $\frac{33}{100}$ Sek., Normalwert $\frac{27,8}{100}$ Sek. Das Plateau liegt jetzt horizontal. T-Zacke deutlich zweigipflig. QT-Verlängerung schon in Rückbildung begriffen. c R-R_{II} $\frac{52}{100}$ Sek., Frequenz 115, Q-T_{II} $\frac{32}{100}$ Sek. Normalwert $\frac{28,2}{100}$ Sek. Verkürzung des horizontalen Plateaus. Die QT-Verlängerung bildet sich weiter zurück. T-Zacke deutlich zweigipflig. d R-R_{II} $\frac{50}{100}$ Sek., Frequenz 120, Q-T_{II} $\frac{28}{100}$ Sek. Normalwert $\frac{27,6}{100}$ Sek. Die QT-Dauer entspricht dem Normalwert, die T-Zacke ist hoch.

(Aus Universitäts-Kinderklinik Breslau.)

Gewebsschädigung bei der Tetanie ein Calciummangel und bei der paroxysmalen Lähmung ein Kaliummangel. Ob und welche Veränderungen im Blutchemismus bestehen oder — anders ausgedrückt — welcher Art die allgemeinen Gewebsveränderungen beim Ekg wie beim Pylorospasmus sind, ist bis jetzt nicht bekannt. Sie sind jedenfalls nicht mit den Begriffen Atrophie, Exsikkose, Toxikose, plastische Haut, verminderter Turgor usw. zu identifizieren. Festere Beziehungen zum Calcium-, Chlor- und Phosphorgehalt des Blutes scheinen nach LIMPER nicht zu bestehen, dasselbe gilt für den Vitaminhaushalt.

Die Abb. 73 a—d zeigt Elektrokardiogramme im Verlauf eines unter konservativer Behandlung ausgeheilten Pylorospasmus.

Ekg und Prognose.

Soviel das Ekg für die Diagnose einer Herzschildigung schlechthin bedeutet, so wenig sagt es im allgemeinen über die Leistungsfähigkeit und die Prognose aus. Die Erfahrungen der Elektrokardiographie in den letzten

Jahren haben das eindringlich genug bewiesen. Die Unsicherheit einer Prognose, die sich allein auf den Ekg-Befund stützt, ist im Kindesalter noch größer als bei Erwachsenen, da die dem Myokardschaden zugrundeliegenden Prozesse, auch wenn sie organischer Natur sind, entsprechend ihrer meist infektiös-toxischen Genese glücklicherweise in der Regel mehr oder weniger reversibel sind, während es sich bei Erwachsenen häufig um irreversible, weil arteriosklerotische Veränderungen handelt. Der Ekg-Befund ist erst im Rahmen aller anderen Untersuchungsergebnisse zu verwerten. Das gilt auch für die Diagnose. Erst die klinische Beurteilung dieses Falles gestattet es, die elektrokardiographische Diagnose „Myokardschaden“ im Sinne einer klinischen Diagnose auszuwerten. Das Ekg zeigt nur oder läßt vermuten, daß am Herzen eine Störung irgendwelcher Art besteht. Die klinische Untersuchung des Falles dagegen muß dann zu klären suchen, ob es sich bei einer Knotung oder Verbreiterung von Q-R-S oder bei einer Verlängerung der P-Q-Dauer z. B. um einen Restzustand einer völlig abgeheilten Myokarderkrankung handelt und damit um einen für die Leistungsfähigkeit und Prognose wahrscheinlich gänzlich belanglosen Befund oder ob die genannten Veränderungen Zeichen eines noch aktiven Myokardprozesses sind oder sein können. Im letzteren Falle sind es nicht die Leitungsstörungen selbst, die zur Vorsicht mahnen, sondern das noch nicht zur Ruhe gekommene Grundleiden, welches sich unter anderem in Störungen der Erregungsleitung äußern kann.

Aber auch — elektrokardiographisch gesprochen — schwere und schwerste Leitungsstörungen wie vollständiger a-v Block, Schenkelblock, Verzweigungsblock lassen keine prognostischen Schlüsse zu, da man wiederholt solche Veränderungen bei Diphtherie z. B. völlig zurückgehen sah und klinisch eine normale Leistungsfähigkeit feststellen konnte. Die Beobachtungen an Erwachsenen beweisen außerdem, daß auch in Fällen, in denen sich die genannten Veränderungen nicht zurückbilden, aber auch nicht zunehmen, jahrelang Arbeitsfähigkeit und Beschwerdefreiheit bestehen kann.

Klinisch bedeutungsvoller, aber für sich allein auch nicht prognostisch verwertbar, sind deutliche Veränderungen der ST-Strecke und der T-Zacke. Tiefe Senkung von S-T mit flachem oder negativem T sind Befunde, die meist auf eine schwere organische Herzmuskelschädigung hinweisen. Mehr läßt sich zur Zeit nicht sagen, da gerade die prognostische Bedeutung der einzelnen Ekg-Veränderungen im Kindesalter noch wenig untersucht sind.

Das Ekg ist *eine* Methode klinischer Herzuntersuchung, die die anderen altbewährten nicht überflüssig macht. Ein Ekg macht eine klinische Herzuntersuchung erst vollständig, ersetzt sie aber nie! Bei dieser Einstellung zur Elektrokardiographie wird man sich vor einer Überbewertung des Ekg hüten, andererseits aber in ihr eine gewünschte Ergänzung des diagnostischen Rüstzeugs bei der Erkennung von Myokarderkrankungen sehen. Denn die Elektrokardiographie ist wie keine andere Methode geeignet, schon kleine und kleinste Störungen der Herztätigkeit aufzuzeigen. Die Beurteilung und Bewertung solcher Veränderungen ist aber grundsätzlich nur im Zusammenhang mit dem übrigen Herzbefund und Allgemeinbefund möglich. Häufig genug werden dann kleine Abweichungen von der „Norm“ als klinisch völlig belanglos angesehen werden können. Aber auch das Umgekehrte kommt vor, daß eine nach klinischen Gesichts-

punkten schwere Herzerkrankung mit auffällig geringen Veränderungen im Ekg einhergeht. Es wurde schon oben darauf hingewiesen, daß in solchen Fällen möglicherweise die Brustwandableitungen diesen scheinbaren Widerspruch aufheben werden. Ein normales Extremitäten-Ekg schließt mithin eine Myokarderkrankung nicht 100%ig aus.

Schlußwort.

Die Herz- und Kreislaufschäden spielen eine überragende Rolle in der Pathologie. Wir sehen bei dieser Feststellung selbstverständlich davon ab, daß streng genommen jeder Mensch schließlich am Versagen des Kreislaufs zugrunde geht und haben daher nur die eigentlichen Herz- und Gefäßleiden im Auge. Nach übereinstimmenden Angaben der Weltliteratur nimmt die Zahl der Herzkranken zu, und der Tod an Herzleiden wird häufiger. In Deutschland ist in den letzten 25 Jahren die Sterblichkeit an Herzkrankheiten um 70 % gestiegen, während die Gesamtsterblichkeit gleichzeitig um die Hälfte abgesunken ist (HASSENCAMP). Erkrankungen der Kreislauforgane spielen nach Angaben deutscher Lebensversicherungen eine größere Rolle als Krebs und Tuberkulose zusammengenommen. Selbst bei Berücksichtigung der Problematik solcher Statistiken sind diese Angaben doch wichtig genug.

Eine Erklärung dafür ist zunächst in der Altersumschichtung des deutschen Volkes und der meisten Kulturvölker zu erblicken. Mit steigender durchschnittlicher Lebenserwartung müssen naturgemäß die Abnutzungs-krankheiten, die sich vor allem auf den Kreislauf erstrecken, immer häufiger werden und die Statistik entsprechend beeinflussen. Außerdem ist das Maß der Abnutzung durch berufliche und andere Schädigungen (Nicotin!) in den letzten Jahrzehnten offenbar stärker geworden als noch vor 30 bis 40 Jahren. Staatliche Maßnahmen wie die Berufsberatung und Verbesserung der Lebensweise werden sich wahrscheinlich auch auf diesem Gebiet günstig auswirken. Diese Fragen interessieren aber den Pädiater weniger, da sie sich vor allem auf die spätere Lebenszeit des Menschen beziehen.

Um so mehr muß uns dagegen die Frage bewegen, ob nicht schon im Kindesalter das Herz von Schädigungen betroffen wird, die — wenn auch zunächst unschwellig, d. h. ohne klinische Erscheinungen zu machen — den Menschen schon belastet in die spätere Periode der beruflichen und durch das Altern bedingten Abnutzung hineinführt. Wir denken dabei an die mannigfachen Schädigungen des Herzens bei rheumatischen aber auch bei allen anderen infektiösen oder toxischen Erkrankungen. Daß tatsächlich das Herz bei den genannten Krankheiten häufig genug mitbeteiligt ist, geht aus elektrokardiographischen Untersuchungen eindeutig hervor. Wir müssen wahrscheinlich damit rechnen, daß ein Teil der Fälle, die früher an einem akuten Infekt starben, heute aber durch die Anwendung der Sera, der Bluttransfusion und der chemo-therapeutischen Maßnahmen gerettet werden, einen latenten Herzschaden in das spätere Leben mitnehmen, der dann die Schädigungen einer arbeitsreichen und vielfach auch ungesunden Lebensführung eher manifest werden läßt.

Diese Überlegungen sollten uns dazu veranlassen, schon in der von uns betreuten Lebenszeit des Menschen einer Herzschädigung, selbst wenn sie nur im Ekg in Erscheinung tritt, größte Sorgfalt angedeihen zu lassen.

Die Erfahrung lehrt, daß die Mehrzahl der Fälle von im Ekg nachweislichen infektiösen Herzscheidigungen klinisch keine eindrucksvollen Befunde bietet. Zu diesem Mangel an größeren klinischen Erscheinungen kommt noch ein weiterer Faktor dazu, der uns derartige Störungen leicht übersehen läßt. Wir meinen damit das Fehlen irgendwelcher subjektiver Herzbeschwerden bei Kindern.

Der Erwachsene mit seiner offenbar viel größeren Wahrnehmungsfähigkeit für körperliche Mißempfindungen klagt oft über Herzbeschwerden (Stiche, Druck, Aussetzen, Herzklopfen usw.), die man mangels objektiver Veränderungen nicht selten in das Gebiet der Organneurosen verlegt. Andererseits haben diese Klagen aber den Vorteil, daß der Arzt auch bei banalen Infekten immer wieder auf das Herz hingelenkt wird. Im Kindesalter dagegen vermissen wir meistens irgendwelche Hinweise auf eine Herzscheidigung von seiten des Patienten und die große Vitalität der Kinder läßt uns auch eine solche nicht vermuten.

Diesem Umstand ist es nicht zuletzt zuzuschreiben, daß die innere Klinik sich bisher viel intensiver mit den Herzmuskelscheidigungen im Verlaufe auch banaler Infekte — nicht nur bei Diphtherie oder Scharlach — als die Kinderheilkunde beschäftigt hat, obwohl die Infekthäufigkeit im Kindesalter eine größere ist. Bei Ekg-Kontrollen ist man immer wieder überrascht über die große Häufung von Veränderungen, die auf einen Myokardschaden hinweisen.

Die anscheinende Diskrepanz zwischen der elektrokardiographischen Diagnose Myokardschaden und dem klinischen Befund bzw. der Befundlosigkeit darf nicht zur Außerachtlassung der Ekg-Diagnose führen. Bei der Besprechung des Myokardschadens wurde auf die Bedeutung dieser Diagnose hingewiesen. Es wurde ausgeführt, daß sie keine anatomische Diagnose ist und auch meist nur wenig über die mechanische Leistungsfähigkeit aussagt. Die Diagnose Myokardschaden besagt vielmehr zunächst nur, daß überhaupt am Herzen etwas geschehen ist. Dies genügt aber schon! Unter Zuhilfenahme des klinischen Bildes und der objektiven Untersuchungsbefunde wird dann die nähere Bewertung des Myokardschadens möglich. Nicht selten bringt aber erst die längere Beobachtung eines Falles und die wiederholte Schreibung eines Ekg — eventuell auch nach Belastung — Klarheit, indem fragliche klinische oder häufiger fragliche Ekg-Befunde erst dadurch richtig eingeschätzt werden können.

Zur Vermeidung späterer Herzerkrankungen ist daher eine sachgemäße elektrokardiographische Überwachung angezeigt. Auch geringe Ekg-Befunde sind selbst bei Wohlbefinden des Patienten beachtenswert. Gelegentlich treten solche auch erst im Anschluß an das erste Aufstehen auf und mahnen dann zur Vorsicht. Körperliche und sportliche Betätigung (Treppensteigen, Radfahren, H.J.-Dienst) sind solange zu vermeiden als noch im Ekg auf einen Myokardschaden hinweisende oder verdächtige Zeichen vorhanden sind.

Eine besondere Bedeutung haben in den letzten Jahren die Tonsillen in ihrer Beziehung zu Herzscheiden gewonnen. GUTZEIT, PARADE, WEICKER u. a. haben darauf hingewiesen, daß selbst bei der Angina pectoris älterer Leute, deren Ätiologie durch den anatomischen Befund der Coronarsklerose lange Zeit hindurch genügend erklärbar schien, die fokale Infektion eine Rolle spielen kann, und daß nach Sanierung der Herde nicht selten eine deutliche klinische Besserung beobachtet wurde. Ähnliche Verhältnisse

liegen auch im Kindesalter vor. Ein Myokardschaden muß uns daher stets zu einer genauesten Untersuchung des lymphatischen Schlundringes bzw. der Zähne veranlassen. Je eher ein „Herd“ erkannt und entfernt wird, desto sicherer vermeiden wir spätere Schädigungen der verschiedensten Art, insbesondere aber Herzschäden.

Literatur.

I. Zusammenfassende Darstellungen mit umfangreichen Literaturangaben.

BROCK: Biologische Daten für den Kinderarzt. Berlin: Springer 1932. — BÜCHNER, WEBER u. HAAGER: Coronarinfarkt und Coronarinsuffizienz. Leipzig: Georg Thieme 1935.

EDENS: (a) Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin 1929. (b) Digitalisfibel. Berlin: Springer 1937.

GRÖDEL: Das Extremitätenthorax- und Partialelektrokardiogramm. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1934.

HOCHREIN: Der Koronarkreislauf. Berlin: Springer 1932.

LEWIS: The mechanism and graphic registration of the heart beat. London: Shaw and Sons 1925.

NÁDRAI: Z. Kinderheilk. **60**, 285 (1938).

SCHERF: Lehrbuch der Elektrokardiographie. Berlin: Springer 1937.

WEBER: Die Elektrokardiographie und andere graphische Methoden in der Kreislaufdiagnostik. Berlin: Springer 1937. — WENCKEBACH u. WINTERBERG: Die unregelmäßige Herzstätigkeit. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1927.

II. Einzelarbeiten.

ALBERS u. URBAN: Z. Kreislaufforsch. **1940**, 311. — ASCHENBRENNER: Z. klin. Med. **132**, 537 (1937).

BAAR: Mschr. Kinderheilk. **71**, 321 (1937). — BAUER: Arch. f. exper. Path. **172**, 699 (1933). — BEER: Jb. Kinderheilk. **149**, 207 (1937). — BEHR: Z. Kreislaufforsch. **1935**, 293. — BÜCHNER u. VON LUCADOU: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1939**, 77. — BÜDINGEN: (a) Dtsch. Arch. klin. Med. **114**, 534 (1914). (b) Dtsch. med. Wschr. **1919 I**.

CAMMANN: Mschr. Kinderheilk. **82**, 24 (1940). — CATEL: (a) Mschr. Kinderheilk. **38**, 303 (1928). (b) Mschr. Kinderheilk. **53**, 271 (1932).

DELIUS: (a) Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 107 (1935). (b) Klin. Wschr. **1939 II**, 1306. — DOXIADIS: (a) Jb. Kinderheilk. **95**, 276 (1920). (b) Mschr. Kinderheilk. **34**, 390 (1926). (c) Z. Kinderheilk. **41**, 24 (1926). (d) Z. klin. Med. **108**, 321 (1928). (e) Klin. Wschr. **1930 I**, 454. (f) Z. Kinderheilk. **52**, 141 (1931). — DRESSLER: Klinische Elektrokardiographie. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1930. — DUNIS: Klin. Wschr. **1938 II**, 1476. — DUNIS, HECHT u. KORTH: Dtsch. Arch. klin. Med. **181**, 539 (1938).

EDENS: (a) Münch. med. Wschr. **1938 II**. (b) Z. Kreislaufforsch. **1939**, 177. — ESSIG: Mschr. Kinderheilk. **48**, 288 (1930).

FEER: Mschr. Kinderheilk. **25**, 88 (1923). — FROMHERZ: Klin. Wschr. **1937 I**, 662.

GROSSE, BROCKHOFF u. STROOTMANN: Z. exper. Med. **98**, 227 (1936). — GUTZEIT u. PARADE: Erg. inn. Med. **57**, 613 (1939).

HECHT u. KORTH: (a) Z. Kreislaufforsch. **1937**, 577. (b) Klin. Wschr. **1938 I**, 21. — HEGGLIN: Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 16. — HEGGLIN u. HOLZMANN: (a) Z. klin. Med. **132**, 1 (1937). (b) Klin. Wschr. **1937 II**, 1146. — HOLZMANN: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1939**, 101.

JUNG u. JANTZ: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1939**, 217.

KISCH: Klin. Wschr. **1932 II**, 1875. — KOCH, EB.: (a) Allgemeine Elektrokardiographie. Dresden: Theodor Steinkopff 1939. (b) Z. Kreislaufforsch. **1939**, 814. — KORTH: Arch. Kreislaufforsch. **3**, 1 (1938). — KORTH u. PROGER: (a) Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 516 (1930). (b) Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 578 (1931). — KRAUS u. NICOLAI: Das Ekg des gesunden und kranken Menschen. Leipzig 1910.

LIMPER: Mschr. Kinderheilk. **79**, 202 (1939). — LÜDERITZ: Z. Kreislaufforsch. **1939**, 625. — LUKOMSKI: Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 268 (1932).

MARX: Z. Kreislaufforsch. **1939**, 42. — MARZAHN: (a) Z. klin. Med. **127**, 367 (1934). (b) Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 507.

NEHB: (a) Klin. Wschr. **1936 II**, 1219. (b) Klin. Wschr. **1938 II**, 1807.

OHR: (a) Mschr. Kinderheilk. **84**, 13 (1940). (b) Mschr. Kinderheilk. **84**, 281 (1940). — OHR u. PORSCHA: Z. Kreislaufforsch. **1940**, 809.

PARADE: (a) Ther. Gegenw. **1934**, H. 3. (b) Z. klin. Med. **128**, 279 (1935). (c) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1936**, 339. (d) Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1939**, 102, 398. (e) Med. Klin. **1939**, H. 9. — PARADE u. OTTO: Z. klin. Med. **137** (1939). — PARADE u. PETERSEN: Jb. Kinderheilk. **145**, 22 (1935). — PLÜGGE u. GERSTENBERG: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1940**, 167.

RADNAI: Z. Kreislaufforsch. **1940**, 320. — REINDELL: (a) Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1937**, 275. (b) Dtsch. Arch. klin. Med. **1938**, 506.

SCHÄDRICH u. PARADE: Jb. Kinderheilk. **137**, 141 (1932). — SCHEER u. ALBERS: Z. Kreislaufforsch. **1940**, 87. — SCHELLONG: (a) Klin. Wschr. **1936 I**, 361. (b) Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1786, 1828. (c) Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1537. (d) Regulationsprüfungen des Kreislaufs. Dresden: Theodor Steinkopff 1938. (e) Erg. inn. Med. **56** (1939). — SCHLOMKA: (a) Klin. Wschr. **1936 I**, 564. (b) Z. Kreislaufforsch. **1937**, 510. (c) Z. Altersforsch. **1**, 38 (1938). (d) Z. klin. Med. **134**, 435 (1938). (e) Z. klin. Med. **137**, 99 (1939). — SCHLOMKA u. DRESSEN: Z. Kreislaufforsch. **1939**, 46. — SCHLOMKA u. RAAB: Z. Kreislaufforsch. **1936**, 673. — SCHWINGEL: Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 434.

TELLENBACH: Z. Kreislaufforsch. **1939**, 771.

WEBER: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1939**, 58. — WEICKER: (a) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1936**, 366. (b) Klin. Wschr. **1937 I**, 516. — WINTERNITZ: Z. klin. Med. **119**, 632 (1932).

ZARDAY: (a) Z. Kreislaufforsch. **1937**, 208. (b) Z. Kreislaufforsch. **1938**, 569. (c) Z. Kreislaufforsch. **1939**, 535. — ZONDEK: (a) Münch. med. Wschr. **1918 I**, 1180. (b) Dtsch. med. Wschr. **1920 II**, 1239. — ZOTHE: Dtsch. Arch. klin. Med. **184**, 85 (1939). — ZWILLINGER: Klin. Wschr. **1935 II**, 1429.

Erkrankungen der Harnorgane I.

Von

CARL NOEGGERATH-Freiburg i. Br.

Mit 1 Abbildung.

I. Zur Diagnostik der Harnerkrankungen im Kindesalter.

1. Nierenfunktionsprüfungen.

(Funktionsprüfungen der Harnbildung.)

Die Abgrenzung dessen, was man zu den (internistischen) „Nierenfunktionsprüfungen“ zählen soll und was nicht, hat im Laufe der Jahre geschwankt: Manches wurde gestrichen; anderes ist hinzugekommen.

Begriff.

Ihre *Begriffsbestimmung* kann man etwa wie folgt vornehmen: Unter Nierenfunktionsprüfungen versteht man heute die diagnostisch verwendbaren Prüfungen des Harns und des Gesamtblutes oder seiner flüssigen Bestandteile (Serum, Plasma) auf diejenigen, im wesentlichen durch die Nieren geleisteten Harnbildungsvorgängen, deren Störung ein brauchbares Maß für die Schädigung des Nierenkranken abgibt, ohne daß ihre Nachweisverfahren an ihrem diagnostischen Werte gemessen ein Zuviel an Laboratoriumsarbeit erforderten.

Hierbei werden sowohl solche Leistungen geprüft, deren krankhafte Änderung an sich schon eine Gefährdung des Kranken bedeutet (Beispiele: Einengung der Verdünnungs- oder der Konzentrationsfähigkeit der Nieren; Ansammlung übermäßig zurückgehaltener harnfähiger Stoffe im Blute), wie auch solche, die nur auf eine lebenswichtige Funktion der Nieren hinweisen (Beispiel: Farblosbleiben von Harnfarbstoffen als Zeichen verminderter Oxydationskraft der Nieren).

Die so erkannten Schädigungen lassen sich [VOLHARD (59)] in *relative* und in *absolute* unterteilen, je nachdem sie mit dem Leben noch vereinbar sind oder nicht. Störungen, die schon bei der gewöhnlichen Beanspruchung der Nieren auftreten (*Schonungsinsuffizienzen*), trennt SIEBECK (53) von solchen, die erst nach Belastungen sichtbar werden (*Belastungsinsuffizienzen*).

Genau betrachtet müßte man nicht nur von Nierenfunktionsprüfungen sprechen, sondern von solchen der *Harnbildung*; denn einige der vermeinten Verfahren zielen ja nicht auf die eigentliche Nierenarbeit, sondern auf retrorenale Anteile der Harnbildung oder versuchen sogar, sie von den intrarenal verlaufenden abzutrennen. Andere Verfahren prüfen Ergebnisse gemeinsamer retro- und intrarenaler Arbeit. Aber die überwiegende Mehrzahl dieser Funktionsprüfungen betrifft doch ausschließlich oder vorzugsweise die eigentliche Nierenarbeit, so daß sich die nicht völlig zutreffende Bezeichnung „Nierenfunktionsprüfungen“ für das gesamte Arbeitsgebiet eingebürgert hat.

„Prüfung der Harnbildung“ besser als „Nierenfunktionsprüfung“.

Eine *Abgrenzung* des Bereiches der heute geübten Nierenfunktionsprüfungen läßt sich auf Grund unserer Begriffsbestimmung im Anschluß an VOLHARD (60) wie folgt vornehmen:

Außerhalb dieses Rahmens fallen, obwohl an sich für die Beurteilung des Gesamtzustandes des Nierenkranken sehr bedeutungsvoll: *Blutdrucksteigerungen, Ödeme, Krampfurämie, Albuminurie* und wesentliche Gebiete der *inneren Nierenarbeit*:

Was wird *nicht* untersucht?

Die *Blutdrucksteigerung* entfällt, weil die im wesentlichen bei den Nierenkranken vorkommende Form des blassen Hochdrucks zwar höchstwahrscheinlich durch aus den erkrankten Nieren stammende Stoffe erzeugt wird; sie stellt ja aber keine Harnbereitungsstörung dar und wird zudem auch unabhängig von den eigentlichen Funktionsstörungen der Nieren beobachtet.

Ferner fallen fort: die *Ödeme* und die *Krampfurämie*; beide, weil nicht unbedingt mit Nierenerkrankungen verknüpft und zudem außerhalb der Nieren entstehend.

Über die Zugehörigkeit der *Albuminurien* zu diesen Funktionsstörungen könnte man streiten: die Zurückhaltung von Bluteiweiß durch die Nierenfilter ist zwar eine wesentliche harnbereitende Aufgabe der Nieren; aber Albuminurie ist kein brauchbares Maß für die Störung der Nierenfunktion; denn mitunter auch recht massige Eiweißausscheidungen können völlig harmlos sein, wie z. B. bei manchen Orthotikern.

Weiterhin ist eine Anzahl an sich sehr bedeutsamer Gebiete der *inneren Nierenarbeit* wenigstens bisher praktisch für die Diagnose nicht ausgewertet worden, so ihre *entgiftenden Funktionen*, die ja im wesentlichen durch Bindung an Glykokoll, Säuren oder Ammoniak vor sich gehen; ferner die *Bildung von Ammoniak und Phosphorsäure* in den Nieren. Endlich ist auch die *Ausscheidung von Fermenten und Vitaminen* im Harn bislang diagnostisch nicht verwertet oder hat wenigstens keine praktische Bedeutung erlangt.

So kann beispielsweise die *Ascorbinsäure* bei der Schrumpfniere im Blute erhöht und somit im Harn vermindert sein; doch ergab ihr Nachweis bisher keine besseren diagnostischen Ergebnisse als etwa die Bestimmung des Blutharnstoffes [SANDRY und MILLER (49)].

Was wird
geprüft?

Somit *bleiben* heute die Prüfungen *folgender Funktionen* für die Zwecke der Diagnose auf Störungen der Harnbildung übrig: Die *Regelung der Wasser- und Salz-* (namentlich der *Kochsalz-*)*ausscheidung*, die *Zügelung des Basen-Säuregleichgewichtes*, die *Ausscheidung* bzw. die *Zurückhaltung* einer Anzahl sehr *verschiedenartiger harnfähiger Stoffe*, nämlich: gewisser *Teilstücke des Eiweiß- und Purinwechsels* (*Rest-N, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin*), ferner einer Reihe *aromatischer Phenol- und Indolabkömmlinge* (kurz wenn auch nicht ganz zutreffend als „*Darmfäulnisstoffe*“ bezeichnet) sowie endlich der *Harnfarbstoffe* und ihrer *Chromogene*.

Von *grundsätzlicher Bedeutung* erscheinen in Erweiterung des im Handbuch (4, 18ff.) Ausgeführten für die Bewertung dieser Funktionsprüfungen auch beim Kinde folgende Tatsachen und Erwägungen:

1. Jede der genannten Funktionen kann mehr oder weniger unabhängig von den anderen für sich allein gestört sein.

2. Manchmal treten einzelne dieser Funktionsstörungen früher auf als die anderen oder bleiben auch länger in der Rekonvaleszenz bestehen; dies sind dann natürlich besonders empfindliche Krankheitszeichen.

3. Andere wieder, manchmal auch Kombinationen verschiedener Störungen, zeigen einen besonders ernsten Zustand an.

So stellt beispielsweise gelegentlich unter den Ausscheidungshemmungen der Stoffe des Eiweißwechsels die Anhäufung der Harnsäure im Blute ein früheres oder auch länger andauerndes Störungszeichen dar als die Anreicherung des Harnstoffes, und beide können wieder empfindlichere Reagenzien gestörter Funktion sein, als es der gesamte Rest-N ist.

Näheres siehe bei der Besprechung der einzelnen Verfahren.

Wer wenig
prüft,
diagnostiziert
schlechter.

Aus dem Gesagten ergibt sich das nicht ganz seltene Vorkommnis, daß unter Umständen der Untersucher *fälschlich eine ungestörte Harnbildung annimmt, weil er zu wenig Funktionen geprüft* und zufällig gerade noch ungestörte untersucht hatte.

Keine reine
Laboratoriums-
prognose.

4. Gemeinhin sind diese Funktionsstörungen *reversibel*, also wiederherstellbar. Ihre Prüfung ergibt also an sich nur *Augenblicksbilder der Harnbildung*. Somit sind ihre Ergebnisse für die *endgültige Prognose* nur

bedingt verwertbar, d. h. nur dann, wenn solche Funktionsstörungen, wie bei subchronischen oder chronischen Nierenerkrankungen, lange andauern oder zunehmen. Auch sind diejenigen Fehlleistungen ernster einzuschätzen, die auf das Hinzutreten einer Störung der konzentrierenden Fähigkeit der Tubularepithelien zu einer schon verringerten Glomerularfunktion hinweisen. (Beispiel: Zurückhaltung aromatischer Darmfäulnisstoffe.)

5. Sei an die schon in dem genannten Handbuchabschnitt eingehend begründete Tatsache erinnert, daß alle diese Funktionsprüfungen für die *Diagnostik der Harnkrankheiten des Säuglings* kaum eine praktische Bedeutung haben, weil sie dort zu vieldeutig sind.

Funktionsprüfungen sagen beim Säugling wenig.

Zu diesen Funktionsprüfungen soll nunmehr mit der in der Einleitung gegebenen Begrenzung Stellung genommen werden:

VOLHARDS Verdünnungs- und Konzentrationsversuch hat seine alte Bedeutung behalten; dies obwohl z. T. schon seit langem bekannte Untersuchungen gezeigt haben, wie verwickelt die durch eine *Wasserbelastung* im Körper ausgelösten Vorgänge sind und wie viele Organe hierdurch betroffen werden; dies gilt sowohl für die Vorflutniere wie für die Nieren selbst. Wesentlich ist hierzu folgendes:

VOLHARDS Verdünnungs- und Konzentrationsversuch unerschüttert.

Der *Sekretionsreiz der Wasserbelastung* scheint nicht in der Verdünnung des Plasmas an sich zu liegen, sondern auf dem Partialdiffusionsdruck der Anzahl der Wassermoleküle zu beruhen, also auf der im Verhältnis zur Gesamtzahl aller in der Lösung befindlichen Moleküle vermehrten Menge der Wassermoleküle [PRISTLAY und Mitarbeiter (41)]; daher fand auch ADOLPH (1) bei Zufuhr isochroner Salzlösungen kaum eine Erhöhung der Diurese.

Im *Körper* werden nicht nur in den Nieren, sondern in den verschiedensten Organen Veränderungen durch eine Wasserbelastung ausgelöst:

So treten eine ganze Reihe, die *Sekretion anregender Stoffe* auf: im *Magen* [GEVAERTS und COMBIES (25)], im *Darm* [COW (23) sowie AMBARD und SCHMID (2)], darunter wahrscheinlich Salze [HASTIMOTO (27)], in der *Leber* [PICK und MOLLITOR (42)], im *Pankreas* [OWEN und JOY (39)] und endlich im *Nierengewebe* selbst [LINDBERG und HONORATO (32)]. Daß weiterhin der *Vorgang der Harnbildung* in seinem wäßrigen Anteil in den Nieren selbst komplexer Natur ist (Ausscheidung und Rückresorption), ist ja bekannt: bei *Wasserbelastung* tritt dann offenbar noch eine zusätzliche Ausscheidung aus den Tubulis (Tubulus-Diarrhöe“) hinzu [FREY (24), HÖBER, MARSHALL (34), GRAFFKIN (26), BIETER (21), McNIEDER (33)].

Bei dieser verwickelten Sachlage ist es geradezu erstaunlich, wie gut sich das hiergegen beinahe primitiv anmutende Verfahren des VOLHARDSCHEN Verdünnungs- und Konzentrationsversuchs für die Überprüfung der Harnbildungsvorgänge bewährt. Hat es sich doch herausgestellt, daß eine hierbei durchgeführte genauere Analyse der Harnausscheidung sogar zum mindesten schätzungsweise die Frage mitentscheiden kann, ob eine *Störung der Harnbildung retro- oder intrarenal* bedingt ist:

Feststellung retrorenaler Störungen.

Hierfür hat sich zunächst der Vergleich der Mengen der einzelnen nach dem Wasserstoß ausgeschiedenen *Halbstunden-Harne* als verwertbar erwiesen: der Gesunde scheidet in diesen Zeitabschnitten jeweils *ungleiche* Harnmengen aus; bei den in *den Nieren* liegenden Störungen werden dagegen die Halbstundenmengen etwa *gleichgroß*, viel weniger aber bei Störungen der *Vorflutniere*. Dies läßt sich auch beim Kind beobachten; doch muß man dort die durch MENDEL (35) gefundene individuelle Verschiedenheit der Ausscheidungstypen des Harns der einzelnen Kinder berücksichtigen.

Für eine *extrarenale* Schädigung der Harnbildung spricht es weiterhin, wenn die Harnmenge im Anschluß an den Wasserstoß durch ein *Diureticum*

(etwa Theocin) *vermehrt*, durch *Kochsalz* aber *verringert* wird und wenn im *Konzentrationsversuch* durch *Kochsalzzufuhr* keine wesentliche Verringerung der Harnmenge erzielt werden kann.

Prüfe auch die Störungen des Basen-Säuren-Gleichgewichts. **Störungen des Säurebasen-Gleichgewichtes** der Nierenkranken, H. STRAUBS *Poikilopikrie*, können sich im *Blute* entweder als Zunahme nicht flüchtiger Säuren [v. JAKSCH, H. STRAUB (56)] abspielen oder so, daß aus ihm Natrium in die Gewebe abwandert [H. STRAUB (56)].

Diagnostisch läßt sich die in beiden Fällen zwangsweise eintretende *Verminderung der Alkalireserve des Blutes* durch das bekannte Verfahren VAN SLIJKES messen.

Man kann aber auch nach *Belastung* des Stoffwechsels mit *alkalischen oder sauren Valenzen* durch *Harnuntersuchungen* feststellen, ob und inwieweit die *Gesamtheit* der verschiedenen an der Erhaltung des Säurebasengleichgewichtes beteiligten Funktionen der Nieren und der Vorflutniere gestört ist; einen Einblick in die Einzelheiten dieser Vorgänge geben diese Verfahren allerdings nicht.

Für diese *Funktionsprüfungen* sind eine Reihe von Verfahren angegeben. Die wesentlichsten Einzelheiten der bekanntesten unter ihnen enthält die folgende Übersichtstabelle (s. die folgende Seite); alle technischen und sonstigen Hinweise finden sich in den entsprechenden diagnostischen Lehr- und Handbüchern.

Die *Bedeutung dieser Verfahren* liegt darin, daß nach BECKMANNs (20) Versuchen an Tieren, denen kleinere und größere Teile der Nieren entfernt worden waren, sowie an nierenkranken Menschen die Poikilopikrie zwar mit anderen Funktionsstörungen der Nierenkranken gekuppelt sein kann, daß aber auch sie gelegentlich unabhängig von ihnen auftritt.

Zur *Kritik* ist zu sagen, daß ja bei der Ausscheidung der *Salzsäure* auch der *Magen* und daß für die *alkalischen Valenzen* der *Darm* in Frage kommt. Etwaige heftigere Erkrankungen dieser Organe müssen also bei der Beurteilung dieser Verfahren mit in Betracht gezogen werden, was durch STARCKE (57) für magenkrankte Erwachsene nachgewiesen wurde.

Hierzu genügt SELLARDS einfaches Belastungsverfahren. Doch Vorsicht beim Kinde! In der *Praxis* dürfte man mit dem einfachen Verfahren der steigenden Belastung mit Natriumbicarbonat SELLARDS (51) auskommen. Allerdings fehlen bisher sowohl hierfür wie auch für die anderen Verfahren die Unterlagen zur Dosierung und über die Verträglichkeit bei Kindern. Jedenfalls sollte man dort mit Rücksicht auf die namentlich bei jungen Kindern besonders leicht gestörte Natriumausscheidung nie mehr als 3- oder höchstens 4mal 5 g Natrium bicarbonicum verabfolgen; man muß also vorsichtigerweise auf ein, ja auch nicht unbedingt notwendiges „Austitrieren“ des Natriumbestandes beim Kinde verzichten.

Hierzu sei an den im Handbuch (4, 177) im anderen Zusammenhang beschriebenen schweren Vergiftungszustand bei einem 10jährigen niereninsuffizienten Mädchen nach allerdings 5 Tage lang gereichten Gaben von je 9 g Natriumeitrat erinnert.

Die Feststellung einer etwaigen **krankhaften Rückstauung** solcher Stoffe, die durch die kranken Nieren nicht mehr genügend durchgelassen wurden, im *Blute*, bzw. in seinem *Serum* oder *Plasma* erfordert teils in der Praxis mehr oder weniger einfach durchführbare, teils aber auch schwierigere chemische Untersuchungen, von denen einige sogar ausreichend eingerichtete Laboratorien voraussetzen.

Hiervon sind unter den **Bestimmungsverfahren für die Schlacken des intermediären Eiweiß- und Purinwechsels im Blute** vielfach an die Stelle

Übersichtstabelle über die wesentlichen Einzelheiten der hauptsächlichsten Belastungsproben und Harnuntersuchungen für die Beurteilung des Basen-Säure-Ausgleichs durch die Nieren.

Belastungen		Harnuntersuchungen			Ausschlag beim Nierengesunden	Autoren
oral oder intra-venös	womit und wann	in welchen Harnportionen	worauf	Verfahren		
oral	Natr. bicarbonic. (alle 2 Std. 5 g)	die jeweils ausgeschiedene	Alkalität	Lacmoidpapier	nach 1, höchstens 2 Gaben: Harn alkalisch	SELLARDS
oral	Acid. hydrochl. dilut. tagsüber 10—30 ccm an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	Gesamtharn	HCl Ammoniak	} wie üblich	Anstieg HCl von Ammoniak	BEGUN und MÜNZER
oral	1. Tag „saure“ Diät, 2. Tag „alkalische“ Diät	tags: im 2 Std.-Harn; dazu: im 12 Std.-Nacht-Harn	pH			Indicatoren-Methode (nach MICHAELIS)
oral	1. morgens nüchtern: 20—30 gtt. Acid. hydr. dilut. in 400 ccm Wasser (zum Zweck des Angleichens des Harn-pH)	im 1/4 Std.-Harn oder (falls unmöglich) im 1/2 Std.-Harn	pH	desgl.	höchster Punkt der pH-Kurve 2 Std. nach Versuchbeginn muß mindestens 8,0 betragen	ROSENBERG und HELLFERS
	2. Eigentlicher Versuch: nach 2 Std.: 20 g Natr. bicarb. in 400 ccm Wasser					
1. oral	1. morgens nüchtern 2 Std. vor dem Beginn: 20 gtt. Acid. hydr. dilut. in 300 bis 400 ccm Wasser	im getrennten Katheterharn beider Nieren	pH	desgl.	—	E. REHN und GÜNZBURG
2. intra-venös	nach Einführen der 2 Ureterenkatheter: 50 ccm 4% NaHCO ₃ Lösung					nach 10 bis 16 Min. muß pH mindestens um 1 Ganzes gestiegen sein

des Nachweises des gesamten Reststickstoffes (RN) oder doch neben ihm Bestimmungen einiger seiner Teilbestandteile getreten, so vor allem die des Harnstoffs ($\overset{+}{H}$) und der Nucleinabkömmlinge: Harnsäure ($\overset{-}{H}$) und etwa noch Kreatinin.

Der Blutharnstoff sagt oft mehr als der RN.

Denn gegen die allgemein eingeführte Verwendung des RN, oder doch gegen seine alleinige Bestimmung im Serum als Funktionsprüfung sind namentlich zwei beachtliche *Einwände* erhoben worden¹:

Der älteste unter ihnen besagt, daß der Anstieg des RN im Blute erst zu einer Zeit diagnostisch verwendbare Werte erreicht oder doch erreichen kann, in der manche Körpergewebe schon mit ihm überladen seien. Somit käme die RN-Bestimmung im Serum zu spät; auch sei sie kein zureichendes Maß für den Gehalt der Gewebe an RN [V. MONAKOW (33), NONNENBRUCH, LICHTWITZ].

Indessen haben Gewebsuntersuchungen an Tieren und Menschen (E. BECHER, MADSEN, MARSHALL und DAVIS, BARIÉS und HETÉNYI) diese Einwände endgültig widerlegt oder doch gezeigt, daß sie für die Diagnostik praktisch bedeutungslos sind.

So betrachtet hat also die RN-Bestimmung im Blutserum ihren alten Wert als Funktionsprüfung behalten.

Der *zweite Einwand* gegen die „Vorherrschaft“ der RN-Bestimmung ist dagegen noch heute gültig und von praktisch-diagnostischer Bedeutung:

Kurz gesagt handelt es sich hierbei darum, daß bei Nierenkranken unter Umständen im Serum sogar recht beträchtliche Zunahmen einzelner oder auch mehrerer Teilstücke des Gesamt-RN auftreten können, ohne daß hierdurch die — ja ziemlich elastische — obere Grenze der für den Gesunden geltende Regelwert des Gesamt-RN im Serum überschritten wird oder doch erhöht werden muß. Somit können dann krankhafte und daher diagnostisch zu bewertende Anreicherungen von Teilschlacken des N-Wechsels im Blute bei der Bestimmung lediglich des gesamten RN-Wertes verborgen bleiben.

Um dies zu verstehen, muß man nicht nur *Art und Größe der Einzelbestandteile* kennen, aus denen sich dieser Gesamt-RN zusammensetzt, sondern muß auch wissen, wie diese einzelnen N-Träger sich sowohl bei Nierenkranken wie auch bei andersartig Erkrankten dem Gesunden gegenüber quantitativ verschieben sowie endlich, ob und gegebenenfalls

Zusammensetzung des RN im Blutserum.

N stammend aus	Serumwerte als Durchschnittszahlen in mg-% (Grenzwerte)
<i>A. Harnstofffraktion:</i>	
Harnstoff (\bar{H})	15 (10—20)
<i>B. Nicht-Harnstofffraktion:</i>	
freiem Amino-N	7
gebundenem Amino-N	3 } = 10
Harnsäure (\bar{H})	1,0
Kreatin	1,5
Kreatinin	0,5
Sonstige Stoffe (Indican, Purinbasen, Ammoniak, Chromogene der Harnfarbstoffe und unbekannter Rest	2,0
Gesamt RN 30,0 (25—40)	

inwieweit ihre Einzelzunahmen den Gesamtwert des RN im Serum zu ändern vermögen.

Was zunächst die diesbezüglichen *Regelwerte des RN und seiner Bestandteile im Serum Gesunder angeht*, so sind sie in der folgenden, von E. BECHER (8) mit geringen Änderungen übernommenen Zusammenstellung im wesentlichen als Mittelwerte angegeben, was für unsere Betrachtung ausreicht.

¹ Schrifttum und Einzelheiten siehe bei VOLHARD-BECHER (46).

Manche Bearbeiter haben, zum Teil auf Grund abweichender Nachweisverfahren etwas andere Werte gefunden [neueste Übersicht siehe bei P. LARIZZA (31)], was aber das Grundsätzliche unserer Betrachtungen nicht ändert. Endlich darf man ausweislich der durch J. BROCK (22) zusammengestellten, wenn auch nicht voll ausreichenden Grundlagen BECHERS Mittelwerte auch im Kindesalter (jenseits des Säuglingsalters) als genügend genaue Unterlagen für unsere Überlegungen ansehen.

Ein Blick auf diese Übersichtstafel zeigt, daß der in ihr zu oberst eingetragene N-Anteil der *Harnstofffraktion* den bei weitem größten Beitrag an N zum Gesamt-RN liefert: durchschnittlich ist er mit 15 mg-% ebenso groß wie die Gesamtheit aller übrigen Bausteine zusammen.

Der halbe RN besteht aus Harnstoff!

Dazu kommt aber noch, daß diese restlichen Bestandteile für die Diagnose der Funktionsstörungen der Nierenarbeit sehr verschieden zu bewerten sind. Hierzu folgendes:

Der nächst hohe Anteil am RN wird durch den *freien und gebundenen Amino-N* mit zusammen durchschnittlich 10 mg-% geliefert.

Es handelt sich hierbei um N aus Aminosäuren, Aminon, Amino-Purinen, Ammoniak, peptonähnlichen Stoffen u. a. m. [Näheres, auch das Methodische und die einzelnen Normalblutwerte siehe bei BECHER-HERRMANN Mitt. (15, 16).]

Dieser Amino-N des Serums ändert sich aber bei Nierenkranken so gut wie nicht.

Der Amino-N ist diagnostisch bedeutungslos.

Denn seine Träger sind für die Nieren keine Excretstoffe; steigen sie aber einmal doch im Blute an, d. h. bei schweren chronischen Nierenleiden, dann geschieht dies höchstwahrscheinlich ausschließlich oder doch wesentlich sekundär, d. h. infolge Gewebszerfall [BECHER-HERRMANN (17)].

Somit fällt also praktisch der Nachweis des N-Stickstoffs aus diesen Aminostoffen als Funktionsprüfung aus und hat keinen Anteil an den Schwankungen der RN-Werte im Serum. Infolgedessen wird natürlich die Bedeutung etwaiger Steigung des Harnstoffanteils noch wesentlich erhöht.

Vergleicht man nunmehr den Beitrag des N aus dem somit völlig im Vordergrund stehenden Harnstoff (durchschnittlich 15 mg-%) mit den — an der Tafelbasis angegebenen — Grenzwerten des Gesamt-RN Gesunder (25—40 mg-%), so ergibt sich ohne weiteres, daß im Serum eines Nierenkranken unter Umständen — nämlich bei der Annahme, daß auch die noch übrigen N-Träger nicht oder nur unwesentlich ansteigen — der Harnstoff-N bis zu seiner Verdoppelung, also um weitere etwa 15 mg-% ansteigen kann, und daß dann immer noch der Gesamt-RN mit nunmehr 25+15 mg-% innerhalb seiner, für den Gesunden zulässigen 40 mg-% verbleibt. Somit würde in diesen Fällen die einfache Bestimmung des Gesamt-RN diese sehr wesentliche Vermehrung des Harnstoffs im Serum übersehen lassen.

Grundsätzlich das gleiche gilt natürlich für die noch nicht besprochenen übrigen, diagnostisch in Betracht kommenden Teilstücke des RN, und zwar sogar in erhöhtem Maße, weil sie — wie die Tafel lehrt — so kleine N-Werte abgeben, daß auch ein Vielfaches ihrer Vermehrung, vom Gesamt-RN einfach verschluckt werden kann.

Somit liegen die Dinge heute so, daß *eine Vermehrung des Gesamt-RN im Serum Nierenkranker ihren alten diagnostischen Wert behalten hat; ein Fehlen seiner Zunahme beweist aber nicht, daß nicht doch krankhafte Steigerungen einzelner seiner Bruchstücke und somit Funktionsstörungen vorliegen.*

Nur die Erhöhung des RN ist verwertbar!

Wenn aber trotzdem der Wert des Nachweises der einzelnen N-Träger — auch über das schon Gesagte hinaus — als Funktionsprüfung verschieden hoch einzuschätzen ist, so hat dies mancherlei Gründe: zunächst beruht dies auf dem verschiedenen Grad der technischen Schwierigkeiten ihres quantitativen Nachweises:

Während z. B. die Bestimmung des Harnstoffs im Serum eher noch einfacher ist als die des Gesamt-RN und das gleiche wenigstens für den Nachweis des Indols und mancher Harnfarbstoffe gilt, so ist die Bestimmung der Harnsäure, des Kreatins und Kreatinins an sich schon schwieriger und wird natürlich durch die Geringfügigkeit ihrer Mengen noch besonders erschwert.

Aber neben diesen Überlegungen mehr äußerlicher Art spielen noch drei weitere, in der Sache selbst begründete eine und zwar wesentliche Rolle für die Auswahl des Teilstoffes, den man im gegebenen Falle nachweisen will. Sie wurden einleitend in anderem Zusammenhang schon angedeutet: Die besondere Bedeutung einiger dieser Stoffe als Hinweise auf den Ort der Schädigung in der Niere, ferner die Tatsache, daß einmal der eine und einmal der andere von ihnen gelegentlich besonders früh oder auch einmal langdauernd Störungen anzeigt und endlich der Umstand, daß manche von diesen Stoffen im Blute ja auch bei andersartig bedingten Krankheitszuständen vermehrt nachweisbar werden, was dann (wie etwa Fieber, Magen-Darmkrankheiten, Lebererkrankungen u. dgl. mehr) differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen sind.

Alle diese Fragen sollen im folgenden bei der Besprechung der einzelnen Verfahren berücksichtigt werden.

⁺
Harnstoff-
vermehrungen
kritisch
auswerten!
Bedeutung der H-Vermehrung. Die *Erhöhung* des regelrechten *Harnstoffgehaltes* im *Serum* (20—40 mg-% auf über 50 mg-% ist verwertbar, wenn man die *Grenzen dieses Verfahrens* beachtet: *Harnstoffvermehrung* im Blute kommt auch im *Hunger* und *Fieber* vor sowie bei *schwerer Anämie*, ferner bei *Bluteindickung* (*Erbrechen*, *Durchfall*) sowie bei *Herz- und Leberinsuffizienz* und in der *ADDISONschen Krankheit*. Hiervon sind die drei erstgenannten Zustände nicht selten bei Nierenerkrankungen anzutreffen.

Innerhalb der Nierenerkrankungen tritt die Vermehrung des Blutharnstoffs aus den oben angeführten Gründen als frühes und auch als langdauerndes Zeichen einer Niereninsuffizienz auf; er ist aber auch bei *Anurie* und *hochgradiger Olygurie* vermehrt.

Gleiches gilt für die *echte Urämie*. Nebenbei gesagt, dürfte dies *pathogenetisch bedeutungslos* sein; denn künstlich gesteigerte Zufuhr von Harnstoff vermehrt nicht die Urämiezeichen.

Endlich gilt auch für *Kinder* [SELLEK YAZZI (52)], daß Harnstoffvermehrung im Blute die Prognose nur dann wirklich belastet, wenn sie bei subchronischen oder chronischen Nephritiden einen Dauerzustand darstellt.

Orale Harnstoffbelastung ist praktisch wertlos.
Die *oralen Belastungsproben mit Harnstoff* [v. MONOKOW (37), SIEBECK (53b)] sind schwieriger zu beurteilen. H. H. HUTCHINSON (29) hat diese Frage für das *Kind* eingehend bearbeitet:

Hierbei zeigten sich ihm nach *innerlichen* Gaben von 15 g H⁺ derart große individuelle Schwankungen sowohl der Blut- und Harnwerte als auch des sogenannten Urea-clearance-Testes nach VAN SLIJKE [letzteres

auch durch H. J. VAN DER MOHN (36) bestätigt], daß diesem Verfahren offenbar keine praktische Bedeutung zukommt.

Vielleicht würde man zu verwertbareren Ergebnissen bei *intravenöser* Belastung mit \bar{H} (in RINGER-Lösung!) kommen [das Methodische siehe bei VOLHARD-BECHER (60), S. 359].

Von den **Purinabkömmlingen** werden vor allem *Harnsäure* (\bar{H}) und *Kreatinin* als Maßstäbe für die Harnbildungsfunktion benutzt.

Die **Harnsäureproben** im *Serum* oder *Plasma* setzen eine dreitägige purinfreie Einstellungskost sowie ein entsprechend ausgerüstetes Laboratorium voraus.

Als *Nachweisverfahren* kommt z. B. das von MORRIES und MCLoad im entweißten Serum oder Plasma angegebene in Betracht. Das *Wesen* dieses Verfahrens besteht in einer Blaufärbung, die durch die Harnsäure infolge Reduktion einer alkalischen Arsen-Wolframsäure entsteht; die Wertbestimmung erfolgt colorimetrisch. Einzelheiten siehe bei E. BECHER (8).

Nachweis der
Blutharnsäure
entbehrlich.

Zur *kritischen Beurteilung* ist zu sagen: Bei *Niereninsuffizienzen* tritt die Harnsäurevermehrung ebenso, wie es von der Harnstoffvermehrung beschrieben wurde, auf; sie *fehlt* daher auch bei *Herdnephritis* (falls nicht Herzinsuffizienz oder Fieber sie hervorruft) und *Nephrose*; was also die gleiche differentialdiagnostische Bedeutung hat, wie es beim \bar{H} besprochen wurde. Jedoch tritt die \bar{H} -Vermehrung im Blute manchmal von der des \bar{H} unabhängig auf und kann in akuten Nephritiden gelegentlich besonders früh gefunden werden oder auch lange nachbleiben.

Außerhalb von Niereninsuffizienzen kommt die \bar{H} -Vermehrung im Serum oder Plasma vor: bei Herzinsuffizienz, Bluterkrankungen (Leukämie, Pseudoleukämie, Poliglobulie), bei Infektionszuständen (Pneumonie, Erysipel), bei Stoffwechselstörungen (Fettsucht, Gicht, Coma diabeticum), gelegentlich bei Carcinom sowie im eklamptischen Anfall, ferner bei essentieller Hypertonie (und endlich während der Geburt) und vor dem Tode sowie bei Kohlenoxydvergiftung, also bei Zuständen, die zum Teil auch beim Kinde differentialdiagnostische Bedeutung gewinnen können.

Über den *Harnsäurenachweis bei Kindern* ist wenig veröffentlicht: POLAK und KIELBERG (43) bestimmten sie im Plasma bei 12—15 Jahre alten Nierenkranken und Nierengesunden, darunter auch solchen mit rheumatoiden Erkrankungen. Ihre Ergebnisse sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Harnsäure im Plasma	Kontrollen:		Nierenkranke: Nephritis, Pyelitis, orthotische Albuminurie
	Gruppe I Normale	Gruppe II Rheumatoide	
a) unter 3,0 mg-%	4 unter 41 (9,7)	9 unter 31 (29)	3 unter 30 (10)
b) über 4,0 mg-%	22 unter 41 (53,6)	4 unter 31 (9)	23 unter 28 (83,3)

Leider ist die Gruppe der „Nierengestörten“, auf die es ja ankommt, so uneinheitlich, daß man diese Werte nur mit aller Vorsicht verwenden kann. Immerhin springt die sehr starke Zahl der mehr als 4 mmg-% Harnsäure im Blute Zeigenden dieser Gruppe deutlich ins Auge, so daß also ähnliche Verhältnisse bestehen dürften wie beim Erwachsenen.

Der Nachprüfung wert erscheint ein Versuch STEPHANIES (54), die *Konzentrationsfähigkeit der Nieren für die Harnsäure* als Funktionsprüfung zu verwenden:

Verfahren: 3 Tage purinfreie Kost, dann VOLHARDS Konzentrations- und Verdünnungsversuch mit gleichzeitiger Bestimmung der Harnsäure im Harn (nach BARNAT); Ergebnis: *gesunde* Kinder Konzentration 80—180 mmg-%; Verdünnung bis auf 2—5 mmg-%. Wird dann noch (nach 2 Tagen) mit 50 mmg Natr. nucleinat intravenös belastet, dann Konzentration bis 160—180 mmg-%, und zwar Höchstwert nach 3 Stunden. *Nierenkranke* zeigen zwei verschiedene Kurven: a) hohe Ausgangswerte (60 mmg-%), aber hierbei geringe Konzentrationsfähigkeit; b) niedere Ausgangswerte (20 mmg-%), dabei aber praktisch keine Konzentrationsfähigkeit (bis zu 35 mmg-%).

Die Frage nach dem **Orte der Funktionsstörungen innerhalb der Nieren**, ob sie in ihrem *glomerulären* oder in ihrem *epithelialen* bzw. *tubulären Anteil* auftritt, hat man — abgesehen von dem vorher schon Besprochenen — auf verschiedene Weise zu lösen gesucht:

REHBERGS
Probe
schwierig und
entbehrlich.

Als **Maßstab für die glomeruläre Funktion der Nieren** wird von REHBERG und seiner Schule (s. z. B. REHBERG und NI, REHBERG und BLUM) die Ausscheidung des **Kreatinins** angesehen:

Das *Kreatinin* werde als Nichtschwellenwertstoff in den glomerulären Harn ultrafiltriert. Demnach gäbe das Verhältnis der Gesamtmenge des Kreatinins im Harn zu dem im Plasma vorhandenen ein Maß für die Glomerulofunktion. Genauer gesagt bedeutet die sogenannte *REHBERG-Zahl*: Kreatinin im Gesamtharn zu Kreatinin im Blut mal Minutenvolumen des Harns.

REHBERG gibt an, daß seine Zahl bei Funktionsstörungen der Glomeruli auch dann sinkt, wenn die Wasserausscheidung sowie das Harnminutenvolumen hoch sind.

Nachprüfungen seiner Untersuchungen sind vielfach durchgeführt worden, und zwar sowohl am niederen Tier wegen der Möglichkeit der getrennten Untersuchung der Glomeruli und Tubuli wie am Herz-Lungen-Nierenpräparat, wie auch am gesunden und kranken Menschen [eingehendes Schrifttum siehe bei G. ORZECZOWSKI (40)]. Manchen Gegnern stehen zahlreiche Anhänger seiner Auffassung gegenüber; immerhin ist die Beweisführung für den Menschen infolge seiner verwickelten Gefäßversorgung und unübersichtlichen Funktionseinteilung der einzelnen Nierenabschnitte doch recht schwierig.

Für die *praktische Diagnostik* wird man sich wohl dem von VON MORDCZEWSKI, GRZYCKI und W. GUČFA (38) gefällten Urteil anschließen; sie anerkennen zwar grundsätzlich die Richtigkeit der Anschauungen REHBERGS auch für die menschliche Niere, lehnen aber die *praktische* Bedeutung seines Verfahrens ab, weil es erheblich schwieriger ist als z. B. die übliche Kochsalzbelastung, ohne vermutlich mehr zu leisten.

Bedeutung der
vermehrten
„Darmfäulnis-
stoffe“ im Blute.

Im Gegensatz zu dem vorgenannten Versuch der Beurteilung der glomerulären Funktion der Nieren stehen die — vor allem durch E. BECHER und seine Mitarbeiter ausgearbeiteten oder auch verbesserten — Verfahren zur **Prüfung der konzentrierenden Fähigkeit der Tubularepithelien** [Zusammenfassung und Einzelnes siehe bei E. BECHER (3, 7, 9, 10)]. Er mißt das Versagen dieser Tubularfunktion an Ansteigen weiter unten genannter aromatischer Benzol- und Indolabkömmlinge im Blutserum.

Da diese Stoffe im wesentlichen bei der Darmfäulnis gebildet werden, sollen sie von nun an — wenn auch nicht ganz zutreffend — als *Darmfäulnisstoffe* bezeichnet werden; dies obwohl einzelne auch bei der Darmgärung aus Kohlehydraten entstehen und ein sehr geringer Teil, nämlich die aromatischen Oxysäuren dem intermediären Stoffwechsel entstammen.

Die *Entgiftung* dieser Darmfäulnisstoffe geschieht beim Gesunden in Darmwand, Blut, Lunge, Leber, Nieren, und zwar wahrscheinlich unter Mithilfe endokriner Drüsen. Für die Entstehung der *echten* oder *stillen Urämie* dürften sie zum Teil wenigstens wesentlich sein; denn die experimentelle Steigerung der Darmfäulnis durch rectale Einverleibung von Aminosäuren in den Darm niereninsuffizienter Kranken verstärkt ihr urämisches Krankheitsbild [BECHER und KOCH (18)].

Die *Beweisführung* für die Richtigkeit der Anschauung E. BECHERS, daß es sich um eine *Prüfung der konzentrierenden Fähigkeit des Tubularepithels* handle, ist dort natürlich besonders eindrucksvoll, wo histologisch faßbare Veränderungen der Tubularepithelien je nach ihrer Art eine mangelnde Durchlässigkeit für diese Darmfäulnisstoffe und damit ihre Anschoppung im Serum erwarten oder im Gegenteil vermissen lassen und dies dann auch tun:

Ein besonders gutes Beispiel hierfür liefert vor allem die *Schrumpfniere*; hier ist der histologische Befund der platt gewordenen Tubularepithelien geradezu ein Hinweis auf die Angleichung ihrer Funktion an die, den dünnen Anfangsharn liefernden, ebenfalls niedrigen Glomularepithelien. Ebenso sprechend ist der Gegensatz zwischen dem mikroskopischen Bilde der Tubularepithelien einerseits bei der Lipidnephrose, wo sie nur mit Lipoid vollgepfropft aber funktionell intakt sind, gegenüber den Befunden bei den Epithelnekrosen, wo die vermeinte Funktionsstörung gewissermaßen an den Graden der degenerativen Schädigung der Tubularepithelien abgelesen werden kann.

Nachgewiesen werden für die *Diagnose dieser Funktionsstörungen nicht* die harmloseren, weil leichter zerstörbaren aliphatischen Stoffe unter ihnen, obwohl auch sie bei schwerer Insuffizienz im Blute ansteigen können, sondern die giftigeren *aromatischen*, und zwar der Benzolabkömmling: Tyrosin, der Indolabkömmling; Tryptophan und ihre Spaltprodukte: Phenol, Cresol, die Oxybenzole: Brenzkatechin und Hydrochinon, aromatische Oxy-säuren, Indican, Indolessigsäure und Indolacetursäure.

Welche dieser Stoffe werden nachgewiesen?

Nicht erfaßt werden das Phenylalanin und seine Abkömmlinge, weil diese Stoffe auch bei Kranken im Blute niemals in genügend hoher Konzentration auftreten, um diagnostisch brauchbar zu reagieren.

An *Verfahren* kommen namentlich zwei Bestimmungen am *enteiweißten Blute* oder Plasma oder gewöhnlich an seinem *Serum* zur Anwendung: 1. die *Xanthoproteinreaktion* und 2. die *Schätzungsreaktion auf Indol*. Beide Untersuchungen bieten den Vorteil relativ einfacher Ausführung:

Die beiden Verfahren für das Blut.

1. Die Xanthoproteinreaktion E. BECHERS weist die *krankhafte Vermehrung der Gesamtheit* der hierüber genannten aromatischen Benzol- und Indolabkömmlinge im Blute nach:

Was zeigt die gelbe Xanthoproteinreaktion?

Das *Wesen der Reaktion* besteht in der Nitrierung (Anlagerung von NO_2 an die Benzolkerne) dieser Körper durch Erhitzen mit (*nicht* rauchender) Salpetersäure. Die hierdurch — nach Alkalisierung deutlicher als in der ursprünglich sauren Flüssigkeit — entstehende *gelbe Farbe des Filtrates* zeigt die *positive Reaktion* an. Die *Intensität der Färbung* kann man *abschätzen* oder auch mit Hilfe eines AUTENRIETH-Colorimeters¹ durch Vergleich mit einem in 100 Teilstriche unterteilten Dauerfarbkeil *zahlenmäßig bestimmen*: Bei Verwendung der *neueren Keile* sind Werte zwischen 15—25 als normal, die höheren namentlich von 50 an als krankhaft gesteigert anzusehen; bei den *älteren Keilen* gelten die auf 100 bezogenen reziproken Werte. Die Einzelheiten des Verfahrens siehe bei E. BECHER (8).

Die so nachweisbaren Stoffe kann man nun noch, *nach hydrolytischer Abspaltung* ihrer etwaigen Bindung an Schwefel- oder Glykuronsäure (Kochen mit Salpetersäure), in eine *ätherlösliche* und *flüchtige*, und eine zweite, *nicht in den Äther übergehende nicht flüchtige* Gruppe trennen. Eine Übersicht über die entsprechenden Verhältnisse gibt die folgende Tabelle.

¹ Geräte erhältlich bei der Firma F. Hellige & Co., Freiburg i. Br., Tennenbacherstr. 4.

Die Xanthoproteinreaktion nach E. BECHER.

(Einteilung, Eigenschaften und diagnostische Bedeutung der durch sie nachgewiesenen Benzol- und Indol-Abkömmlinge.)

Die reagierenden Stoffe	A. Nach der hydrolytischen Spaltung				
	sind		+ nachfolgendem Ätherauszug bleibt gelbe Farbe ungeschwächt	Ausfall der Reaktion bei	
	äther- löslich	flüchtig		Gesunden	Nierenkranken wenn Tubular- insuffizienz gering stark
I. Tyrosin, Tryptophan	—	—	ja	±	± ± (+)
II. Aus I im wesentlichen durch Darmfäulnis entstehend:					
1. Phenol, Kresol, Indol	}	1	}	—	+ ++
2. Diphenole, aromatische Oxysäuren, Indolelessigsäure, Indolacetursäure		2			
				B. Gesamtreaktion <i>(ohne Ätherbehandlung).</i> <i>Daher Intensität der Gelbfärbung:</i> a) geschätzt angedeutet erhöht stark b) am AUTENRIETH-Keil abgelesen 15—20—25 um 50 bis 100	

Der *praktisch bedeutsame Inhalt* dieser Übersichtstabelle läßt sich wie folgt wiedergeben: Im entweißten Blute (Serum, Plasma) findet man bei Anstellung der *Xanthoproteinreaktion* folgendes:

1. Die beim *Gesunden* auftretende *schwache* Gelbfärbung des Filtrats (Keilwerte des *neuen* Calorimeters: 15—25) beruhen auf Tyrosin und Tryptophan. Diese schwache Farbe bleibt nach der hydrolytischen Aufspaltung und Ätherextraktion bestehen, weil diese Stoffe weder flüchtig noch ätherlöslich sind.

2. Bei einer *Insuffizienz der Tubuli*, und zwar namentlich deutlich bei beginnender oder schon ausgebildeter *echter Urämie*, steigen die in dem Querbalken II genannten Darmfäulnisprodukte im Blute mehr oder weniger stark an und addieren sich somit zu den — bei schwerer Insuffizienz dann noch selbst ansteigenden — unter I genannten ätherunlöslichen Normalstoffen. Somit wird in der, *beide positiven Fraktionen erfassenden Xanthoproteinreaktion* (in der Tabelle rechts unten: B. Gesamtreaktion) die gelbe Farbe zwar stärker ausgeprägt (etwa 50—100 Teilstriche des [neuen] Keils); da diese Stoffe aber — nach ihrer hydrolytischen Abspaltung — ätherlöslich und flüchtig sind, so nimmt nach der Behandlung mit Äther (s. unter A.) die Färbung ab.

Die X.P.R. wertlos bei verschiedenen Zuständen.

Zur *Kritik* des Verfahrens muß man beachten, daß die *Xanthoproteinreaktion außerhalb der geschilderten Niereninsuffizienzen* positiv werden kann bei: *Ileus*, infolge erhöhter Darmgiftbildung sowie weiterhin, wohl

infolge vermehrten Eiweißzerfalls, bei *Pneumonie*, *Endocarditis lenta* (falls hier nicht eine Begleitnephritis die Ursache der Färbung ist), bei *perniziöser Anämie* und manchmal bei *akuter gelber Leberatrophie*; auch *hohe Salicylgaben* oder *starke Phenolvergiftung* lassen sie positiv werden.

2. Die Indicanproben im Blute. Auch das *Indican* kann im Blut bzw. in seinem Serum sowohl ohne wie nach Belastung bestimmt werden:

Der *Nachweis im unbelasteten Blute* nach E. BECHERS (8) verbesserter **Indican-Schätzungsmethode** ist auch in der Praxis durchführbar, weil sie einfach ist und kein eigentliches Laboratorium benötigt:

Die violette Indican-schätzungsprobe ist einfach und ausreichend.

Wesen der Probe. Es wird mit ihr nur ein Teil der durch die Xantoproteinreaktion in ihrer Gesamtheit erfaßten Stoffe nachgewiesen, und zwar nur die vom Indol sich ableitenden.

Das Indol entsteht wohl nie intermediär, sondern nur aus bakteriellen Zersetzungsvorgängen, und zwar in der Norm bei der Darmfäulnis aus Tryptophan; es kann aber auch einmal durch irgendwelche anderswo im Körper verlaufenden gangränisierenden Vorgänge gebildet werden. In der Leber wird dann das Indol zu Indoxyl und durch Kuppelung an Schwefelsäure oder Glykuronsäure zum Indican.

Die BECHERSche *Schätzungsprobe auf Indol* ist kein quantitatives Verfahren; sie erlaubt also nur eine *qualitative* Schätzung des Blutgehaltes, was aber für die Praxis vollkommen ausreicht.

Bei ihr entsteht nicht Indigo, wie in der üblichen Harnprobe, sondern durch Vermittlung des zugesetzten Thymols *Indolignol*, ein stärker, und zwar *violett-färbender Farbstoff*; denn die übliche Indicanprobe auf Indigo reicht zwar für den Harn aus, nicht aber für die im *Blute* auch bei krankhaften Zuständen auftretenden, nur geringen Farbstoffmengen.

Ausführung. Man benutzt das gleiche enteweißte Trichloressigsäurefiltrat, in dem der Harnstoff nachgewiesen und auch die Xanthoproteinreaktion ausgeführt wird: In ein Reagensglas kommen: I. 3 ccm dieses Blutfiltrats, dazu nochmals 3 ccm Wasser, dann 7 gtt 5%iger alkoholischer Thymollösung, 6 ccm des OBERMEYERSchen Reagens (Eisenchlorid in rauchender Salpetersäure gelöst); umschütteln und etwa 2 *Stunden* für den Ablauf der Reaktion stehen lassen. II. *Ausschütteln* des gegebenenfalls unterdessen gebildeten Indolignol in 2 ccm Chloroform.

Beschleunigtes Verfahren. In einem Wasserbad von 40° C ist die Reaktion schon nach 1/2 Stunde abgelaufen. Im übrigen ist auch ohne diese Erwärmung nach 1/2 Stunde wenigstens der Hauptteil der Farbbildung erfolgt; bei deutlich positivem Ausfall genügt dies also.

Beurteilung. Bei den gewählten Mengenverhältnissen färbt der geringe normale Indicangehalt des Blutes das Chloroform noch nicht. *Violett-färbung bedeutet also krankhaft vermehrten Indicangehalt* des Blutes und somit *positiven Ausfall* der Probe. Die Färbung steigt dabei der Menge des Indicans entsprechend von eben deutlichen bis zu den dunkelsten, die Durchsicht verwehrenden Farbtönen.

Fehlerquellen. Bei *Ileus* oder *langdauernder Verstopfung* kann es zu, meist geringer Violett-färbung, nach *längerem Jodgebrauch* (infolge Übergang eines Jodfarbstoffes ins Chloroform) zu stärkerer, allerdings mehr bläulicherer Färbung kommen.

BECHERS Probe täuscht unter Umständen.

Diagnostische Bewertung der beiden Proben auf „Darmfäulnisstoffe“. Die wesentliche *klinische Bedeutung* des Nachweises vermehrter „Darmfäulnisstoffe“ im Blut (oder seinen flüssigen Teilen) liegt darin, daß die Fähigkeit der Tubularepithelien sie in den Harn zu konzentrieren offenbar eine gegen Störungen besonders empfindliche Funktion darstellt. Ihr Nachlassen kann daher im Blutserum frühzeitig erkannt werden.

Krankhafte
Steigerung
beider Reak-
tionen.

Innerhalb der *Nierenerkrankungen* steigt der Serumgehalt des Indols gewöhnlich unter den gleichen Bedingungen wie die Gelbfärbung der Xanthoproteinreaktion zunimmt. *Positive Reaktionen* des Serums finden sich also *selten* und nur *schwach* bei der *akuten Nephritis* außer natürlich bei etwaiger gleichzeitiger, starker Oligurie oder Anurie; sie werden deutlicher beim Übergang zum *subakuten Verlauf*, treten also bei den *gemischten Formen* auf, somit vor allem bei der *subchronischen Pseudonephrose* sowie manchmal bei den *Epithelnekrosen*. Am stärksten findet man sie bei *niereninsuffizienten Schrumpfnieren* und *malignen Nephrosklerosen* sowie oft schon früh bei manchen Formen der echten oder *stillen Urämie*.

Fehlen der
Reaktionen.

Die *Reaktionen fehlen* bei *Herzinsuffizienz* (im Gegensatz zu dem dann sich einstellenden Anstieg der Eiweißtrümmer), ferner nach dem einleitend Ausgeführten bei der *Lipoidnephrose*, während sie wie gesagt bei den Epithelnekrosen auftreten können. Endlich vermißt man sie bei *Herdnephritis* und bei *benigner Nephrosklerose*.

Zu einem *gegensätzlichen Ausfall beider Reaktionen* kommt es in seltenen Fällen bei an sich hohen Blutwerten der aromatischen Stoffe: zwar gehen hoher Indolwert im Serum stets mit starker Gelbfärbung der Xanthoproteinreaktion zusammen; aber es gibt Urämien, bei denen trotz stärkster Xanthoproteinreaktion die Steigerung der Indolwerte völlig fehlt oder doch nur gering bleibt; diese Urämiker zeigen gewöhnlich als Beweis ihrer azidotischen Vergiftung, die ja auch in der Gelbreaktion mit zum Ausdruck kommt, große Atmung und Sinken ihrer Alkalireserve. Gleiches kommt im übrigen auch bei Leberinsuffizienz vor.

Eine *Belastungsprobe mit Indican* hat (für den Erwachsenen) P. SCHLIERBACH (50) angegeben: der Nachweis im Blute erfolgt *spektrophotometrisch* 3 Stunden nach intravenöser Injektion von 20 cem einer 1/2 %igen Indicanlösung. Bei *Kindern* ist dies Verfahren noch nicht angewandt worden. Einzelheiten dieses, nur in einem eigens hierauf eingerichteten Laboratorium durchführbaren Verfahrens s. in der Arbeit.

Die ominöse
Trias!

Das abwegige *Verhalten der Harnfarben* bei chronisch Nierenkranken kann man gelegentlich schon aus der, den alten Ärzten selbstverständlichen und beispielsweise durch VEIL (58) wieder in Erinnerung gerufenen, einfachen *Betrachtung der Haut- und Harnfarbe* erkennen. Hieraus kann man dann Schlüsse auf eine, allerdings schon länger dauernde und schwere Niereninsuffizienz vor allem bei der Schrumpfniere ziehen. Auf sie weist nämlich folgende *Trias* hin: *gelbgraue Verfärbung* der dem Lichte besonders ausgesetzten *Hautstellen (Hände und Gesicht)*, *trübblasser Harn* und *Harnstarre* (Isostenurie) oder doch wenigstens langdauernde Hypostenurie.

Zur *Kritik* beachte man aber, daß ähnliche, jedoch den *ganzen Körper* befallende *Hautverfärbungen*, natürlich *ohne die Harnstarre*, bei *Leber- und Darmkrankheiten* sowie bei *perniziöser Anämie* vorkommen können.

Die beiden *Farbzeichen* dieser Trias beruhen nach BECHERS (4) Tierversuchen auf zu geringer Ausscheidung der, wohl aus dem Darne stammenden [E. BECHER (9)] Harnfarben: Die *örtlichen blaßgelblichen Hautverfärbungen* entstehen [E. BECHER (11)] dadurch, daß zu stark von den Nieren zurückgehaltene und in der Haut abgelagerte *Chromogene einiger Harnfarbstoffe* dort in ihre Farbstufen überführt werden, wobei das Sonnenlicht die hierzu nötige Energie liefert.

Der *blasse Harn* beruht zunächst ebenfalls darauf [Genauerer hierüber bei E. BECHER (10)], daß die Nieren die meisten Harnfarbstoffe (Urobilin, Urobilinogen, Uroerythrin) nicht mehr oder nur noch in geringer Menge (Urochrom) durchlassen [G. KLEMPERER (30), STEPP (55)].

Außerdem kann die vom Blute den Nieren angebotene farblose Kype des Harnfarbstoffes *Urorosein*, also sein Chromogen [d. i. an Glykokoll gekuppelte Indolessigsäure (HOMER, 28)] in den kranken Nieren nicht mehr zu seiner Farbstufe: dem rötlichen Urorosein oxydiert werden; dies mißlingt wahrscheinlich [E. BECHER (5)], weil die insuffizienten Nieren den infolge ihrer krankhaften Ischämie ihnen in zu

geringer Menge zugeführten Sauerstoff völlig verbrauchen müssen, um lebenswichtigere Teile ihres Stoffwechsels einigermaßen aufrecht zu erhalten, so daß sie Sauerstoff für die „Luxusoxydation“ dieses Chromogens nicht mehr erübrigen können.

Zudem wird aus unbekanntem Gründen dieses Chromogen bei schweren Niereninsuffizienzen offenbar vermehrt gebildet.

Für das *Blut* kann man den *Nachweis der krankhaften Vermehrung verschiedener Harnchromogene* im Filtrat des (mit 20%iger Trichloressigsäure im Verhältnis 1/1) entweißten *Serums* auf verschiedene Art führen:

Einfacher
Nachweis von
Harnfarben in
Serum und
Harn.

Größere Anhäufungen der Farbstoffe lassen sich manchmal schon sehr einfach feststellen: dann nimmt das Filtrat schon beim Stehenlassen allmählich eine *leichte Rosafärbung* an [ROSENBERG (47)] und erweist hierdurch die Uroroseinbildung.

Oder man setzt [E. BECHER (14)] 2—3 Tropfen einer 1%igen Kalipermanganatlösung diesem Filtrat zu; *Gelbfärbung* beweist dann die Entstehung von Urochrom aus Urochromogen.

Im blassen *Harn* wendet man die *Uroroseinprobe* nach STEPP (55) an:

Zufügen einiger Tropfen konzentrierter Salzsäure zum Harn, erwärmen, ausschütteln in wenig Amylalkohol; dazu wenige Tropfen Äthylalkohol zwecks schnellerer Trennung der Emulsion. Bei *positiver Reaktion* ist der Amylalkohol durch das entstandene Urorosein *rötlich* gefärbt.

Aus all dem Gesagten ersieht man, daß die Nierenfunktionsprüfungen allmählich aus einem ursprünglich ziemlich primitiven Instrument zu einem recht vielseitigen geworden sind; können wir doch heute bei richtiger Deutung der Ergebnisse teils sicher teils mit einer ziemlichen Wahrscheinlichkeit Art und Sitz der Störungen erschließen: ob sie extra- oder intrarenal gelegen ist und ob es sich dann in den Nieren um ihre — im übrigen fast ausschließlich geprüften — exkretorischen oder um ihre — heute nur gelegentlich und nebenher ausgewertete — intermediäre Leistungen handelt; weiterhin können wir, wenn auch mit einiger Vorsicht, feststellen, ob die Glomeruli gestört sind oder ob wenigstens dazu noch eine Schädigung des Tubularepithels vorliegt. Endlich sind die Zustände bekannt (wie etwa Fieber, Magen-Darm-Leber- und Herzerkrankungen sowie Vergiftungen u. a.), durch die Untersuchungsergebnisse hervorgerufen werden können, die den bei Nierenkranken gefundenen mehr oder weniger gleichen und die somit differentialdiagnostisch beachtet werden müssen.

Die *klinische Bedeutung der Nierenfunktionsprüfungen* ist nach dem Ausgeführten eine vierfache: sie unterstützen wesentlich die *topische Diagnose* und helfen hierdurch zur Unterbringung des Einzelfalles in das System der Nierenkrankheiten. Auch lassen sie den *augenblicklichen Grad der Leistungsfähigkeit der Harnbildung* erkennen, woraus sich dann wertvolle Hilfen für die *Therapie* und, wenn auch eingeschränkt, für die *Stellung der Prognose* ergeben.

Literatur.

(1) ADOLPH: J. of Physiol. 55, 114 (1921); Amer. J. Physiol. 63, 482 (1923). Zit. n. ORZECOWSKI (40). — (2) AMBARD et SCHMID: Ann. de Physiol. 5, 393 (1929). Zit. n. ORZECOWSKI (40).

(3) BECHER, E.: Intestinale Autointoxikation. Erg. Med. 18, 459 (1933). — (4) BECHER, E.: Med. Welt 1931 I. — (5) BECHER, E.: Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1928. — (6) BECHER, E.: Münch. med. Wschr. 1930 I, 432. — (7) BECHER, E.: Verh. Ges. Verdgskrkh. Stuttgart 1939. — (8) BECHER, E.: Harn und Blutuntersuchungsmethoden. Jena: Gustav Fischer 1937. — (9) BECHER, E.: Med. Welt 1931 I. — (10) BECHER, E.: Klin. Wschr. 1931 I, 157. — (11) BECHER, E.: Münch. med. Wschr. 1930 II. — (12) BECHER, E.: Münch. med. Wschr. 1926 II. — (13) BECHER, E.: Münch. med. Wschr. 1926 II. Ber. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. Dresden 1930. — (14) BECHER, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. 148. — (15) BECHER, E.

u. HERRMANN: I. Mitt. Aminostoff im Blut. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 547 (1931). — (16) BECHER, E. u. E. HERRMANN: II. Mitt. Aminostoff im Blut. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 547 (1931). — (17) BECHER, E. u. E. HERRMANN: III. Mitt. Aminostoff im Blut. Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 23 (1932). — (18) BECHER, E. u. KOCH: Zit. n. BECHER (3): Erg. Med. **18**, 507 (1933). — (19) BECHER, E., ST. LITZMANN u. FR. DOENECKE: Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1656. — (20) BECKMANN, K.: Z. exper. Med. **23** (1922); Dtsch. Ges. inn. Med. Wien 1923. — (21) BIETER: J. of Pharmacol. **43**, 399 (1931). Zit. n. ORZECOWSKI (40). — (22) BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt, Bd. III. Berlin: Springer 1939.

(23) COW: Arch. f. exper. Path. **69**, 293 (1911). Zit. n. ORZECOWSKI (40).

(24) FREY: Pflügers Arch. **112**, 71 (1906).

(25) GOVAERTZ et COMBIER: Bull. Acad. Méd. Belg., V. s. **10**, 730 (1930). —

(26) GRAFFKIN: Amer. J. Anat. **44**, 991 (1929). Zit. n. ORZECOWSKI (40).

(27) HASTIMOTO: Arch. f. exper. Path. **76**, 367 (1914). — (28) HOMER: J. of biol. Chem. **22**, 345 (1915). Zit. n. BECHER (3): Erg. Med. **18**, 476 (1933). — (29) HUTCHINSON, J. H.: Glasgow med. J. **125**, 257 (1936). Ref. Zbl. Kinderheilk. **32**, 476 (1936).

(30) KLEMPERER, G.: Berl. klin. Wschr. **1903 I**, 313.

(31) LARIZZA, P.: Erg. inn. Med. **59**, 59 (1940). — (32) LINDBERG et HONORATO: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 113 (1931). Zit. n. ORZECOWSKI (40).

(33) MCNIEDER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 293 (1933); Amer. J. Physiol. **90**, 446 (1926); J. cellul. a. comp. Physiol. **1**, 161 (1932). Zit. n. ORZECOWSKI (40). —

(34) MARSHALL: Zit. n. E. BECHER. — (35) MENDEL: Jb. Kinderheilk. **123** (1923). —

(36) MOHN, H. J. VAN: Mschr. Kindergeneesk. **5**, 467 (1936). Ref. Zbl. Kinderheilk. **92**, 600 (1936). — (37) MONAKOW, v.: Dtsch. Arch. klin. Med. **122/123**. — (38) MORDCZEWSKI, W. V., ST. GRZYCKI u. W. GUETER: Klin. Wschr. **1937 II**, 989.

(39) OWEN and JOY: Amer. J. Physiol. **97**, 276 (1931). Zit. n. ORZECOWSKI (40).

(40) ORZECOWSKI: Jkurse ärztl. Fortbildg **1935**, H. 4, 8ff.

(41) PRIESTLAY u. Mitarb.: J. of Physiol. **50**, 296, 304 (1916). Zit. n. ORZECOWSKI (40). — (42) PICK u. MOLITOR: Arch. f. exper. Path. **97**, 317 (1923). Zit. n. ORZECOWSKI (40). — (43) POLACK, E. and S. KILBERY: Hosp.tid. (dän.) **1932**, 1219. Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 464 (1933). — (44) POPESCU-INOTESTI: Zbl. inn. Med. **1923**, 481.

(45a) REHBERG u. BLUM: Pflügers Arch. **230**, 689 (1932). (45b) REHBERG and NI: J. of Physiol. **71**, 331 (1931). — (46) REHN, E. u. GÜNZBURG: Dtsch. med. Wschr. **1921 I**, 465. — (47) ROSENBERG: Dtsch. med. Wschr. **1919 II**. — (48) ROSENBERG u. HELLFORS: Dtsch. med. Wschr. **1927**.

(49) SANDRY jr., J. and B. F. MILLER: J. clin. Invest. **18**, 135 (1939). Ref. Zbl. Kinderheilk. **36**, 621 (1939). — (50) SCHLIERBACH, P.: Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 103 (1935). — (51) SELLARDS: Bull. Hopkins Hosp. **23**, 289 (1912) u. **25**, 141 (1914). Zit. n. VOLHARD-BECHER. — (52) SELLAK y AZZI: Arch. méd. infant. Hosp. Carcsa **1**, 171 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 677 (1933). — (53a) SIEBECK: Beurteilung und Behandlung der Nierenkrankheiten, 1920. — (53b) SIEBECK: Dtsch. Arch. klin. Med. **116** (1914). — (54) STEPHANI, St.: Clin. pediatr. **18**, 784 (1936). Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 360 (1937). — (55) STEPP: Münch. med. Wschr. **1918 I**. — (56) SHAN, H.: 33. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1933. — (57) STARCKE: Zbl. inn. Med. **1924**, 386.

(58) VEIL: Klin. Wschr. **1927 II**. — (59) VOLHARD, F.: Nierenerkrankungen, S. 448. Berlin 1918. — (60) VOLHARD, F. u. E. BECHER: In E. ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 5, 2. Hälfte, S. 309ff. 1929.

Anhang.

Einzelheiten zur Technik der Harnuntersuchungen.

Zum *Auffangen des Harns* weiblicher und männlicher Säuglinge sind folgende beiden Verfahren angegeben worden:

Harn-
gewinnung
beim Säugling.

Für *weibliche Neugeborene* und *Säuglinge* hat P. UJSÁGHY (1) ein einfaches und praktisches Gerät in je einer Größe für diese beiden Altersklassen beschrieben:

Es besteht aus den vier Teilen: Sammelbirne, Leinwandblättchen zum Aufheben dieser Birne, ableitendes Gummirohr, Sammelgefäß.

Dieses Gerät erspart offenbar in der Praxis vielfach das Katheterisieren und kann auch für Stoffwechseluntersuchungen angewandt werden (Einzelheiten siehe in der Arbeit; *Herstellerfirma*: Alexander Huber, Glastechnisches Werk, Budapest I, Gellértplatz 4).

Beim *männlichen Säugling* verfährt H. WULFF (2) wie folgt:

Es wird ein Gummifingerling mittels eines zusammengefalteten Leukoplaststreifens auf den Penis befestigt; ein durch eine Öffnung in der Kuppe des Fingerlings gelegter Drain überführt den Harn in ein Sammelgefäß. (Einzelheiten siehe in der Besprechung im Zbl.).

Literatur: (1) UJSÁGHY, B.: Arch. Kinderheilk. 110, 161 (1937).

(2) WULFF, H.: Ugeskr. Laeg. (dän.) 1931 I, 620. Ref. Zbl. Kinderheilk. 25, 664 (1931).

Das ADDIS-Verfahren. Zur zahlenmäßigen Erfassung der für die Beurteilung der Nieren wichtigsten Harnbestandteile ist im nordamerikanischen Schrifttum das von ADDIS angegebene Verfahren auch für Kinder erprobt worden:

Wesen. Quantitative Bestimmung von Eiweiß (nach STAVKY-STAFFORD), ferner der Erythrocyten, Leukocyten und Epithelien (in der gewöhnlichen Zählkammer) und endlich der Zylinder (in der FUCHS-ROSENTHAL-Kammer).

Vorbereitung. (Bei *Erwachsenen*) 22½ Stunden keine Flüssigkeit zuführen — Harn: p_H 5—6, spezifisches Gewicht über 1020 —, Harn in etwa 6stündigen Zwischenräumen auffangen; Harn der letzten 12 Stunden zusammengiessen.

(Bei *Kindern*.) Nur den Nachtharn benutzen und auf 12 Stunden umrechnen.

Verfahren. I. 10 ccm des Gesamtharns in graduierten Zentrifugenglas a) 10 Minuten bei 1800 Umdrehungen zentrifugieren, b) Überstand bis auf 0,5 ccm abpipettieren, c) dem Satz zufügen: 4,5 ccm einer Lösung: Natriumacetat, 0,964 g-% + NaCl 0,589 g-%; dazu 4 gtt einer frischen 1% Brillantraesyblaulösung. II. Mit Capillare gut durchrühren; mehrmals nachzentrifugieren und wieder bis auf 0,5 ccm abpipettieren. III. Gründliche Durchmischung des Rückstands, Zählungen in den Zählkammern.

Regelwerte [LYTTLE (1) an 74 Kindern]. Auf 12 Stunden umgerechnet stimmt mit den auf 12 Stunden umgerechneten Erwachsenenwerten befriedigend überein.

	Grenzwerte		Mittelwerte	
	LYTTLE (1)	SNOKE (3)	LYTTLE (1)	SNOKE (3)
Eiweiß	3—47 mg	5—90 mg	18,5 mg	28,5 mg
Zylinder	0—12916		1085	
Erythrocyten	0—42500		65750	111120
Epithelien + Leukocyten . .	9000—282200		322184	

Das ADDIS-Verfahren entbehrlich.

Kritik. Der erfahrene LYTTLE urteilt, daß die üblichen Untersuchungsverfahren in den weitaus meisten Fällen genügen. Nur bei besonders wichtigen Entscheidungen sei das ADDIS-Verfahren notwendig. Namentlich auch unter Berücksichtigung seiner Kompliziertheit und vor allem der großen Streuung unter den Regelwerten möchten wir uns diesem

Urteil anschließen; das ADDIS-Verfahren käme also — wenn überhaupt — höchstens für die Beurteilung entscheidend in Betracht in jenen Fällen (Herdnephritis, Nierentuberkulose, Steine, orthotische Albuminurie), in denen beim üblichen Vorgehen die Gefahr besteht, daß die manchmal sehr geringen Überschreitungen der Regelwerte übersehen oder daß hierbei fälschlicherweise überhaupt keine Befunde erhoben werden.

Literatur: (1) LYTTLE, J. D.: J. klin. Invest. **12**, 87 (1933). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 676 (1933).

(2) RUW, W. W. and A. M. BUTLER: J. of Paediatr. **1**, 216 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 711 (1933).

(3) SNOKE, A. W.: J. of Paediatr. **12**, 473 (1938). Ref. Zbl. Kinderheilk. **35**, 87 (1938).

2. Die Verfahren zur Sichtbarmachung der Harnorgane.

(Urologische Diagnostik.)

Die urologische Diagnostik ist heute dem Kinde angepaßt.

Die Verfahren zur Sichtbarmachung der Harnorgane haben auch für das Kindesalter ihre schulgerechte Ausbildung erreicht, wenn sich auch noch manche Einzelheiten in der Entwicklung befinden. In folgendem sollen lediglich die *Möglichkeiten, Grenzen und Schwierigkeiten dieser Verfahren*, vor allem für den urologisch nicht geschulten Kinderarzt, kurz besprochen werden, ohne daß auf Einzelheiten allzusehr eingegangen wird [Einzelheiten und Literatur bis 1939 siehe bei C. NOEGGERATH (4)].

Zunächst möge die folgende *Übersichtstabelle* (S. 746 u. 747) über Anwendungsgebiete und Untersuchungsarten orientieren. Sie sind in ihr derartig untereinandergestellt, daß die in der Reihenfolge jeweils höher stehenden Verfahren die für das Kind weniger eingreifenden und gleichzeitig die für den Arzt mit geringeren Kenntnissen und Mühen verbundenen darstellen.

Natürlich haftet dieser Anordnung eine gewisse Subjektivität an; denn der einzelne Untersucher wird je nach seinem Können und seiner Erfahrung das eine oder andere Verfahren etwas anders einreihen.

Diese Unstimmigkeit tritt heute eigentlich nur noch dort einigermaßen zutage, wenn es gilt zu entscheiden, *wann man und ob man beim Kinde die eigentlich instrumentellen urologischen Untersuchungsverfahren anwenden soll oder darf*, also namentlich das Füllen der Blase mit Kontraststoff zwecks anschließender Spontanfüllung der Ureteren- und Nierenbecken (sogenannter Reflux), das Blasenspiegeln mit oder ohne Chromoskopie und der Ureterenkatheterismus gegebenenfalls mit Füllung der Nierenbecken.

Vorsicht: Instrumentell untersuchen gefährdet das Kind.

Um die drei letztgenannten Verfahren vorweg zu nehmen, so muß man sich stets vor Augen halten, daß *jede Einführung eines Untersuchungsgerätes in die Harnwege beim Kinde einer Operation gleich zu achten ist*; dies wegen der häufig notwendigen Narkose oder Anästhesie und vor allem wegen der Gefahr von Verletzungen und reflektorischen Schädigungen mit Einschluß eines Kollapses. Natürlich gilt diese Warnung in erhöhtem Maße je jünger ein Kind und je schwieriger die betreffende technische Ausführung der Untersuchung ist, also besonders beim Säugling und Kleinkind und vielfach noch beim Schulkind, dann wieder stärker beim männlichen als beim weiblichen Kranken und endlich in allen Altersgruppen, vor allem für den Ureterenkatheterismus.

Aus diesen Gründen schon *bedarf jeder Entschluß zu einer instrumentellen Untersuchung der kindlichen Harnorgane einer sehr gewissenhaften*

Überlegung darüber, ob ihn Erfolgsaussicht, die Unannehmlichkeiten für das Kind oder gar seine Gefährdung rechtfertigt! Diese Verfahren rücken somit grundsätzlich in die zweite Linie.

Im übrigen wird demjenigen die Entscheidung hierzu sehr häufig abgenommen, der es sich zur Regel macht, von besonders gelagerten Fällen abgesehen, *grundsätzlich zunächst eine der einfacheren röntgenologischen Verfahren heranzuziehen*; denn hierdurch wird die Diagnose in sehr vielen Fällen schon gesichert, so daß weitere Untersuchungen sich erübrigen.

Zunächst die
kontrastfreie
Leeraufnahme!

Hier ist der Ort, auf die Wichtigkeit der allereinfachsten unter diesen Röntgenuntersuchungen hinzuweisen, nämlich auf die sogenannte *Leeraufnahme*, bei der jegliche Einführung eines Kontraststoffes fortfällt. Die völlig harmlose Leeraufnahme sollte für gewöhnlich jede Untersuchung zur Sichtbarmachung der Harnorgane einleiten, weil sie manchmal schon die Diagnose ermöglicht.

Dies gilt ganz besonders beim Verdacht auf eine *Steinkrankheit*. Allerdings muß man gerade hier die *Leistungsgrenzen der Leeraufnahme* beachten:

Auf der einen Seite geben aus reiner *Harnsäure* oder ihren Salzen bestehende Steine keinen Schatten [PFLAUMER (5b)]. *Eine ergebnislos verlaufende Leeraufnahme beweist also nicht das Freisein der Harnorgane von Steinen*. Andererseits können natürlich sonstige schattengebende Strukturen (verkalkte Drüsen, Beckenflecke u. dgl.) irrtümlich Steinschatten vortäuschen. In beiden Fällen bedarf es dann noch zusätzlicher, nunmehr urographischer Aufnahmen, und zwar mehrfacher und in verschiedenen Richtungen ausgeführt, um festzustellen, ob die sich dann ergebenden scharfrandigen Aussparungen oder stärkeren Verschattungen auch tatsächlich jedesmal mit dem Bildteil des betreffenden Harnorgans zusammenbleiben und somit ihre Steinnatur erweisen.

Uratsteine
geben keine
Schatten.

Wesentlich schärfer stehen sich auch heute noch die Ansichten in der Sonderfrage gegenüber, ob man unter den Kontrastverfahren den erwähnten *einfachen Reflux* oder die *intravenös oder extravasal durchgeführte absteigende oder Ausscheidungs-Urographie* vorziehen soll:

Zwar darüber besteht kein Zweifel, daß manchmal erst die Verbindung beider Verfahren zum Ziele führt. Vielfach genügt aber eines von beiden. Der Streit geht dann darum, welches Verfahren als erstes und im Falle des diagnostischen Erfolges dann einziges versucht werden soll: Die einen (wie z. B. DRACHTER, GRAEVINGHOFF und H. VIETHEN, UNDERWOOD, WILLI u. a.) wenden zunächst den einfachen Reflux von der kontrastgefüllten Blase her an, während ich in Übereinstimmung z. B. mit A. VIETHEN, v. LICHTENBERG u. a. zu denen gehöre, die unter allen Umständen zunächst die hämatogen absteigende Urographie ausführen.

Die Anhänger der Erstanwendung des Refluxes führen für sich die größere Einfachheit dieses Verfahrens an und die Tatsache, daß bei seinem Gelingen die Kontrastzeichnung so kräftig wird, daß sie die häufigen, jede Bildwiedergabe überdeckenden Darmgasschichten viel leichter durchbricht als dies bei den zarteren Schatten des anderen Verfahrens gelingt.

Wir betonen hiergegen das häufigere Mißlingen des Refluxes und vor allem die doch nicht ganz selten durch ihn hervorgerufenen, mitunter recht unangenehmen, wenn auch vorübergehenden Schädigungen. Für die Füllung der Nierenbecken vermittelt der Ureterenkatheter gilt unter allen Umständen die oben ausdrücklich begründete Warnung zur Vorsicht. Dagegen sind die hämatogen absteigenden Urographien sogar bei den an sich so empfindlichen Urotuberkulosen ungefährlich (A. VIETHEN) und mögen

Zuerst die
Ausscheidungs-
urographie!

Die Verfahren zur Sichtbar-

Art des Verfahrens	Bean-			
	des Kindes			
	Anwendungs- alter	Beschwerden und Gefährdung	Narkose nötig?	Gesamt- belastung
A. Die einfachsten				
Sondieren, Bougieren der Harnröhre, Katheterisieren	jedes	0 (falls Meatonie anterior nötig) +	0 +	0 +
Röntgenologische Leeraufnahme (ohne Kontrastmittel)	jedes	0	0	0
B. Die röntgenologischen und				
<i>I. Die einfacheren</i>				
1. <i>Die einfachsten Verfahren:</i>	jedes	meist 0 (selten Schmerzen in der Injektionsstelle)	bei Säugling, Kleinkind +, später allmählich 0	gering
a) Die hämatogene absteigende Ausscheidungsurographie (i.v., i.m.)				
b) Die retrograde Füllung der Harnröhre mit Kontraststoffen	jedes	0	0	gering
c) Der etwas eingreifendere Reflux (retrograde spontane Kontrastfüllung des Pyelon)	jedes	gelegentlich + (Fieber, Kollaps, Erbrechen)	erwünscht	deutlich
2. <i>Die etwas schwierigeren Verfahren:</i> Cystoskopie, Chromoskopie	♀: ab 7—9 Mon., ♂: ab 12—16 Mon. (im Einzelfall schon viel früher)	„unangenehm“	Säugling, Kleinkind + (später nicht immer)	deutlich
<i>II. Die schwierigeren und</i>				
a) Ureterenkatheterismus	wie bei der Cystoskopie	Gefahren: Pyelitis	ja	stark
b) Retrograde instrumentelle Pyelographie		Gefahr: Kollaps, Fieber, Erbrechen		
c) Chirurgisch-diagnostische Freilegung der Harnorgane	jedes	wie bei jeder Operation	ja (bei älterem Kind Lumbalanästhesie)	ziemlich stark

auch ihre Schatten zarter sein, beim Gelingen der Aufnahme reichen sie zur Diagnose völlig aus; allerdings werden sie leichter durch die Darmgase ausgelöscht.

Aber all dies geht am Kernpunkt der Frage vorbei: Zweck und Erfolg beider Verfahren überschneiden sich zwar zum Teil; im Grunde genommen gehen sie aber durchaus verschiedene Ziele an: Die retrograde Füllung

machung der Harnorgane des Kindes.

Anforderung					Anwendungsgebiete
des Untersuchers					
Welche Ausbildung ist erforderlich?					
kinder- ärztlich	röntgeno- logisch	uro- logisch	chirurgisch	Grad der Schwierigkeit	

Voruntersuchungen.

+	—	—	(+ : nur für Meatonie anterior)	unbedeutend	Mißbildungen, Fremd- körper und Steine in der Harnröhre, Harn- gerinnung
erwünscht	+	0	0	0	Einleitung jeder urologi- schen Untersuchung; genügt manchmal bei Steinen, seltener bei Nierenvergrößerungen

urologischen Sonderverfahren.

Verfahren.

erwünscht	+	+	∅	bei der i.v. In- jektion etwas; i.m. Injektion = ∅	Darstellung der Anato- mie und der Ausschei- dungsfunktion von der Niere bis in die Blase
erwünscht	+	+	0	gering	Veränderung des Lumens des Ureters und der Blase
erwünscht	+	+	0	gering, gelingt sehr unsicher	Erkrankungen des Pyo- lon und der Ureteren
+	0	+	0	muß erlernt werden	Erkrankungen der Blase und des Pyolon (Gegen- anzeige: Gonorrhöe)

eingreifenden Verfahren.

+	+	+	0	muß erlernt werden	Erkrankungen des Nie- renbeckens und der Nieren
∅	0	0	+	muß erlernt werden	Tumoren der Nieren (und oberen Ureteren)

der Nierenbecken von der Blase aus (Reflux) oder auch von den Ureteren her gibt ja lediglich die groben anatomischen Verhältnisse der Harnausfüh-
wege wieder und dies nicht selten überdehnt und somit verzerrt. Die Aus-
scheidungsurographie läßt dagegen nicht nur die normale oder krankhaft
veränderte grobe Anatomie der Harnorgane einschließlich der Nieren un-
gestört, ja gewährt Einblicke in ihr feineres Gefüge, sondern sie zeigt

Die Aus-
scheidungs-
urographic
ist erfolgreicher
weil naturnäher.

darüber hinaus noch durch Entstehungszeit und Dauer sowie Dichte und Ausbreitung der Schattengebung wenigstens bis zu einem gewissen Grade physiologische Vorgänge und ihre etwaigen Störungen auf; denn die absteigende Urographie kennzeichnet sowohl die Harnbildung: nur wenn diese einigermaßen regelrecht erfolgt, kommt es rechtzeitig zu guten Kontrastbildern, wie auch die Austreibungsvorgänge des Harns: etwa die Pumpbewegung der Nierenbecken, namentlich auch die Peristaltik der Ureteren u. dgl.

Auch hier
Kritik und
Erfahrung
unerlässlich.

Allerdings gilt auch dies nur unter einer gewissen *kritischen Einschränkung*; denn die Schattendichte, auf die es hier ankommt, ist ja von der Masse des gerade zur Zeit der Bildaufnahme örtlich vorhandenen Kontrastmittels abhängig. Seine Anschoppung ist aber nicht nur eine Funktion der Konsistenz, sondern auch der zeitlichen Verhältnisse der Halogenen-Ausscheidung; beide haben aber schon innerhalb der Norm einen ziemlichen Spielraum.

Somit muß z. B. eine, auf einem einzigen Film nicht zur Darstellung gelangte Niere durchaus nicht funktionsgestört sein, was dann eine weitere positive Aufnahme erweist; entsprechendes gilt von Form und Füllung der Ureteren.

Es bedarf also für die Herstellung und Deutung der Urogramme der Erfahrung, um diagnostische Trugschlüsse zu vermeiden.

Im ganzen gesehen gibt aber die harmlose, absteigende Urographie infolge ihrer schonenden Darstellung der anatomischen Verhältnisse und der Mitberücksichtigung der Harnbildungs- und Ausscheidungsvorgänge in der Hand des Erfahrenen so gut wie immer mehr her, als eine der beiden aufsteigenden Kontrastverfahren. *Gerade beim Kind wird man daher die absteigende Urographie in den Vordergrund rücken; zumal da bei den Kindern, wie schon betont, jegliche eingreifendere instrumentelle Untersuchung der abführenden Harnwege nicht nur wesentlich schwieriger, sondern auch fraglos gefährlicher ist als beim Erwachsenen.*

Sieht man von der Hemmung der Ausscheidungsurographie durch Darmgase ab, dann leistet nur in zwei Fällen die nachträglich eingesetzte aufsteigende Urographie mehr als die absteigende:

Wann ist
der Reflux
erfolgreicher?

1. und das ist relativ häufig der Fall, wenn infolge tatsächlicher Funktionseinbuße der Nieren wirklich kein Kontraststoff aus ihr ausgeschieden wird und somit kein Bild entstehen kann.

Der 2. Fall ist wesentlich seltener: im Anfangsstadium mancher Störungen (beginnende Tuberkulose oder Geschwülste) der Nieren, in denen die Nierenfunktion noch in Ordnung ist, kann gelegentlich die gröbere Darstellung der anatomischen Verhältnisse durch eine der beiden aufsteigenden Verfahren ausreichen und gerade ihrer kräftigen Schattengebung wegen erfolgreich sein. Dies ist aber durchaus nicht immer der Fall, wie auch PFLAUMER (5) mit Recht betont.

Zu all dem kommt hinzu, daß wir offenbar zum mindesten auf dem Wege sind, die beiden in Betracht kommenden Schwierigkeiten der absteigenden Urographie zu überwinden. Hierzu folgendes:

Mißlingt es
intravenös,
dann intramuskulär.

Schon die an sich ja nicht allzu große Unbequemlichkeit der *intravenösen* Einverleibung der Kontrastmittel entspricht heute nicht mehr einer unbedingten Forderung:

Nach einzelnen, z. T. kasuistischen, erstmaligen Versuchen (BUTZENGEIGER, HILLEBRAND u. a.) hat S. WERNER (6) (dort Einzelheiten und Literatur) in unserer Klinik ein Verfahren zur *intramuskulären* Einverleibung entsprechend verdünnter Kontrastlösungen ausgebildet, das befriedigende Erfolge zeitigt.

Wesentlicher ist es aber wohl, daß das größte Hemmnis für die regelmäßige Erlangung brauchbarer urographischer Kontrastbilder, nämlich ihre

Verschleierung durch gasgefüllte Därme, heute seiner weitgehenden Beseitigung entgegengeht:

Allerdings helfen die bisherigen Verfahren (Abführenlassen, Einführen eines Darmrohres, Wegdrücken der Gase durch ein auf den Bauch angepreßtes Brettchen, Verwendung von Medikamenten) zwar gelegentlich; sie sind aber doch sehr unzuverlässig.

Dagegen bedeutet die Anwendung der *röntgenologischen Schichtbilder* durch die *Tomographie* offenbar einen Fortschritt: Gelingt es doch hiermit, die retroperitonealen Schichten, in denen die Harnorgane liegen, hinter den Därmen für sich allein gleichsam herauspräpariert auf den Filmen darzustellen; allerdings bedarf es hierzu der entsprechenden, heute noch ziemlich teuren Geräte und Kenntnisse.

Tomographische Schichtbilder aussichtsreich.

Das durch J. JOCHIMS (2) in der Kieler Klinik hierzu den kindlichen Raumverhältnissen angepaßte Verfahren wird in seiner nunmehr vereinfachteren Form wie folgt ausgeführt: Die Körperachse des in Rückenlage ruhenden Säuglings verläuft parallel zur Pendelrichtung. Der Pendelwinkel beträgt 40° entsprechend einer Schichtdicke von rund 6—8 mm. Einstellung für den Säugling je nach Alter auf $2\frac{1}{2}$ —3 cm vom Rücken aus gemessen. Als Kontrastmittel verwendet JOCHIMS Perabrodyl in der üblichen Dosis intravenös; doch scheint mir die Verwendung sonstiger Kontrastmittel und die intramuskuläre Durchführung wohl ebenso ausführbar. Für Klein- und Schulkinder fehlen noch die genauen Anweisungen.

Zur *Narkose*, die ja je jünger das Kind ist bei den verschiedenen Untersuchungsverfahren um so notwendiger wird, mag gesagt werden, daß wohl jeder sein eigenes Verfahren benutzt. Von manchen wird sowohl für Untersuchungen wie bei Operationen die *peridurale Anästhesie* empfohlen. Beim Kinde verfügt der erfahrene amerikanische Urologe M. F. CAMPBELL (1) über günstige Erfahrungen hiermit, allerdings nur jenseits des 4. Lebensjahres. Er beschreibt das Verfahren genau.

Der Narkotiseur wichtiger als das Narkoticum.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß die hier bewußt nur skizzenhaft besprochenen Verfahren zur Sichtbarmachung der Harnorgane so gut wie immer *nicht für sich allein* benutzt werden dürfen: Namentlich als Wegweiser für die Therapie ist die Heranziehung der weiter vorn besprochenen sogenannten internen sowie der chirurgischen funktionellen Prüfungsverfahren unerläßlich. Dies erklärt sich ohne weiteres daraus, daß anscheinend nur örtliche Veränderungen in den Harnauführungswegen so gut wie immer einen bald stärkeren, bald schwächeren Einfluß auf die Funktionen nicht nur der Harnentleerung sondern auch der Harnbildung nehmen.

Zusammenarbeit mit dem Urologen.

Wer diese Zusammenhänge beachtet und dazu noch, je nach seiner Ausbildung die Verbindung mit dem Urologen etwas früher oder später aufnimmt, der wird vordem nicht erhoffte diagnostische und auch therapeutische Erfolge ernten.

Literatur.

(1) CAMPBELL, M. F.: J. of Urol. **30**, 245 (1939). Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 682 (1934).

(2) JOCHIMS, J.: Kinderärztl. Prax. **11**, H. 6, 7, 8 (1939/40).

(3) LICHTENBERG, v.: Jkurse ärztl. Fortbildg **1935**, H. 4; **1936**, H. 4.

(4) NOEGGERATH, C.: Die urologische Diagnostik des Jungkindes. Leipzig: Georg Thieme 1940. Dort auch die hier angeführte Arbeit von A. VIETHEN, DRACHTER, GRAEVINGHOFF und E. VIETHEN, UNDERWOOD, WILLI.

(5a) PFLAUMER: Jkurse ärztl. Fortbildg **1939**, H. 4; **1940**, H. 4. — (5b) PFLAUMER: Münch. med. Wschr. **1934**.

(6) WERNER, S.: Mschr. Kinderheilk. **79**, 381 (1939).

II. Orthotische oder orthostatische Albuminurie¹.

Nur ein „Schönheitsfehler“ der Nieren.

Im Grunde genommen ist ja das rein ärztliche Interesse an der orthotischen Albuminurie mit ihrem Auffinden, ihrer differentialdiagnostischen Sicherstellung und somit dem Nachweis der nur nebensächlichen Bedeutung dieses „Schönheitsfehlers“ der Nieren, für den von ihr Befallenen im wesentlichen erschöpft.

Die seltene Nyktalbuminurie.

Differentialdiagnostisch wäre außer an das im Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 68 Ausgeführte, lediglich an die drei Gruppen der sich zum Teil mit der orthotischen Albuminurie überschneidenden Grenzfälle zu erinnern: 1. Albuminurie durch Unterernährung, Anämie, lokale Infektherde: Zähne, Tonsillen usw.; 2. idiopathische oder Wachstumsalbuminurie sowie juvenile Pubertätsalbuminurie und cyclische sowie transitorische Albuminurie; wozu 3. noch eine diagnostisch trotz ihrer Seltenheit bedeutsame Form hinzugekommen ist: die **Nyktalbuminurie**; bei ihr enthält lediglich der frühe Morgenharn des liegenden Kindes (oder Erwachsenen) Eiweiß:

FANCONI (5) hat einen hiervon Befallenen zwischen seinem 10. und 17. Lebensjahr beobachtet; BOUDIN und PANISTOPYLOS (1) sahen drei Fälle im Alter von 14, 21 und 27 Jahren.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung all dieser Formen wird man aus den durch die Namengebung bezeichneten besonderen Umständen heraus gegen die echte orthotische Albuminurie leicht durchführen können, wenn man nur daran denkt. Über die besondere Anwendung des *Wasserstoffes* s. Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 68.

Vielheit der pathogenetischen Möglichkeiten.

Entschieden größer als das klinische ist aber das rein *wissenschaftliche Interesse*, und zwar das an der *Pathogenese der orthotischen Albuminurie*: im Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 56ff. waren wir ja nach Abwägen der verschiedenen diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse und Auffassungen schließlich zu der vermittelnden Stellung gekommen, daß genau wie für jede andere Albuminurie so auch für ihre orthotische Sonderform nicht eine einzige Bedingung, nicht ein einziger innerer Vorgang verantwortlich zu machen sei, sondern daß mancherlei Wege zum gleichen Ziele führen können.

Drei Ausdrucksformen der orthotischen Vasoneurose.

Hierbei erscheint die *Einbeziehung der orthotischen Albuminurie in die Trias der übrigen „Vasolabilitäten“ dieser Altersstufen* (Scheinanämie, orthostatisch epileptoider Symptomenkomplex) wesentlich (s. Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 65). Somit kommt man zunächst auf eine allgemeine, neurovasculäre Gefäßstörung.

H. SECKEL (10) hat diesen Gedanken klinisch-experimentell in eindrucksvoller Weise zu dem sehr einleuchtenden Begriff der *orthotischen Vasoneurose* weiter ausgebaut. Sie befällt nach ihm meist leptosome Kinder, die schon an und für sich mancherlei nachweisbare Abweichungen von der Norm zeigen (erkennbar am Blutdruck mit Neigung zum essentiellen Hochdruck, Überzahl der roten Blutkörperchen, überschießende Diurese nach VOLHARDS Wasserstoß mit maximaler Verdünnung, wozu ich noch Polakisurie und manchmal Polyurie hinzufügen möchte; Erhöhung der zirkulierenden Plasma- und Blutmenge im Liegen).

¹ Von philogischer Seite werden mir — entgegen der von mir bisher vertretenen Anschauung — *beide* Bezeichnungen als zulässig erklärt: *Orthotisch*, abgeleitet von *ὀρθοῦν* = sich aufrichten und *orthostatisch* entsprechend *ὀρθοστατής* = in aufrechter Haltung stehend. Immerhin empfiehlt sich meiner Meinung nach die Benennung *orthotisch*, weil sie kürzer ist und dazu noch das *Dynamische* zum Ausdruck bringt.

Besonders deutlich werden dann die Abweichungen des orthotischen Vasoneurotiker gegen den regelrecht Reagierenden im *Stehversuch*:

Schon unterhalb der vom Gesunden gut vertragenden 20 Minuten-Zeit des Stehens finden sich beim Orthotiker: Ermüdung, Kollaps, manchmal Ohnmacht; der maximale Blutdruck sinkt fast immer (im Mittel um 28 mm Hg). Die Zahl der Erythrocyten in den abhängigen Körperteilen (Wadenhaut) steigt um Werte bis über 1 Million im Kubikzentimeter, während die im Körper zirkulierende Blut- und Plasmamenge um $\frac{1}{8}$ —27% sinkt. Nach dem Wasserstoß findet ein Rückgang der Diurese auf etwa die Hälfte des Liegewertes statt; *aber nur ein Teil dieser orthotischen Vasoneurotiker scheidet dann noch im Stehen Albumen aus und gehört somit zu den orthostatischen Albuminurikern.*

Die Bedeutung der Anlage.

Die so eingegliederte orthotische Albuminurie ist für SECKEL, wie für die allermeisten anderen Bearbeiter, die *Folge einer Nierenischämie*: das Blut sacke gewissermaßen an den Nieren vorbei ab, so daß sie selbst blutarm werden¹.

Wie entsteht die Nierenischämie?

Die Ischämie der Nieren versucht SECKEL durch ein Experiment zu beweisen: Nach *milder*, 1—2stündiger Diathermie beider oder auch nur einer der Nieren verschwindet die Albuminurie offenbar infolge der nunmehr eingetretenen Erweiterung der Nierengefäße.

Bis hierher wird man SECKEL ohne weiteres folgen müssen. Die Frage aber, warum dann nicht jeder orthotische Vasomotoriker auch Eiweiß in seinem Standharn ausscheidet, bleibt noch ungeklärt. Immerhin findet SECKEL den Weg hierhin anlässlich seiner Stellungnahme zu JEHLES bekannter mechanischer LORDOSE-Theorie; hierbei übernimmt er die, durch NOEGGERATH (9) erweiterte Auffassung POLLIZERS, WEINTRAUDS und FRANKS² wenigstens für den — bekanntlich nicht immer vorhandenen — Sonderfall Lordose: auch für SECKEL ist es dort der *lumborenale Reflex*, der die Albuminurie als Folge einer Nierenischämie hervorruft.

Zu den bisherigen diese Anschauung beweisenden Versuchen (Aufhebung der orthotischen Albuminurie durch Faradisation der Nierengegend [FRANK], positive und negative Suggestivversuche [NOEGGERATH-ECKSTEIN], SECKELS eben erwähnte Nierendiathermie) sind inzwischen noch folgende Versuche hinzugekommen: der Franzose J. HAMBURGER hat es gemeinsam mit seinen Mitarbeitern (6, 11) auch im Tierversuch zum mindesten wahrscheinlich gemacht, daß nicht mechanische, sondern nervös bedingte Abdrosselung der Blutgefäße die Niere zur Albuminurie bringt:

Es gelang ihnen bei geeigneter Versuchsanordnung an Hunden und Kaninchen im Aufrechtstehen auf den Hinterbeinen eine Albuminurie zu erzeugen, die ausblieb, wenn die Nieren vorher entnervt worden waren [Arbeit gemeinsam mit FRUMUSON (6)]. Dabei beeinflusste eine entsprechende Bandagierung zur Verhinderung der Pthose der Eingeweide die Albuminurie nicht. Eigene Untersuchungen zur Nachprüfung wurden leider durch den Krieg unterbrochen.

Hierzu kommen DIETLS (2, 3) Versuche am Menschen:

Er vermochte durch Vereisung ihrer Nierengegend auch in Kyphose und Seitelage selbst bei solchen Gesunden keine Albuminurie erzeugen, die auf starke Lordosierung im Sinne JEHLES Eiweiß ausschieden, während vier echte orthostatische Albuminuriker in 4 von 8 Versuchen unter der Einwirkung der Vereisung Albumen ausschieden. Letzteres kann ich, und zwar auch dahin bestätigen, daß der Versuch nicht jedesmal gelingt.

Bedeutung des lumborenen Reflexweges.

¹ Hierdurch ist der Anschluß an das große Problem des *orthostatischen Kollapses* mit seinem versackenden Blute [EPPINGER (4)] gegeben; auch dort tritt übrigens, sogar im Tierversuch [H. MEESSEN (8)] die *konstitutionelle Krankheitsbereitschaft* einzelner Individuen klar zutage.

² POLLIZER, WEINTRAUD u. FRANK: Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 64ff.

Auch sonst können offenbar — vielleicht nur manche — orthotische Albuminuriker aus der Reihe der übrigen Vasomotoriker herausfallen:

Hierfür scheinen mir Versuche zu sprechen, die H. HUNGERLAND allerdings infolge des Krieges erst an 3 Kindern mit orthotischer Albuminurie ausführte: Während bei allen übrigen vasolabilen Asthenikern von ihm (6) in den Unterschenkel subcutan injiziertes Insulin ebenso wie bei Gefäßkranken im Sitzen langsamer resorbiert wurde als im Liegen, zeigten seine drei orthotischen Albuminuriker die gleich schnelle Resorption wie gesunde und hierdurch die Unversehrtheit ihres Weges vom Gewebe zum Blut hin.

Aus all diesen Versuchen geht also hervor, daß es zum mindesten möglich ist, auf die allerverschiedenste Weise beim hierzu disponierten Tier und Menschen durch Vermittlung des *lumborenen Reflexweges* Albuminurie zu erzeugen.

Zusammenfassend komme ich also für die *Pathogenese der orthotischen Albuminurie* zu demselben Ergebnis, wie sie im Handbuch dargestellt wurde: Wenn auch ohne weiteres zuzugeben ist, daß die orthotische Albuminurie auf sehr verschiedene Weise entstehen kann, so erscheint es doch immer wahrscheinlicher, daß sie zum mindesten *meist die Folge einer Blutleere in den Nieren* ist, die durch einen Gefäßkrampf der sie versorgenden Arterien hervorgerufen wird, der seinerseits auf dem Wege eines lumborenen Reflexes infolge übermäßiger Inanspruchnahme der zu schwachen Wirbelsäulenmuskulatur beim Stehen Prädisponierter ausgelöst wird.

Literatur.

- (1) BOUDIN, G. et E. PANYSTOPOULOS: Rev. Méd. **53**, 401 (1936). Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 292 (1927).
- (2) DIETL, K.: Wien. klin. Wschr. **1935 II**, 1567. — (3) DIETL u. W. KÜHLMEIER: Arch. Kinderheilk. **104**, 80 (1935).
- (4) EPPINGER u. Mitarb.: Wien 1935.
- (5) FANCONI, G.: Münch. med. Wschr. **1933 I**, 640. — (6) FRUMUSAN, P. et J. HAMBURGER: C. r. Soc. Biol. Paris **121**, 536 (1936). Ref. Zbl. Kinderheilk. **32**, 77 (1936).
- (7) HUNGERLAND, H.: Klin. Wschr. **1939**, 646.
- (8) MEESEN, H.: Beitr. path. Anat. **1939** (dort Schrifttum zur Collapsfrage bis 1939).
- (9) NOEGGERATH, C.: In FEER: Lehrbuch der Kinderheilkunde.
- (10) SECKEL, H.: Jb. Kinderheilk. **137**, 51 (1932).
- (11) VALLERY, RADOT, PASTEUR, P. FRUMUSAN et J. HAMBURGER: Presse méd. **1937 II**, 1667. Ref. Zbl. Kinderheilk. **34**, 370 (1938).

III. Die Pyurien.

1. Die Pyuriegenese.

Eine Zusammenstellung der vielfachen Möglichkeiten der *inneren und äußeren Entstehungsbedingungen* der kindlichen Pyurien zeigt die folgende Übersichtstafel:

Schematische Übersicht der wesentlichen Entstehungsbedingungen der kindlichen Pyurien.

A. Ätiologie.

I. Die angeborenen Pyuriebereitschaften.

1. *Alter und Geschlecht.*
2. *Allgemeine Diathesen.*

3. *Örtliche Bereitschaften in den Harnorganen*: Mißbildungen, nervöse Dyskinesien, Steine und Fremdkörper, die rezidivbereite Schleimhaut.

4. *Vererbungsweise*.

II. **Die Umwelteinflüsse** (Jahreszeiten, Ernährung, Pflege, Erkältung, Infekte, soziale Lage).

B. Die Pathogenese.

I. Die einigermaßen bekannten **Bedingungen für die Pyuriereifung der Harnorgane**: Gewebs-Durst und -Hunger (einseitige Ernährung, vitaminfrei), Kälte, Infektionszustände, Harnstauung.

II. **Die Rolle der „Pyuriekeime“**.

1. *Bedingungen für ihre Anwesenheit in den Harnorganen*.

a) *Eigengehalt der Harnorgane*: Harnkeime bei *Gesunden* und bei (nicht-pyurischen, aber sonst) *Kranken*.

b) *Einwanderung (Richtung und Wege)*:

Hämatogen absteigend (die Bedingungen der Nierenpassage).

Retrograd aufsteigend:

1. bis zur Harnröhrenmündung,

2. innerhalb der Harnorgane (kannikulär und lymphotrop).

2. *Gegenseitige Einwirkung der Keime und Harnorgane*. Pyurien durch einzelne und durch mehrere Keimarten — Pionier- und Nachfolgerkeime — „Pyuriecoli“ — Bedeutung des Harn-p_H für die einzelnen Keimarten und Pyurieformen.

Die eingehende Besprechung aller hierbei in Betracht kommenden Punkte im Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 146ff., auf die verwiesen sei, erfordert eine neuerliche Behandlung nur einiger, seither wesentlich geförderter Einzelabschnitte:

Die Frage nach der **Vererbung der Pyurieveranlagung** ist schwierig zu beantworten, weil noch wenig geklärt: Gewiß erlebt jeder einmal hierauf hinweisende Familienanamnesen. UNSHELM (61) vermutet denn auch einen wesentlichen Einfluß der Erblichkeit, weil er bei 45 Pyuriekindern in der Hälfte der Anamnesen (22mal) entsprechende Zusammenhänge fand.

Die Vererbungsfragen schwer zu klären.

Doch zeigte sich ihm ein deutlicher Unterschied zwischen den Familiengeschichten seiner Pyuriekranken, je nachdem es sich um Säuglinge oder um Kinder handelte:

Der Nachweis einer *belastenden Familienanamnese* gelang bei seinen 14 *Säuglingen* nur *zweimal*, also nur in $\frac{1}{7}$ der Fälle; während von den 31 *Kindern* 19, also rund $\frac{2}{3}$ sich als belastet erwiesen. Hierunter dürften aber meiner Meinung nach erfahrungsgemäß eine wesentliche Zahl von Kindern mit irgend welchen Abwegigkeiten der Harnwege gewesen sein. Überdies waren von den erkrankten 22 Ahnen rund die Hälfte, nämlich 12 Steinkranke.

Will man also aus diesen kleinen Beobachtungszahlen einen Schluß ziehen, so kann es meiner Meinung nach doch *nur* der sein, daß sie für die Erblichkeit von Zuständen sprechen, die zu *Begleitpyurien* führen können und deren Vererbbarkeit bekannt ist.

Daß aber die *einfachen Pyurien* einigermaßen häufig erbbedingt seien, geht aus UNSHELM'S Zahlen zum mindesten *nicht* hervor. Hiergegen sprechen denn auch die bisher vorliegenden, allerdings ebenfalls noch wenig zahlreichen Erhebungen an *pyuriekranken Zwillingen*:

Unter den insgesamt 18 in den diesbezüglichen Arbeiten von GERBIG (13), GLATZEL (15), JENTSCH (26) angeführten 18 Zwillingspaaren mit pyurischen Partnern war konkordant: 1 ZZ; alle übrigen waren aber diskordant, nämlich 8 EZ und 9 ZZ.

Somit haben Erbeeinflüsse nach unseren bisherigen Kenntnissen für die Pyuriegenese im Kindesalter wahrscheinlich nur mittelbar Geltung, und zwar lediglich insoweit, als sie diejenigen Veränderungen der Harnwege betreffen, die wesentlich für chronisch-rezidivierende Pyurien in Frage kommen.

Kritiklose
Anerkennung
patho-
genetischer Um-
weltseinflüsse!

Von den **Umwelteinflüssen** der Pyuriegenese muß grundsätzlich betont werden, daß Erkenntnisse allgemeiner Art, wie etwa die, daß einseitige Ernährung, etwa Vitaminmangel oder Erkältung u. dgl. infektionsfördernd sind, lediglich als Hinweise betrachtet werden dürfen; denn unsere Frage lautet ganz konkret: Warum wirkt sich dann der vermeinte äußere Anstoß, etwa ein Infekt, gerade in den Harnorganen aus; wodurch macht er sie pyuriereif?

In diese scharfe Beleuchtung gerückt, erweist sich unser gesichertes Wissen von der Bedeutung der Umweltschäden auf die Pyuriegenese auch heute noch als lückenhaft, wenn auch der Darstellung im Handbuch gegenüber in mancher Beziehung als fortgeschritten:

Sind die
Pyurien
jahreszeitlich
bedingt?

Jahreszeitlich bedingte Einflüsse auf die Pyuriegenese schienen aus den damals bekannten fremden und eigenen Beobachtungen heraus sicher gestellt¹: Zu GÖPPERTS Sommergipfel des Pyurievorkommens hatten wir noch seine Häufung im Herbst und Winter hinzugefügt.

Seither hat vor allem wieder E. UNSHELM 1938 (61) an dem bislang größten für diese Zwecke bearbeiteten einheitlichen, deutschen Krankengute, dem der Rostocker Klinik (239 Säuglinge und Kinder), auch diese Frage erneut bearbeitet. Er kam dabei im wesentlichen zu folgenden, teilweise neuen, teilweise von den bisherigen abweichenden Ergebnissen:

1. Zwar bestätigt UNSHELM im großen und ganzen die besprochene Jahreskurve des Pyurievorkommens, jedoch nur bei Einberechnung seines gesamten, alle kindlichen Altersklassen umfassenden Krankengutes.

2. Bei tieferem Eindringen in die Frage glaubt er aber die Aufstellung einer *allgemeingültigen* jahreszeitlichen Häufigkeitskurve der kindlichen Pyurien ablehnen zu sollen, und zwar aus folgenden Gründen:

Der „Fehler
der kleinen
Zahlen“.

1. Zunächst wirkt sich in vielen Veröffentlichungen der „Fehler der kleinen Zahlen“ aus.

Dies ist richtig; liegen doch z. B. die Schwankungen der Monatszahlen des Pyurievorkommens in den von uns im Handbuch angeführten Arbeiten häufig innerhalb der Einer, seltenerer der Zehner; und selbst in unserer zusammenfassenden Darstellung stellen Schwankungen von nur 60 Fällen die größte Abweichung dar.

Gerade bei solch kleinen Zahlen spielen natürlich auch außerhalb des eigentlichen Krankheitsgeschehens liegende Zufälligkeiten eine gelegentlich wohl ausschlaggebende Rolle, von der die Einweisungen der Kranken zum Arzte mitbestimmt und wodurch die Statistik dann verfälscht werden kann.

2. Abgesehen hiervon zeigen sich starke Verschiedenheiten der Jahreskurven von Ort zu Ort und am gleichen Orte von Jahr zu Jahr.

Hierzu ist zu sagen, daß auch ich derartige Verschiedenheiten jetzt nachträglich aus den im Handbuch zusammengetragenen sechs Zahlenreihen bestätigen kann.

All dies spricht aber meiner Meinung nach im Hinblick auf die ja ebenfalls veränderlichen klimatischen Einflüsse doch zum mindesten nicht gegen jahreszeitlich verursachte Krankheitsbedingungen. Selbstverständlich werden aber auch andersartige Einflüsse gelegentlich die unmittelbar

¹ Einzelheiten s. Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4, S. 149.

jahreszeitlich bedingten überschatten können, so vor allem das Auftreten seuchenhafter Krankheiten (siehe hier z. B. v. METTENHEIM).

3. Das wesentliche Neue in UNSHELMs Arbeit ist aber sein Nachweis, daß das bisher geübte Zusammenzählen der Häufigkeitszahlen von Pyurien der Säuglinge mit denen der älteren Kinder ein verschleiertes Bild ihrer jahreszeitlichen Verhältnisse ergibt, denn die Kurven beider Altersklassen verlaufen verschieden. In der Abb. 1 habe ich die entsprechenden beiden Häufigkeitskurven UNSHELMs miteinander vereinigt.

Unter-
schiedliche
Wirkung der
Jahreszeiten.

Aus diesen beiden Zahlenreihen liest UNSHELM folgendes gegenteilige Verhalten heraus:

Er findet für die *Säuglinge*: 1. einen Gipfel der Pyuriefälle im Mai und Juni; darauf folgt ein steiler Abfall „gerade in den Monaten, die in der hiesigen Gegend die wärmsten zu sein pflegen“; 2. zeigt sich eine geringere Anhäufung im Februar.

Für die Pyurien der *Kinder* jenseits des Säuglingsalters stellt er drei Gipfelpunkte fest: 1. von Februar bis März, 2. im November und 3. einen geringeren im August.

Das zweite Lebensjahr stellt offenbar einen Übergang zwischen diesen beiden Häufigkeitskurven mit Annäherung an das Verhalten der älteren Kinder dar.

Soweit UNSHELM. Mir will es aber scheinen, daß man trotz oder vielmehr gerade aus der Verschiedenheit dieser beiden Häufigkeitskurven zu einer weiteren Anerkennung eines jahreszeitlichen Einflusses auf die Pyuriegenese und darüber hinaus zu einer Deutung der beschriebenen Altersverschiedenheiten gelangen kann:

Sieht man nämlich von den kleineren Verlaufsschwankungen beider Kurven ab, die offenbar auf den oben besprochenen Fehlern beruhen und vergleicht nur ihre große Linienführung miteinander, dann zeigt es sich, daß beide Kurven einander sehr ähnlich, aber gegeneinander verschoben sind, und zwar so, daß die Kurve der Säuglinge im Bilde nach rechts gerückt, also mit verspätet einsetzenden Anstiegen und Abfällen der Pyurieanhäufungen erscheint.

Will man dies Verhalten deuten, so kann es sich doch nur darum handeln, daß die Säuglinge auf die krankmachenden und auf die heilenden jahreszeitlichen Einflüsse anders reagieren als die älteren Kinder. Was aber hier im einzelnen wirksam ist, das wissen wir nicht; höchstens ist die Andeutung erlaubt, daß sich offenbar die lichtarmen Jahreszeiten schädigend, die lichtreicheren dagegen schützend oder heilend auszuwirken scheinen.

Die **sonstigen Umweltschäden**, die das Kind, vor allem den Säugling „pyuriereif“ machen können, lassen sich am zweckmäßigsten gemeinsam mit ihren Auswirkungen also von *pathogenetischen Gesichtspunkten* aus darstellen:

Die *Schwierigkeit der Deutung* derartiger Einflüsse und Vorgänge beim Menschen liegt ja vor allem darin, daß einfache oder besser einseitige und somit überwertige und daher eindeutige Krankheitsbedingungen, wie man sie beim Versuchstier schaffen kann, in der menschlichen Pathologie fast nie anzutreffen und nur schwer experimentell auslösbar sind.

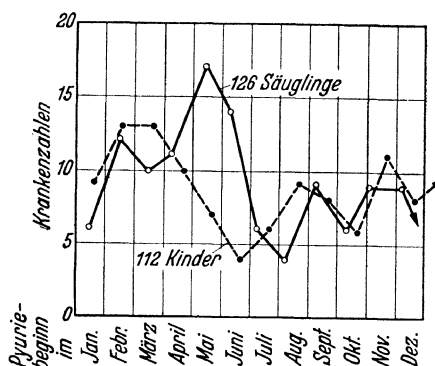


Abb. 1. (Erklärung im Text.)

Erkältung kann
Pyuriereife
erzeugen.

Für die **Genese der Erkältungspyurien**, die gelegentlich einmal nach Sitzen auf kaltem Steinboden oder dem Eise oder beim Liegen in nassen Windeln („Verdunstungskälte“) praktisch bedeutsam werden, konnte ich allerdings solch einfache Versuchsbedingungen beim Kinde herstellen:

Nach, auch diagnostischen Zwecken durchgeführter, entsprechender *Unterkühlung des unteren Rumpfes und der Oberschenkel* von Säuglingen und Kindern konnte ich (83) bei einigen dieser Kinder im cystoskopischen Bilde die Entstehung des Blasenkatarrhs (venöse Stauung; Abhebung, dann Abreißen teils unveränderter teils mehr oder weniger zerstörter Epithelien in Fetzen) miterleben; aus diesem Katarrh wurde bei Anwesenheit von Krankheitskeimen die Pyurie. Eine *konstitutionelle Pyuriereife* konnte daraus gefolgert werden, daß es trotz gleichbleibender Versuchsbedingungen nicht bei allen diesen Kindern gelang, den Blasenkatarrh zu erzeugen. Als *Bahn* für die Kälteeinwirkung wurde ein *lumbo-renal*er *Reflexbogen* wahrscheinlich gemacht.

Die
Erkältungs-
pyurie.

Das **Krankheitsbild des Kälteschadens** der Harnwege, wie es z. B. T. KUBOYAMA (29) geschildert hat, fügt sich gut in diesen Zusammenhang ein: Plötzlicher Harndrang, heftige Schmerzen beim Harnlassen, abschließendes Blutharnen.

Für unsere Betrachtungen ist hieraus wesentlich, daß sich im Sediment seiner Fälle zwar Blut und Eiterzellen fanden, aber keine Bakterien. Also war es hier ebenfalls nicht zu einer vollständigen Pyurie gekommen sondern auch erst zu einer Pyuriereife, die allerdings entsprechend der längeren Einwirkungsdauer des Kälteschadens fortgeschrittener war als bei meinen kurzdauernden Kälteversuchen.

Bei einer *weiteren Gruppe von Krankheitsbedingungen*: den bekanntermaßen in sich verwobenen beiden **Komplexen: Nahrung und Ernährungsstörung einerseits und Infekten andererseits**, ist ja die Erkennung und dann die pathogenetische Bewertung der Einzelvorgänge besonders erschwert:

Schon die rein klinische Erfahrung zeigt dies: Gewiß ist das regelrecht ernährte *Brustkind* ebenso wie gegen viele andere Infektionskrankheiten, so auch gegen die Pyurie besser geschützt als das Flaschenkind.

Eine völlig befriedigende Erklärung ist allerdings bisher weder für die Besserstellung des Brustkindes noch für die erhöhte Pyuriereife des Flaschenkindes gefunden. Somit begnüge ich mich mit einem Hinweis auf die ausführliche Besprechung dieser Frage im Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 154 und in meinem Wiener Bericht (35) (s. S. 13f.).

Der Circulus
virtiosus:
Infekt \rightarrow Er-
nährungs-
störung \rightarrow In-
fekt.

Aber auch das Brustkind kann ja, selbst bei sorgfältigster Pflege und Ernährung, eine Pyurie erwerben¹. Auf der anderen Seite sieht man zeitweise in den Säuglingsabteilungen ganze Serien ernährungsgestörter Säuglinge, darunter auch Schwerstkranke von der Pyurie verschont bleiben, die aber alsbald auftaucht, wenn dort die beiden den Hausinfekt begünstigenden Zustände auftreten: Überbelegung sowie gehäufte grippale Infekte bei den Ärzten, Pflegerinnen und Kindern der Abteilung.

Nur die besonders empfindlichen *Mehlnährschäden* bleiben vielleicht aus alsbald zu besprechenden Gründen stärker von der Pyurie befallen; doch genügt unser Krankengut nicht zur Sicherung dieser Behauptung.

Schon aus dem hierüber Gesagten ergibt sich, daß auch für die *Pyuriegenese der Circulus virtiosus*: *Infekt* \leftrightarrow *Ernährungsstörung* \leftrightarrow *Infekt* von *vordringlicher Bedeutung* ist. Indem wir für die grundsätzliche Behandlung dieser Fragen auf die entsprechenden Abschnitte dieses Ergänzungsbandes hinweisen, beschränken wir uns auf das für die Pyuriegenese wesentliche Neue:

Unter den **Ernährungsbedingungen**, die als pyuriefördernd angeschuldigt werden können, erfordern heute nur der *Durst* und der *Vitaminmangel* eine Besprechung:

¹ Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4, S. 148.

Über die **Durstfrage** findet sich das Für und Wider im Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 151 ausführlich besprochen. Hierzu noch folgendes:

Eine wesentliche Voraussetzung für eine pyurieerzeugende Wirkung des Durstes oder doch für ihre Erklärung fehlt offenbar: denn die Wasserverarmung des Körpers geht nicht Hand in Hand mit einer Eindickung seines Blutplasmas [R. L. K. McINTOSH und D. MECKEN (33)]. Auch gelang es C. C. STEWART (54a) weder bei Tieren (Ratten, Hunden) noch bei Menschen durch Dürstenlassen Pyurie zu erzeugen.

Durst allein erzeugt keine Pyurie.

Falls sich diese Versuche und Anschauungen bestätigen, so sind sie meiner Meinung nach noch von *grundlegender Bedeutung*; denn sie entwerfen nicht nur denjenigen Anteil der Theorie der Pyuriegenese, die eine pyuriebereitende Durstschädigung des Gewebes der Harnorgane annimmt, sondern auch die rein mechanisch-hydrostatische Seite der Frage: die Anschauung nämlich, daß infolge des durstbedingten Versackens des Harnstroms, das regelrechte „Auswaschen der Harnkeime“ ungenügend wird, so daß sie nunmehr Fuß fassen und konzentriert wirken können.

Auf jeden Fall gewinnen durch diese Untersuchungen die Stimmen derjenigen an Gewicht [W. HEYMANN (20a), H. KINSCHMIDT (32) u. a.], die sich aus der Krankenbeobachtung heraus gegen die Durstgenese der Pyurie ausgesprochen hatten.

Die Frage nach dem etwaigen **Einfluß eines Vitaminmangels auf die Pyuriegenese** wurde im Jahre 1925 durch CONTI's (6) Mitteilung aus P. REYHER'S Arbeitsstätte über seine Erfolge bei der Behandlung von Säuglingspyurien mit Citronensaft und einem Hefepräparat einleitet.

Für die Gesamtheit der Vitaminfragen und ihrer Literatur sei auf die Arbeiten von STEPP (53); STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER (54); SEYDERHELM (52a); RIETSCHHEL (44); ROBERTSON (45); THÖNES (58) hingewiesen.

Bei der Verwertung der Ergebnisse von Vitaminarbeiten für die Klärung der Pyuriegenese muß man neben der eingangs betonten *Kritik bei der Übertragung der Allgemeinwirkungen irgendwelcher äußeren Vorgänge auf die örtliche Pyuriegenese alle Vorsicht zumal bei der Auswertung von Tierversuchen* walten lassen; dies nicht nur wegen des sehr verschiedenen Vitaminbedarfs der einzelnen Tierarten und des Menschen, sondern auch deshalb, weil ja nicht das einzelne Vitamin für sich allein wirkt, sondern es dies lediglich in (synergetischer oder antagonistischer) Gemeinschaft mit den übrigen Vitaminen und den sonstigen Nahrungsbestandteilen tun kann [siehe hierzu KÜHNAU (31)].

Strengste Kritik gegenüber jeder Vitaminmangel-Genese!

Auch darf man *keinesfalls*, wie das namentlich früher geschehen ist, *Heilversuche mit irgend einem Vitamin ohne weiteres pathogenetisch deuten*; ihre Ergebnisse dürfen vielmehr *lediglich als Bestätigung* der allein beweisenden, vorbeugenden Versuche an vitaminfrei Ernährten dienen; wird doch sogar von manchen bezweifelt, daß Zugabe von Vitamin A oder C die Anfälligkeit gegen Infekte behebt [s. hierzu z. B. ROBERTSON (45), THOMAS (59) und namentlich RIETSCHHEL (44); dort eingehende Behandlung der Frage für Vitamin C].

Trotz allem lassen sich für manche Vitamine zunächst einmal gewisse *Beziehungen zur Infektion und zur Infektabwehr nachweisen*; und diese Erkenntnis kann dann auch mehr oder weniger eng in die Pyuriegenese einbezogen werden:

Allen Vitaminen ist es ja gemeinsam, daß ihr Gehalt im Körper bei Infekten absinkt, was vielleicht zum Teil auf Mehrverbrauch beruht. Auch Magen-Darmkrankheiten vermögen sie unter Umständen zu senken.

Vitamin und Infekt.

Im letzteren Falle wirken Störungen der Darmresorption mit sowie nach BESSAUS (4) Ansicht die Vertreibung der von ihm als beachtliche Vitaminproduzenten angesehenen Bifidusflora durch die endogen vordringenden Coli.

Beide Formen des inneren Vitaminmangels: die infektbedingte und die bei Magen-Darmerkrankungen auftretende können natürlich im Säuglingsalter besonders bedeutungsvoll werden.

Der *Mechanismus der Infektabwehr* ist offenbar bei den verschiedenen Vitaminen ein verschiedener [JURATZ (28), PFANNENSTIEL (39), PILLAT (40), WENDT (63)]:

Mangel an Vitamin C oder D senkt die Infektabwehr unter *gleichzeitiger Senkung der bactericiden Abwehrstoffe* im Blute, wobei dann die Vitaminszufuhr beides wieder steigert; doch beim Vitamin D mit der Einschränkung, daß ein Zuviel an Zugabe wieder schädigend wirkt.

Eigene Versuche durch einen *Vitamin D₂-Stoß* Säuglingspyurien zu heilen, fielen ungleichmäßig aus; ja ich sah einmal eine Säuglingspyurie während der Stoßwirkung sich entwickeln.

Im Hinblick auf die soeben besprochene doppelsinnige Wirkungsmöglichkeit des Vitamin D bei Infekten beweisen meine Versuche also nichts Entgültiges für oder gegen die etwaige Bedeutung eines Vitamin D-Mangels für die Pyuriegenese: Der Vitaminstoß könnte ja die schädliche Dosis D darstellen, während niedere Gaben noch günstig wirken könnten.

Der *Mangel am Vitamin-B-Komplex* führt zwar auch zu Infekten (Bronchopneumonie, Gastroenteritis); diese geschieht aber, anders als bei den Vitaminen C und D *ohne* gleichzeitige Senkung der Blutbactericidie, die auch durch Zufuhr von B-Vitaminen nicht gesteigert zu werden vermag.

Wahrscheinlich erleichtert vielmehr der Mangel an B-Komplex infolge Undichtwerden der Darmwände das Eindringen der Keime durch sie hindurch in den Körper.

Im Gegensatz zu all diesem führt der *Mangel an Vitamin A*, dem *Epithelschutzvitamin* [v. DRIGALSKI (9)] dadurch zu Infekten, daß hierdurch die Intaktheit der Epithelien sowohl der Oberhaut wie der verschiedenen Schleimhäute zerstört und somit ihre keimabwehrende Fähigkeit aufgehoben wird. Dies führt dann zu Hautinfekten, Bronchitiden und Pyurien.

Der *Einfluß des Vitamin-A-Mangels auf die Pyuriegenese* ist also ein doppelter: er macht die Harnorgane durch die Schädigung ihrer Epithelien unmittelbar pyuriereif [FRONTALI (12) und seine Schule: z. B. G. PRETO (42), ferner HIGGINS (21), SEYDERHELM (48) u. a.]. Darüber hinaus öffnet die Schädigung der Epithelien der Oberhaut und der Schleimhäute den Keimen die Tore für die hämatogen absteigende Pyurie.

Wie verwickelt im Einzelfall die Verhältnisse tatsächlich liegen, das läßt sich gut an dem anscheinend relativ einfachen Beispiel der *Pathogenese der Pyurien des Mehlährschadens* zeigen, dieses kombinierten Nährstoff- und Vitaminmangelschadens κατ' ἐξοχήν:

Mit den Mehlen wird ja [A. SCHEUNERT (49)], wenn überhaupt Vitamin, dann lediglich B 1 und B 2 und beides auch noch nur in Spuren eingeführt; dementsprechend wird der Körper bei längerdauernder ausschließlicher Mehlernahrung vitaminarm [EINHAUSER (10)]. Es müssen sich also von den bisher besprochenen Vitaminmangelwirkungen zunächst die allgemeinen zeigen: tatsächlich sinkt denn auch der bactericide Titer im Blute [THOMAS (59)]. Dazu kommen dann noch natürlich die geschilderte Schädigung der Harnwegeepithelien durch den Vitamin-A-Mangel; und zwar die örtlichen nebst den allgemeinen. Weiterhin wirkt sich aber dann noch die schon von WEIGERT (62) gefundene Gewebsverwässerung infektionsfördernd aus, für deren ebenfalls komplexe Genese E. ROMINGERS (46) Ausdruck der „Minimalnahrung aller Nahrungsbestandteile“ einen Hinweis gibt.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß lediglich das Vitamin A unsere strenge Forderung eines unmittelbaren Zusammenhanges mit der Pyuriegenese erfüllt; dagegen kann der Mangel an Vitamin C und D sowie an denen des B-Komplexes jedes auf seine Weise, wenn überhaupt, dann nur für die allgemeine Senkung der Infektoresistenz in Betracht gezogen werden.

Die Sonderstellung des Vitamin A.

Pyuriegenese beim Mehlährschaden.

Nur Vitamin A hat eindeutige Beziehungen.

Auch über die nach Eintritt eines irgendwie bedingten Versagens der allgemeinen Infektabwehr oder des örtlichen Schutzes in den Harnorganen sich abspielenden *weiteren Vorgänge der Pyuriegenese* sind wir heute etwas besser unterrichtet:

Hierfür ist offenbar zunächst die *Art der verschiedenen¹ Pyuriekeime mit richtunggebend*; denn sowohl die Auswahl unter den beiden wesentlichen, zu den Harnorganen hin einzuschlagenden Wege: ob hämatogen-absteigend oder urethral-aufsteigend¹, wie auch dann die Keimwirkung innerhalb der Harnorgane selbst ist offenbar wenigstens zum Teil durch die Art der Krankheitskeime vorausbestimmt:

Bedeutung der Keimart.

Hierzu brachten für den *hämatogen-absteigenden Weg* die durch H. F. HELMHOLZ und seine Mitarbeiter (16, 17) ausgeführten Rattenversuche wesentliche Aufklärungen: nicht alle intravenös eingeführten Keimarten vermögen das Capillarnetz und den glomerulären Apparat der Nieren zu schädigen und entzündlich zu verändern, um dann in das Tubularsystem und von dort aus in die nachfolgenden Harnausführungswege zu gelangen; sondern die einzelnen Keimarten verhalten sich hierbei verschieden:

Es vermögen nämlich die *Kokkenarten* (mit Ausnahme der Enterokokken) in dieser Weise die Rattenniere durchgängig zu machen, während im Gegensatz hierzu die meisten *Stäbchen*, darunter namentlich die meisten Colistämme diese Nieren nach intravenöser Einspritzung nicht schädigen und durchwandern; dies gelingt selbst dann nicht, wenn derartige Stäbchen gleichzeitig mit den, wie gesagt, in dieser Beziehung funktionstüchtigen Staphylokokken eingespritzt werden.

Kokken sind meist wirkungsvoller als Stäbchen.

Erst, wenn die Rattennieren durch eine *vorausgehende* intravenöse Staphylokokkenschädigung einmal undicht geworden sind, dann lassen sie nach einiger Zeit auch Coli hindurch.

Doch können gewisse *aus Pyurien gezüchtete Colistämme* schon von sich aus die Rattennieren durchbrechen.

Vielleicht spielt hierbei die Immunitätslage des Wirtskörpers eine, die Durchwanderung der Nieren zum mindesten unterstützende Rolle. Wenigstens fand H. TAKAYA (55), daß die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Keimen (Staphylokokken, Coli, Mäusetyphus) in seinen Tierversuchen mit wachsender Immunität zunahm. Hierbei bleibt es allerdings meiner Meinung nach fraglich, ob oder doch unter welchen Bedingungen dieser offensichtliche „Reinigungsvorgang“ zu einer Pyurie führen kann; für die *Heilungsvorgänge* und die *Behandlung* dürften TAKAYAS Ergebnisse allerdings bedeutungsvoll sein.

Steigende Immunität erhöht die Keimausschwemmung.

Das geschilderte unterschiedliche Verhalten der Kokken und der Stäbchen hilft erklären, warum einerseits *Kokkenpyurien* bei Kindern *ebenso häufig im männlichen wie im weiblichen Geschlecht* angetroffen werden [siehe hierzu z. B. I. HELLSTRÖM^s (20) Zahlen]; denn für beide Geschlechter liegt im hämatogen-absteigenden Weg der Kokken die gemeinsame Voraussetzung vor. Andererseits kommen ja *Stäbchenpyurien beim Mädchen 3–4mal so häufig vor als beim Knaben*; sie entwickeln sich eben in der Mehrzahl der Fälle aufsteigend, ein Weg der bei ihnen bis zur Blase leichter gangbar ist, wenn er offenbar auch beim männlichen Säugling und Kleinkind nicht unschwer eingeschlagen werden kann (siehe hierzu Handbuch der Kinderkrankheiten, Bd. 4, S. 162).

Nur die Stäbchenpyurien beim Mädchen häufiger.

Unter den für die Pyuriegenese in Betracht kommenden *Stäbchenformen* spielt bekanntlich die Gesamtgruppe der „*Enterobakterien*“ die wesentlichste Rolle. Eine eindeutige Stellungnahme zu ihrer Bedeutung für die Pyurie ist aber auch heute noch weder vom rein bakteriologischen,

¹ Einzelheiten über die Pyuriekeime s. im Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4, S. 152 und 153.

noch vom eigentlich pathogenetischen Standpunkte aus in völlig befriedigender Weise möglich:

Abgrenzung
der Coli-
gruppen
schwierig.

Dem *Bakteriologen* macht innerhalb dieser großen Familie der Enterobakterien die Abgrenzung schon der Gruppe Coli von ihren Nachbarn, also von der Gruppe des *Aerobacter*, darunter namentlich vom *A. aerogenes* und dann von den schleimbildenden Kapselbacillen, darunter dem *B. Friedländer* Schwierigkeiten; sie steigern sich noch beim Versuch der Unterteilung innerhalb der eigentlichen Coligruppe selbst, so etwa bei der Abtrennung der sogenannten Blaukeime (*Paracoli*) von sonstigen Colitypen.

Diese Unstimmigkeiten in der Systematik liegen darin begründet¹, daß es nicht befriedigend gelingt, die vielfachen für die Abtrennung herangezogenen Eigenschaften der einzelnen Typen ordnend zueinander in Beziehung zu setzen.

Dies gilt von den Stoffwechselforgängen, so vom Aufbau der Keime aus den einzelnen Nährstoffen und von ihren Reaktionen mit ihnen wie den verschiedenen Zuckerarten, dem Stickstoff den Citraten; aber es betrifft auch die Bildung von Alkali, Indol, Acetylmethylcarbinol (in der VOGES-PROSKAUER-Reaktion) sowie die Ausscheidung von Schleim, die Anlage von Kapseln und endlich die Erzeugung von Receptoren als Agglutininen, Hämolsinen und sonstigen Toxinen.

Völlig scheidet dann der entscheidende Versuch: eine mehr oder weniger große Anzahl dieser Merkmale, ja schon die relativ bescheidene Vierzahl der sog. „Imvic“-Reaktionen nach L. W. PARR (37) (Indolbildung, Methylrotprobe, VOGES-PROSKAUERSche Reaktion, Verwendung von Zitrat als einziger Kohlenstoffquelle) mit dem Fehlen oder dem Vorhandensein der krankmachenden Eigenschaften einer der Colitypen in Einklang zu bringen.

Vielleicht werden die Versuche rumänischer Bakteriologen [BOIVIN und MESROBEANU (4b)] erfolgreicher sein, durch die chemische Aufbereitung der Antigene der einzelnen Colitypen zu typenspezifischen Polisacchariden zu gelangen.

Leider muß man also heute noch der pessimistischen Auffassung des erfahrenen Marburger Bakteriologen H. SCHMIDT (49a) zustimmen, wenn er (S. 737) schreibt: „Die Bakteriologie der Coligruppe (die er hier in weitestem Sinne meint) ist sehr unübersichtlich; und unsere Kenntnisse reichen bisher noch nicht aus, um eine scharfe Unterteilung dieser sicher sehr vielgestaltigen Gruppe zu ermöglichen.“

Immerhin wird man auch jetzt schon die Bedeutung der eigentlichen Colikeime für die Pyurie etwas einschränken, wenn man erfährt, daß neuere Untersucher [BURKE-GAFFNEY (5) sowie HILL (22)] angeben, daß 40—50 % der im pyurischen Harn von ihnen gefundenen Stäbchen keine eigentlichen Coli- sondern *A. aerobacter* waren.

Gibt es un-
veränderliche
„Pyuricol“?

Aber auch für die Beurteilung der *pathogenetischen Bedeutung der Coli* selbst ist eine wesentliche Frage noch ungeklärt. Gemeint ist die *Stellungnahme zum sogenannten „Pyuricol“*²:

Wenn es auch feststeht, daß man aus dem pyurischen Harn des Menschen Colitypen züchten kann, die auf Grund ihrer biochemischen Leistungen mehr oder weniger den Pyuricolstämmen ADAMS gleichen, so besteht doch schon darüber keine Einigkeit mehr, ob diese Typen im Harn menschlicher Pyuriker wesentlich häufiger vorkommen als bei Nichtpyurikern:

Unter Berücksichtigung der Literatur und nach eigenen umfangreichen Untersuchungen spricht sich z. B. G. TEVELI (1931) (56) dafür aus, während G. JOPICH (27) auf Grund des Krankengutes der KLEINSCHMIDTSchen Klinik in Köln

¹ Ausführliches und Literatur s. bei H. SCHMIDT (49a), S. 737ff.

² Siehe hierzu auch Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4, S. 152.

(1936) die entgegengesetzte Ansicht vertritt. Beide isolierten eine beträchtliche Zahl aus Einzeltypen des Coli aus pyurischen Harnen.

Wichtiger ist es vielleicht, daß H. F. HELMHOLZ in seinen jahrelangen Untersuchungen einige Male aus dem Harn spontan pyurisch erkrankter Ratten einige Stämme züchten konnte, die — im Gegensatz zu den meisten der aus Rattenharnen stammenden Colistämme — eine ausgesprochene Affinität zu den Harnorganen der Ratten aufwiesen; d. h. sie allein vermochten dort ohne irgend welche Beihilfen Fuß zu fassen, also Bakteriurie zu erzeugen, ja sogar gelegentlich eine Pyurie hervorzurufen.

Auch den *Haftorganen und Waffen dieser Sonderstämme* ist man offenbar auf die Spur gekommen: Es dürfte sich hierbei um auf die Harnorgane spezifisch organotrop eingestellte *Aggressine* handeln. Aggressine die Waffen des Coli.

Diese Aggressine wurden durch HÖRNIG (24) und seine Mitarbeiter, und zwar beim Menschen im steril filtrierten pyurischen Harn gefunden. Ihr Zusatz vermag an sich apathogene Colitypen zur Ansiedlung in den Harnorganen zu bringen, so daß dort Entzündung entsteht.

Genauer besehen, zeigt dies alles aber doch nur, daß sich bei Tier und Mensch innerhalb der erkrankten Harnorgane besonders geartete Colitypen *nachweisen* lassen; *nicht aber ist bewiesen*, daß *primär* schon auf die Harnwege abgestimmte Colistämme in der *Außenwelt* vorkommen, die von dort aus eindringend, Pyurie zu erzeugen vermögen.

Hiergegen hatten wir schon im Handbuch 4. Aufl., S. 152 erhebliche Bedenken geäußert. Ich vermag heute meine Gegengründe zu verstärken: Schon BAIL hatte den B. coli als *Halbparasiten* angesprochen, der erst im Wirtskörper unter geeigneten Bedingungen krankmachende Eigenschaften erwirbt. Die halbparasitären Coli wandeln sich zu „Pyuricolis“.

Tatsächlich läßt sich denn auch eine weitgehende *Veränderung wesentlicher Typenmerkmale von Colistämmen im Tierversuch* erzielen, was z. B. JÉLINE und ROSENTHAL (25) bei der intraperitonealen Einverleibung von mit Coli beschickten doppelwandigen, aus Filtrierpapier hergestellten Röhren erreichte.

Besonders beweisend erscheint mir aber die Angabe von H. F. HELMHOLZ, daß seine schon erwähnten, den Rattenharnwegen besonders angepaßten Colitypen ihre pathogene Eigenschaft außerhalb des Tierkörpers nach einigen Nährbodenpassagen verlieren.

So konnte auch A. BECK (3) aus *menschlichem* Harn einen Colistamm züchten, der ursprünglich kulturell und agglutinatorisch dem Paratyphus A weitgehend verwandt erschien; in Milchnährböden wurde er zu einem echten Coli, um dann im Gallenährboden wieder die agglutinatorischen Receptoren des Paratyphus zu bilden.

Welches die Bedingungen sind, die von außen in die Harnwege eindringende oder dort schon vegetierende Keime aggressiv werden lassen, darüber wissen wir noch nichts sicheres; eine eingehende Bearbeitung dieser Frage siehe bei NOEGGERATH (35); dort findet sich abschließend folgende Stellungnahme (s. S. 15): Umwandlungsbedingungen sind undurchsichtig.

„Wird auch nur *eine* der Bedingungen der äußeren Lebensumstände irgendwelcher Keime geändert, fehlt also in der Nährflüssigkeit etwa ein Baustein oder ändert sich dort seine Menge, oder wird etwa die aktuelle Reaktion des Nährbodens verschoben, so wirkt sich auch nur eine solche Abweichung auf *alle* anderen Lebensbedingungen und damit auf die Lebensäußerungen der Keime zum Teil sogar sehr stark aus.“

Mit diesen Feststellungen verlieren natürlich alle einfachen Beziehungen, die z. B. als optimale oder als abtötende chemische oder physikalische Nährboden-gestaltung bestimmt wurden, sehr stark an Geltung für die Beurteilung der wirklichen Vorgänge im lebensfrischen Harn mit seinen, schon beim gesunden und ganz besonders unter krankhaften Verhältnissen unübersichtlich wechselnden Zusammen-setzungen“.

Somit sind wir eigentlich über die Beobachtungen nicht wesentlich hinausgekommen, die durch M. FRANK und dann durch HERZ veröffentlicht worden sind: daß nämlich Colibakterien bei ihrer Einsaat in Harnen kranker Kinder besser wachsen als in Harnen Gesunder; immerhin eine bedeutsame Feststellung.“

Zusammenfassend läßt sich also heute zur Frage der sogenannten *Pyurie-coli* sagen, daß man bei aller Zurückhaltung in der Abgrenzung irgendwelcher Colitypen das Vorhandensein besonderer, an die Harnwege angepaßter Formen anerkennen muß.

Ihre Rolle in der *Pyurie*genese dürfte aber wohl kaum eine primärpathogenetische sein; sondern sie werden vermutlich ihre verschiedenen Sondereigenschaften erst innerhalb der — infolge von uns noch sehr wenig bekannten Bedingungen — disponierten Harnwege erwerben, um dann allerdings hierdurch für die Aufrechterhaltung der *Pyurie* ihre volle Bedeutung zu haben.

Bakteriurie
und *Pyurie*.

Mit dem Auftreten von Keimen in den Harnwegen ist ja aber lediglich eine *Bakteriurie* erzeugt und noch keine *Pyurie*! Sie entsteht erst, wenn das Verhältnis des Widerstands der Schleimhäute zur Angriffskraft der Keime ungünstig wird; über die Bedingungen ist weiter vorn gesprochen worden. Dies alles betrifft natürlich die absteigenden *Pyurien* ebenso wie die aufsteigenden, kann aber am besten bei diesen studiert werden. Die Untersuchung der *Genese der aufsteigenden Pyurien* ergibt auch sonst Einblicke, zumal wenn man die einzelnen „Stockwerke“ gesondert betrachtet [siehe hierzu u. a. die oben genannten Arbeiten von H. F. HELMHOLZ (17); dort ausführliche Literatur bis 1937].

Die gesunde
Blase ist kaum
infizierbar.

Eine wesentliche Schwierigkeit liegt für den Untersucher darin, daß es fast nie gelingt, die gesunde Blase künstlich zu infizieren; denn dann entsteht sowohl beim Tier (durch massige intrauterale Infekte der Blase) wie beim Menschen (nach unreinem Katheterismus) in der Regel höchstens *Bacillurie*, was bei der Ratte [s. hierzu F. HELMHOLZ (18)] ein an und für sich nicht seltener Zustand ist und bekanntlich beim Menschen¹ gelegentlich spontan vorkommt.

Wege der
Keimwande-
rung.

Der weitere Aufstieg, der zunächst von der Blase bis zum *Pyelon* führt, kann ebenso wie auch der Abstieg in umgekehrter Richtung grundsätzlich auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen: innerhalb der Ureterenlichte (*intrakanikulär*) oder durch Vermittlung der Gewebe der Ureterenwand (*intramural*).

Die Frage, welcher dieser Wege für die menschliche *Pyurie*genese tatsächlich oder doch am häufigsten begangen wird, ist im Laufe der Zeit verschieden beantwortet worden und wird auch heute noch nicht einheitlich dargestellt. Um hier einigermaßen Klarheit zu gewinnen, muß man versuchen, folgende Zustände und Vorgänge nach Möglichkeit getrennt zu betrachten: Die übersichtlicheren akuten und die sekundär veränderten chronischen *Pyurien*, ferner die auf- und die absteigende Infektion, weiterhin die ohne und die mit Rückstauung des Harns verlaufenden Vorgänge, wobei aber die Stauung dazu führen kann [HIMMAN (23)], daß eine ursprünglich abwärts erfolgte Invasion nunmehr sekundär rückgeleitet wird.

Endlich müssen die beim Tier gefundenen Versuchsergebnisse mit den Beobachtungen am Menschen in Einklang gebracht werden.

¹ Siehe Handbuch der Kinderheilkunde 4. Aufl., Bd. 4, S. 143 und neuerdings KLEINSCHMIDT (32).

Gerade die letztgenannte Gleichschaltung bereitet der kritischen Sichtung die größte Schwierigkeit. Man kann geradezu sagen, daß die Beantwortung der Frage nach den Infektionswegen der Pyurien bei den erfolgreichsten Tierexperimentatoren und den am menschlichen Sektionsgut Erfahrendsten, wenn auch nicht überall, so doch in wesentlichen Punkten gegensätzlich ausgefallen ist.

Und doch lassen sich diese Unstimmigkeiten meiner Meinung nach weitgehend aufklären: Man muß nur — was offenbar nicht genügend geschieht — die *Ausbreitungswege der entzündlichen Gewebsreaktionen* von den *ursprünglichen Transportwegen der Erreger* zu unterscheiden suchen.

Dies gelingt beim Menschen so gut wie nie, was z. B. H. F. HELMHOLZ mit Recht betont; denn auch bei den „akutesten“ Pyurien kommt die Leichenöffnung zu spät. Dagegen ist es im Tierversuch leicht durchführbar, Sektionen, so wie es HELMHOLZ getan hat, zeitlich so früh und dann weiterhin derartig abgestuft vorzunehmen, daß früheste, spätere und eigentlich chronische Zustandsbilder zur Beobachtung gelangen.

Der zeitlich
abstufbare
Tierversuch
zeigt den Weg.

Ich bin daher der Meinung, daß für die Beantwortung der Frage nach den *ursprünglichen* Wegen der Keime und ihrer Richtung die Ergebnisse derartiger Tierversuche denen vorzuziehen sind, die am menschlichen Leichengut gewonnen werden; dies selbst dann, wenn sie so sorgfältig erhoben worden sind wie etwa die durch GIRGENSOHN und MILETTI (14) ausgeführten. Trotzdem gewinnen wir natürlich auch manche sehr wesentliche Aufklärung aus ihnen.

Was zunächst die *aufsteigende Infektion* angeht, so wäre eigentlich anzunehmen, daß die dem Aufstieg in den Ureteren entgegenarbeitende Wirkung der Pforten und Klappen unter dem Einfluß der Keimgifte abgeschwächt werden könnte.

Läßt sich doch die starke Empfindlichkeit der Uretralwände beim Mensch und Tier gegen eine auch vorsichtige Berührung leicht sichtbar machen [s. hierzu NOEGGERATH (35)]. Dazu werden dann noch die hinter den Klappen und Falten und in den Windungen der Harnleiter gestauten kleinen Harntümpel für die Keime gute Brutplätze und Stützpunkte für den Aufstieg abgeben können.

Entgegen diesen theoretischen Möglichkeiten zeigt aber die Untersuchung am pyuriekranken Menschen [beim Erwachsenen siehe z. B. E. PFLAUMER (41); bei Kindern eigene Beobachtungen; siehe auch das im diagnostischen Abschnitt über den Reflux Gesagte], wie häufig der künstlich veranlaßte Reflux von der Blase aufwärts mißlingt.

Auch ist so gut wie alles, was den *natürlichen* Reflux oder besser Harnrückfluß angeht, heute noch umstritten: Angefangen von der Frage, ob es ihn überhaupt gibt bis zu den Erklärungsversuchen der Einzelheiten des Vorgangs und der ihn bewegenden Kräfte. [Übersicht und Literatur siehe in E. PFLAUMERS (41) Handbuchabschnitt (1929), sowie bei A. OBERNIEDERMEYR (36) (1936); dort auch seine eigenen Versuche.]

Als einigermaßen sichergestellt kann man was folgt ansehen:

Nur während der *miktionsfreien* Zeit kann in der Regel Harn durch die Ureterenperistaltik in die Blase hineingetrieben werden; denn nur dann können sich reflektorisch die Ureterenmündungen aktiv zum Harndurchlaß öffnen. Während der *Miktion* übersteigt zwar der Binnendruck der Harnblase den der Ureteren; trotzdem kann aber dann kein Harn in die Harnleiter zurückfließen; und zwar deshalb nicht, weil während der Miktion

Verhinderter
Rückfluß von
Blasenarn.

diese „Pfortnertätigkeit“ der Ureteren reflektorisch aussetzt, ihre Mündung nach der Blase hin also verschlossen bleibt.

Wenn aber dieser Verschlußreflex unterbrochen wird, z. B. bei Erkrankungen im Rückenmark, oder wenn eine tiefe Narkose beim Versuchstier [OBERNIEDERMEYR (36)] den sensiblen Reiz hierfür: die Empfindungen für den erhöhten Blasenwandtonus nicht weiterleitet, dann arbeitet der Ureterenpfortner auch während der Miktion weiter; der unter erhöhtem Miktionsdruck stehende Blaseninhalt kann nunmehr in die Harnleiter eindringen und natürlich auch Keime mit hinaufschwemmen.

Anatomisch wird der geschilderte funktionelle Verschluß der Ureterenmündung während der Miktion noch dadurch unterstützt, daß der unterste Ureterenteil die Blasenwand schräg durchsetzt und somit bei Steigerung des Miktionsdrucks in der Blase durch ihre Wandmuskulatur gut abgedrosselt werden kann.

Für die *Pathogenese der Säuglingspyurie* dürfte es meiner Meinung nach bedeutungsvoll sein, daß beim jungen Tiere beide Situationen: die anatomische sowohl wie die funktionelle, den Reflux begünstigen:

Der geschilderte vesico-urethrale Pfortnerreflex ist dann noch in der Ausbildung [OBERNIEDERMEYR (36)] gehört also zu den werdenden Funktionen im Sinne SALGES und fällt somit leicht aus; dazu durchzieht der Ureter die jugendliche Blasenwand nicht quer sondern in senkrechter Richtung, ist also weniger leicht zusammenzupressen.

Tatsächlich gelang denn auch OBERNIEDERMEYR (36) der Reflux bei ganz jungen Kaninchen *ohne* Narkose, die dagegen später auch beim gleichen, älter gewordenen Tier eine wesentliche Voraussetzung für sein Gelingen war.

Pyelitis-
bereitschaft
beim Säugling.

Beides: die senkrechte Durchquerung der Blasenwand und die ungenügende Ausbildung des vesico-urethralen Schließungsreflexes erleichtert also zum mindesten beim jungen Tier den Rückfluß des Blaseninhalt in die Ureteren. Es ist durchaus denkbar, daß diese besonderen Verhältnisse auch beim Säugling bestehen und seine erhöhte Pyuriehäufigkeit mit bedingen.

Im übrigen darf man meiner Meinung nach aus dem vielfachen Versagen des *künstlich* versuchten Refluxes keine allzu schwerwiegenden Gegenbeweise gegen die Möglichkeit eines intrakanikulären Keimaufstieges innerhalb der Harnleiter ableiten; denn beim experimentellen Reflux handelt es sich doch nur um ein mechanisches Hinaufgeschobenwerden der *leblosen* Kontrastflüssigkeit. Bei der Pyuriegenese könnten aber sehr wohl die *lebenden* Keime durch ihr Flächenwachstum wie auch gegebenenfalls durch ihre Beweglichkeit ihren Aufstieg aktiv unterstützen.

Beim Tier
mehr intra-
kanikulärer
Weg.

Tatsächlich haben denn auch Untersuchungen am Tier [C. DAVID und Mitarbeiter (7, 8), H. F. HELMHOLZ (16, 17), dort Literatur] gezeigt, daß dort — beim Fehlen einer Harnstauung — für den primären Keimaufstieg offenbar am häufigsten dieser intrakanikuläre Weg — allerdings nur bis in das Pyelon hinein — eingeschlagen wird.

Der Beweis wird darin gesehen, daß bei genügend frühzeitigen Sektionen entzündliche Veränderungen innerhalb der Ureterenwandung und um sie herum — namentlich also an den dort verlaufenden Lymphwegen — als Spuren eines in der Wandung verlaufenden Aufstiegs, von wenigen Ausnahmefällen abgesehen, nicht gefunden werden:

Von 15 Ratten, bei denen es HELMHOLZ (17) gelang, durch Einbringung eines für ihre Harnorgane besonders gefährlichen Colistammes in die Blase von ihr aus eine Pyelitis zu erzeugen, waren nur bei 3 Tieren Entzündung innerhalb des urethralen und im periurethralen Gewebe festzustellen, die den ganzen Harnleiter durchzogen. Auch

in 22 Fällen spontaner Rattenpyurie waren nur sechsmal Entzündungen der aufsteigenden Lymphwege zu finden. Dabei muß noch weiter einschränkend in Erwägung gezogen werden, daß selbst wenn Harnleiterwandveränderungen gefunden werden, sie nicht unbedingt zu einer Pyelitis führen müssen [V. C. DAVID und MATILL (8)].

In diesem Zusammenhang erscheinen Versuche von WILDBOLZ (65) über Entstehung der Nierentuberkulose bedeutungsvoll; denn hierbei geht ja der Infektionsvorgang einer Zeitlupenaufnahme vergleichbar so langsam vor sich, daß die einzelnen Phasen leichter erkennbar werden als bei den akuten Infekten: Bei Injektionen von Perlsuchtkeimen in die untere Ureterenwand der Versuchstiere erkrankten sie zwar tuberkulös, aber zu einer tuberkulösen Nierenerkrankung kam es nur in den Fällen eines Durchbruches dieser Wandherde in das Harnleiterlumen.

Während hiernach auch beim Menschen der intrakanikuläre Weg für die Fortleitung der Erkrankung vorzugsweise *anzuschuldigen wäre*, wird in anderen Arbeiten ihre *intramurale*, und zwar die lymphogene Ausbreitung sowohl für die aufsteigende wie auch für die absteigende Entzündung stark in den Vordergrund gerückt.

Beim Menschen
meist die
intramurale
Bahn.

Von diesen *Lymphwegen* findet sich nach BAUEREISEN u. a. (2 b) das wesentliche Netz in der Submucosa, und zwar dicht unter dem dortigen oberflächlichsten Blutcapillarnetz. Doch ziehen von hier aus vielfach Verbindungsstränge zu den Lymphorganen der Muscularis und der Adventitia; auch besteht eine ununterbrochene lymphatische Verbindung von der Blasenwand bis in das Nierenbecken.

In vielen Fällen lassen sich nun [nach GIRGENSOHN und MILETTI (8)] in den entzündeten Wandungen der harnableitenden Wege mit einiger Sicherheit zweierlei Vorgänge unterscheiden: 1. ihr entzündlicher *Reizzustand*, den sie als eine *gleichmäßige* sowohl diffus als auch lymphangitisch angeordnete Entzündung *aller* Wandschichten beschrieben; hierzu kommt 2. die *eigentliche Entzündung der Lymphwege*.

Ihre *Leichenbefunde* fassen GIRGENSOHN und MILETTI wie folgt zusammen, und zwar zunächst für die ohne Harnstauung ablaufenden Pyurien: „Das *Aufsteigen der Infektion* von der Harnblase geht fast regelmäßig als *Lymphangitis in der Harnleiterwand* vor sich, wobei dem anatomischen Verlauf der Lymphgefäße folgend zwei *Ausbreitungstypen* zu unterscheiden sind: die submucöse und die in der Muscularis und in der Adventitia verlaufende Lymphangitis. Ein kontinuierliches Übergreifen der Entzündung auf den untersten Harnleiterabschnitt kommt vor, ist aber nicht so häufig wie bisher angenommen. — — —“ „Bei *absteigenden Infektionen* ist häufig eine *absteigende Lymphangitis* vorhanden.“

Zusammenfassend glaube ich den anscheinenden Gegensatz zwischen den zuvörderst besprochenen Tierversuchen — dort intrakanikuläre Ausbreitung — und diesen Befunden am Menschen — wie schon ausgeführt — dadurch aufheben zu können, daß die Tierversuche infolge der sehr frühzeitigen, schon nach Stunden ermöglichten Befunderhebungen den tatsächlich häufigsten primären Aufstiegsweg, also den innerhalb der Ureterenlichte, nachweisen, während die Befunde beim Menschen sozusagen den Weg des Nachschubs zur Darstellung bringen, der sich innerhalb der Lymphwege vollzieht.

Natürlich soll aber durchaus nicht geleugnet werden, daß es Fälle gibt, in denen von vorneherein der Lymphweg benützt wird. Dafür sprechen die wenigen gleichsinnigen Befunde beim Tier und in denjenigen menschlichen Erkrankungen, bei denen ein kontinuierliches Übergreifen der Entzündung von den Lymphgefäßen der Blasenwand auf die Lymphwege der Harnleiterwandungen nachweisbar ist.

Die Nieren endlich liegen je nach der Einwanderungsrichtung der Keime am *Anfang des Weges*, sie sind dann, also bei der hämatogen absteigenden Pyurie praktisch immer mitbefallen; oder sie stellen das *Ende*

der Bahn dar, das nur unter geeigneten Bedingungen von aufsteigenden Keimen erreicht wird.

Einen gewissen Hinweis auf die Richtung, aus der die Niereninfektion erfolgt ist, glaubte H. ROSENBUSCH (47) wenigstens bei den chronischen Rezidivpyurien älterer Kinder schon im Leben gewinnen zu können, und zwar aus dem Zeitpunkt, zu dem etwaige Nierenzeichen (Zylinder) im Harn sowie Nierenfunktionsstörungen (Erhöhung des R-N und des Blutdrucks, Ödeme, Störungen des NaCl und des H₂O-Wechsels) nachweisbar werden. Ihr frühes Auftreten spricht ihm natürlich für die absteigende, der spätere Nachweis für eine aufsteigende Erkrankung.

Nieren bei aufsteigenden und absteigenden Infektionen.

Überzeugender erscheinen die *Sektionsbefunde*; denn das Bild in Pyelon und Nieren ist, wenigstens wenn man beim Tier oder Menschen früh genug zur Sektion gelangt, je nach dem Anmarschweg der Keime ein verschiedenes:

Bei den hämatogen absteigenden Pyurien finden sich subepitheliale Infiltrationen der Papillen und vielfach verstreute Abscesse in der Nierenrinde. Dagegen sind deutliche Einbeziehungen der parietalen Wand des Pyelon und nur vereinzelt bleibende Gruppen von Rindenabscessen in der Niere die Folge und damit das Zeichen der aufsteigenden Infektion.

Diese klaren Unterschiede verwischen sich natürlich infolge Ausbreitens der Herde, so daß dann das ganze Nierenparenchym in seinen verschiedenen Teilen mehr oder weniger stark befallen wird unter zwei Bedingungen: nach längerer Dauer der Erkrankung sowie beim Vorhandensein oder der experimentellen Erzeugung eines Harnstauungsdruckes; denn hierbei können ursprünglich hämatogen herabgewanderte Keime sekundär rücktransportiert werden (HIMMAN) und somit zusätzlich das aufsteigende Bild dem ursprünglichen absteigenden anfügen.

Auch aus diesem Grunde sind die Sektionsbefunde beim Menschen selten eindeutig. Sie werden z. B. durch GIRGENSOHN und MILETTI wie folgt beschrieben:

Bei Harnstauung oder nach Entwicklung eines schweren Infektes im Nierenbecken und in der Niere erfolgt eine cystopyelitische Dauerinfektion von der Harnleiterlichtung her, bei der bevorzugt die Submucosa diffus entzündet ist und die Lymphbahnen nur sekundär beteiligt sind.

Die Niere steht gegen ihr Pyelon in Abwehr.

Dies führt zur Untersuchung des *Übergangs der entzündlichen Veränderungen und ihrer Erreger vom Pyelon auf die Nieren*.

Nach den ersten Versuchen von B. SCHMIDT und L. ASCHOFF (50) (1893) sind hierzu zunächst die Arbeiten von A. MÜLLER (34) sowie MCCALLUM und besonders H. F. HELMHOLZ (16, 19; dort Literatur) zu nennen.

Hiernach ist ganz offenbar *vom Pyelon zur Niere hin eine Abwehrgrenze* vorhanden.

Hierfür spricht meiner Meinung nach eigentlich schon das soeben erwähnte pathologisch-anatomische Bild der Nieren, falls sie durch den Aufstieg erreicht werden: die dort gefundenen Einzelherde beweisen geradezu, daß nur einzelne Keime die Grenze zu den Nieren hin haben durchbrechen können.

Ein weiterer Beweis liegt darin, daß die Ansteckung der Nieren von unten her im Experiment nur sehr selten gelingt; das geschieht erst dann etwas häufiger, wenn man die Ureteren abschnürt und somit (unter anderem wie alsbald gezeigt werden wird) den infizierten Harn unter Druck setzt.

An *Wegen für die Infektion* der verschiedenen Schichten in den Nieren vom Pyelon her kommen von vorneherein 5 in Betracht:

1. die Tubuli; 2. die um sie herum gelegenen interstitiellen Räume bzw. ihre Lymph- und Blutgefäßbahnen; 3. die perivascularären Lymphräume in der Umgebung der in die Nieren eindringenden großen Gefäße; 4. die arteriellen und venösen Gefäße selbst; 5. die geweblichen Verbindungsbrücken zwischen Nierenbecken und Nierengewebe und hier besonders die Stellen, an denen das Nierenbeckengewebe durch das Nierenepithel eingebuchtet ist.

Nach den Versuchen H. F. HELMHOLZ (17, 19), die auch für diese Frage deshalb so eindrucksvoll sind, weil wieder bei ihnen Sektionen nach verschieden langen Zeiten stattfanden, ergab sich: 1. daß unter diesen Wegen die Tubuli für den Aufstieg ausscheiden; es wird vielmehr eine oder die andere der übrigen Möglichkeiten ausgenutzt; 2. zunächst wird in jedem Fall die Rinde infiziert; von hier aus erfolgt erst die Infektion der übrigen Nierenabschnitte, also namentlich des Nierenmarks; 3. wurde aber (bei Hunden) der Ureter nach seiner vorausgehenden Verlegung unter die Haut *ohne Druckanwendung* infiziert, dann kam es praktisch nicht zur Mitbeteiligung der Nieren, sondern es wurde höchstens das in der nächsten Nachbarschaft des Nierenbeckens liegende Gewebe mitinfiziert.

Infektions-
wege vom
Pyelon zur
Niere.

Aus dem Gesagten schließt HELMHOLZ, daß zum mindesten für den Aufstieg der Entzündung in die Nieren hinein der *Harnstauung* die ausschlaggebende Bedeutung zuzusprechen sei.

Hier kann ich HELMHOLZ allerdings nur mit Einschränkung folgen; denn in seinen Tierversuchen wurden ja zum Zweck der Harnstauung die Ureteren *unterbunden*. Daß dieser Eingriff aber an sich schon eine schwere Schädigung dieser sehr empfindlichen Organellen bedeutet, das konnte ich in meinem Wiener Referat (35) durch histologische Bilder belegen.

Die Bedeutung
der Harn-
stauung ist
umstritten.

Dazu kommt eine rein klinische Überlegung: Mißbildungen der Harnwege, die ständig zu Harnstauung führen müssen, bestehen nicht selten jahre-, ja jahrzehntelang, ohne daß es zu einer Pyurie kommt.

Gewiß soll nicht geleugnet werden, daß die Harnstauung die Ansiedlung und Ausbreitung der Bakterien erleichtert. Sie können dann, nach den weiter oben beschriebenen Sektionsbefunden zu schließen, offenbar in die Ureterenwandungen eingepreßt werden; aber damit es zur Pyurie kommt, muß jedesmal noch irgendeine weitere Schädigung hinzutreten, wodurch die Harnorgane erst pyuriereif werden.

Ein weiteres wesentliches Ergebnis, das nun wieder den Forschungen am Menschen zu verdanken ist, wird neuerdings wieder mehr hervorgehoben; es erweist durch überzeugende Sektionen das Vorkommen eines *unmittelbaren lymphogenen Übergreifens der Entzündung von erkrankten Nachbarorganen auf die Harnwege*. [Literatur siehe bei GIRGENSOHN und MILETTI (14).]

Lymphogenes
Übergreifen
auf die
Harnwege.

Dieser Vorgang wurde bei *Erkrankungen des Wurmfortsatzes*, bei *chronischen Ascites*, *Peritonitis* und *Erkrankungen der weiblichen Adnexe* nachgewiesen.

Klinisch konnte ich mehrfach Pyurien bei Appendicitis im Kindesalter beobachten; zweimal erwies sich bei der Operation der sehr lange Blinddarm mit der Blase verklebt.

Im ganzen zeigt diese Übersicht, daß das vergangene Jahrzehnt doch wesentliche Fortschritte unserer Kenntnisse von den bei der Pyuriegenese sich abspielenden Vorgängen gebracht hat. Die zukünftige Forschung wird wohl die künstlich im Tierversuch erzeugten Vorgänge mit den am lebenden Menschen und bei Sektionen beobachteten hie und da noch besser zur Deckung zu bringen haben.

Literatur.

- (1) ABREU, C.: Arch. of Pediatr. 2, 410 (1929). Ref. Zbl. Kinderheilk. 25, 19 (1931).
 (2a) BAUER, H. K. u. Mitarb.: Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. IV/2. Berlin: Springer 1940. — (2b) BAUERISEN: Zit. n. GIRGENSOHN-MILETTI (14). —
 (3) BECK, A.: Zbl. Bakter. Org. 122, 537 (1931). — (4a) BESSAU: Mschr. Kinderheilk. 63 (1935). — (4b) BOUIN u. MESSOBEANU: Zit. n. H. SCHMIDT (49a), s. Inhaltsverzeichnis S. 764. — (5) BURKE-GAFFNEY: J. of Hyg. 33, 510 (1933). Zit. n. H. SCHMIDT s. S. 756.

- (6) CONTI, L.: Arch. Kinderheilk. **76**, 106 (1925).
- (7) DAVID, V. C.: Surg. etc. **26**, 159 (1918). — (8) DAVID, V. C. and M. P. MATILL: Arch. Surg. **2**, 153 (1921). — (9) DRIGALSKI, v.: Z. Vitaminforsch. **3**, 37 (1934). Zit. n. STEPP (53).
- (10) EINHAUSER: Z. exper. Med. **98**, 461 (1936). Münch. med. Wschr. **1936 I**, 923 (beides zit. n. STEPP (53)).
- (11) FINKELSTEIN, H.: Säuglingskrankheiten, 4. Aufl. b. ELSEVIER. Amsterdam 1938.
- (12) FRONTALI: Congr. ital. di Pediatric. Milano 1924.
- (13) GERBIG, M. D.: Arch. klin. Med. **178**, 472 (1936). Zit. n. M. WERNER, (64). — (14) GIRGENSOHN, H. u. M. MILETTI: Klin. Wschr. **1939 I**, 673. — (15) GLATZEL, H.: Z. klin. Med. **116**, 632 (1931). Zit. n. M. WERNER (64).
- (16) HELMHOLZ, H. F.: Brit. J. Childr. Dis. **26**, 247 (1929). Ref. Zbl. Kinderheilk. **24**, 219 (1929). — HELMHOLZ, H. F.: Amer. (17) J. Surg. N. s. **38**, 18 (1937). — (18) HELMHOLZ, H. F.: Surg. etc. **55**, 449 (1932). — (19) HELMHOLZ, H. F.: Amer. J. Dis. Childr. **54**, 1 (1937). — (20) HELLSTRÖM, J.: Acta clin. scand. Suppl. **4/6**, 1 (1923/24). Zit. n. HELMHOLZ (12). — (20a) HEYMANN, W.: Erg. Med. **15**, 307 (1931). — (21) HIGGINS: Urologic. Rev. **38**, 33 (1934). J. amer. med. Assoc. **104**, 1296 (1935), beides zit. n. STEPP (53). — (22) HILL, J. H. SEIDMAN, STADNICHENKO and ELLIS: J. Bacter. **17**, 205 (1929). Zit. n. H. SCHMID, s. S. 756. — (23) HIMMAN, F.: The Principals and Praxis of Urolog., p. 80ff. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1935. Zit. n. HELMHOLZ (12). — (24) HÖRNIG, DIPHENOPULOS u. SCHMID: Klin. Wschr. **1939 I**, 192.
- (25) JELNIE, V. e O. ROSENBLATT: Giorn. Batter. **18**, 77 (1932). — (26) JENTSCH, FR. R.: Über Nierenerkrankung bei EZ. und ZZ. Ing.-Diss. Hamburg 1936. Zit. n. M. WERNER (64). — (27) JOPPICH, G.: Mschr. Kinderheilk. **65**, 25 (1936). — (28) JURATZ: Z. Immunforsch. **88**, 472, 483 (1936). Zit. n. STEPP, s. S. (53).
- (19) KÜBOYAMA, T.: Jap. J. Urol. **25**, 520 (1936). Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 39 (1937). — (30) KENNEDY, R. L. J.: J. of Urol. **27**, 371 (1932). Zit. n. HELMHOLZ (12). — (31) KÜHNAU: Siehe STEPP, KÜHNAU, SCHRÖDER (54). — (32) KLEIN-SCHMIDT, H.: Dtsch med. Wschr. **1939 I**, 11.
- MCINTOSH, R. L. K. and D. MECKEN: Acta paediatr. **11**, 153, 160 (1930). Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 764 (1931). — (34) MÜLLER, ACHILLES: Arch. klin. Chir. **97**, 44 (1912).
- (35) NOEGGERATH, C.: Mschr. Kinderheilk. **56**, 4 (1933).
- (36) OBERNIEDERMEYR, A.: Z. Urol. **30**, 295 (1936).
- (37) PARR, L. W.: Amer. J. publ. Health **26**, 39 (1936). — (38) PARR, L. W.: J. Bacter. **1939**, 361. Zit. n. WERNIG: Zbl. Bakter. I. Orig. **145**, 270 (1940). — (39) PFANNENSTIEL: Med. Welt **1937 I**, 231. Zit. n. STEPP (53). — (40) PILLAT, A.: I. W. STEPP, s. S. 283. — (41) PFLAUMER, E.: Handbuch der Urologie, 1929. (42) PRETO, G.: Z. Kinderheilk. **61**, 469 (1940).
- (43) REYHER, P.: Arch. Kinderheilk. **76** (1923). — (44) RIETSCHEL, H.: Dtsch. med. Wschr. **1940 II**. — (45) ROBERTSON: Medicine **13** (1934). Zit. n. H. FINKELSTEIN (11). — (46) ROMINGER, E.: Öff. Gesdh.dienst **3**, 41 (1937). — (47) ROSENBUSCH, H.: Jb. Kinderheilk. **125**, 127 (1929).
- (48) SEYDERHELM: Die Hypovitaminosen. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — (49) SCHEUNERT, A.: Der Vitamingehalt der Deutschen Nahrungsmittel; Mehl und Brot. Berlin: Springer 1930. — (49a) SCHMIDT, H.: Grundlagen der spezifischen Therapie usw. Berlin: Bruno Schulzverlag 1940. — (50) SCHMIDT, M. B. u. L. ASCHOFF: Die Pyelonephritis usw. Jena: Gustav Fischer 1893. — (51) SCHÖNFELD: Aussprache über Vitamin „C“ in E. MERCK 1924, S. 21. — (52) SEYDERHELM: Zit. n. STEPP (53). — (53) STEPP, W.: Ernährungslehre. Berlin: Springer 1939. — (54) STEPP, W. KÜHNAU u. SCHRÖDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.
- (55) TAKAYA, H.: Jap. J. Urol. **25**, 471 (1936). Ref. Zbl. Kinderheilk. **32**, 600 (1936). — (56) TEVELL, ZL.: Arch. Kinderheilk. **96**, 208 (1932). — (57) TEVELL, ZL.: Orv. Hetil (ung.) **1931 I**, 535. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 103 (1931). (58) THOENES, F.: Jkurse ärztl. Fortbildg **1937**, 1 ff. — (59) THOMAS: Zbl. Kinderheilk. **11** (1914). — (60) TORRY, J. C.: J. of Immun. **35**, 379 (1938). Zit. n. H. SCHMID, s. S. 357.
- (61) UNSHELM, E.: Arch. Kinderheilk. **113**, 141 (1938).
- (62) WEIGERT: Z. Biol. **36**, Nr 1. — (63) WENDT: Zit. n. W. STEPP, s. S. 462.
- (64) WERNER, M.: Erb. Biologie und Pathologie des Harnapparates. Siehe BAUER u. Mitarb. (2a), s. S. 824ff. — (65) WILDHOLZ, H.: Fol. urol. (Lpz.) **3**, 679 (1909). Zit. n. OBERNIEDERMEYR, s. S. 311.

2. Die Behandlung der Pyurien.

Die wesentlichste Schwierigkeit für eine sichere Beurteilung von Behandlungserfolgen bei den Pyurien namentlich der Säuglinge besteht ja darin, daß sie bis zu 40% [GERSTENBERGER (32)] auch ohne unmittelbar auf die Harnorgan gerichtete Behandlung ausheilen. H. F. HELMHOLZ (47) gibt an, daß wenn aus 0,5 ccm frisch gelassenen Harn nach einer Woche Allgemeinbehandlung nur noch 400 Kolonien wachsen, das Kind ohne weiteres mit seiner Pyurie fertig wird. Allmählich hatten sich denn auch erhebliche Bedenken dagegen erhoben, ob die zur Pyuriebehandlung angegebenen Mittel mit ihrer mehr oder weniger harndesinfizierenden Wirkung „tatsächlich irgendwie mehr als höchstens unterstützend auf die Pyurieabheilung einwirken“ [NOEGGERATH (83), S. 27]¹.

Cave:
Kritiklose Beurteilung der Behandlungsergebnisse.

H. F. HELMHOLZ (45) begrenzte die Wirksamkeit der früheren Pyurieheilmittel in folgender Weise: eine einigermaßen sichere Wirkung findet sich nur bei subakuten und chronischen Pyurien mit guter Harnausscheidung; ungenügend ist sie bei den akuten Pyurien sowie bei Harnstauungen und schlechter Nierenfunktion.

Allerdings lag meiner Meinung nach die vermeinte unsichere Wirkung namentlich des Urotropins und seiner Abkömmlinge sicher zum Teil in ihrer vielfach zu niederen Dosierung begründet: Eine vergleichende Untersuchungen [veröffentlicht durch M. HEMPEL (58), 1935] zeigten mir, daß man bei Anwendung der seit langem in meiner Klinik gebräuchlichen, über die übliche Dosierung hinausgehenden hohen Gaben² wesentlich bessere Erfolge erzielt:

Die bisherigen Pyurienmittel befriedigten nicht.

Von 16 in den Jahren 1924—1927 mit zwar häufigen (6—8mal) aber niederen (0,2—0,25) Einzeldosen des Urotropins, also mit Tagesdosen zwischen 1,2—2,0 g behandelten Pyurien mußten 8, also die Hälfte, als ungeheilt entlassen werden. Dagegen wurden von 53 in den Jahren 1928—1935 mit den hohen (in 5—6 Einzeldosen unterteilten) Tagesdosen von 3,0—4,0 g behandelten nur 5 Kinder, also weniger als $\frac{1}{10}$ der Erkrankten ungeheilt entlassen.

Aber offenbar haben sich diese hohen Dosen nicht allgemein durchgesetzt und auch diese Ergebnisse verlangten noch nach einer Verbesserung.

Somit war seit etwa 1931 der Boden für zwei von Grund auf verschiedenartige, völlig neue Behandlungsversuche bereit: für die Behandlung mit Präparaten der *Mandelsäure* und später mit denen der *Sulfanilamide* (kurz *Sulfonamide*).

Der Fortschritt!

I. Behandlung mit Präparaten der Mandelsäure.

Hiervon ist die Behandlung mit *Mandelaten* in allen wesentlichen Einzelheiten durch amerikanische Bearbeiter, namentlich in der Mayo Clinic in Rochester (42—57) im Zusammenwirken des Kinderarztes HENRY F. HELMHOLZ mit dem Urologen A. L. CLARK und dem physiologischen Chemiker OSTERBERG sowie durch Engländern ausgebildet worden. Im folgenden sollen die hauptsächlichen Etappen dieser Entwicklung in aller Kürze dargestellt werden:

¹ Siehe hierzu u. a. auch Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4, S. 173 ff. sowie W. HEYMANN (59a), ferner HELMHOLZ (45), RIETHMÜLLER (91), RODKIN und KAGANOVA (92) u. v. a.

² Siehe Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4, S. 175.

Die *ketogene Kost*.

Der Anstoß kam aus einer, nicht einmal völlig richtigen Erklärung einer einfachen Laboratoriumsbeobachtung: HELMHOLZ und CLARK (52) bemerkten (1931), daß der Harn von Kindern, die ihrer Epilepsie wegen mit der damals viel angewandten *ketogenen Kost* behandelt worden waren [über diese Epilepsiebehandlung s. z. B. HELMHOLZ-GOLDSTEIN (53)], sich nicht zersetzte; gleiches sahen sie an ketonurischen Diabetikerharnen.

Für die Erklärung gingen sie zunächst von der schon älteren (1917) Erkenntnis [SHOHL und JANNEY (99)] aus, daß das Coliwachstum bei einem p_H der Nährflüssigkeit von 4,6—5,0 aufgehoben wird. Hierzu soll aber gleich hier schon festgestellt werden, daß es sich bei dieser unspezifischen Säureeinwirkung nur um eine Entwicklungshemmung der Keime handelt, nicht aber um ihre Abtötung, daß also durch Säuerung allein keine echte Desinfektion des Harns erzielt werden kann.

Jedenfalls führten aber ihre Beobachtungen dazu, daß HELMHOLZ und CLARK die für die Harnbactericidie als notwendig erachtete Säuerung des Harns durch Darreichung *ketogener Kost* zu erreichen trachteten.

Eine Anzahl weiterer Arbeiten behandelt sowohl das Technische dieses Verfahrens wie sein Wesen, seine Erfolge und seine Grenzen bei der Pyuriebehandlung. Wenn auch heute, nach Einführung der aus der Ketokost entstandenen Behandlung mit Mandelaten die Ketokost selbst nur noch gelegentlich zur Unterstützung herangezogen wird, so müssen doch unsere wesentlichen Kenntnisse über sie kurz skizziert werden:

Rechnerische
Unterlagen
für die
Ketodiät.

Bekanntlich entsteht eine Ketonurie, wenn in der Nahrung der sog. *ketogene Faktor* genügend hoch ist.

Dies wurde ursprünglich durch folgende Formel ausgedrückt:

$$\text{Ketogener Faktor der Nahrung} = \frac{\text{Gesamtfett} + 40\% \text{ des Eiweißes}}{\text{Gesamtkohlehydrate} + 60\% \text{ des Eiweißes}} = \frac{2}{1}$$

Hierbei wurde vorausgesetzt, daß bis zu etwa 60% der Aminosäuren ebenso wie die Kohlehydrate für die Ketobildung ausfallen.

In den heute gültigen Vorschriften wird aber der Eiweißgehalt der Nahrung im Zähler wie im Nenner in gleicher Weise mit 50% angegeben. Hierdurch werden die Untersuchungen derer [z. B. HEINSEN (41); dort näheres] berücksichtigt, nach denen doch mehr Arten der Aminosäuren ketogen wirken, als man früher annahm, so daß diese ja auch bequemere Berechnung berechtigt erscheint.

Nun reicht aber zur Erzeugung einer sicheren bactericiden Wirkung im ketonurischen Harn entgegen den ursprünglichen Anschauungen von HELMHOLZ und CLARK (52) der ketogene Faktor 2/1 in der Kost häufig nicht aus; er muß vielmehr [COOK und BRAASH (19)] mindestens auf 4/1 ansteigen. Am besten verfährt man nach B. REMMIE (90) so, daß man zur Vermeidung der Anfangsbeschwerden mit einer mildereren Kost vom ketogenen Faktor 2/1 beginnt, um ihn dann zum Ausgleich der Anpassung des Stoffwechsels an diese Diät sogar bis zum Faktor 5/1 zu steigern. Noch einfacher ist die Vorschrift von NASBITH und McDONNELL (81), sie weisen vor allem darauf hin, daß es nicht nötig ist viel Fett zu geben; tatsächlich kommt es ja auch nur auf die niedere Kohlehydratzufuhr an; sie geben also je Kilogramm Körpergewicht: $\frac{2}{3}$ g Eiweiß und $\frac{1}{3}$ g Kohlehydrate und daneben Fett nach Belieben; der Harn- p_H liegt dann meist richtig bei 5,5, so daß nur selten Ammonchlorid zugegeben werden muß.

Diät-
vorschriften
für die
Ketokost.

Was die *ketogene Diät* selbst angeht, so wird man beim *Säugling* am ehesten mit wenig gezuckerter Eiweißmilch, besonders in ihrer konzentrierteren Form unter Weglassung von Fruchtsäften und Gemüsen zum Ziel gelangen.

Für das *Kind* gelten grundsätzlich die gleichen Vorschriften wie beim Erwachsenen.

Folgende *Einteilung der wesentlichsten Nahrungsmittel*¹ nach ihren säurenden Eigenschaften geordnet, mag die Zusammenstellung einer Kostvorschrift erleichtern.

Säuernde Speisen		Alkalisierende Speisen	
stark säurend	schwach säurend	stark alkalisch	schwach alkalisch
Rindfleisch	Schinken	Milch	Kartoffel
Kalbfleisch	Eier	Rohrzucker	Kohlrabi
Schweinefleisch	Rosenkohl	Tee	Meerrettich
Leber	Erbsen	Gurke	Radieschen
Huhn	Reismehl	Tomaten	Spargel
Hering	Hirse	Sellerie	Feldsalat
Schellfisch	Butter	Gelbe Rübe	Grünkohl
Scholle	Schweineschmalz	Rote Rübe	Rotkohl
Käse	Schokolade	Karotte	Weißkohl
Quark	Parmesankäse	Rettich	Wirsingkohl
Reis	Aal	Spinat	Blumenkohl
Grieß	Hecht	Sauerampfer	Schoten
Hafermehl	Wurst	Kopfsalat	Schnittbohnen
Semmeln		Aprikosen	Steinpilz
Keks		Apfelsinen	Äpfel
Erdnuß		Feigen	Birnen
		Rosinen	Kirschen
			Bananen

Außerdem *säurend*: Margarine, frische Hülsenfrüchte, Preiselbeeren, Morcheln, Trüffeln, Fleischextrakte, Malz, Bier, raffinierter Zucker.

Außerdem *alkalisierend*: Blut (auch als Blutwurst), Endivien, Rhabarber, Kürbis, Melone, Schnittlauch, Porree, Kokosnüsse, Kastanien, Pfifferlinge, Kandiszucker, aufgeschlossenes Kakaopulver, Tee.

Die unerläßliche Voraussetzung für die Erreichung einer zuverlässigen Harnbactericidie durch ketogene Kost ist die Erzielung eines genügend sauren Harns: Sein hierbei notwendiger p_H wurde ursprünglich von HELMHOLZ (43) auf 5,6 angegeben, wurde aber dann [L. CH. ROSENBERG (93)] zu 5,3 bestimmt.

Harn- p_H = 5,3
unerläßlich.

Gelingt eine solche Harnsäuerung nicht durch die ketogene Kost allein, dann muß die nötige Senkung des Harn- p_H noch zusätzlich durch die üblichen „*Säurewecker*“ erreicht werden: Dies geschieht entweder durch Darreichung von Ammoniumchlorid (L. CH. ROSENBERG) oder Ammoniumnitrat [COOK und BRAASH (19)] oder auch Salzsäure [COOK und BUCHEL (18)].

Die Notwendigkeit dieser erneuten Säurezufuhr erklärt meiner Meinung nach die weiter oben erwähnte Erfahrung, daß der ketogene Faktor in der Kost so stark erhöht werden mußte; denn es ist bekannt, daß Säuregaben die ketogene Wirkung kohlehydratarmer Kost senken [s. z. B. W. HEYMANN und MAYER (59), BEUMER u. a.; näheres und Literatur s. bei KNAUER (66) S. 78].

Daß man *gute Erfolge in der Pyuriebehandlung* mittelst einer ketogenen Kost ohne oder mit zusätzlicher Säurezugabe erzielen kann, dies beweisen eine Reihe von Arbeiten, so u. a. die Veröffentlichungen von COOK (16), von HELMHOLZ (44), von SUMMERFELDT (101), ROSENBERG (93), L. WILKINS (116) und ihren Mitarbeitern, weiterhin von LAMMERTS v. BUEREN (71). Auch in der Hauspraxis sah I. M. SOETERS (100) Erfolge.

Erfolge der
Ketokost.

¹ Diese praktische Zusammenstellung ist einer den Mandelaten der Asta A.G. Chemische Fabrik Brackwede i. W. beigegebenen Gebrauchsanordnung entnommen.

Er fordert im *Krankenhaus* neben einer täglichen Harnuntersuchung auf Aceton, Diazetsäure und p_H die gelegentliche Bestimmung der Alkalireserve. In der *Hauspraxis* genügen ihm die einmal wöchentliche Vornahme dieser Harnkontrolle.

Übelkeit,
Erbrechen und
Durchfall
kommen vor.

Bis zum Jahre 1935 war dann die Behandlung mit der Ketokost so weit ausgebildet, daß z. B. COOK und BRAASH (19) ihre Einzelheiten und Erfolge aber auch die beim Kranken gelegentlich auftretenden *Beschwerden* (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) auch auf Grund eigener Erfahrungen klar darstellen konnten.

Die schon vorher einsetzende *Endphase der Entwicklung* ist dann durch das Suchen nach einem Verfahren gekennzeichnet, das zugleich bequemer und besser verträglich sein sollte. Hierzu war ein genaueres Kennenlernen der für die Pyuriebehandlung wirksamen Bedingungen der Ketokost notwendig:

Schon 1932 hatte HELMHOLZ (42) mitgeteilt, daß *die Harnbactericidie bei Ketokost nicht allein auf der Harnsäuerung beruhe*. Das ist ja auch verständlich, wenn man sich dessen erinnert¹, daß die im Harn erreichte Säuerung lediglich eine Entwicklungshemmung nicht aber die Abtötung der Harnkeime ermöglicht. *An der vollen Desinfektionswirkung muß vielmehr noch einer der Ketokörper selbst beteiligt sein*; dies ist nicht Diazetessigsäure [HELMHOLZ (43)], sondern wie FULLER (29) 1933 in England zeigte, die β -Hydroxybuttersäure.

Den für die Harnbactericidie notwendigen Titer dieser Säure und das erforderliche p_H bestimmten 1934 HELMHOLZ und OSTERBERG (54).

Die Mandel-
säure, das
gesuchte
Pyuriumittel.

Der naheliegende Gedanke, die β -Oxybuttersäure selbst als Pyurieheilmittel einzugeben, scheitert an der seit langem bekannten [F. KNOOP (67) 1905] Tatsache, daß sie im Körper verbrannt wird. Daher suchte M. L. ROSENHEIM (94) in England unter den ihr chemisch mehr oder weniger nahestehenden niederen Fettsäure nach einer solchen, die sowohl unverbrennbar wie auch im Harn bactericid wirksam sein mußte.

Das gesuchte Pyurieheilmittel fand er in der Mandelsäure (Phenylxyessigsäure), die er ursprünglich zusammen mit Na. bicarb. und dann als Natriumsalz verwandte.

Die Formeln der beiden in Betracht kommenden Säuren sind: β -Oxybuttersäure = $\text{CH}_3 - \text{CH} \cdot \text{OH} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ — — Mandelsäure = $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} \cdot \text{OH} - \text{COOH}$.

Zur *Berechnung der Dosierung der Mandelsäure* mögen zunächst folgende Unterlagen dienen:

Je saurer
der Harn,
desto weniger
Mandelsäure
erforderlich.

1. HELMHOLZ und OSTERBERG (55) stellten 1936 fest, daß die Mehrzahl der Pyuriekeime durch einen Gehalt des Harns an 0,5 % Mandelsäure bei einem p_H von 5,5 abgetötet wird; ist der Harn noch saurer, dann darf auch sein Gehalt an Mandelsäure etwas sinken:

So genügt bei einem p_H des Harns von 5 sein Gehalt an 0,25 % Mandelsäure; bei $p_H = 5,7$ wird dagegen eine 1%ige Mandelsäurelösung benötigt; auch zeigen die einzelnen Keimarten eine verschiedene Empfindlichkeit.

Hierbei sei daran erinnert², daß dies p_H -Werte sind, die von gesunden Neugeborenen [YLLPOE (119): p_H 5,4—5,9] ja auch von manchen gesunden Flaschenkindern (p_H 5,4—6,5; BURK) erreicht werden können; ebenso, was ganz besonders wichtig ist, von irgendwie kranken Flaschenkindern [FRANK (28): p_H 5,0—6,0]. In den Morgenstunden kann der Harn- p_H gesunder Säuglinge noch tiefer ins Saure hinunter bis zu 4,5 herabgehen [GIUFFRÉE (33)].

¹ Siehe hierzu Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4, S. 155.

² Einzelheiten s. Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4, S. 154ff.

Alle diese p_H -Werte können sich auch im *pyurischen Harn* finden; aber es kommen auch, und zwar bei Anwesenheit der Erreger ammoniakalischer Gärung (B. proteus, Enterokokken) *sehr stark alkalische Harne* vor; sie sind besonders schwer zu beeinflussen.

Alkalischer Pyuriearn ist schwer zu beeinflussen.

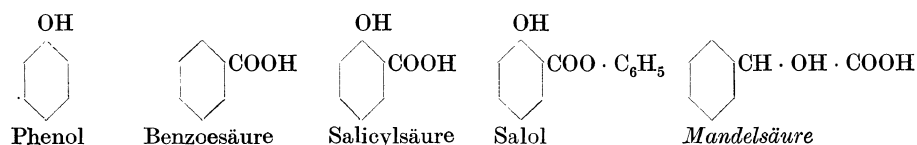
ROSENHEIM hatte zwar die Unverbrennbarkeit der Mandelsäure festgestellt, dies aber nicht genauer präzisiert.

Hierzu fand dann SCHOLZ (106) (1937), daß aus 24 g der von seinen Versuchspersonen aufgenommenen Mandelsäure 17,2 g, also fast $\frac{3}{4}$ als Mandelsäure und dann noch 3,1 g als ebenfalls bactericid wirkende Benzoylameisensäure im Harn auftritt.

Demnach kann man also *etwa $\frac{4}{5}$ der eingeführten Mandelsäure als bactericid wirkende Körper im Harn erwarten.*

Die *pharmakologische Erklärung* für die bactericide Wirkung der Mandelate im gesäuerten Harn hat kürzlich R. v. WERZ (113) durch Versuche und Überlegungen aufgeklärt und übersichtlich dargestellt:

Hiernach kann man die Mandelsäure in eine Gruppe bactericid wirkender aromatischer Säuren einreihen, die sich vom Phenol ableiten lassen. Dies erweisen die folgenden Formeln, der ich noch die des als Harndesinfiziens seit langem geschätzten Salols beigefügt habe:



Eine wesentliche Besonderheit der Mandelsäure liegt darin, daß sie — wie schon erwähnt — zum großen Teil unverändert, d. h. also weder verbrannt noch durch Kuppelung mit anderen Stoffen entgiftet, voll wirksam im Harn ausgeschieden wird.

Ihre stark desinfizierende Wirkung darf vielleicht auf ihre alkoholische Hydroxylgruppe in der Seitenkette zurückgeführt werden.

Die Notwendigkeit der für diese Wirkung vorauszusetzenden *Harnsäuerung* erklärt sich [s. hierzu auch GORDONOFF (35)] neben der durch jede Säure erzielbaren unspezifischen Entwicklungshemmung der Keime durch H^+ zusätzlich daraus, daß die bactericide Wirkung der, selbstverständlich als Salz eingeführten Mandelsäure an das Auftreten ihres undissoziierten Moleküls gebunden ist oder genauer gesagt: an denjenigen Bestandteil der freien Mandelsäure, der nicht in Form des Ions auftritt. Denn nur dieser Bestandteil ist lipidlöslich und somit pharmakologisch wirksam. Er wird im ausreichend gesäuerten Harn aus dem im Blute zugeführten Natriumsalz der Mandelsäure frei.

Desinfektionswirkung des Mandelsäuremoleküls.

Durch eine auf Grund der Dissoziationskonstante der Mandelsäure ausgeführte Berechnung zeigte v. WERZ, daß bei einem p_H von 5,0 als freie Mandelsäure 2,3 % der gesamten Säure vorliegt; somit enthält eine bactericid wirksame 1 %ige Lösung von mandelsaurem Natrium diesen spezifisch wirksamen Bestandteil in einer Verdünnung von knapp 0,023 %, d. h. in einer Konzentration von rund 1:5000, was seine stark desinfizierende Kraft erweist.

Die *Sonderstellung der Mandelsäure als Harnantisepticum* — so führt v. WERZ abschließend aus — beruht also auf ihren *physikalischen Eigenschaften*, und zwar auf den besonders günstigen Graden ihrer *Lipidlöslichkeit* und ihres *Säurecharakters*: beides zusammen läßt die Mandelsäure für den Körper des Kranken indifferent sein, so daß er nicht gereizt oder gar geschädigt wird, also auch keine erhebliche Ursache hat, den

unveränderten Durchgang der Säure in den Harn zu stören; andererseits ist ihre Lipoidlöslichkeit genügend hoch, um in entsprechend saurerer Umgebung die erwünschte bactericide Wirkung zu erzielen.

Die *Ausscheidung* der Mandelsäure im Harn [SCHOLZ (106)] beginnt bald nach der Aufnahme, erreicht in den ersten Stunden ihren Höhepunkt und ist nach etwa 6 Stunden im wesentlichen beendet.

Die *notwendige Harnsäuerung* erfolgt zum Teil schon durch die Mandelsäure selbst; doch muß dazu noch ein weiterer Säurespender kommen. Als solchen verwendet man seit langem¹ „säurende Salze“, d. h. solche, deren basischer Anteil nicht im Harn erscheint, weil er entweder schon im Darm (Erdalkalisalze) oder im Blute (Ammoniumsalze) aus dem Stoffwechsel ausscheidet.

Verabfolgung
der
unerläßlichen
„Säurewecker“.

Technisch kann man diese Harnsäuerung demnach auf verschiedene Weise erzielen: durch eine ketogene Kost oder durch zusätzliche Gaben der gleichen „Säurewecker“ wie sie bei der ketogenen Kost angeführt wurden [so z. B. COOK und BUCHTEL (18)]. Ein Fortschritt war es, den Säurewecker gleich an die Mandelsäure anzugliedern: An Stelle des ursprünglichen Na-Mandelats führte daher HOLLING und PLATT (61) 1936 das Ammoniummandelat ein; im Jahre 1937 wurden dann das Ca-Mandelat [HRYNTSCHAK (62), sowie SCHNOHR (105) und später das Mg-Salz] [s. hierzu W. C. GENTZSCH (30, 31)] verwendet. Auch eine Mischung von Mandelaten mit Hexamethyltetramin ist als Eggopurin (25) im Handel.

In einzelnen Fällen reicht dies aber nicht aus, man muß dann an einer der beiden Fronten nachhelfen, d. h. entweder die β -Oxybuttersäure der ketogenen Kost noch hinzufügen (COOK und BUCHTEL) oder auch einen der Säurewecker hinzugeben.

Somit haben COOK und BRAASH (19) sicher recht, wenn sie betonen, daß eine Pyuriebehandlung mittelst ketogener Kost oder Mandelaten nicht ganz einfach ist und daß sie vor allem nicht schematisch durchgeführt werden kann. Zum mindesten muß der p_H (5,5—5,3) des Harns täglich möglichst zweimal kontrolliert werden.

Wie schwierig manche Fälle liegen können, das beweist ein solcher von pyurischem Diabetes mellitus (COOK und BRAASH), bei dem infolge der starken Harnflut die β -Oxybuttersäure im Harn nicht zur genügend hohen Konzentration gelangen konnte. Hier brachte die Beigabe von Natriummandelat den Erfolg.

Daß sich mit irgendeinem dieser Verfahren Erfolge erzielen lassen, beweisen u. a. die Arbeiten von H. F. HELMHOLZ (42, 44, 45), ferner K. D. BLACKFAN (6), CARROL und Mitarbeiter (12a), COOK und BUCHTELL (18), DOLEN (19b), H. SCHMUCK (104), RIETHMÜLLER (11), sowie SMIDT VAN GELDER (107).

Die in Deutschland zur Zeit erhältlichen *Mandelatpräparate* sind in folgender Tafel in Anlehnung an PFLAUMER und KUNSTMANN (86) auf den heutigen Stand gebracht.

Geschmacks-
korrektur der
Mandelate.

Die *Darreichung der Mandelate* kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, am verbreitetsten ist heute noch offenbar die älteste, die *orale Einführung*: doch ist man heute von dem ursprünglichen Na-Salz wegen der hierbei jedesmal notwendigen zusätzlichen Säuerung abgekommen. Statt dessen verwendet man das Ammoniumsalz (in Lösung oder in Syrup) [FANTUS und SISSON (26)] oder die Ca- oder Mg-Mandelate als Pulver, ferner in Schokoladetabletten oder das Magnesiumsalz in einer die Magensäure

¹ Siehe Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4, S. 175.

Handelsübliche Mandelsäurepräparate.

Präparate	Form	Geschmack	Prozentgehalt des Präparates an	
			mandelsaurem Salz	reiner Mandelsäure
A. Zur oralen Darreichung:				
Ammoniummandelat „Asta“	braune Flüssigkeit	bitter	40 % Ammonium-Mandelat (+ 40 % Amm. Chlorid)	etwa 36 %
Calciummandelat „Asta“	weißes Pulver	fast geschmacklos	100 % Ca-Mandelat	etwa 88 %
Magnesiummandelat „Asta“	Täfelchen oder Granulat	Schokolade bitterer Nachgeschmack	etwa 45 % Mg-Mandelat	etwa 42 %
Eggopuringranulat „Eggochemia“	Granulat	fast geschmacklos	100 % Ca-Mandelat	etwa 88 %
Mancitrop „Ifah“	Granulat	bitterer Nachgeschmack	52 % Ca-Mandelat	etwa 45 %
B. Zur intravenösen Injektion:				
Mandelat „Asta“	Ampullen zu 5 ccm	—	20 % mandelsaures Alkalolanin	etwa 18 %
Eggopurin „Eggochemia“ Wien	Ampullen zu 5 ccm	—	30 % Na-Mandelat (in 20 ccm: 6 g Na-Mandelat)	etwa 26 %
C. Zur Blasenspülung:				
Mandelat (Pufferlösung) „Asta“	Lösung	—	12 %	etwa 10 %

fernhaltenden und erst im Dünndarm löslichen Umhüllung [POLKE (87)] als Granulate.

Von diesen intern einzunehmenden Präparaten sind die Calciumsalze wohl die am wenigsten übel schmeckenden. Vielleicht bekommen sie aber etwas weniger gut als die übrigen. Das Ammoniummandelat kann man gut in reinem *Himbeersaft* geben oder das Magnesiummandelat, falls es nicht als Granulat genommen wird, in etwas *Milch* anrühren.

Alle anderen Darreichungsverfahren dienen im wesentlichen als Ersatz dann, wenn die orale Einverleibung vermieden werden soll, etwa weil sie zu schlecht vertragen wird; doch müssen diese Ersatzverfahren manchmal später durch die wirksamere orale Einführung abschließend ergänzt werden. Auch liegen über sie meines Wissens noch keine ausreichenden Erfahrungen bei Kindern vor.

Andere Wege der Einverleibung der Mandelate.

Angegeben wird zunächst die — offenbar wirksamste — *intravenöse Einspritzung*. Auch hierzu ist das ursprüngliche Natriummandelat nur noch gemeinsam mit Urotropin im Eggopurin [s. hierzu HRYNTSCHAK (62)] zu empfehlen. Sonst wird es durch das Salz des im Körper verbrennenden Alkalolamin ersetzt, was offenbar einen Fortschritt bedeutet [s. hierzu W. G. GENTSCH (30, 31) (1940)].

Unsicherer scheint die Wirkung des durch H. KUNSTMANN (68) 1940 eingeführten *rectalen Einverleibung* des Ammoniummandelats.

Die Mandelat-
Pufferlösung.

Bei auf die *Blase* beschränkten Erkrankungen sind *Blasenspülungen* empfohlen, und zwar mit einer gepufferten Natriummandelatlösung [DUVERGEY und CAPERAA (24)]; dies besonders bei starker Phosphaturie [A. BABICS und F. VARSAÉNYI (2)]. Hierzu wird von der Firma *Asta* die *Mandelatpufferlösung* hergestellt, die auch als Zusatz bei allen anderen Anwendungsformen verwendbar ist, um das p_H des Blasenharns auf der gewünschten Höhe (5,3) zu erhalten.

Die *aktuelle Harnreaktion* kann man in der Praxis bequem und genügend genau mittelst hierfür eigenst hergestellter Indicatorenpapierstreifen feststellen und soll sie möglichst *2mal täglich überwachen*. MERCK'S *Universal-indicatorpapier* (s. hierzu LEONHARDT) geben allerdings nur die p_H in ganzen Zahlen an; die *Indicatorenfolie* (Asta) ermöglicht die für die Praxis vorteilhaftere feinere Abstufung.

Mandelat-
dosierung.

Die wirksame **Dosierung der Mandelate** ergibt sich grundsätzlich aus dem hierüber schon Gesagten: Es muß bei einem Harn- p_H von höchstens 5,3 (5,5) eine Konzentration der Mandelsäure von mindestens 0,5% im Harn erzielt werden.

Hierzu sind in Rechnung zu stellen der Prozentgehalt des jeweils benutzten Präparates an Mandelsäure, die weiter vorn begründete Tatsache, daß nur etwa $\frac{4}{5}$ hiervon als bactericid wirkende Stoffe im Harn erscheinen, die Tagesharnmenge und endlich die Erfahrung, daß der Harn- p_H der einzelnen Harnportionen nicht unbeträchtlich schwankt.

Versucht man hiernach eine annähernde Berechnung der zum Erhalt einer 0,5%igen Mandelsäurelösung im Harn in den einzelnen Stufen des Kindesalters notwendigen Dosen, so kommt man zu folgenden Ergebnissen:

Berechnung der Mandelsäuregaben zur Erzielung eines Harns mit 0,5% Mandelsäure.

Alter der Kinder	Durchschnittliche tägliche Harnmenge nach HOLT in ccm	0,5% Mandelsäuregehalt des Harns erfordern	
		im Harn g	im Medikament ($\frac{5}{4}$ des Harngehaltes) g
0—6 Monate	60—500	0,3 —2,5	0,375—3,1
6 Monate bis 2 Jahre	250—600	1,25—3,0	1,56 —3,75
2—5 Jahre	500—700	2,5 —3,5	3,1 —4,3
5—12 Jahre.	600—1500	3,0 —7,5	3,75 —9,6

Ein Vergleich der in dieser Tabelle errechneten Dosen mit einigen der tatsächlich angegebenen, die sich aus dem (zum Teil vom heute verwendeten stark abweichenden) Gehalt der angewandten Präparate ergeben, erlaubt die folgende Zusammenstellung:

Vergleich errechneter und

Errechnete Dosen		In den verschiedenen Veröffent-						
Alter	Dosen g	NEWNS und WILSON (82) g	WEELER (115)					
			Alter Jahren	gesamte Trinkmenge	Dosen g			
0—6 Monate	0,375—3,1	2	} 1	450	3			
6 Monate—2 Jahre	1,56 —3,75	3—4						
2—5 Jahre	3,1 —4,3	4—5				1—3	500	4
						3—6	500	5
5—12 Jahre	3,75 —9,6	6—9	6—9	600	6			
			9—12	700	8			

Die Betrachtung dieser Vergleichstabelle ergibt eine durchaus befriedigende Übereinstimmung zwischen den als zweckmäßig errechneten und den tatsächlich verabreichten Mengen auf reine Mandelsäure umgerechnet.

Für die *Praxis* kann man also gut mit Angaben über *Tagesdosen* auskommen, wie die etwa die folgenden:

NEWS und WILSON (82) (1936) geben für die Substanz Ammoniummandelat an: bis zu 6 Monaten 2 g; von 6 Monat bis zu 2 Jahren: 2—4 g; vom 2.—5. Jahre: 4—5 g; vom 5.—12. Jahre: 6—9 g; später und für Erwachsene: 9—12 g.

Praktisch
brauchbare
Tagesdosen der
Mandelate.

HELMHOLZ (49) dosiert 1 g Mandelat je 100 ccm Tagesharn, oder auch vom Ammoniummandelat 4mal täglich: bis 3 Jahre: 0,5—1,0 (1,25) g; 4 bis 8 Jahre: 4mal 1,5 g; über 8 Jahre: 4mal 2,5 (3,0 g).

RIETHMÜLLER (91) verordnet für das *Ammoniummandelat* (Asta) bei Kleinkindern 2—3 Teelöffel, bei älteren Kindern 4—5 Teelöffel, die aber dann 5—10fach verdünnt werden müssen und für die *Magnesiummandelat-tafeln* bei Kleinkindern: 3—4 Täfelchen, bei älteren Kindern: 7—9 Täfelchen.

H. KUNSTMANN berechnet die täglichen Ammoniummandelatgaben des Astapräparates für den Fall, daß es gelingt, die Harnmenge einzuschränken, nach der Tagesharnmenge wie nebenstehende Tabelle zeigt.

Harnmenge in ccm	Anzahl Tee- löffel am Tage
1000	6
800	5
600	4
500	3

Über die besonderen Indikationen der Mandelatbehandlung der Pyurien, sowie die etwaigen Störungen und Gegenanzeigen wird im Anschluß an die folgenden Ausführungen zu sprechen sein.

II. Behandlung mit Präparaten der Sulfanilamide.

Das **Prontosil** brachte den zweiten und doch wohl wesentlicheren Fortschritt in der Pyuriebehandlung, wozu die zahlreichen weiteren, mehr oder weniger ähnlichen Präparate der **Sulfanilamid-Abkömmlinge** (kurz *Sulfonamide*) in ihrer heute noch nicht absehbaren Zahl hinzukommen.

Sulfonamide
erbrachten
den großen
Fortschritt!

Über die *Geschichte der Chemotherapie* infektiöser Erkrankungen überhaupt siehe z. B. bei FOURNEAU (27) (1938), SCHLOSSBERGER (103) (1938) und W. HEUBNER (59) (1940).

Den *Anstoß zur Verwendung von Farbstoffen* für Desinfektionszwecke gab E. BEHRING (5) (1889). Die ersten theoretischen Grundlagen hierzu schuf P. EHRLICH; sie führten ja zu den Salvarsanen. Diese Anfänge beginnen offenbar heute etwas in Vergessenheit zu geraten.

angewandter Mandelsäuredosen.

lichungen angegebene Dosen

SCHMUCK (104)		RIETHMÜLLER (91)	
Alter	Dosis g	Alter	Dosen g
4—6 Monate	2,6—3,4	jüngere Kinder	3—4,5
11 Monate—2 Jahre	2,6—5		
2½ Jahre	4,3		
9—11 Jahre	5,2	ältere Kinder	2,5—7,5

Unsichere
Wirkung von
Methylenblau
und Neo-
salvarsan.

Aus diesen ersten Arbeiten ergab sich zunächst für die Behandlung der Pyurien (und der Gonorrhöen) nur die Anwendung des Anilinfarbstoffes **Methylenblau** und des **Neosalvarsans** [GROSS (36) (1917)]; beides Mittel eng begrenzter und umstrittener Wirksamkeit, woran auch weder seine rectale Einverleibung (2—3mal täglich 150—200 ccm einer Lösung 1:1000 bis 1:2000 als Halte-Klistier [PIAGGIO GARZON (86)] noch die Verwendung der Silberverbindung des Methylenblaus (Argochrom) etwas änderte.

Immerhin hat das *intravenös angewandte Neosalvarsan*¹ auch heute noch eine gewisse Bedeutung innerhalb der Pyuriebehandlung. Darüber hinaus ist es aber für unsere weiteren Ausführungen deshalb von Belang, weil dem Neosalvarsan (1932) eine eng begrenzte und zwar gegen ganz bestimmte Pyurieerreger, nämlich gegen die schwer angreifbaren Staphylokokken gerichtete Sonderwirkung (v. LICHTENBERG) zuerkannt wurde [Näheres hierzu s. bei W. HECKENBACH (39), S. 40].

Der Erfolg des Neosalvarsans ist auch bei den Staphylokokkenpyurien *unsicher*: gelegentlich sieht man zwar das „*Salvarsanwunder* (BLUM)“ bei bisher erfolglos behandelten Fällen; daneben stehen aber nicht ganz selten Versager [eigene Beobachtungen, PFLAUMER (86)]. Vielleicht spielen hierbei Stammesunterschiede der Staphylokokken eine Rolle [PFLAUMER und KUNSTMANN (86)], die uns alsbald auch bei anderen Keimen zu beschäftigen haben werden.

Die *Dosierung* des Neosalvarsans ist die übliche.

Auch Pyridium,
und Neotropin
befriedigen
nicht.

Den wirklichen Fortschritt in der Pyuriebehandlung erbrachten aber erst die *Azofarbstoffe*, wenn allerdings auch noch nicht ihre ersten Vertreter: zwei Diaminoazopyridine: das *Pyridium* (ihre Phenylverbindung) und das *Neotropin*, (ihr Butyloxy-labkömmling); denn auch diese Pyridine haben sich nicht durchsetzen können; wenigstens nicht in diesen Verbindungen. [Über Pyridium bei kindlichen Pyurien s. z. B. bei J. B. GILLESPIE (34); die *Dosierung* gibt F. SÁNDOR (98) nach der Erwachsenen-dosis (3mal täglich 0,2 g für 50 kg) auf 0,004 g je Kilogramm an.] Als wirksam wird ein Pyridin uns erst in seiner Vereinigung mit dem Sulfonamid wieder begegnen.

Nicht der
Azokomplex,
sondern die
p-Amino-
phenylsulfon-
säure-Amid-
Gruppe ist
wirksam.

Den vollen Erfolg erntete erst die zähe Forschertätigkeit GERHARD DOMAGKS (20, 22) (1935) mit den von MIETZSCH und KLARER (78) *synthetisierten sulfonamidhaltigen Azoverbindungen*, wobei es sich allerdings bald herausstellte, daß der wesentliche Anteil nicht — wie zuerst angenommen — dem Azokomplex zufällt, sondern der Gruppe des *p-Amino-phenylsulfonsäure-Amids*.

Ausführliche Zusammenstellungen hierüber und über die ganze Fragestellung namentlich zur Geschichte, Pharmakologie, Klinik und den schädlichen Nebenwirkungen der Sulfonamide findet sich z. B. bei E. ROMINGER in diesem Ergänzungsband, bei DOMAGK-HEGLER (20) sowie bei LONG und BLISS (73), auch bei WURM (118), bei OECHSLIN, bei W. HEUBNER (59) und in R. MERCK'S Jahresberichten (seit 1936), so daß ich mich unter Hinweis hierauf im folgenden nur kurz und lediglich mit der Frage der Pyuriebehandlung durch die Sulfonamide zu beschäftigen habe.

Somit genügt es über die *vielgestaltige Wirkungsweise* der Sulfonamide hier die beiden zusammenfassenden Absätze aus dem Buch von DOMAGK-HEGLER anzuführen; es heißt dort auf S. 72:

Sulfonamide
schädigen die
Erreger und
stärken die
Körperabwehr.

„Das Zusammenspiel von Chemotherapeuticum und Organismus bedingt — bei den Sulfonamiden den Heilungserfolg; es besteht keinerlei Berechtigung, die Wirkung etwa allein in einer Desinfektion zu sehen, obwohl diese erste Phase der

¹ Siehe Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4, S. 176.

direkten Schädigung der Erreger ausschlaggebend ist. Zum völligen Heilerfolg ist aber die Mitwirkung des Gesamtorganismus von entscheidender Bedeutung. Eine gewisse Reaktionsfähigkeit des Organismus ist also Voraussetzung für den Erfolg.“

Damit behält also alles das, was wir im Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 170 über die Notwendigkeit der Allgemeinkräftigung, Durchspülung und namentlich über die Diätetik ausgeführt hatten, auch heute noch, namentlich beim Säugling und jungen Kleinkind seine volle Bedeutung. Dazu kommt, daß der „Reinigungsvorgang“ der durch die Sulfonamide offensichtlich angeregten Harnvermehrung nach den auf S. 759 angeführten Versuchen TAKAYAS vermutlich durch die verbesserte Immunitätslage begünstigt wird.

Vorher heißt es bei DOMAGK-HEGLER (auf S. 71): „Über den Wert der Einzelvorgänge bei dem Ablauf des Geschehens nach der Verabreichung der Prontosilpräparate und ihrer Derivate im infizierten Tier kann man streiten: ob der primären Veränderung der Bakterien durch die Substanz selbst oder einem Umwandlungsprodukt die größere Bedeutung zukommt, oder ob der nachfolgenden Phagocytose oder auch extracellulären Vorgänge die größere Bedeutung beizumessen ist, oder ob die Abbindung der Toxine oder die Verhinderung ihrer Bildung entscheidenden Einfluß hat, darüber werden noch weitere Untersuchungen nötig sein; am praktisch-therapeutischen Wert der Sulfonamide zur Behandlung menschlicher und tierischer Infekte ist aber heute keinerlei berechtigter Zweifel mehr angebracht.“

Die ursprünglich ganz wesentlich gegen Streptokokken gerichtete Wirkung der Sulfonamide ließ ihre heute allgemein anerkannten glänzenden Erfolge bei den durch die verschiedenartigsten Keime hervorgerufenen Pyurien nicht vorausahnen.

Deutschen Kinderärzten gebührt das Verdienst, schon im gleichen Jahre 1935 den ersten Vorstoß zur Pyuriebehandlung unternommen zu haben, der sofort von Erfolg gekrönt war:

Eine rein ärztliche Überlegung gab den Anstoß: die schnelle Fiebersenkung beim Erysipel durch das Prontosilum rubrum veranlaßte H. TEMMING (109) bei drei kindlichen Pyurien dieses Mittel anzuwenden; er hatte schnellen Erfolg. Weitere Pionierarbeit leisteten, zum Teil ohne voneinander zu wissen, im folgenden Jahre 1936: PERNICE (85), MARAUN (74), KLEIN (65), UNSHELM (110), MEYER ZU HÖRSTE (76), HUBER (64).

Schon in diesen ersten Arbeiten sind wenigstens für die beiden Prontosile: das Pr. rubrum und album (das heutige Prontalbin) sowohl für ihre Darreichungsweisen (oral, intravenös, intramuskulär, rectal) wie auch für ihre Dosierung die praktisch wichtigen Grundlagen geschaffen und auch die, bisher im allgemeinen unerheblichen, störenden Nebenerscheinungen beschrieben worden.

Vor allem trat schon in einigen dieser frühen Arbeiten *die deutliche Überlegenheit der Prontosile über alle bisherigen Behandlungsverfahren der kindlichen Pyurien klar zutage!*

Den *Beweis* hierfür zu liefern, ist auf verschiedene Weise versucht worden:

Beweisende
Vergleiche.

So hat MARAUN einer Gruppe von 38 kindlichen Pyurien oral Prontosil gegeben und sie mit ebenso vielen Kontrollfällen verglichen, die nach den bisherigen Verfahren behandelt worden waren (Urotropin in hohen Dosen, Salol, Blasenspülungen). Das *Ergebnis* sprach zugunsten des Prontosils: von den 38 Kontrollfällen heilten klinisch nur 12 gegenüber den 33 geheilten Prontosilfällen aus; und es wurden nur 7 statt der 26 mit Prontosil behandelten harnsteril.

J. ZILKENS (120) erwies (1941) die Überlegenheit der Prontosilbehandlung an der während des Klinikaufenthaltes sich ergebenden *prozentualen Sterblichkeit* der

in den Jahren 1935—1938 an der Kölner Klinik beobachteten, unter der Prontosilbehandlung stehenden 175 kindlichen Pyurien. Sie betrug *nur* 3,4%. Selbst wenn man nicht, wie ZILKENS es tat, mit älteren, heute ungültigen hohen Sterblichkeitszahlen der Vorzeit vergleicht, sondern die — ihm offenbar entgangenen — im Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 169 erwähnte Pyurieletalität von 4,6—5,0% zugrunde legt, dann ist dies fraglos ein Fortschritt.

Gegen diese und die in anderen Arbeiten vorgenommene Beweisführung für die bessere Wirkung der Sulfonamide aus dem Vergleich mit nach den früheren Verfahren behandelten Pyurien läßt sich aber immer noch der Einwand erheben, daß das Krankengut nicht gleichwertig gewesen sein muß; sind doch auch unter den älteren Verfahren gelegentlich ebenso gute Erfolgsreihen bekannt gegeben worden, ja sogar solche ohne einen einzigen Sterbefall; s. hierzu die im Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 4, S. 169 besprochenen Arbeiten von ARON, GERSTENBERGER, TRENDTEL.

Voll beweisend sind daher erst diejenigen Mitteilungen, aus denen hervorgeht, daß ein und dieselben vordem mit den alten Mitteln erfolglos behandelten pyuriekranken Kinder nunmehr durch Sulfonamidpräparate (womöglich besonders schnell) zur Ausheilung gebracht worden sind.

Hierzu gibt es denn auch heute schon genügend zahlreiche beweiskräftige Veröffentlichungen: erwähnt seien nur die Einzelfälle in den schon mehrfach genannten Arbeiten von HUBER, MARAUN, PERNICE; dazu solche von EDWARDS (24) (gegenüber SALOL, 1937). Das eigene Krankengut s. in der Dissertation HAGENBRING (1941). Besonders hingewiesen sei auf eine umfangreiche Gegenüberstellung H. KOHLS (70) (1939), in der die Behandlung mit Prontosil gegenüber der oralen und intramuskulären Anwendung von Amphotropin sowie der Verwendung von Urotablin bei zahlreichen, durch Coli, Strepto- und Staphylokokken erzeugten Pyurien deutlich die Überlegenheit der Nachbehandlung erwies.

Ergebnis. Überall war also das Ergebnis das gleiche: *eine deutliche Überlegenheit der Sulfonamide über die bisherigen Pyurienmittel*. Sie zeigt sich namentlich an der erstaunlich *schnellen Senkung des Fiebers* und *Klärung des Harns* sowie an seinem *bald nachfolgenden Sterilwerden* und endlich durch frühen Anstieg der Gewichtskurve (HAGENBRÜCK).

Neue Ziele. Immerhin gab es und gibt es auch heute noch *Versager der Sulfonamidbehandlung*. Somit ist die *Kenntnis von den Grenzen ihrer Wirksamkeit* bedeutungsvoll geworden; hierzu folgendes:

Wenn auch schon in den frühesten Arbeiten die Frage nach der Abgrenzung der Wirksamkeit der Sulfonamide als Pyurieheilmittel angeschnitten worden war, so ist sie doch vor allem für den Sonderfall ihrer Verschiedenheit von der Wirkung der Mandelate und etwa noch des Salvarsans erst in den folgenden Jahren der Lösung nahegebracht worden; dies geschah zunächst namentlich durch amerikanische Bearbeiter.

In diese Bestrebungen hinein mischt sich dann noch die miteinander wetteifernde Arbeit freier und in der Industrie tätiger Forscher vieler Länder zwecks *Gewinnung weiterer Präparate der Sulfonamidreihe*, wobei besondere Vorteile für alle möglichen Behandlungsaufgaben, darunter auch für die Heilung der Pyurien (sowie der Gonorrhöe) erstrebt wurden.

Aus dieser Entwicklung soll zunächst tunlichst kurz das Ergebnis der ersten Zielsetzung behandelt werden, der Versuche also zur *Abgrenzung der Indikationen für die Sulfanilinamide innerhalb der Behandlung der kindlichen Pyurien*.

Diese Arbeiten setzen schon früh (1937) ein. Zwar hatte schon DOMAGK andere Keimarten als nur die ursprünglich bearbeiteten Streptokokken auf ihre Schädigung durch Sulfonamide untersucht; auch finden sich in einzelnen der weiter oben genannten frühen Arbeiten über ihre Wirkung bei den kindlichen Pyurien Hinweise auf die Arten der Harnkeime.

Ihre Ergebnisse sind aber zum Teil wenigstens heute für die Frage der Brauchbarkeit zur Pyuriebehandlung nicht mehr verwendbar, so die Mitteilung UNSHELMS, daß das Prontosil im Reagensglasversuch keine Wirkung auf *Bacterium coli* habe.

Aber es waren doch wieder die Ärzte der Mayo Clinic, die als erste systematisch zunächst eins dieser Präparate für alle wesentlichen Pyuriekeime, und zwar zunächst im Harn selbst untersuchten:

H. F. HELMHOLZ (56) beimpfte Einzelportionen des Harns seiner Versuchspersonen, die Prontylin (Prontalbinum album) eingenommen hatten, jedesmal in Parallelversuchen mit mehreren Stämmen der häufigsten Pyuriekeime und las an der Zahl der auswachsenden Kolonien sofort und dann nach 24stündigem Einwirken des Harns im Brutschrank die etwaige Störung der Keimentwicklung ab.

Hierbei sind HELMHOLZ gleich zu besprechende Erfolge offenbar dem zu verdanken, daß er die Einsatzzahlen niedrig hielt; denn wir wissen seitdem durch die Untersuchungen von COLEBRUCK (14) und seinen Mitarbeitern sowie von WOLFF und JULIUS (117), daß eine der vielfältigen Sulfonamidwirkungen: ihre Keimentwicklungshemmung im Harn nur nach relativ kleinen Einsaaten im Kulturverfahren nachweisbar wird.

Eines seiner Tafeln möge in deutscher Übertragung HELMHOLZs Ergebnisse veranschaulichen:

Desinfizierende Wirkung des Prontylin (Prontos. alb., Prontalbin) auf die wesentlichen Pyuriekeime nach H. F. HELMHOLZ.

Keimart	Stamm	Kolonien gewachsen aus 0,5 ccm Harn	
		sofort	nach 24stündiger Bebrütung
<i>Streptococcus faecalis</i>	1	560	0
	2	880	
	3	1080	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	700	0
	2	880	180
	3	1080	32
<i>Bacillus coli</i>	1	3300	0
	2	1800	0
	3	6000	5
<i>Aerobacter aerogenes</i>	1	900	0
	2	1320	0
	3	800	0
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2750	0
	2	1200	
	3	1890	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	860	0
	2	7800	1800
	3	5160	2400

Das *Ergebnis* ist sehr eindrucksvoll: von den drei untersuchten *Bacillenarten* werden unter diesen Versuchsbedingungen alle drei Stämme sowohl des *Bacterium coli* wie auch des, nach meinen früheren Ausführungen im Abschnitt Pathogenese der Pyurien für die Pyuriegenese etwa ebenso bedeutungsvollen, *Aerobacter aerogenes* praktisch abgetötet; beim *Proteus vulgaris* gelingt dies mit zwei seiner Stämme ebenso, während ein Stamm unbeeinflusst bleibt. Bei allen anderen Keimarten ist die Wirkung wesentlich ungleichmäßiger: von den drei Stämmen des *Pseudomonas* wird nur der mit geringster Aussaat angesetzte abgetötet, die anderen werden

Bedeutung
der Keimart.

immerhin beschädigt. Ähnlich steht es um den *Staphylococcus aureus*. *Fast unwirksam aber erweist sich das Prontalbin gegen den Streptococcus faecalis alcaligenes*.

Dieses Versagen wird noch dadurch unterstrichen, daß eine spätere bakteriologisch genaue Analyse ergab, daß der anscheinend beeinflusste Stamm kein echter *Streptococcus faecalis* gewesen ist.

Hierzu sei bemerkt, daß Unterteilung und Abtrennung der Arten des *Streptococcus faecalis* ebenso wie die des *Proteus* von anderen mehr oder weniger ihnen nahestehenden Keimformen heute etwa ebenso schwierig und umstritten ist, wie dies im Abschnitt Pyuriegenese vom *Bacillus coli* ausgeführt wurde. (Einzelheiten hierzu s. ebenfalls bei H. SCHMIDT (103b) in den entsprechenden Abschnitten.)

Eine Reihe weiterer experimenteller und klinischer Arbeiten des gleichen Jahres 1937 bestätigte diese Befunde und vertiefte ihre Ergebnisse; die grundlegenden unter ihnen entstammen der gleichen Gemeinschaftsarbeit der Mayo Clinic.

Erwähnt seien die Veröffentlichungen von HELMHOLZ (47, 49), HELMHOLZ und OSTERTAG (57), E. H. COOK (16, 17), BUCHTEL und COOK (11), W. F. BRAASH (10).

Im einzelnen wurden hierdurch bei mit Sulfonamiden oral Behandelten die Beziehungen zwischen dem p_H des daraufhin ausgeschiedenen Harns und der Art, Zeit und Größe der in ihm auftretenden bactericiden Stoffe untersucht. Außerdem wurden die Unterschiede gegenüber den gleichen Beziehungen bei der Mandelatbehandlung aufgezeigt.

Nach Auffindung der wirksamen Dosen führten diese und weitere Arbeiten zu einer gegen früher fraglos verfeinerten Indikationsstellung in der Pyuriebehandlung, aber auch zur Erkennung ihrer störenden oder gar schädigenden Nebenwirkungen und zu den Versuchen, sie zu vermeiden.

Gute Sulfonamidwirkung auf weitere Stäbchenarten.

Aus den Ergebnissen all dieser Arbeiten erscheint für die Pyuriebehandlung der Kinder heute das folgende mitteilenswert: Die schon geschilderte Verschiedenheit in der Beeinflussbarkeit der angeführten Pyuriekeime wird ebenso bestätigt wie das abweichende Verhalten einzelner Stämme [s. z. B. HELMHOLZ-OSTERBERG (57)]. Als beeinflussbar sind dann noch folgende Keimarten hinzugekommen: die Ruhrbakterien [COOK und BUCHTEL (18)], die Typhusbakterien BARER (3) und die ihnen nahestehenden; ferner der *Pyocyanus* [PFLAUMER (86)]. Auch den *Bac. acidilactici* sah ich bisher dreimal (unter Cibazol) verschwinden:

Beispiel: 6 Jahre altes Mädchen mit starker Pyurie; täglich 4mal 1 Tablette Cibazol; das hohe Fieber sowie der mikroskopische Harnbefund bessert sich nur langsam; schließlich Heilung der Pyurie (aber Bestehenbleiben einer Enterokokkenbakteriurie).

Besonders bedeutungsvoll erscheinen die Versuche, die *nicht sauren Harne*, also die *neutralen* und namentlich die vordem so besonders schwer zu beeinflussenden *alkalischen Harne* und ihre Keime zu behandeln.

Hierzu wurden zweierlei Erkenntnisse gewonnen:

1. Die *Alkalität des Harns* (etwa eine solche vom p_H 7,5) steigert die Wirkung der Sulfonamide, so daß schon geringe Mengen im Harn stark bactericid wirken. Hier besteht also ein *völliger Gegensatz zum alten Urotropin sowie zu den Mandelaten*. Erfreulicherweise besteht dazu noch ein Ausgleich derart, daß an Sulfonamiden konzentriertere Harne zwar nunmehr eine stärkere Säuerung aufweisen, aber dennoch genügend stark bactericid bleiben [HELMHOLZ-OSTERTAG (57)].

Das zunächst praktisch wichtigste Ergebnis ist demnach, daß unter der Voraussetzung einer genügend hohen Konzentration der Sulfonamide im Harn ihre Wirkung im sauren wie im alkalischen Harn ausreichend groß ist [BUCHTEL und COOK (11), STEWART (108)]. Anders ausgedrückt: *die bactericide Wirkung der Sulfonamide erweist sich bei ausreichender Konzentration im Harn als unabhängig vom Harn-p_H* [so auch E. H. COOK (16) (1938)].

Weitgehende
Unabhängigkeit
vom Harn-p_H.

Diese günstigen Beziehungen der Sulfonamidwirkung zum Harn-p_H lassen gute bactericide Erfolge in den, bislang nur schwer, ja manchmal überhaupt nicht beeinflussbaren Harnen erwarten, die durch Erreger der ammoniakalischen Gärung *stark alkalisch* geworden sind. Gleichgutes wäre denn auch in den schwach alkalischen oder neutralen Harnen zu erwarten.

Diese Hoffnungen haben sich allerdings nur zum Teil erfüllt: Tatsächlich erwiesen sich auch weiterhin unter den Stäbchen Proteusarten (Proteus amoniae) als gut beeinflussbar (HELMHOLZ-OSTERBERG und viele andere); auch ich sah mehrfach gute Erfolge.

Beispiele. 8 Jahre alter Knabe; sehr schwere *Proteuspyurie*; unter *Cibazol* 3mal täglich 1 Tablette in 8 Tagen klinisch und bakteriologisch geheilt. Sonstige Beispiele sind die weiter unten besprochenen entsprechenden Mischfälle.

Immerhin gibt es offenbar auch Proteusstämme, die gegen Sulfonamide widerstandsfähig sind [Proteus vulgaris s. HELMHOLZ und OSTERBERG (57)]. Auch PFLAUMER (86) berichtet über derartige Versager ohne allerdings die Unterart des von ihm behandelten Proteus zu kennzeichnen.

So gut wie aussichtslos erwies sich hingegen auch weiterhin die Sulfonamidbehandlung der *alkalischen Enterokokkenpyurien* [s. z. B. HELMHOLZ (49), HELMHOLZ und OSTERBERG (57)]. Auch dies kann ich für Prontalbin, Albuzid und Cibazol bestätigen. Namentlich fand ich mehrfach, daß in Mischpyurien die übrigen Erreger (Bac. coli, Bac. acidi lactici, Proteus) abgetötet wurden, während die Enterokokken übrig blieben; oder sie traten überhaupt erst später in den Kulturen zutage.

Enterokokken
sind resistent.

Beispiele. Für die Mischpyurien: außer dem schon genannten Fall mit Bac. acidi lactici und den alsbald zu besprechenden mit Staphylococcus albus noch folgende beiden Fälle: 1. schwere *Proteuspyurie* bei 6 Monate altem Knaben, heilt auf 6mal ½ Tablette *Cibazol*; es verblieb aber Enterokokkenbakteriurie. — 2. 8 Monate altes Mädchen, deren mittelschwere Colipyurie auf 4mal ½ Tablette *Cibazol* schnell abheilte; jetzt zeigten sich aber Enterokokken im Harn.

Doch sah ich bisher einmal einen Erfolg auch gegen Enterokokken durch *Cibazol*:

5 Jahre altes Mädchen; Mischpyurie: Bact. coli und Enterokokken; unter *Cibazol* 3mal 1 Tablette nach drei Tagen fieberfrei und Beginn der mikroskopischen Harnklärung. Bakteriologisch nach 12 Tagen Harn keimfrei. 4 Wochen später: kein Rezidiv — allerdings war keine genaue Typenbestimmung der Enterokokken erfolgt.

Dies Ergebnis deckt sich sonst mit dem oben erwähnten von HELMHOLZ mitgeteilten.

Über die Erfolge der Mandelatbehandlung der Enterokokkenpyurien und die Grenzen ihrer Wirksamkeit siehe später.

Von den sonstigen *Kokkenarten* (*St. albus* und *aureus*, *Micrococcus candidans*) kann gesagt werden, daß sie *gelegentlich* auf Sulfonamide gut ansprechen, daß aber offenbar gerade bei ihnen die *Stammesunterschiede* besonders deutlich sind: s. hierzu HANOLD [angef. nach BUCHTEL und COOK (11)]; gegen *Micrococcus candidans* sahen PFLAUMER und KUNSTMANN (86) gute Wirkung. Auch ich erhielt gelegentlich gegen *St. aureus* Erfolge. Ein Beispiel für einen *Mißerfolg* ist dieses:

Die übrigen
Kokkenarten
zeigen wech-
selnde Beein-
flussbarkeit.

Sulfonamide
bei funktions-
schwachen
Nieren.

Mischpyurie (St. albus und Enterokokken) bei einem 1⁸/₁₂ Jahre alten Mädchen, die ihres Erbrechens wegen in ungleichmäßigen Intervallen 12 Tage lang mehrfach mit 5 ccm Cibazolösung intramuskulär behandelt wurde; die sehr schwere Pyurie ging in 12 Tagen zurück; es verblieb aber eine Bakteriurie mit St. albus und den Enterokokken.

2. Erklärt die besprochene Unabhängigkeit der bactericiden Wirkung der Sulfonamide vom Harn-p_H zu einem Teil wenigstens einen weiteren Vorzug dieser Mittel: *die weitgehende Unabhängigkeit der bactericiden Wirkung der Sulfonamide im Harn vom Funktionszustand der Nieren*, von dem ja das Harn-p_H abhängig ist. Kann doch sogar eine der Pyurie neben-geschaltete, funktionsschwache nephritische Niere sich unter einer Sulfonamidbehandlung bessern, so daß auch der erhöhte Blutharnstoff wieder zur Norm absinkt [COOK und BUCHTEL (18); eigene Beobachtung].

Diese Erfahrungen erklären dann auch die recht weitgehende Verträglichkeit erkrankter Nieren für die Sulfonamide, wenn natürlich auch gelegentlich einmal Reizungen (Hämaturie) vorkommen; auch sind vielleicht die Cyanosen bei gestörter Nierenfunktion häufiger [DROLLER (23)].

Immerhin kenne ich schon eine Reihe von Fällen, deren Glomerulonephritis durch außerhalb der Nieren liegende Infektionsherde mit unterhalten wurde, so daß ihre Sulfonamidbehandlung erwogen werden mußte: solche Nieren vertrugen die Sulfonamidbehandlung nicht nur fast immer gut; sondern sie gesunden endlich unter der Abheilung der ihrer Erkrankung unterhaltenden Foci. Somit ist in derartigen Fällen ein Versuch mit Sulfonamidbehandlung natürlich unter ständiger Kontrolle der Nieren durchaus angezeigt. Auch kann man bei herabgesetzter Nierenfunktion die Pyuriebehandlung mit Sulfonamiden durchführen.

Der zweite Grund für diese Möglichkeiten liegt in dem einleitend über die Art der Wirkung der Sulfonamiden Gesagten, gemeint ist die *Erhöhung der keimabwehrenden Kraft der Gewebe*.

Erhöhung
der keim-
abwehrenden
Kräfte durch
die Sulfon-
amide.

Dies erklärt zunächst einmal die im Vergleich zu allen bisherigen Pyuriemitteln größere Tiefenwirkung der Sulfonamide in die entzündlich veränderten Gewebe der Harnorgane hinein und somit sehr weitgehend die auffällig schnelle Pyurieheilung. Außerdem gibt uns diese Gewebewirkung der Sulfonamide einen weiteren Grund [PFLAUMER (86)] dafür, daß auch eine herabgesetzte Nierenfunktion die Pyurieheilung durch Sulfonamide nicht wesentlich beeinträchtigt; solange wenigstens die Harnorgane abwehrbereit sind.

Zusammenfassend beruht die *Sonderstellung der Sulfonamide* namentlich auch den Mandelaten gegenüber, ihre ausreichende Dosierung vorausgesetzt, im folgenden:

Die vielen
Vorzüge der
Sulfonamide.

1. die Sulfonamide sind angenehmer einzunehmen; 2. sie haben eine starke innere und äußere bactericide Wirkung auf die meisten Pyuriekeime. Dabei besteht den Mandelaten gegenüber der wesentliche Vorteil ihrer größeren Tiefenwirkung, ihrer Unabhängigkeit vom Harn-p_H und vom Funktionszustand der Nieren. Im alkalischen Harn werden durch sie die meisten Proteusarten abgetötet, während sie dem echten Streptococcus faecalis alkaligen gegenüber unwirksam sind.

Schlechtere Erfolge finden sich bei manchen der sog. *komplizierten Pyurien* (Steine, Tumoren, Residualharn infolge Verlegung irgendeiner Stelle der Harnwege [ED. N. COOK (17)]).

Die große Tiefenwirkung erklärt ihre *besseren Erfolge in subchronischen und chronischen Fällen*, obwohl ihr hier natürlich auch Grenzen gesetzt sind.

Sulfonamide
bei chronischen
Pyurien.

HELMHOLZ und OSTERBERG (56) veröffentlichten ein Beispiel für die anfänglich erfolglose Behandlung einer durch *Bact. coli* und *Aerobacter aerogenes* erzeugten chronischen Pyurie eines Knaben mit beidseitiger Erweiterung der Nierenbecken und Ureteren sowie einer *Cystitis cystica* während 43 Behandlungstagen mit Ammoniummandelat, wobei der genügend niedere Harn-p_H von 5,5—5,0 zeitweise durch ketogene Kost unterhalten wurde. — Auf die nunmehrige Behandlung mit *Prontosilum album* wurde der Harn nach 15 Tagen steril und am 14. Tag eiterfrei.

Von der Seite der *Mandelate* aus gesehen ergibt sich folgendes Bild [s. hierzu z. B. COOK (15 und 17)]:

Die *Mandelate* sind *gut wirksam*, wenn der Harn unmittelbar die infizierten Oberflächen benetzt, die Infektion selbst oberflächlich ist und wenn keine ausgesprochenen narbigen Veränderungen im Gewebe der Harnorgane als Folge langdauernder Infektionen bestehen; endlich wenn keine Hemmung des Harnabflusses vorliegt. *Bakteriologisch* sind gut beeinflussbar: *Bac. coli*, *Aerobacter aerogenes*, Einzelformen des *Proteus* und *Pseudomonas*, ferner die Gruppe: *Typhus*, *Paratyphus*, *Bac. enteritis* und endlich die Ruhrkeime.

Begrenzte
Wirkung der
Mandelate.

Besonders hervorzuheben ist die im Gegensatz zu den Sulfonamiden wesentlich häufigere *günstige Einwirkung der Mandelate auf die Enterokokken*.

Beispiele hierfür finden sich namentlich bei HELMHOLZ (49) und dann (1940) bei RIETHMÜLLER (91): der Hälfte seiner vorher erfolglos mit *Prontosil* behandelten kindlichen Enterokokkenpyurien brachten *Mandelate* die Heilung; auch ich sah entsprechendes.

Immerhin gibt es auch *Versager* in der Mandelatbehandlung der Enterokokkenpyurien. PFLAUMER und KUNSTMANN (86) berichten hierüber und die zweite Hälfte der Fälle RIETHMÜLLERS sprach ja auch nicht an.

Die *Erklärung* hierfür dürfte meiner Meinung nach darin zu suchen sein, daß die Enterokokken ebenso wie die schon im Abschnitt Pathogenese der Pyurie für *Bact. coli* und die ihm nahestehenden Keime gezeigt wurde, noch nicht ihre völlig geklärte Abgrenzung erfahren haben [s. hierzu H. SCHMIDT (105 b)].

Geringer wirksam oder unwirksam sind die *Mandelate* bei Narbenveränderungen der Nieren als Folge längerdauernder infektiöser Erkrankung, bei Residualharn in irgendeinem Teil der Harnwege, bei Steinen und Tumoren. Immerhin gibt es derartige Fälle, bei denen eine wesentliche Besserung durch *Mandelate* erzielt werden kann. Besondere *Vorsicht* ist aber *bei Funktionseinbuße der Nieren* am Platz; denn die ungenügende Ausscheidung der Mandelsäure verhindert ihre Wirkung und erhöht die Gefahr unangenehmer Folgeerscheinungen.

Die gelegentlichen *störenden Folgeerscheinungen der Mandelatbehandlung* sind im ganzen *geringfügiger* als bei den Sulfonamiden; sie bestehen in Schwindel, manchmal Erbrechen, gelegentlich Kopfweh und Diarrhöen, die allerdings selten sind. Sehr selten [1—2% der Fälle im Krankengut von COOK (19, 16)] sind mikroskopische Hämaturien und nur dreimal sah er eine wirklich starke Harnblutung. Dies alles hört nach Abstellen der Medikation auf.

Nach dem Gesagten habe ich die *wesentlichen Unterschiede*, die für die Behandlung kindlicher Pyurien *zwischen den Sulfonamiden und den Mandelaten* bestehen, in der folgenden Übersichtstabelle vergleichend einander gegenübergestellt.

Vergleich der Bedingungen für gute (+), unsichere (±) oder schlechte (—)

	Angriffsorte der Mittel in den Harnorganen		Harn				Pyurie-	
			aktuelle Reaktion			bei schlechter Nieren- funktion	Stäbchen	
	oberflächlich: Harn und benetzte Oberfläche	tief in den Ge- weben der Harn- organe	sauer	neu- tral	alkalisch		B. coli, Aerobacter aerogenes, B. typhi paratyphi, Enteritis, B. dysenteriae, B. pyocyaneus	Proteus- arten
Sulfon- amide	++	++	+	+	+++	+	+	+
Mande- late	++	—	+++	±	—	—	+	— (±)

Die größere
Anwendungs-
breite der
Sulfonamide.

Ein Blick auf diese Gegenüberstellung zeigt ohne weiteres die *wesentlich größere Anwendungsbreite der Sulfonamide* den Mandelaten gegenüber. Sie ist, wie gesagt, vor allem im folgenden begründet: tiefgreifende Wirkung im Gewebe der Harnorgane, weitgehende Unabhängigkeit von der aktuellen Reaktion des Harns; als Folge beider: Wirkung auch bei funktionsgestörten Nieren; daher bei gleichgutem Erfolg wie die Mandelate in akuten Fällen bessere Wirkung in den subakuten. In den ja überhaupt schlecht beeinflussbaren chronischen und komplizierten Pyurien werden bald die Sulfonamide bald die Mandelate besser wirken. Der Widerwillen gegen das Einnehmen ist im allgemeinen geringer als bei den Mandelaten.

Einschränkungen und teilweise Nachteile den Mandelaten gegenüber bestehen im folgenden:

Wenn auch den häufigsten Pyurieerregern gegenüber der Erfolg beider Gruppen von Mitteln ungefähr gleichgut ist, so gibt es immer wieder einmal Stämme, die entweder bei den Prontosilen oder bei den Mandelaten ausfallen.

Eine besondere Stellung nehmen die beiden wesentlichen Erreger der ammoniakalischen Gärung des hierdurch alkalisch werdenden Harns ein: *Streptococcus faecalis alcaligenes* und *Proteus*: für sie gilt, daß in der Mehrzahl der Fälle *Bac. proteus* durch Sulfonamide und nicht durch Mandelate abgetötet wird, während die Behandlung des *Streptococcus faecalis alcaligenes* im allgemeinen gerade den Mandelaten zufällt; doch gibt es offenbar Stämme beider Keimarten, die von dem jeweils anderen Mittel besser beeinflußt und wieder solche, die bisher wohl unbeeinflussbar sind. Hierzu gehören anscheinend *manche Staphylokokkenstämme*. Bei ihnen kann dann gelegentlich die *intravenöse Neosalvarsanbehandlung* wirksam sein [so auch L. WILKINS (116)] oder auch das alte *Urotropin*.

Neben den
Sulfonamiden
reichlich
Flüssigkeit
zuführen!

Über die *störenden* oder gar *schädlichen Nebenwirkungen der Sulfonamide* findet sich alles wesentliche in den genannten zusammenfassenden Schriften, so in diesem Ergänzungsband bei ROMINGER. Die *Giftigkeit der Sulfonamide* ist im ganzen erheblicher als die der Mandelate. Im übrigen genügt es hier diese Nebenerscheinungen dahingehend einzuteilen, wie man sich ihnen gegenüber als Arzt zu verhalten hat: *Reichliche Zufuhr von Flüssigkeit* schränkt ihr Auftreten ein. Bei den *leichteren Störungen*: Kopfweh, Schwindel, Schwächegefühl kann man das Mittel ruhig weitergeben; auch scheint es, daß *Natr. bicarbonicum* das Schwindelgefühl erfolgreich bekämpft [COOK (17)]. Bei den heute selten gewordenen, *schweren Störungen* wird man allerdings die Sulfonamide zunächst absetzen

Wirkung der Sulfonamide und der Mandelate in der Pyuriebehandlung.

keime				Krankheitsformen				Nebenwirkungen der Mittel	
Kokken			Pseudo- monas	Stadien			Kompli- kationen	besser (+) oder schlech- ter (±) zu nehmen	Giftigkeit
Strepto- coccus faecalis alcaligenes	Strepto- coccus pyogenes	Sta- phylo- kokken		akut	sub- akut	chro- nisch			
— (±)	+	+(±)	+(±)	+	+	±	±	+	stärker
+	(±)	±	+(±)	±	±	±	±	±	geringer

und sie dann in geringerer Dosis geben. Es handelt sich hierbei um Fieber, Cyanose, verschiedenartige Hautveränderungen wie Exantheme der verschiedenen Formen, die bei Eintreten einer Lichtüberempfindlichkeit der Haut recht unangenehm werden können. Namentlich die Cyanose bedarf der besonderen Beachtung; kann sie doch auch einmal eine Agranulocytose oder eine akute hämolytische Anämie ankündigen. Nach meinen eigenen Erfahrungen muß man bei *anämischen Kindern* besonders vorsichtig sein: Kollapsgefahr!

Nur bei
ernsteren
Neben-
erscheinungen
absetzen.

Das mögliche Auftreten solcher Nebenerscheinungen fordert die *tägliche ärztliche* Überwachung der durch Sulfonamiden Behandelten. Auch soll man sie nicht zu starker Belichtung aussetzen.

Für die *Cyanose* kann auf das in den anfangs genannten Übersichtsarbeiten über die Pathophysiologie der Sulfonamide Gesagte hingewiesen werden. Demnach kann die Einatmung von Sauerstoff nur wenig nützen, da ja das umgewandelte Hämoglobin ihn nicht aufzunehmen vermag.

Bei *Cyanose*
hilft
Methylenblau.

Wirkungsvoll erscheint dagegen die Anwendung von Mitteln, die *Redoxkatalysatoren* darstellen und somit das krankhaft veränderte Hämoglobin wieder in echtes oxydables zurückverwandeln:

Tatsächlich wirkt denn auch *Methylenblau* [W. B. WENDEL (112a)], und zwar in der Dosis von 1 mmg je Kilogramm Körpergewicht intravenös eingespritzt (Näheres zur Pharmakologie s. auch bei F. HAUSCHILD (38b)]. Vermutlich sollte *Thionin* ebenso wirksam sein, ja vielleicht noch stärker wirken, da es daneben noch [G. GROSCOURTH (35a)] die Totalkapazität der Atmung erhöht und in den Zellstoffwechsel eingreift. Es kommt als *Katalysin* (0,2% + 10% Traubenzucker) in den Handel (Ampullen zu 5 und 10 ccm); *Dosis* für Erwachsene: 1—2 Ampullen intravenös.

Endlich ist aus den gleichen Erwägungen heraus *Vitamin C* intravenös, in hohen Dosen injiziert empfohlen; Erwachsenen-*Dosis*: 0,5 g täglich [= 1 Ampulle Cebion forte DAINOR u. ZIMMET (19a)].

Daß bei *Kollaps* entsprechende *Kreislaufmittel* gegeben werden müssen, bedarf keiner besonderen Ausführung; hier wird besonders *Coramin* [z. B. ROTHE-MEYER (97)] empfohlen und bewährte sich auch mir.

Den Kollaps
behandeln!

Zur *Dosierung der Sulfonamide* folgendes: Aus der großen Zahl der im Handel befindlichen Sulfonamidabkömmlinge sind bisher nur für die frühesten Präparate, die eigentlichen Prontosile über die Mitteilung von Einzelfällen hinausgehende Veröffentlichungen bekannt. Von den später hergestellten Präparaten liegen nur wenige, für viele überhaupt keine Mitteilung über

die Dosierung im Kindesalter, wenigstens bei ihren Pyurien vor. Daher sind namentlich jeweils bei der Einführung neuer Präparate zum Teil recht große Unterschiede in den Angaben über die Dosierung zu finden. Zum Teil muß man geradezu die Dosierung mit heranziehen, die für andere Krankheiten (Pneumonie, Meningitis epidemica, Vulvovaginitis gonorrhoeica) erprobt wurden. Trotzdem glaube ich unter Berücksichtigung der seit Anfang bekannten Tatsache [s. z. B. HELMHOLZ (2)], daß die Dosen für die Pyuriebehandlung niedriger sein können als bei den Streptokokkenerkrankungen und unter Ausnutzung meiner eigenen Erfahrungen wenigstens für einige wesentlichen Präparate Dosen angeben zu können, die zum mindesten wirksam sind. Vielleicht können sie sogar in Zukunft noch herabgesetzt werden.

Zwei Dosierungsregeln!

Zur **Dosierung der Sulfonamide** ist *grundsätzlich* zu bemerken, daß man am besten anfangs etwas höhere Gaben anwendet, um dann nach wenigen Tagen, wenn das Fieber abgeklungen ist und der Harnbefund sich deutlich gebessert hat, zu niederen Dosen überzugehen. Sie soll man allerdings noch ungefähr eine Woche nach Feststellung der Heilung weitergeben, weil so die Rezidive, wenn auch nicht völlig vermieden, so doch offenbar wesentlich eingeschränkt werden.

Zur *Literatur über die Dosierung* ist folgendes zu sagen: Für die *Prontosile* finden sich Angaben in den einleitend genannten deutschen kinderärztlichen Arbeiten, ferner bei HELMHOLZ (46, 49), sowie dann bei KOHL (70).

Dosierungen des *Sulfopyridins* (*Eubasin*, *Dagénan*) sind zu finden z. B. bei BUSER (12), HEGLER (40), HEYNES (60), ABALLI und Mitarbeiter (1), BARNAT und Mitarbeiter (4) sowie B. MÜLLER (79). Dosierung des *Albuzid* nennen NAGELL (80), SCHLÖSSER (102), REINDEL (89). Über das *Cibazol* s. die Arbeiten von GSELL (37) sowie PULVER (88).

Übersieht man die Gesamtliteratur, so läßt sich sagen, daß sich im großen und ganzen eine gleichmäßige Dosierung auch für das Kindesalter entwickelt hat, und zwar sind die Dosen für die jungen und älteren Stufen sowohl des Säuglings- wie des Kleinkindesalters schon im wesentlichen sichergestellt. Nur für die Schulkinder finden sich noch ziemlich große Schwankungen.

Das Dosierungsschema der Sulfonamide.

Im ganzen glaube ich aber die in der folgenden Übersicht nach den Altersstufen des Kindesalters unterteilte Dosierungen empfehlen zu dürfen; vielleicht mit der Einschränkung, daß die Dosen für das ältere Schulkind noch etwas zu hoch angegeben sind.

Orale Dosierung: Die Tabletten (0,5 g) oder ihre Teilstücke, notfalls in etwas Flüssigkeit zerdrückt nach der Mahlzeit geben, am besten in 1stündigen Pausen hintereinander; nebenher reichlich Flüssigkeit zuführen.

Dosen: Säugling tägl. 3—4 (6) mal $\frac{1}{2}$, dann 3—4 mal $\frac{1}{4}$ Tablette; Kleinkind tägl. 4 mal, dann 3 mal 1 Tablette; Schulkind tägl. 3 (5) mal 2, dann ebensooft 1 Tablette.

Wie soll nun *der Arzt die Auswahl zwischen den Sulfonamiden, den Mandelaten* und etwa noch einen der *alten Mittel* einschließlich des *Salvarsans* treffen? Meiner Meinung nach muß man hierbei unterscheiden zwischen dem Vorgehen in einer Kinderklinik oder einem Kinderkrankenhaus, namentlich wenn dort über diese Fragen wissenschaftlich gearbeitet wird und der Behandlung in der Praxis:

Pyuriebehandlung im Krankenhaus und daheim.

Nur für den ersten Fall, den der *Krankenhausbehandlung* stimme ich den Urologen [z. B. PFLAUMER und KUNSTMANN (86)] zu und jenen, vor allem amerikanischen Kinderärzten, die *vor Einleitung der Pyuriebehandlung* neben der klinischen sofort schon eine genauere bakteriologische, vielfach auch noch eine urologische Klarstellung der Besonderheiten jedes Einzelfalles fordern, so daß die Behandlung sich gleich von Anfang an eng hiernach richten kann.

In der *Allgemeinpraxis* muß man meiner Meinung nach aber in anderer Weise vorgehen. Es bestehen hier zwei Möglichkeiten:

In den meisten Fällen wird man sofort die Behandlung mit einem der angenehmer zu nehmenden und breitest wirksamen Sulfonamide einleiten. Über das weitere Vorgehen entscheidet der Erfolg: Spätestens in einer Woche muß er in seiner vorläufigen Form wenigstens nachweisbar sein; und zwar zunächst am Absinken der Körpertemperatur, der Klärung des Harns und dem weitgehenden Schwinden der Leukocyten und Bakterien im hängenden Tropfen. Etwa eine Woche später muß dann die endgültige Heilung durch den kulturellen Nachweis der völligen Sterilität des lege artis entnommenen Katheterharns sichergestellt sein.

Diese *bakteriologische Kontrolle* geschieht natürlich am sichersten in einem bakteriologischen Laboratorium. Doch hat H. F. HELMHOLZ (47) zwei einfache, von jedem Praktiker ausführbare, hinreichend genaue Nachweisverfahren angegeben, die eine Woche nach Absetzen des Mittels bei Weiterbestehen der Klärung des Harns durchgeführt werden können: 1. steriler Katheterharn in einem sterilen Reagensglas zwei Stunden lang im Brutschrank aufheben, im dann gewonnenen hängenden Tropfen bedeuten zahlreiche Keime Mißlingen, Sterilität dagegen Gelingen der Kur.

2. Verfeinert wird dies Verfahren, wenn man einige Tropfen des Katheterharns in ein Reagensgläschen einfüllt, in dem sich geschmolzener und wieder auf Körpertemperatur abgekühlter Nähragar befindet. Das Reagensglas „bebrütet“ der Arzt während 24 Stunden in seiner eigenen Westentasche; Sterilbleiben bedeutet Erfolg, Kolonien Mißerfolg und damit die Notwendigkeit urologischer Untersuchung.

Auch schon *vor dem Behandlungsbeginn* läßt sich auf ziemlich einfache Weise die für die Art der Behandlung richtunggebende, bakteriologische Differentialdiagnostik der Harnkeime wenigstens bis zu einem gewissen Grade erreichen und damit die Therapie von Anfang an individualisieren:

E. N. COOK (15, 16) sowie PFLAUMER und KUNSTMANN (86) haben entsprechende *Anweisungen* veröffentlicht: die *lebenden Keime* werden aus dem *nicht zentrifugierten Harn* im *hängenden Tropfen* mittelst des Mikroskops besser im Dunkelfeld auf ihre Form und etwaige Eigenbewegung untersucht; hierzu kommt dann die Betrachtung des *Harnzentrifugates im Grampräparat*.

Die Vielzahl der so sich darstellenden Harnkeime ordnen PFLAUMER und KUNSTMANN in folgendes Schema:

	Stäbchen		Kokken			
I. Gramfärbung	gram-negativ		gram-positiv		gram-negativ	
II. Hängender Tropfen (gegebenenfalls: Dunkelfeld) Beweglichkeit	fehlt oder schwach	lebhaft	unbeweglich		unbeweglich	
III. Gefärbter Ausstrich.			rundlich, eiförmig		semmelförmige Diplokokken	
a) Form	plump, kurz, abgerundete Enden	schlanker und zarter als Coli				
b) Lage Anordnung	meist einzeln; zum Teil in Schleimfäden	wie Coli	in Häufchen	in Ketten	in Ketten- oder Diploform	zum Teil intracellulär
Spricht für	<i>B. coli</i> und Verwandte	<i>Proteus Pyocyaneus</i>	<i>Staphylokokken</i>	<i>Streptokokken</i>	<i>Enterokokken</i>	<i>Gonokokken</i>

Zwei einfache Harn-entkeimungsnachweise.

Die Anwendung dieses Schemas gestattet in Verbindung mit dem klinischen Befund mit einer gewissen Aussicht auf Erfolg schon von vornherein die Auswahl unter den Behandlungsverfahren unter Berücksichtigung der weiter vorne hierfür angegebenen Gesichtspunkte.

Die Frage aber, ob sich etwa das eine oder das andere der neueren Präparate der Sulfonamidgruppe besser bewährt als die übrigen, muß man nach den beiden Gesichtspunkten: *therapeutische Wirksamkeit und individuelle Verträglichkeit* zu beantworten suchen:

Vergleich verschiedener Sulfonamidpräparate.

Eine wesentliche Besserstellung in *therapeutischer Hinsicht* hat sich bisher in der Pyuriebehandlung (im Gegensatz etwa zur Behandlung der Pneumonie oder gar der Gonokokken) nicht mit Sicherheit erweisen lassen; dies ist auch kaum zu erwarten, weil die Pyurien der Kinder, wie schon angeführt, grundsätzlich auf relativ niedere Dosen hin reagieren, also feinere Unterschiede schwer erkennen lassen werden.

Auch die Sonderfrage, ob etwa einer oder der andere der Einzelgänger unter den Pyuriekeimen durch ein besonderes Sulfonamidpräparat vorzugsweise abgetötet wird, ist zum mindesten noch nicht allgemeingültig beantwortet.

Immerhin sei darauf hingewiesen, daß PFLAUMER und KUNSTMANN (86) angeben, vom *Albuzid* bei Staphylokokkenpyurien besonders Gutes gesehen zu haben. Doch muß im Hinblick auf die früher auseinandergesetzte Launenhaftigkeit der Staphylokokkenbehandlung abgewartet werden, in welchem Umfang sich diese Beobachtung bewahrheitet.

Aber Verschiedenheit in Geschmack und Bekömmlichkeit.

Im Gegensatz hierzu bestehen aber unter den Sulfonamidabkömmlingen für ihre Anwendung beim Kranken *bedeutsame Unterschiede* im *Geschmack* und in der *Bekömmlichkeit*: von den bisher in der Pyuriebehandlung von mir erprobten Präparaten [*Prontosilum rubrum* und *album* (*Prontalbin*), *Eubasin*, *Albuzid*, *Cibazol* bzw. *Eleudron*] läßt sich auf Grund der Mitteilungen in den zu diesen Präparaten weiter oben (s. S. 788) genannten Arbeiten und aus den Beobachtungen an meiner Klinik was folgt sagen:

Die *Prontosile* schmecken ziemlich schlecht, am schlechtesten das *Prontosilum rubrum*. Ihr Geschmack läßt sich aber durch Citronensaft wesentlich verbessern.

Die früher besprochenen *störenden Nebenerscheinungen* treten nicht ganz selten auf, wenn auch namentlich beim *Prontalbin* in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in ihren leichtesten Formen, die einen Abbruch der Behandlung nicht erfordern.

Auch das *Eubasin* schmeckt nicht gut; zudem verursacht es ziemlich häufig Magenbeschwerden, die besonders bei älteren Kindern erkennbar werden.

Das hiergegen empfohlene *Natr. bicarbonicum* hat sich nicht so gut bewährt wie die *Magnesia*.

Das *Albuzid* schmeckt schlecht, ist aber offenbar ganz wesentlich besser verträglich als die bisher genannten Mittel.

Dies entspricht der theoretischen Voraussage; denn *Albuzid* ist bewußt in der Weise aufgebaut, daß die sonst im Körper zur Entgiftung vor sich gehende Acetylierung bei seiner synthetischen Darstellung vorweggenommen wurde.

Das *Cibazol* (auch als *Eleudron* im Handel) ist von all diesen Präparaten wohl am angenehmsten einzunehmen; denn es ist völlig geschmacklos und zerfällt schnell zu einem feinen Pulver. Auch ist es offenbar etwa ebenso wenig giftig wie das *Albuzid*. Diese unsere Erfahrungen decken sich mit GSELLS (37) sowie MIESCHERS (77) Angaben.

Nebenher bemerkt sah ich einmal nach Cibazol das von GSELL (37) zuerst beschriebene, dem *Erythema nodosum ähnliche Exanthem*, das auch MIESCHER (77) beobachtet hat: 3½ Jahre altes pirquetnegatives Mädchen erhielt wegen fieberhafter Halsdrüenschwellung nach Mumps an Cibazoltabletten (0,5) einen Tag lang zwei Tabletten, dann vier Tage lang 4 Tabletten. Das Fieber sank, die Drüsen gingen (etwas später allerdings zurück;) aber am 5. Tag der Cibazolbehandlung trat an beiden Beinen Erythema nodosum auf.

Die Frage, ob bei dem Mädchen ein eben beginnender tuberkulöser Infekt mit im Spiel sei, konnte nicht eindeutig geklärt werden: PIRQUET-Reaktion vor der Cibazolbehandlung negativ; Tuberkulin intracutan am Behandlungstag 1/1000 mg fraglich; zwei Tage später 1/10 mg schwach, aber deutlich positiv gegenüber zwei Kontrollen mit entsprechend verdünnter tuberkulinfreier Bouillon. Kulturen aus dem Magensaft negativ.

Gegen Tuberkulose sprach mir, daß im Gegensatz zu all dem, was man sonst bei Tuberkulose bedingten Erythema nodosum sieht, die Tuberkulinreaktion selbst auf 1/10 mg intracutan sehr schwach auftrat. Das Hilusbild war nicht verwendbar.

Auch die *Injektionsbehandlung* der Sulfonamide deckt gewisse Unterschiede auf: bekanntlich darf man sie etwaiger Kollapse wegen *nur intramuskulär* spritzen. Die *Dosis* ist für junge Säuglinge täglich 1/2 Ampulle der einzelnen Präparate und steigt allmählich auf 1 Ampulle an, was im Schulalter am gleichen Tag ein-, ja zweimal wiederholt werden darf.

Einspritzungen
der Sulfon-
amide nur in-
tramuskulär.

Allgemeinstörungen kommen nach der intramuskulären Einspritzung offenbar etwa im gleichen Umfang vor wie bei der oralen Behandlung (s. hierzu z. B. UNSHELM (110) und SEIDELMAYR).

Bei dieser Injektionsbehandlung ist allerdings das *Cibazol* im Gegensatz zu seiner oralen Anwendung vielleicht gefährlicher als die anderen Sulfonamidlösungen:

Einige Male sahen wir zum Teil sehr ernste Kollapse und einmal bei einem 6 Monate alten Säugling nach 0,5 bzw. 1 ccm intragluteal tagelang dauernde schwere Ödeme der Beine; sie gingen unter Sollux und Alkoholumschlägen erst sehr langsam zurück.

Doch liegen offenbar beim Kind noch keine größeren Erfahrungsreihen vor.

Abschließend kann also festgestellt werden: Mit den beiden Pyurieheilmitteln: den *Sulfonamiden* und den *Mandelaten* läßt sich, gegebenenfalls unter Hinzuziehung des *Neosalvarsans* bei hartnäckigen Staphylokokkenpyurien die weitaus überwiegende Zahl der akuten und subakuten kindlichen Pyurien, bei entsprechend angepaßter Anwendung, innerhalb der kurzen Zeit von wenigen Tagen bis höchstens zwei Wochen zur Abheilung bringen. Bei den chronischen, mit oder ohne Harnstauung oder Vernarbung einhergehenden Pyurien ist durch die Sulfonamide zum mindesten eine deutliche Besserung der pyurischen Erscheinungen oft auch der etwa gestörten Nierenfunktion erreichbar.

Literatur.

(1) ABALLI, CALDERIN, SENLLAUD LABOURDETTE: J. amer. med. Assoc. **112**, 1300 (1939).

(2) BABICS, A. u. F. VARSANYI: Z. Urol. **1939**; Praxis **1939**, 429. — (3) BARER: Lancet **1937 II**, 964. — (4) BARNETT, H. L., A. F. HARTMANN, A. M. PARLEY and M. P. BISCHOFF: J. amer. med. Assoc. **111**, 6, 518 (1939). — (5) BEHRING, E.: Dtsch. med. Wschr. **1889 I**, 887; Z. Hyg. **7**, 171 (1889). — (6) BLACKFAN, K. D.: Trans. amer. paediatr. Soc. **48**, 45 (1936). — (7) BLUM: Zit. n. PFLAUMER-KUNSTMANN (86b), S. 15. — (8) BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt, Bd. 1—3. Berlin: Springer 1934—1939. — (9) BRAASH, W. F.: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **12**, 446 (1937). — (10) BUCHTEL, W. A. and E. N. COOK: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **12**, 444 (1937). — (11) BUSER: Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 785.

(12a) CARROL, GRAYSEN, B. LEWIS and L. KAPPEL: J. amer. med. Assoc. **107**, 1796 (1936); Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 231 (1937). — (13) CLARK, A. L.: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **6**, 605 (1931). — (14) COLEBROOK: Lancet **1939 II**, 158. — (14a) CLARK, A. L., BUTTLE and O'MEARA: Lancet **1936 II**, 1339. — (14b) CLARK, A. L. and KENNY: Lancet **1936 II**, 1279, 1330 [(13—14b) zit. n. DOMAGK u. HEGLER (22), S. 53]. — (15) COOK, ED. N.: Minnesota Med. **20**, 512 (1933). — (16) COOK, ED. N.: Med. Clin. N. Amer. (Mayo-Clinic-Number) **1937**. — (17) COOK, ED. N.: J. of Urol. **39**, 692 (1938). — (18) COOK, ED. N. and H. A. BUCHTEL: J. amer. med. Assoc. **107**, 1799 (1936). — (19) COOK, ED. N. and W. F. BRAASH: J. of Urol. **33**, 583 (1935).

(19a) DAINOW and ZIMMET: Ann. Mal. vénér. **1939**, No 9. Zit. n. MERCK'S Jber. **1940**, 330. — (19b) DOLEN, L. P.: J. amer. med. Assoc. **107**, 1800 (1936). Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 231 (1937). — (20) DOMAGK, G.: Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 250. — (21) DOMAGK, G.: Z. klin. Med. **1937**, 775; **1939**, 167. — (22) DOMAGK, G. u. C. HEGLER: Chemotherapie bakterieller Infektionen. In L. LENDLE u. B. SCHOEN: Beiträge zur Arzneimittelterapie. Leipzig: S. Hirzel 1940. — (23) DROLLER, H.: Brit. med. J. Nr. **4055**, 657 (1938). Ref. Zbl. Kinderheilk. **35**, 547 (1939). — (24) DUVERGEY u. CAPERAA: Zbl. Hautkrkh. **60**, 186 (1938).

(24) EDWARDS, FOG. E.: Ngeskr. Laeg. (dän.) **1939**, 491. Ref. Zbl. Kinderheilk. **38**, 203 (1940). — (25) EGGOPURINE: J. amer. pharmaceut. Assoc. **29**, 44 (Abstracts) (1940).

(26) FANTUS and SISSON: J. amer. pharmaceut. Assoc. **25**, 1138 (1936). — (27) FOURNEAU: Ann. Inst. Pasteur **61**, 799 (1938). Zit. n. DOMAGK und HEGLER (22). — (28) FRANK, M.: Mitt. Med. u. Chir. **20**, 622 (1911). — (29) FULLER, A. T.: Lancet **1**, 855 (1933).

(30) GENTSCH, W. S.: Klin. Wschr. **1940 I**, 276. — (31) GENTSCH, W. S.: Klin. Wschr. **1940 II**, 1263. — (32) GERSTENBERGER and S. A. WAHL: Ohio State med. J. **1924**, 120. — (33) GIUFFRÉE, M.: Londoner internat. Kongr. Kinderheilk. Acta paediatr. (Stockh.) **16**, 207 (1933). — (34) GILLESPIE, J. B.: Amer. J. Dis. Childr. **45**, 254 (1933). Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 140 (1933). — (35) GORDONOFF: Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 761. — (35a) GROSCOURTH: Med. Welt **1940 I**, 629. — (36) GROSS: Wien. med. Wschr. **1917 I**, 578. — (37) GSELL, O.: Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 342.

(37a) HAGENBRING, R.: Dissert. Freiburg i. Br. 1941. — (38) HAGER: Münch. med. Wschr. **1939 I**, 1040. — (38a) HAUSCHILD, F.: Klin. Wschr. **1939 II**, 1580. — (39) HECKENBACH, W.: Jkurse ärztl. Fortbildg **23** (1932). — (40) HEGLER: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 281; Zbl. inn. Med. **1940**, 428. — (41) HEINSEN: Erg. inn. Med. **54**, 672 (1938). — (42) HELMHOLZ, H. F.: Acta Paediatr. **13**, 195 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 95 (1932). — (43) HELMHOLZ, H. F.: J. amer. med. Assoc. **99**, 1305 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 613 (1933). — (44) HELMHOLZ, H. F.: J. amer. med. Assoc. **105**, 778 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 279 (1935). — (45) HELMHOLZ, H. F.: Trans amer. pediatr. Soc. **48**, 44 (1936). — (46) HELMHOLZ, H. F.: J. of Pediatr. St. Louis **11**, 243 (1937). — (47) HELMHOLZ, H. F.: Med. Clin. N. Amer. (Mayo Clinic-Number) **1937**. — (48) HELMHOLZ, H. F.: Acta paediatr. (Stockh.) **23**, 1 (1933; **22**, 412 (1938)). — (49) HELMHOLZ, H. F.: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **12**, 244 (1937). — (50) HELMHOLZ, H. F.: Acta paediatr. (Stockh.) **22**, 412 (1938). — (51) HELMHOLZ, H. F.: J. amer. med. Assoc. **109**, 1039 (1937). — (52) HELMHOLZ, H. F. and CLARK: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **6**, 605, 609 (1931). — (53) HELMHOLZ, H. F. and M. GOLDSTEIN: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **12**, 433 (1937). — (54) HELMHOLZ, H. F. gem. mit A. E. OSTERBERG: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **9**, 46 (1934). — (55) HELMHOLZ, H. F. gem. mit A. E. OSTERBERG: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **11**, 373 (1936). — (56) HELMHOLZ, H. F. gem. mit A. E. OSTERBERG: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **12**, 377 (1937). — (57) HELMHOLZ, H. F. gem. mit A. E. OSTERBERG: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **12**, 381 (1937). — (58) HEMPEL, MARION: Diss. Freiburg i. Br. 1935. — (59) HEUBNER, W.: Klin. Wschr. **1940 I**, 265. — (59a) HEYMANN, W.: Erg. Med. **15**, 307 (1931). — (60) HEYMANN, W. u. J. HOWE: Z. Kinderheilk. **53**, 629 (1932). — (60a) HEYMANN, W. u. MAYER: Zbl. Kinderheilk. **55**, 502 (1928). — (60b) HEYNES: Lancet **1940 I**, 261. — (61) HOLLING, H. E. and R. PLATT: Lancet **1**, 769 (1936). — (62) HRYNTSCHAK: Med. Klin. **1937 I**, 1097. — (63) HRYNTSCHAK: Wien. klin. Wschr. **1938 I**, 479. — (64) HUBER, H. G.: Münch. med. Wschr. **1936 II**, 2014; **1937**.

(65) KLEIN, E.: Med. Klin. **1936 II**, 940. — (66) KNAUER, H.: In J. BROCK: Biologische Daten für den Kinderarzt, Bd. 3, S. 75. Berlin: Springer 1939. —

- (67) KNOOP, F.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **6**, 150 (1905). — (68) KUNSTMANN, H.: Z. urol. Chir. **45**, 235 (1940). — (69) KUNSTMANN, H.: Münch. med. Wschr. **1938 I**. — (70) KOHL, H.: Mschr. Kinderheilk. **73**, 381 (1938).
- (71) LAMMERTS v. BUERN: Mschr. Kindergeneesk. **6**, 497 (1937). Ref. Zbl. Kinderheilk. **34**, 168 (1938). — (72) LEONHARDT, H.: MERCK'S Jber. **51**, 76 (1937). — (73) LONG and BLISS: Clinical Use of Sulfanilamide. The Macmillan Med. Monographs. New York 1939.
- (74) MARAUM, L.: Kinderärztl. Prax. **7**, 445 (1936). — (75) MERCK, E.: Merck's Jber. (Darmstadt) **50** (1936) u. f. — (76) MEYER ZU HÖRSTE: Klin. Wschr. **1936 II**, 1602. Siehe Abschnitte über Pyelitis. — (77) MIESCHER, G.: Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 621. — (78) MIETZSCH, E.: Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 5, A. 15 (1938). — (79) MÜLLER, P.: Münch. med. Wschr. **1940 I**, 321.
- (80) NAGELL, H.: Arch. Kinderheilk. **118**, 193 (1939). — (81) NASBIT, R. M. and C. H. McDONNELL: J. amer. med. Assoc. **105**, 1183 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 390 (1936). — (82) NEWNS, S. H. and R. WILSON: Lancet **1936 II**, 1087 (Mereck 1937). — (83) NOEGGERATH, C.: Mschr. Kinderheilk. **56**, 4 (1933).
- (84) OPITZ: Med. Klin. **1940 I**, 151.
- (85) PERNICE, W.: Kinderärztl. Prax. **7**, 304 (1936). — (86 a) PIAGGIO GARJON, W.: Clin. pédiatr. Montevideo **1931**, 123. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26** (1932). — (86 b) PFLAUMER, E. u. H. KUNSTMANN: Jb. ärztl. Fortbildg **30**, H. 4 (1939). — (87) POLKE: Wien. med. Wschr. **1939 I**, 706. — (88) PULVER, W.: Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 887.
- (89) REINDEL, W.: Münch. med. Wschr. **1939 I**, 1115. — (90) REMMIE, J. B.: Arch. Dis. Childh. **8**, 47 (1933). Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 27 (1933). — (91) RIETHMÜLLER: Mschr. Kinderheilk. **82**, 109 (1940). — (92) RODKIN, S. u. D. KAGANOVA: Vrač. Delo (russ.) **14**, 1170, 1279 (1931). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 268 (1932). — (93) ROSENBERG, L. CH.: Arch. of Paediatr. **51**, 273 (1934). Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 474 (1934). — (94) ROSENHEIM, M. L.: Lancet **1**, 1032 (1935). — (95) ROSENHEIM, M. L.: Lancet **1936 I**, 1083. — (96) ROSENHEIM, M. L.: New internat. Clin. **2**, N. s. **1**, 43 (1938). Ref. Zbl. Kinderheilk. **35**, 343 (1938). — (97) ROTHE-MEYER, A.: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1939**, 488. Ref. Zbl. Kinderheilk. **38**, 203 (1940).
- (98) SÁNDOR, F.: Kinderärztl. Prax. **3**, 214 (1932). — (99) SHOL, A. T. and J. H. JANNEY: J. of Urol. **1**, 211 (1917). — (100) SOETERS, J. M.: Mschr. Kindergeneesk. **3**, 161 (1934). Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 246 (1934). — (101) SUMMERFELDT, M. M. JOHNSTON and M. J. KAAKE: Arch. Dis. Childh. **10**, 389 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 474 (1936). — (102) SCHLÖSSER, H.: Ther. Gegenw. **1939**, 187. — (103 a) SCHLOSSBERGER: Zbl. Bakter. Org., Mikrobiol. Ges. Wien **144**, 196 (1939). — (103 b) SCHMIDT, N.: Grundlagen der spezifischen Therapie usw. Berlin: Bruno Schulz 1940. — (104) SCHMUCK: Klin. Wschr. **1937 I**, 1122. — (105) SCHNOHR: Lancet **1937**, Nr 5932, 1104. — (105 a) SCHNOHR u. JOHANSEN: Hosp.tid. (dän.) **1937**, 453. — (106) SCHOLZ: Diss. Kiel 1937. — (107) SMIDT VAN GELDER, J. H.: Mschr. Kindergeneesk. **7**, 122 (1937). Ref. Zbl. Kinderheilk. **34**, 583 (1938). — (108) STEWART: Bull. Sangamon County med. Soc. Illin. **2**, 106 (1937).
- (109) TEMMING, H.: Kinderärztl. Prax. **6**, 2100 (1935).
- (110) UNSHELM, E.: Arch. Kinderheilk. **109**, 65 (1936); Med. Welt **1937 I**, 660.
- (112) WELLS: St. Bart's Hosp. Rep. **17**, 77 (1934). — (112 a) WENDEL, W. B.: J. amer. med. Assoc. **109**, 1216 (1937). — (113) WERZ, W. v.: Münch. med. Wschr. **1939 I**, 1080. — (114) WEYENETH: Schweiz. med. Wschr. **1939 II**, 1297. — (115) WHEELER, W. E.: New England J. Med. **1937**, Nr 17. — (116) WILKINS, L.: Internat. Clin., N. s. **45**, 283 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 122 (1935). — (117) WOLFF et JULIUS: Ann. Inst. Pasteur **62**, 616, 1319 (1939). Zit. n. DOMAGK-HEGLER (22), S. 53. — (118) WURM, K.: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**.
- (119) YLLPOE, A.: Zit. n. BROCK: Biologische Daten für den Kinderarzt, Bd. 2, S. 306. 1934.
- (120) ZILKENS, J.: Diss. Köln 1941.

Organische Nervenkrankheiten.

Von

JUSSUF IBRAHIM-Jena.

1. Die Pachymeningosis haemorrhagica interna.

Pachymeningosis, nicht Pachymeningitis.

In der letzten Auflage dieses Handbuches ist die Erkrankung, mit der wir uns beschäftigen wollen, noch als „*Pachymeningitis*“, also als eine entzündliche Erkrankung abgehandelt. Die Bezeichnung Pachymeningosis stammt von ASCHOFF, der betont hat, daß in typischen Fällen dieses Leidens der pathologisch-anatomische Befund nicht die Kennzeichen einer Entzündung aufweist.

Es ist das Verdienst von BESSAU und seiner Schule, weitgehend zur Klärung dieser Erkrankung, ihrer Pathogenese und auch Behandlung beigetragen zu haben, so daß sie uns heute in einem ganz anderen Lichte erscheint als vor einem Jahrzehnt.

Für traumatisch bedingte Fälle besser: „Subdurales Hämatom“.

Es handelt sich dabei im wesentlichen um die sog. *idiopathische Form*. Es ist nicht zu bezweifeln, daß auch *traumatische Fälle* vorkommen, wobei man beim Kind hauptsächlich an das Geburtstrauma zu denken hat. Doch pflegen diese Fälle weder pathologisch-anatomisch den Befund der ausgedehnten eigenartigen Membranen über der Hirnkonvexität, noch auch klinisch kennzeichnende Krankheitszeichen darzubieten. Es dürfte daher zweckmäßig sein, diese Fälle unter der Bezeichnung „*subdurales Hämatome*“ ganz von dem Krankheitsbild der Pachymeningosis haemorrhagica interna abzutrennen. Ob es gelingen kann, wie es von gynäkologischer (SEITZ) und chirurgischer Seite (HENSCHEN, HANKE) auch neuerdings wieder angestrebt wird, durch größere operative Eingriffe am Schädel schwere Fälle der Heilung zuzuführen, ist noch nicht abzusehen. Es wird wohl nicht leicht sein, das subdurale Hämatom und die Meningealblutung auseinander zu halten; aus den Untersuchungen von CATEL und seinen Mitarbeitern (LIEBE) geht auch hervor, daß selbst die Diagnose der Meningealblutung beim Neugeborenen keine so zuverlässigen Kriterien bietet, wie man früher oft meinte. Weder Asphyxie, Dyspnoe, Cyanose, noch lokalisierte Krämpfe oder Muskeltonusveränderungen, weder Temperaturschwankungen noch Spontannystagmus oder Veränderungen im Blutbild oder auch im Liquor der Neugeborenen (Xanthochromie, Eiweiß-Zellgehalt u. a.) sind nach irgendeiner Richtung beweisend. Nur durch die umständliche vergleichende Bilirubinbestimmung in Blut und Liquor nach HEILMEYER und KREBS läßt sich der sichere Nachweis einer intracraniellen Blutung führen; aber gerade die Diagnose des subduralen Hämatoms ist ja dadurch auch noch nicht gegeben.

Verlaufsformen.

Die *klinischen Symptome der Pachymeningosis haemorrhagica interna* sind schon lange wohlbekannt. Man kann im wesentlichen zwei Verlaufsformen unterscheiden:

1. Die *akut meningitische Form*. Mit Fieber, Nackensteifigkeit, Krämpfen, Bewußtseinsstörung erinnert sie an eine eitrige Meningitis, kann in wenigen Tagen zum Tode führen, aber auch abklingen, in die chronische Form übergehen, auch schubweise akute Verschlimmerungen darbieten.

2. Die weitaus häufigere *chronische Form* beginnt in uncharakteristischer Weise bei Säuglingen, die in der Regel schon längere Zeit mangelhaft gediehen sind, unter leichten meningealen Reizerscheinungen oder auch ohne solche mit Vergrößerung des Hirnschädels, der meist eine kugelige Form annimmt und bei dem namentlich die Sagittalnaht weit auseinandergedrängt sein kann. Fieber pflegt zu fehlen, auch wenn Krämpfe, Erbrechen, Bewußtseinsstörungen auf akute schubweise Verschlimmerungen hinweisen. Doch sind auch Hyperpyrexien beobachtet worden (WEICHELSEL). Gelegentlich sind auch Fälle beschrieben worden, bei denen sich der *Hydrocephalus externus*, der für unser Leiden kennzeichnend ist und auch durch Encephalographie dargestellt werden kann (JOCHIMS u. a.) mit einem *Hydrocephalus internus* kombiniert (FREUND u. a.). Hier kann das Schädelwachstum rascher fortschreiten und sehr erhebliche Ausmaße annehmen.

Zu den Kardinalsymptomen rechnet man nun die häufig anzutreffenden, erstmalig von GÖPPERT beschriebenen Netzhautblutungen, sowie die Beschaffenheit des Fontanellen- und Liquorpunktates, die in allen ausgeprägten Fällen eine sichere Diagnose ermöglichen.

Kardinal-
symptome.

Die *Netzhautblutungen*, streifen- oder lachenförmige Blutungen, die nur bei der Pachymeningosis der Säuglinge und Kleinkinder vorkommen, sind meist in den peripheren Teilen der Retina, gelegentlich aber auch in Papillennähe zu finden. Sie sind ein Frühsymptom und verschwinden nach 3—5 Wochen wieder, können aber erneut auftreten. GÖPPERT und ROSENBERG konnten sie in etwa einem Drittel ihrer Fälle beobachten, andere Autoren (mit kleineren Beobachtungsreihen) geben höhere Prozentzahlen an, LIEBENAM berichtet von 58%. Sie sind also wohl sehr häufig und sind beweisend, aber ihr Fehlen spricht nicht gegen die Diagnose einer P. h. int. Meist sind sie doppelseitig. Andere Augensymptome sind mehrfach beschrieben, z. B. Stauungspapille und Sehnervenatrophie, Exophthalmus, Nystagmus, Abducenslähmung, Ptosis. Konjugierte Deviation die beim subduralen Hämatom der Erwachsenen zu den Kardinalsymptomen gerechnet wird, fand sich nur ganz ausnahmsweise (ROSENBERG).

Netzhaut-
blutungen in
etwa 58%.

Die *Fontanellenpunktion* ergibt eine gelb, mitunter rötlich gefärbte Flüssigkeit, in der mehr weniger zahlreiche rote Blutkörperchen aufgeschwemmt sind, die sich leicht absedimentieren oder abzentrifugieren lassen. In etwa einem Drittel der Fälle (LIEBENAM) lassen sich Normoblasten im Punktate nachweisen, was nach BESSAU als Beweis für das Bestehen von lokalen Blutbildungsherden anzusehen ist. Das Punktate wird meist unter starkem Druck entleert. Der Eiweißgehalt ist erheblich, schwankt zwischen 4 und 20‰. Bilirubin ist mit der indirekten Methode nach HIJMANS VAN DEN BERGH stets nachzuweisen. Dem Erguß fehlen alle entzündlichen Eigenschaften und er ist in allen reinen Fällen frei von Krankheitskeimen. Gute Abbildungen des Fontanellenpunktates, wie auch der pachymeningotischen Membranen finden sich in der letzten Auflage dieses Handbuches.

Fontanellen-
punktate cha-
rakteristisch.

Das *Lumbalpunktate* unterscheidet sich in der Regel — und eben das gehört zu den Kardinalsymptomen unseres Leidens, ganz erheblich vom Fontanellenpunktate. Es ist gewöhnlich normal, wasserhell, und die

Lumbalpunktate
verschieden
vom Fontanel-
lenpunktate.

Lumbalpunktion bleibt auch ohne Einfluß auf die Vorwölbung und Spannung der Fontanelle. Nur ausnahmsweise findet sich auch im Lumbalpunktat eine Xanthochromie und Beimengung von roten Blutkörpern. Normalerweise fehlt eben eine Verbindung zwischen Subdural- und Subarachnoidalraum. Es kann aber im Verlauf des Leidens ein Einriß in die Arachnoidea erfolgen. LIEBENAM hat darauf hingewiesen, daß schon die Druckschwankungen, die mit der Fontanellepunktion verknüpft sind, einen solchen Einriß herbeiführen können, so daß das vorher normale Lumbalpunktat nach der Fontanellepunktion hämorrhagisch werden kann. Der Druck, unter dem das Lumbalpunktat steht, kann normal oder erhöht sein. Die PANDYSche und NONNE-APELTSche Reaktion fällt in der Hälfte der Fälle positiv aus (LIEBENAM). Zuckergehalt und Kolloidkurven erweisen sich als normal. Der Zellgehalt kann normal oder erhöht sein.

In mehreren größeren Untersuchungsreihen wurde eine deutliche *Bevorzugung des männlichen Geschlechtes* festgestellt (LIEBENAM, KOHL).

Lues, Diphtherie, Geburtstrauma scheiden aus.

Die *Ursache des Leidens* kann noch nicht als völlig geklärt gelten. Während aber früher hauptsächlich das Geburtstrauma oder infektiös-toxische Einflüsse in Betracht gezogen wurden, sind unter BESSAUS Vorgang neuerdings besonders *Ernährungsschäden* als Ursache angeschuldigt worden. Ein von ROSENBERG vermuteter Zusammenhang mit *Lues congenita* und mit *Diphtherie* kann auf Grund der neueren Untersuchungsreihen von LIEBENAM und KOHL mit Sicherheit abgelehnt werden, wobei unbestritten bleibt, daß es eine Pachymeningitis luetica gibt, die aber weder pathologisch-anatomisch noch klinisch dem Bilde der Pachymeningosis int. haem. gleicht.

Auch das *Geburtstrauma* schaltet als Ursache aus. Ich verweise auf meine obigen Ausführungen sowie besonders auch auf *die Altersverteilung unseres Leidens*. Die Mehrzahl der Beobachtungen entfällt auf das spätere Säuglingsalter (nach dem 4. Monat) (FINKELSTEIN, GÖPPERT, MARFAN). Von 21 Fällen LIEBENAMs fielen nur 6 in das 1. Halbjahr; der jüngste Fall begann mit 9 Wochen, der späteste mit 15 Monaten. GLAUBER berichtet von 2 Erkrankungen am Ende des 2. Lebensjahres.

Der BESSAUSche Ernährungsfaktor.

Was nun den von BESSAU angenommenen *Ernährungsfaktor* betrifft, so scheint es, als wenn für dessen Einwirkung durch mancherlei konstitutionelle Schädigungen der Boden vorbereitet werden könne. Solche vorausgegangene Schädigungen infektiös-toxischer Art werden mehrfach berichtet (Infekte der Atemwege, Dyspepsien, Masern, Ruhr u. a.) (21 von 29 Beobachtungen KOHLs). Keuchhusten spielte mehrfach als Ätiologie herein (JOCHIMS und OSTERTAG, GUTBROD, KOCH u. a.). Gleichzeitiges Bestehen anderer Nährschäden wurde auch berichtet z. B. *Rachitis* (22mal unter 29 Fällen) von KOCH und MÖLLER BARLOW (HEMPEL und WAGNER).

BESSAU reiht die P. int. haem. in das Gebiet der „alimentär bedingten Mesenchymosen“ ein und stellt sie in Parallele mit der Rachitis, dem infantilen Skorbut und der JAKSCH-HAYEMschen Anämie. Da bei natürlich ernährten Kindern die Krankheit fast unbekannt ist, vermutet er einen Antipachymeningosisfaktor, der in der Frauenmilch enthalten ist, vielleicht aber erst unter Mitwirkung der Bifidusflora im Magen-Darmkanal entsteht. Die von BESSAU angeregte Behandlung mit lang fortgesetzter Frauenmilchverabreichung, die sich erst zu bewähren schien, versagte gleichwohl in vielen Fällen, über die im einzelnen von KOHL berichtet wird.

Auch die gleichzeitige orale oder rectale Verabreichung von Bifidus in Kalbshirn (LIEBENAM, KOHL) erzielte keine überzeugenden Erfolge, ebenso wenig die geduldig und lange durchgeführte Verabreichung der Vitamine A, B₁, B₂, C und D.

Dagegen scheint das von CATEL, HÄSSLER und KOCH angewandte *Citrin* (P-Vitamin) einen eindeutigen heilenden Einfluß auf das Leiden auszuüben und verdient unbedingt den Vorzug vor allen sonstigen bisher vorgeschlagenen Behandlungsverfahren.

Das P-Vitamin
(Citrin).

Die *Citrinbehandlung* besteht in täglichen intravenösen Einspritzungen. Das von den I. G. Farben hergestellte Präparat enthält in 1 ccm 25 mg P-Faktor. Von dieser Lösung wurden durchschnittlich 2 ccm täglich intravenös verabfolgt, in Einzelfällen aus besonderen Gründen auch 3 ccm; eine Kombination mit C-Vitamin ergab keine Verbesserung der Heilerfolge. Völlige Heilung war meist nach 6—8 Wochen eingetreten, im kürzesten Fall nach 3, im längsten nach 12 Wochen.

Erfolge der
Citrinbehand-
lung.

Es ließe sich erwägen, auch das K-Vitamin (KARAN) zur Behandlung des Leidens heranzuziehen. Versuche in dieser Richtung scheinen noch nicht vorzuliegen.

Schließlich noch ein Wort über die Endausgänge oder die weiteren Schicksale der geheilten bzw. überlebenden Kinder. Es erscheint an sich nicht überraschend, daß es nicht selten zu Defektheilungen kommt, daß nur ein Teil späterhin sich körperlich und geistig normal entwickelt — überraschender möchte man es vielmehr finden, daß eine solche normale Entwicklung bei unserem Leiden überhaupt häufig vorkommt. Von 14 überlebenden Kindern aus der LIEBENAMSchen Beobachtungsreihe erschienen bei späterer Nachuntersuchung 5 völlig gesund, also etwa ein Drittel. Die übrigen zeigten leichtere oder schwerere Ausfälle der Intelligenz oder Sprachstörungen oder auch Sehstörungen. Nur 1 Kind war schwer idiotisch. 8 Fälle zeigten noch eine ausgesprochen hydrocephale Kopfform. Reflexstörungen, Tonusänderungen oder schwere Gangstörungen wurden nicht beobachtet. Eine Abhängigkeit der Schwere der Defektheilung von der Schwere oder Dauer des pachymeningotischen Krankheitsvorgangs ließ sich nicht nachweisen.

Endausgänge.

Ob sich unter der Citrinbehandlung auch die Enderfolge bessern werden, läßt sich noch nicht überblicken, doch scheinen auch in dieser Hinsicht nach den noch wenig zahlreichen vorliegenden Beobachtungen (KOHL) weitgehende Hoffnungen nicht unberechtigt. Frühdiagnose und frühzeitige Intensivkuren werden sich wohl hier als wichtigste Vorbedingungen günstiger Enderfolge erweisen.

2. Die idiopathische abakterielle mononukleäre Meningitis.

(Epidemische aseptische Meningitis serosa, benigne lymphocytäre Meningitis.)

Das Studium eigener Beobachtungen sowie des Schrifttums über die Meningitis serosa führt zur Erkenntnis, daß unter dieser Bezeichnung und auch unter diesem Symptomenbild eine fast unübersehbare Menge recht verschiedenartiger Krankheiten zusammengefaßt werden. In der letzten Auflage dieses Handbuches wurde versucht, das Chaos der einschlägigen Fälle nach pathogenetischen Gesichtspunkten zu ordnen und einzuteilen.

Neuerliche Einteilungen auf Grund ätiologischer Gesichtspunkte scheinen mir geeigneter und wegweisender zu sein und ich möchte daher an dieser Stelle zunächst das Schema wiedergeben, das FANCONI seiner kürzlich erschienenen ausgezeichneten Monographie über die abakteriellen Meningitiden zugrunde legt:

Einteilung
nach FANCONI.

I. *Bakterienarme Meningitiden (M.), bei denen der Nachweis des Erregers nicht gelingt.*

1. Bakterienarme Formen.
2. Rest-M. im Heilungsstadium bakterieller Formen.

II. *M. concomitans seu sympathica seu collateralis.*

III. *Toxisch-allergische M.*

1. M. nach intralumbaler Seruminjektion.
2. M. nach Vergiftungen mit Blei, Spirocid, Kohlenoxyd usw.
3. M. nach Autointoxikation (z. B. Urämie, Coma diabeticum, acetonämischem Erbrechen u. a.
4. M. bei Helminthiasis.
5. M. bei nicht entzündlichen Hirntumoren und leukämischen Infiltraten.
6. M. bei akuten und subakuten Encephalosen und Encephalitiden.
7. Meningismus bei akuten Infektionskrankheiten (Pneumonie, Pyelitis, Typhus, Pertussis, Grippe usw.).
8. M. serosa bei chronischen Infektionskrankheiten (insbesondere gutartige Meningitis tbc.).

9. M. bei Rheumatismus verus.

IV. *Physikalisch bedingte Meningitiden.*

1. M. nach Lumbalpunktion.
2. M. nach Lufteinblasung (Encephalographie).
3. M. nach Schädeltrauma.
4. M. nach Insolation (Sonnenstich).

V. *Die Ultra-Virus-Meningitiden.*

1. Primäre Formen (die M. ist zur Diagnose obligat).
 - a) Die M. bei der HEINE-MEDINSchen Krankheit.
 - b) Die Schweinehüterkrankheit (Molkereigrippe).
 - c) Die idiopathische, gutartige, mononukleäre M.
2. Die sekundären Formen der Ultra-Virus-Meningitis.
 - a) Die Mumpsmeningitis.
 - b) Die abakterielle M. bei Masern.
 - c) Die abakterielle M. bei Röteln.
 - d) Die abakterielle M. beim PFEIFFERSchen Drüsenfieber.
 - e) Abakterielle M. nach Vaccination (Pockenschutzimpfung).
 - f) Abakterielle M. bei Varicellen.
 - g) Abakterielle M. bei Herpes febrilis.
 - h) Meningo-Encephalitis beim Lymphogranuloma inguinale.
 - i) Abakterielle M. bei Myalgia-acuta epidemica.
 - k) M. nach Einschlußkörperchenkonjunktivitis.

Ich möchte in diesem Schema bei V. 1. noch die M. bei der epidemischen und sporadischen Encephalitis oder Encephalomyelitis zwischen b) und c) einschieben, da es nicht an Fällen im Schrifttum fehlt, in denen eine abakterielle M. serosa als Teilerscheinung einer Encephalomyelitis festgestellt wurde oder so in den Vordergrund trat, daß erst die Autopsie die Encephalitis erkennen ließ. FANCONI teilt selbst solche Fälle mit.

Wenn wir im folgenden nur von der im Schema unter V. 1. c) angeführten Erkrankung der *idiopathischen abakteriellen mononuclearen Meningitis* sprechen wollen, so geschieht dies, weil ein recht umfangreiches Schrifttum über diese Krankheit in den letzten 15 Jahren erschienen ist, und trotz der großen Anteilnahme zahlreicher Forscher in allen Ländern der Erde nicht nur keine einheilige Auffassung sich durchsetzen konnte,

sondern die Grundfrage noch ungelöst bleibt: Gibt es diese Krankheit überhaupt oder gibt es sie nicht? Daß sie als klinisches Krankheitsbild nicht selten ist, läßt sich ohne weiteres aus der großen Zahl der mitgeteilten Einzelbeobachtungen ableiten. Aber über die Frage, ob es sich nur um eine symptomarme Poliomyelitis oder Encephalomyelitis mit begleitender abakterieller Meningitis handelt oder um eine durch einen besonderen Erreger hervorgerufene eigene (idiopathische) Erkrankung, darüber wird gestritten und ab und zu auch geforscht.

Die Krankheit war zwar, besonders in der französischen Literatur, keineswegs unbekannt. Besondere Beachtung fand sie aber erst allerwärts im Anschluß an die Mitteilung von WALLGREN 1925, der versuchte, sie klinisch in einen exakten Rahmen zu fassen und scharf die Frage zur Erörterung stellte, ob es sich da um eine neue infektiöse Erkrankung des Zentralnervensystems handle.

Eine „neue infektiöse Erkrankung“?

Die von WALLGREN zur Diagnose unseres Leidens erforderlichen 6 Punkte lauten (zitiert nach FANCONI):

1. Akuter Beginn mit deutlichen meningitischen Symptomen.
2. Meningitische Veränderungen der Spinalflüssigkeit, schwankend zwischen nur unbedeutender Vermehrung der einkernigen Zellelemente und Trübung durch Leukozyten.
3. Steriler Liquor sowohl bei direkter Untersuchung, als auch bei Kultivierung.
4. Relativ kurzer Verlauf, gutartig, ohne sekundäre Komplikationen.
5. Fehlen einer nachweisbaren Ätiologie sowohl in Form von lokalen Affektionen (Otitis, Trauma usw.), als auch in Form einer allgemeinen Erkrankung (akute oder chronische Infektionskrankheiten).
6. Fehlen von epidemiologischen Beziehungen zu einer Meningitis erzeugenden Infektionskrankheit.

Die klinischen Erscheinungen der idiopathischen abakteriellen Meningitis sind nach den im Schrifttum niedergelegten Erfahrungen der einzelnen Beobachter nicht immer ganz einheitlich. Während die Mehrzahl akuten Beginn mit oft hohem Fieber, Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen ohne auffällige Erscheinungen an anderen Organen gesehen haben, spielen in einzelnen Epidemien Leibschmerzen oder Anginen im Beginn eine gewisse Rolle. Vegetative Störungen (TOOMEY, NOONE, HABEL und RIGGS) (wie Schweißausbrüche, Labilität des Pulses, Pulsverlangsamung, Blasen-Mastdarmstörungen usw.) sind selten und wenig ausgeprägt. Ab und zu sind Stauungspapillen beobachtet worden, gelegentlich auch Herdsymptome in Form flüchtiger Lähmungen im Bereich der Augenmuskeln oder Hirnnerven, doch kann man sich fragen, ob solche Fälle im eigentlichen Sinn hierher gehören. Die meningitischen Erscheinungen klingen meist rasch ab, so daß die Erkrankung mitunter nach wenigen Tagen, meist innerhalb von 2 Wochen zur Heilung kommt.

Klinik.

Mehrfach ist auch ein zweiphasischer Fieberverlauf beobachtet worden (sog. Dromedartypus), d. h. eine kurze ein- bis mehrtägige Fieberperiode mit uncharakteristischen Allgemeinerscheinungen (Angina, Katarrhen), der nach kurzer Latenzzeit das meningitische Krankheitsbild folgt (SCHNEIDER, DEMME u. a.). Diese Verlaufsweise wird im allgemeinen eher als kennzeichnend für die HEINE-MEDINSche Krankheit angesehen und solche Fälle entsprechen nicht ganz den von WALLGREN aufgestellten diagnostischen Forderungen. Es gibt auch Fälle mit subakutem oder chronischem Beginn und Verlauf, die zunächst in der Abgrenzung gegenüber der tuberkulösen Hirnhautentzündung die größten Schwierigkeiten bereiten können.

Blutbild und Blutsenkung bieten in der Regel nichts Auffälliges, doch sind auch einzelne Fälle mit Leukocytose und beträchtlicher Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten mitgeteilt. Während der Krankheit pflegen die Eosinophilen zu fehlen (HUBER). Nach der Entfieberung kann sich eine Eosinophilie einstellen (VOGT).

Liquorbefunde. Von besonderem Interesse sind die *Liquorbefunde*. Durchweg wird betont, daß eine leichte Druckerhöhung nachzuweisen ist, und daß eine *nur geringe Eiweißvermehrung*, dagegen meist eine *beträchtliche Zellvermehrung* von lymphocytärem Charakter besteht. Man sollte meinen, daß diese lymphocytäre oder besser gesagt mononukleäre Reaktion der Meningen obligat sei, doch zeigen die Mitteilungen von WALLGREN, VOGT, DEMME, FANCONI u. a., daß in den ersten Tagen die polynukleären Zellen überwiegen können und erst im weiteren Verlauf sich die Mononucleose einstellt. Spinnwebgerinnsel können sich absetzen. Über den *Zucker- und Chloridgehalt* sind die Angaben widersprechend. HUBER sah durchweg leicht erhöhte Zuckerwerte, DEMME fand die Werte normal oder leicht vermindert. Durchweg fiel die *Tryptophanreaktion negativ* aus, wodurch in der Regel eine diagnostische Abgrenzung von der tuberkulösen Meningitis möglich ist. Ebenso fielen Bakterienkulturen stets negativ aus, was ja erforderlich ist, wenn der Fall unserem Krankheitsbild überhaupt zugerechnet werden soll.

Überblickt man die Liquorbefunde im ganzen, so kann man FANCONI nur zustimmen, der sich dahin äußert, daß mit den liquordiagnostischen Kriterien nicht viel anzufangen sei. Sie unterscheiden sich nicht von dem, was man bei der HEINE-MEDINSchen Krankheit oder andererseits bei der akuten Encephalitis kennt. Auch die *Kolloidkurve* im Liquor, die nach ROSSRUCKER eine deutliche Unterscheidung gegenüber der Poliomyelitis ermöglichen sollte, ist bei beiden Krankheiten nicht so konstant, daß sie eine sichere Abgrenzung erlaubt (DEMME).

Erreger? Untersuchungen über den Erreger der idiopathischen abakteriellen Meningitis sind in größerer Zahl angestellt worden. Man hat gelegentlich Virusarten im Mäuseversuch bei Fällen aseptischer Meningitis gefunden (ARMSTRONG u. a.), aber die Fälle, von denen das Ausgangsmaterial stammte, scheinen nicht identisch mit denen, die den Gegenstand unserer Betrachtungen bilden und andere Autoren (BAIRD und RIVERS) konnten zeigen, daß jedenfalls nicht alle Fälle von akuter aseptischer Meningitis durch das ARMSTRONGSche „Virus der Chorio-Meningitis“ hervorgerufen werden. Untersuchungen von FANCONI ergeben keine positiven Resultate. Bislang ist also eine Diagnostik mit Zuhilfenahme des Tierversuchs nicht möglich.

Heilungsaussichten.

Die *Prognose* der idiopathischen abakteriellen Meningitis pflegt günstig zu sein, die Heilung meist durch eine oder einige Lumbalpunktionen herbeigeführt zu werden. *Nachuntersuchungen* an geheilten Fällen zeigten in der Regel völlige Wiederherstellung (DUMMER, LYON und STEVENSON, FANCONI, HUBER, OHEIM). Immerhin sind von verschiedenen Forschern auch Todesfälle berichtet worden. Interessanterweise fanden sich bei diesen Fällen mehrfach die Befunde einer *Encephalomyelitis* (z. B. ECKSTEIN, HUBER), ein Beweis mehr dafür, daß die Meinung der Autoren nicht zu Recht besteht, die in jedem Fall von abakterieller idiopathischer Meningitis eine meningitische Form der HEINE-MEDINSchen Krankheit sehen wollen.

Hier kommen wir nun auf den 6. Punkt der WALLGRENSCHEN Definition unseres Leidens zu sprechen, der das Fehlen von epidemiologischen Beziehungen zu einer Meningitis erzeugenden Infektionskrankheit fordert. Gibt es solche Fälle oder nicht, gibt es eine idiopathische abakterielle Meningitis, also eine Krankheit mit eigenem Erreger oder gibt es sie nicht? Es sind so vielfach Beziehungen zur Poliomyelitis beobachtet worden, daß die Mehrzahl der Autoren die Ansicht vertritt, es lägen wohl meistens nur atypische und symptomarme Fälle dieses Leidens vor. HAESSLER spricht von der Möglichkeit, daß es sich bei seinen in Leipzig 1 Jahr nach der großen Poliomyelitisepidemie beobachteten Fällen um eine abgeschwächte Polimyelitisepidemie gehandelt haben könnte. FANCONI stellt die Hypothese auf, daß der Erreger der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit auch während der Wintermonate bei uns vorhanden sei. Er erzeugt aber im Winter und Frühjahr fast nur inapparente, gelegentlich einige meningitische und nur ganz selten paralytische Formen. Auch wenn man diese Erklärung annimmt, ist doch erwiesen, daß auch zur Encephalitis Beziehungen bestehen, da mehrere Epidemien beschrieben sind, wie die frühere von ECKSTEIN und SCHNEIDER und jüngst die von HUBER, die hierüber keinen Zweifel lassen. Mindestens diese beiden ätiologisch nicht einheitlichen Formen wird man also gelten lassen müssen.

Wesen der
von WALLGREN
gemeinten
Krankheit.

Es bleibt aber immer noch die Möglichkeit bestehen, daß es außerdem eine idiopathische abakterielle Meningitis mit einem besonderen Erreger gibt, die man klinisch vorläufig nicht mit Sicherheit von den anderen Formen abgrenzen kann. Dafür scheinen mir hauptsächlich die mehrfach beschriebenen Epidemien zu sprechen. Wenn z. B. TOOMEY berichtet, daß von 400 Insassen eines Waisenhauses innerhalb von 21 Tagen 17 Personen befallen wurden, alle mit akutem Beginn und innerhalb weniger Tage heilend, alle mit typischem Liquor- und sonst negativem neurologischen Befund, so ist das doch sehr beachtenswert und unterscheidet sich recht wesentlich von dem, was wir sonst bei epidemisch auftretender Poliomyelitis, selbst im Winter zu sehen gewohnt sind. Es wird also wohl zweckmäßig sein, an dem Begriff einer idiopathischen aseptischen oder abakteriellen Meningitis, die epidemisch oder in Einzelfällen auftreten kann, noch festzuhalten und alle Fälle in diese Krankheitsgruppe einzureihen, die nicht durch kennzeichnende Einzelsymptome oder durch epidemiologische Beziehungen ihre Zugehörigkeit zur HEINE-MEDINSCHEN Krankheit oder zur epidemischen Encephalitis erkennen lassen.

3. Fortschritte in der Behandlung der Meningitiden.

a) Meningitis tuberculosa.

Die trostlose Prognose der einmal sicher gestellten tuberkulösen Hirnhautentzündung führt begreiflicherweise immer wieder zu erneuten Versuchen, wirksame Behandlungsweisen zu finden, und von Zeit zu Zeit tauchen neue Vorschläge auf, die mit überraschenden Erfolgen belegt sind. Nachprüfer können sich von der Wirksamkeit der neuen Methode nicht überzeugen und so wird gewöhnlich in Zweifel gezogen, ob es sich bei den geheilten Fällen wirklich um tuberkulöse Meningitiden gehandelt habe. Es stellt sich dann vielfach heraus, daß diese Zweifel durchaus berechtigt sind. Wenn nicht mit Sicherheit Tuberkelbacillen im Lumbalpunktat nachgewiesen wurden, wird man die Diagnose nicht als gesichert anerkennen

Gibt es
Heilungsfälle?

dürfen. Die abakterielle lymphocytäre seröse Meningitis kann klinisch der tuberkulösen Meningitis durchaus gleichen und geht fast immer in Heilung aus. Es sind auch neuerdings Fälle beschrieben worden, die als tuberkulotoxische Meningitis gedeutet wurden und Liquorbefunde, aber keine Bacillen im Liquor aufwiesen und in Heilung übergingen (FEER, KNOPF u. a.). Selbst wenn vereinzelte Bacillen im Liquor gefunden werden, ist nach neuerer Auffassung nicht als ganz sicher anzunehmen, daß eine echte Meningitis tuberculosa sich abgespielt haben muß. Man denkt an lokalisierte Meningitiden oder „sympathische Meningitiden“ bei Hirntuberkeln oder Wirbelcaries, „seröse Meningitis bei tuberkulösen Kindern“ (FINKELSTEIN).

Es ist auch durchaus zuzugeben, daß im Sinne von LANDOUZY und GOUGEROT eine „*Bacillosis meningea ohne Tuberkel*“ existieren kann (CRUCHET, DRELFUSS u. a.). Auch solche Fälle, die immerhin recht selten sein dürften, können ohne Behandlung zur Heilung kommen. Wenn man also eine neue Behandlungsmethode als wirksam anerkennen soll, darf sie nicht nur in einem oder zwei vereinzelt Fällen zum Ziel geführt haben, sondern sie muß sich in den Händen verschiedener kritischer Forscher bewährt haben. Das ist nun leider bisher bei keiner der neuen Behandlungsvorschläge der Fall gewesen, so daß sie zum Teil schon wieder in der Versenkung verschwunden sind. Gleichwohl möchte ich sie kurz hier zusammenstellen, weil vielleicht die Prüfung ihrer Wirksamkeit bisher nicht an geeigneten Fällen durchgeführt wurde. Wir wissen nämlich, daß im Kindesalter, namentlich im frühen Kindesalter, die Meningitis tuberculosa selten als isolierte Erkrankung auftritt. Meist ist sie die Teilerscheinung einer allgemeinen Miliartuberkulose. Wie soll man sich aber vorstellen, daß eine allgemeine Miliartuberkulose ausheilen kann, wenn man Tuberkulin oder Manganchlorid in den Lumbalsack einspritzt? Wenn man schon Versuche in dieser Richtung unternehmen will, so soll man sie auf Patienten beschränken, die zum mindesten auf dem Röntgenfilm der Lunge keine Anzeichen von miliärer Aussaat in der Lunge erkennen lassen. Die anderen quäle man nicht unnötig, sondern beschränke sich darauf, ihre Leiden zu lindern und ihnen das Ende ihres Erdendaseins zu erleichtern!

Drei Behandlungsverfahren verdienen eine besondere Besprechung.

1. Die intralumbale Tuberkulinbehandlung.

Vereinzelte gesicherte Heilerfolge.

Sie ist ursprünglich von STARK angegeben, später von BACIGALUPO, NEIDHARDT und WIESE mit Erfolg angewandt worden und in letzter Zeit besonders durch einen von SELTER genau beschriebenen Fall der Beachtung empfohlen worden. In all diesen Fällen waren Bacillen im Lumbalpunktat nachgewiesen worden. Es handelt sich bei diesen Heilungsfällen nicht um Serienerfolge. BACIGALUPO erzielte 2 Heilungen. SELTER erlebte nach dem ersten Heilungsfall bei weiteren 8 Fällen nur Mißerfolge. Andere Autoren (SANTI, NEUMANN, auch ich selber) konnten keinen Fall zur Heilung bringen. Freilich ist die Zahl der Fälle nicht sehr groß und die Nachprüfung sollte wohl an geeigneten Fällen (ohne Miliartuberkulose) noch fortgesetzt werden.

Die *Technik*, wie sie SELTER beschreibt, ist folgende: *Alttuberkulin* in Mengen von 0,25—1,0 mg in etwa 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung wird nach vorherigem Ablassen von Liquor zunächst in zweitägigen, bei

starker meningealer Reaktion in mehr-(bis acht)tägigen Wiederholungen intralumbal eingeführt. Bei starken Reaktionen wird die Dosis vermindert. 6 Injektionen waren im SELTERSchen Heilungsfall innerhalb von 27 Tagen verabreicht worden. Nach jeder Injektion ist eine Reaktion zu erwarten, bestehend in Temperaturanstieg, Steigerung der meningealen Reizerscheinungen und deutlicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes, alles Erscheinungen, die rasch abklingen und einer deutlichen Besserung Platz machen, doch kann die Reaktion auch zum Tode führen.

2. Röntgentiefenbestrahlungen nach Z. v. BÓKAY.

Im Jahre 1932 berichtete Z. v. BÓKAY aus Debrecen über eine Serie von 5 Heilungsfällen bei klinisch und bakteriologisch sicher gestellter Meningitis tuberculosa. Die Bacillen wurden zum Teil nicht nur färberisch, sondern auch durch den Tierversuch identifiziert. Die Beobachtungen müssen daher als einwandfrei anerkannt werden. Sie wurden in einem Zeitraum von 4 Monaten gesammelt. Es handelt sich also tatsächlich um eine Serie von Heilungen (bei gleichzeitig 12 Versagern). Es ist begreiflich, daß diese Mitteilung eine freudige Erregung unter den Pädiatern auslöste. Jeder bemühte sich, ähnliche Erfolge zu erzielen. Bis jetzt ist es aber, soviel ich weiß, nicht einem einzigen gelungen, auch nur einen Fall mit der beschriebenen Methode zur Heilung zu bringen. 1935 haben WEINER und Mitarbeiter noch über vergebliche Behandlungsversuche an 25 Patienten berichtet, seither ist es ganz still über die Röntgentiefenbestrahlung der Meningitis tuberculosa geworden und der Erfinder der Methode Z. v. BÓKAY selbst hat meines Wissens weitere Erfolge nicht mehr veröffentlicht. Vielleicht hatte er das Glück, eine Reihe von Fällen zu erleben, die frei von allgemeiner Miliartuberkulose und daher therapeutischer Beeinflussung zugänglich waren.

Erfolge von
Röntgenkief-
bestrahlungen
nach
Z. v. BÓKAY.

Zur *Technik der Röntgentiefenbestrahlungen* wäre kurz zu bemerken, daß Gehirn und verlängertes Mark bestrahlt wurden, 4 und mehr Bestrahlungen an aufeinanderfolgenden Tagen oder mit eintägiger Pause mit Wechsel der Bestrahlungsstelle (Stirn, Schläfe, Hinterhaupt oder Nackengegend).

3. Intralumbale Injektionen von Maganchlorid nach GORLITZER.

Die Mitteilung einer Serie von 7 Heilungsfällen stammt aus dem Jahre 1939. Bisher sind keine weiteren Veröffentlichungen über Erfolge oder Mißerfolge mit diesem neuen Verfahren erfolgt. Es kann also einstweilen nur als Anregung zu Behandlungsversuchen angesehen werden, wobei auch wieder die Beschränkung auf Fälle ohne allgemeine Miliartuberkulose, aber mit Bacillen im Lumbalpunktat zu achten wäre. Letztere Forderung ist bei den Beobachtungen von GORLITZER leider nicht erfüllt, so daß die Möglichkeit, daß es sich nicht um tuberkulöse, sondern um seröse Meningitisfälle anderer Ätiologie gehandelt haben könne, offen bleibt.

Erfolge intra-
lumbaler
Manganchlorid
injektionen?

Zur Technik der Behandlung wäre zu sagen, daß das Mittel, Manganchlorid in 0,02-mol-Lösung unter dem Namen *Metallosal Leo* von der *Lovens Keminske* Fabrik in Kopenhagen gebrauchsfertig hergestellt wird. Es sollen davon intralumbal je nach Alter des Patienten und Schwere der Erkrankung 1—2 ccm zweimal täglich 1—2 Wochen lang ohne Pause eingeführt werden.

b) Meningokokken-Meningitis.

Erfolge des
Meningo-
kokkenserums
blieben sehr
bescheiden.

Die früher vorwiegend geübte Behandlung der Genickstarre mit Meningokokkenserum hat alle einsichtigen Beobachter Jahr um Jahr schwer enttäuscht. Nur selten gelang es, mit diesem Verfahren einen Säugling zu retten und auch bei älteren Kindern und Erwachsenen blieb es fast fraglich, ob ein eindeutiger Einfluß auf den Krankheitsverlauf überhaupt damit zu erzielen ist. Dies änderte sich auch nicht wesentlich, als man dazu überging, nicht nur intralumbal, sondern gleichzeitig intramuskulär oder intravenös große Mengen von Serum gleichzeitig zu injizieren. In Deutschland wurde meist polyvalentes Serum verwandt. In anderen Ländern bemühte man sich, die einzelnen Meningokokkentypen festzustellen und ein gegen den betreffenden Typus eingestelltes Serum zu benützen. Ob auf diese Weise erheblich bessere Erfolge erzielt werden können, mag dahingestellt bleiben. Manche Autoren verzichteten wegen der schlechten Resultate ganz auf die Serumbehandlung und erzielten durch andere Verfahren mehr und bessere Heilungen. Auf diese Verfahren wird noch zurückzukommen sein. All diese Behandlungsversuche wurden ganz in den Schatten gestellt durch die Anwendung neuerer chemischer Arzneimittel aus der Gruppe der Sulfamide. Diese Präparate bewirkten eine völlige Umwälzung in der Meningitisbehandlung, ergaben selbst bei den so schwer beeinflussbaren Säuglingen 80 und sogar 100 % Heilungen, so daß man es heute schon als einen Kunstfehler bezeichnen darf, wenn auf die Anwendung dieser Heilmittel bei einer Meningokokkenmeningitis verzichtet wird. Die Frage, die man sich im Einzelfall stellen wird, kann heute nur noch lauten: Welches von den Sulfamidpräparaten soll gegeben werden? Wie soll es gegeben werden? und Soll man sich auf die Sulfamidtherapie beschränken oder zusätzlich noch andere Behandlungsverfahren in Anwendung bringen?

1. Die Sulfamidtherapie der Meningokokken-Meningitis.

Begeisternde
Erfolge der
Sulfamid-
behandlung.

Es sind eine Reihe von Heilmitteln aus der Sulfamidreihe systematisch zur Behandlung der epidemischen Meningitis herangezogen worden. Davon scheidet das *Prontosilum rubrum* wegen ungenügender Erfolge ganz aus; das *Prontosilum album* (*Prontalbin*) und das *Uliron* ergaben zweifellos Erfolge. Sie wurden aber weit übertroffen durch drei neuere Präparate, das *Albucid* (mit 8 % Letalität), das *Sulfapyridin* (auch *Eubasin* oder *Dagénan* genannt) mit 5,8 % Letalität und das *Sulfathiazol* (*Cibazol*), von dem bisher eine Letalität von 3 % mitgeteilt wird. Diese Letalitätszahlen, die SÄKER aus der Gesamtzahl der bisher mitgeteilten Einzelfälle errechnete, sind nicht ohne weiteres vergleichbar und bei der noch relativ kleinen Zahl der behandelten Fälle (74 beim Cibazol, 201 beim Albucid, 795 beim Eubasin) auch nicht endgültig feststehend, zumal Anwendungsweise und Dosierung ja noch nicht einheitlich angegeben werden können. Aber sie geben doch gute Richtlinien zur Hand und es bleibt vorerst jedem Arzt vorbehalten, welches Mittel unter den dreien er wählen will. Das Eubasin ist vielfach bevorzugt worden. Immerhin sind nach der SÄKERSchen Tabelle von 60 Säuglingen 9 = 15 % gestorben, während von 29 mit Albucid behandelten Säuglingen keiner zum Exitus kam. Das Cibazol ist beim Säugling noch zu selten angewandt worden, um darüber aussagen zu können. Sowohl das Albucid wie das Cibazol sind für kleine Kinder

bekömmlicher als das Eubasin und bewirken seltener unerwünschte Nebenerscheinungen, so daß man das Eubasin trotz der ausgezeichneten Erfolge, die bei seiner systematischen Anwendung von zahlreichen Autoren mitgeteilt wurden, die ich auch aus eigener Erfahrung bestätigen kann, doch noch nicht als das unbedingt beste bekannte Mittel zur Behandlung der Genickstarre bezeichnen wird.

Von den zahlreichen Autoren, die ihre Erfahrungen über die Erfolge der Eubasinbehandlung der Meningokokkenmeningitis bei Kindern ausführlicher mitgeteilt haben, seien nur einige aus dem deutschen Schrifttum genannt: BEUMER, STENGER, HERBST, SÄKER, HEGLER, CAMERER, FANCONI, JÄCKLI, TÜRK, GRUNKE, GOETERS, KEYSER, OETKER (THOENES).

Die Anwendungsweise all dieser Mittel hat den besonderen Vorzug, daß sie bei oraler Verabreichung ausgezeichnete Wirkung entfalten, daß sie aber auch, wenn erforderlich (Somnolenz des Patienten u. a.) intramuskulär, selbst intravenös (auch als Dauertropfinstillation nach JÄCKLI) angewandt werden können. Intralumbale Verabreichung erübrigt sich und birgt beim Eubasin sogar Gefahren.

Anwendungsweise und Wirkungsweise.

Die *Wirkungsweise* dieser Medikamente ist noch nicht genau bekannt. Wider Erwarten entfalten sie *in vitro* keineswegs besonders auffällige, keimtötende Eigenschaften. Erst im Zusammenwirken mit dem lebenden Patienten kommt die Heilkraft zustande. Es sind ihnen daher auch Grenzen gesetzt, und es ist nicht erstaunlich, daß bei spätem Einsetzen der Behandlung oder stark erschöpfter Widerstandskraft des Erkrankten Todesfälle auch weiterhin nicht immer vermieden werden können. Auch bei den fondroyant unter dem Bilde des sog. „WATERHOUSE-FRIEDERICHSENschen Syndroms“ verlaufenden Fälle, bei denen die meningealen Symptome gegenüber den toxischen (Benommenheit, schwerster Kollaps, Nebennierenblutungen) zurücktreten, scheint die ersehnte Wirkung nicht rasch genug einzutreten, um Todesfälle verhindern zu können (DUZAR, FANCONI u. a.).

Leider sind bei keinem der genannten Präparate *Defektheilungen* ganz zu vermeiden gewesen, wenn sie auch offenbar seltener geworden sind als vor der Anwendung dieser Mittel; namentlich die Schädigung des Innenohrs und der Hydrocephalus als Nachstadium sind noch nicht verschwunden. Ich halte es aber für möglich, daß bei Ausgestaltung der Behandlung diese Fälle in Zukunft immer seltener werden, besonders wenn eine Frühdiagnose eine rasche Therapie ermöglicht.

Defektheilungen kommen noch vor.

Über den *Verlauf der Krankheit bei wirksamer Sulfamidbehandlung* sei nur kurz bemerkt, daß ein rascher Fieberabfall, meist schon innerhalb der ersten 3 Tage die Regel ist, und daß nach 2—3 Tagen aus dem Liquor keine Meningokokken mehr gezüchtet werden können, bald auch mikroskopisch nicht mehr nachweisbar sind, während die völlige Klärung des Liquors sich noch etwas länger hinziehen kann. Besonders auffällig ist die rasche Beeinflussung der Bewußtseinsstörung, die oft schon innerhalb der ersten 24 Stunden beseitigt ist. Es gibt aber auch Fälle mit rezidivierendem Fieber und schleppenderem Verlauf, so daß die Zweckmäßigkeit oder Notwendigkeit einer zusätzlichen Behandlung sich aufdrängt.

Anwendungsweise und Dosierung der Sulfamidpräparate.

a) Das Eubasinum (Sulfapyridin, Dagónan). Man kann mit ziemlich niedrigen und schematisch verabfolgten Dosen ausgezeichnete Erfolge

Eubasinum.

erzielen. BEUMER (STENGER) und THOENES (OETKER) verabreichten z. B. Säuglingen unter 1 Jahr 3mal täglich $\frac{1}{3}$ Tablette, Kindern bis zu 3 Jahren 3mal täglich $\frac{1}{2}$ Tablette, größeren Kindern 3mal 1 Tablette. Vielfach werden die Gaben nach dem Körpergewicht berechnet, 0,15—0,2 g (1 g Eubasin = 2 Tabletten) pro Körperkilogramm auf 24 Stunden verteilt. Neuerdings trachtet man rasch auf eine hohe Konzentration des Mittels im Blut zu kommen, die dann auch bei der guten Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke für diese Mittel zu einer hohen Konzentration im Liquor führt (*Stoßtherapie*). Man fängt also die Behandlung mit einer höheren Dosierung an und fährt dann mit einer fortlaufenden Zufuhr des Mittels in geringerer Menge fort. So wird z. B. empfohlen, für den 1. Tag insgesamt 0,15 g Eubasinum pro Körperkilogramm über 24 Stunden verteilt, vom 2. Tag ab 0,1 g pro Körperkilogramm. Es wird dabei als besonders wichtig von mehreren Autoren angesehen, daß die Tagesmenge nicht auf 4, sondern auf 6 Dosen verteilt wird, so daß *auch bei Nacht alle 4 Stunden* das Mittel verabreicht werden kann. Vielfach dient das von GNOSSPELIUS für die Pneumoniebehandlung angegebene Schema als Richtlinie.

	1—3 Mon.	6—12 Mon.	3 Jahre	5 Jahre	10—15 Jahre
Erste Dosis	$\frac{1}{2}$ Tabl.	1 Tabl.	$1\frac{1}{2}$ Tabl.	2 Tabl.	3 Tabl.
Zweite Dosis nach 4 Stunden .	$\frac{1}{2}$ „	1 „	$1\frac{1}{2}$ „	2 „	3 „
Alle 4 Stunden	$\frac{1}{4}$ „	$\frac{1}{2}$ „	$\frac{3}{4}$ „	1 „	$1\frac{1}{2}$ „
Nach 36 Stunden alle 4 Stunden	$\frac{1}{8}$ „	$\frac{1}{4}$ „	$\frac{3}{8}$ „	$\frac{1}{2}$ „	$\frac{3}{4}$ „

Zur intramuskulären Injektion stehen Ampullen (30 %) zur Verfügung. Es sind allerdings mehrfach Nekrosen danach beobachtet worden (FANCONI, TÜRK). Die gleiche Lösung kann auch intravenös angewandt werden. JÄCKLI (FANCONI) haben in schweren Fällen das Sulfapyridin in Form der intravenösen Dauertropfinfusion angewandt. Die auf das Körpergewicht berechnete Menge wird mit der auf Körpertemperatur vorgewärmten Infusionsflüssigkeit (800—1000 ccm bei Säuglingen, 1500 bei größeren Kindern) vermischt.

Die Verabreichung des Eubasins soll nur 1—2 Tage nach der Entfieberung, im allgemeinen nicht über 5—7 Tage fortgesetzt werden. Gelegentlich empfiehlt sich eine zweite Kurperiode. Doch wird man bei den (seltenen) Eubasinversagern wohl lieber auf Albucid oder zusätzliche Behandlung mit Meningokokkenserum oder Luftausblasung, Röntgenbestrahlung u. a. übergehen.

Zur intralumbalen Behandlung eignet sich das Eubasin nicht und es wird von verschiedenen Autoren ausdrücklich davor gewarnt (MADER, DUKEN). Es sind dauernde schwere Lähmungen danach gesehen worden.

Nebenwirkungen.

Es sei hier kurz erwähnt, daß unangenehme *Nebenwirkungen* vielfach verzeichnet wurden, aber bei der angegebenen Dosierung offenbar im allgemeinen keine Gefahren mit sich bringen. Am häufigsten wird *Appetitlosigkeit* und *Erbrechen* (auch blutiges) erwähnt, das mitunter die weitere orale Verabreichung erschwert oder unmöglich macht. Leichtere *Cyanose*, mitunter einer Methämoglobinämie entsprechend, kann vorkommen und zur Verminderung der Dosis Veranlassung geben. Schwere Fälle dieser

Art sind nicht mitgeteilt worden. Häufig sind *morbilliforme*, *urticarielle*, ab und zu auch *scarlatiniforme Exantheme* aufgetreten, die keine Nachteile mit sich brachten. *Hämaturien*, *hämorrhagische Nephritiden* (HOPPE, FANCONI) sind seltene Ereignisse. Die bei Erwachsenen mehrfach beobachtete Agranulocytose spielt bei Kindern im Gefolge der Meningitisbehandlung mit Eubasium offenbar keine Rolle.

b) Albucid. Für die Albucidbehandlung der Meningokokken-Meningitis im Kindesalter haben sich besonders FRÖHLICH, OPITZ (HOPPE), NOEGGERATH (HUNN) und BOEHNCKE (DEGKWITZ) eingesetzt. Letzterer bezeichnet die Kombinationsbehandlung von Meningokokkenserum + Albucid zur Zeit als die Methode der Wahl. Auch HUNN hat neben dem Albucid die Serumbehandlung durchgeführt. Dagegen sind die 17 von OPITZ (HOPPE) ohne Todesfall geheilten Kinder ohne gleichzeitige Serumanwendung nur mit Albucid behandelt worden. Das Albucid kann per os, intravenös und intralumbal gegeben werden. HOPPE verabreichte 3 Tage lang intravenös bis zum 3. Lebensjahr 3 ccm, darüber 5 ccm intravenös, vom 4. Tage an 7—10 Tage lang per os 3mal täglich 1 Tablette, nur bei großen Kindern 2 Tabletten. Wenn nötig, wurde nach 3tägiger Pause ein zweiter Stoß angeschlossen. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. BÖHNCKE schloß an die Lumbalpunktionen Spülungen mit 0,3—10 % Albucidlösungen an. Bei Spülungen mit 30 % Lösung traten mehrmals Krämpfe auf. Es scheint mir, trotz der Empfehlung von KIRCHNER und BÖHNCKE, kein Fehler zu sein, auch bei der Albucidbehandlung auf intralumbale Anwendung ganz zu verzichten.

Albucid.

c) Cibazol (Sulfo-Thiazol, Ciba 3714). Wenn das Albucid verträglicher zu sein scheint als das Eubasin, so scheint das neue Präparat Cibazol vielleicht noch bekömmlicher zu sein als das Albucid. Es liegen bisher nur wenige, aber durchaus günstige Berichte über die Behandlung der kindlichen Meningokokkenmeningitis mit diesem Mittel vor (u. a. FANCONI, LEITINGER, SCHNETZ und UMRATH, PULVER, DUZAR, GSELL). Ob es sich dem Albucid und Eubasin überlegen erweisen wird, kann erst die Erfahrung der nächsten Jahre lehren.

Cibazol.

2. Zusätzliche Behandlungsverfahren neben der Sulfamidtherapie.

Die unbefriedigenden Erfolge der Serumbehandlung hatten vor der Entdeckung der Sulfamidwirkung dazu geführt, daß von einem Teil der Kinderärzte ganz auf die Meningokokkenserumbehandlung verzichtet wurde zugunsten anderer Behandlungsverfahren, die in ihren Ergebnissen nicht schlechtere, zum Teil bessere Resultate lieferten. Es lohnt sich, auch diese Behandlungsvorschläge kurz durchzusprechen, weil die Erfolge der Sulfamidbehandlung immerhin noch nicht 100 %ig sind und zum mindesten die Frage aufgeworfen werden kann, ob eine zusätzliche Behandlung, wenigstens in Einzelfällen, nicht angebracht erscheint.

Zusätzliche
Behandlungs-
verfahren
erforderlich.

a) Die Lumbalpunktionen. Im allgemeinen werden wiederholte Lumbalpunktionen nach wie vor neben der Sulfamidbehandlung für zweckmäßig erachtet, ja JÄCKLI empfiehlt sogar, solange der Liquor eitrig ist und unter erhöhtem Druck steht, zweimal täglich Entlastungspunktionen vorzunehmen. Auch der Erfolgskontrolle wegen, und um Anhaltspunkte für die weitere Behandlung zu gewinnen, erschienen mehrfache Lumbalpunktionen zweckmäßig und nützlich. Als ein besonderer Erfolg der

Lumbalpunk-
tionen teils
empfohlen, teils
verworfen.

Sulfamidtherapie wurde allerdings bemerkt, daß die Zahl der erforderlichen Punktionen gegenüber früheren Zeiten beträchtlich geringer wurde. Immerhin sind Stimmen laut geworden, die von Verschlechterungen im Anschluß an die Lumbalpunktionen, besonders bei Säuglingen zu berichten wissen (HÜTTENHAIN, TÜRK) und dafür eintreten, sich auf die erste, diagnostische Punktion zu beschränken.

Serum-
behandlung
meist ent-
behrlich.

b) Die Serumbehandlung. Die Mehrzahl der Beobachter hat geglaubt, auf die Serumbehandlung nicht verzichten zu sollen und sie neben der Sulfamidbehandlung in bisher geübter Weise, d. h. intralumbal oder intravenös oder intramuskulär und intralumbal fortgeführt, in der Überzeugung, damit mehr zu erreichen als ohne sie. Es ist aber gewiß heute kein Fehler mehr, ganz davon abzusehen, da eindeutige Behandlungsserien vorliegen, die ohne Serum unter reiner Eubasin- oder Albucidbehandlung denkbar günstige Erfolge erkennen lassen. Immerhin kann es vorkommen, daß eine ungenügende Eubasinwirkung im Einzelfall durch nachträgliche Meningokokkenserumanwendung zu vollem Erfolg geführt wird (eigene Beobachtung, Dissertation SCHNEIDER), wobei aber zu berücksichtigen ist, daß die Eubasinbehandlung erst spät einsetzte und nach heutiger Anschauung etwas zu niedrig dosiert war. Auch DUZAR berichtet von einer prompten Serumwirkung bei einem sulfa-pyridinresistenten Fall.

Über den besonderen Wert der speziell auf die einzelnen Meningokokkentypen eingestellten Sera vermag ich wenig zu sagen. Sicher steht wohl, daß auch diese meist nicht ohne weiteres erreichbare Forderung durch die Sulfamidbehandlung ziemlich überholt sein dürfte.

Spülungen ?

c) Spülungen. Von KÜNZEL wurden Spülungen mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt und als gänzlich ungefährlich empfohlen. Es wurde lumbal und suboccipital punktiert und von der oberen Nadel aus solange mit körperwarmer Lösung gespült, bis die Flüssigkeit aus der unteren klar abließ. Von HAU und BOEHNCKE wurden lumbale Ausheberungen mit Albucidlösungen gemacht, d. h. nach Ablassen eitrigem Liquors durch Lumbalpunktion die Spülflüssigkeit abwechselnd injiziert und ausgehebert. Vermutlich werden diese umständlichen Verfahren als zusätzliche Behandlung nur ausnahmsweise in Betracht gezogen werden.

Luft-
einblasungen
verdienen
weitere An-
wendung.

d) Die Luftausblasung (Pneumoencephalon). Dieses Verfahren ist neben der Serumbehandlung vielfach angewandt worden und hat eine nicht einheitliche Beurteilung erfahren. GOETERS berichtet nach seiner Erfahrung an 33 Fällen, daß es ihm weder bei der Serumbehandlung, noch bei irgendeiner anderen Behandlung Nutzen gebracht habe. Auch OETKER hat keine Erfolge feststellen können. Andererseits wird diese Methode gerade als zusätzliche Behandlung neben der Sulfamidtherapie neuerdings auf Grund theoretischer Erwägungen und auch praktischer Erfolge von mehreren Seiten wärmstens empfohlen (HEGLER, SÄKER, LAURINSICH und MURANO). Es wird geltend gemacht, daß diese technisch ja leicht durchführbaren Ausblasungen weitgehendst die Druck- und Toxinschädlichkeit speziell im Schädelraum entfernen und gleichzeitig die Bakterien des Liquors; ferner erhöhen sie die Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke, was bei der Chemotherapie der Meningitis jedenfalls nur von Nutzen sein kann; schließlich helfen sie Verklebungen der Foramina Magendii und Luschkae zu

verhüten oder sogar zu lösen und können zur Prophylaxe und sogar zur Heilung eines beginnenden Hydrocephalus occlusivus beitragen.

Alle diese Argumente sind geeignet, dazu anzuregen, den Wert der Luftausblasungen in Verbindung mit der Sulfamidbehandlung weiter im Auge zu behalten.

e) Intravenöse Blutübertragungen. Ich habe dieses Verfahren seit der Empfehlung durch RIETSCHEL und KOPKA regelmäßig angewandt, in der Regel gleich am ersten Behandlungstag bei der Einlieferung, allerdings stets nur als zusätzliche Behandlung neben dem Serum oder den Sulfamiden. Als Hilfsmittel ersten Ranges bei allen schweren Infektionen wird es sicher weiterhin von Wert sein und in allen schweren Fällen angezeigt sein, wenn man auch nicht mehr daran denken wird, es als alleiniges Behandlungsmittel anzuwenden.

Intravenöse Blutübertragungen zu empfehlen.

f) Unspezifische Umstimmung. MADER hatte 1928 über 5 Heilungsfälle von kindlicher Meningokokkenmeningitis berichtet, bei denen ein Exanthem im Verlauf der Erkrankung (Serumexantheme, Masern u. a.) auftrat und unmittelbar von Besserung und Genesung gefolgt war. Auch von anderer Seite wurden ähnliche Beobachtungen mitgeteilt. BESSAU schlug vor, durch frisches Hammelserum in größeren Mengen eine Serumkrankheit und damit einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Meningitis zu erzielen. VON RIEBEN berichtet über derartige Versuche. Es gelang bei 11 von 15 Kindern ein Serumexanthem zu erzwingen, nicht vor dem 7. Tag nach der Injektion. Ein günstiger Einfluß auf den Krankheitsverlauf schien unverkennbar, trotz mehrerer Versager. GOETERS, der über ähnliche Versuche berichtet, konnte keinen günstigen Einfluß bemerken, ebensowenig wie OETKER (THOENES). Das gleiche trifft auf die von KNAUER empfohlenen Ultraviolettbestrahlungen zu. Man wird wohl kaum auf diese Versuche als zusätzliche Behandlung neben der Sulfamidtherapie zurückgreifen.

Unspezifische Umstimmung hat sich nicht eingeführt.

g) Die Autoliquortherapie, von WEINER und BAKKAL empfohlen: 15 bis 25 ccm Liquor werden durch Lumbalpunktion gewonnen. Jeden 3.—4. Tag werden davon 3—5 ccm subcutan injiziert. Selbst bei reinem Eiter kommt es nicht zur Absceßbildung, gelegentlich zu vorübergehenden Infiltraten. Möglicherweise könnte in chronisch verlaufenden Fällen ein Versuch mit dieser Methode in Frage kommen.

Autoliquortherapie für chronisch verlaufende Fälle?

h) Acethyleninblasungen nach ZELLER. Obwohl der Verfasser wiederholt sehr günstige Resultate seiner Methode veröffentlicht hat, hat sich das Verfahren bisher nicht durchzusetzen vermocht und wird wohl neben der technisch so leicht durchzuführenden Sulfamidbehandlung kaum zur allgemeineren Anwendung kommen.

Acethyleninblasungen?

i) Fieberbehandlung. Vereinzelt konnten postmeningitische Komplikationen (Hydrocephalus u. a.) oder chronisch verlaufende Meningokokkenmeningitiden durch *Pyrifer* oder anders geartete Fieberbehandlung günstig beeinflußt werden (SIEGENTHALER, KUGELMEIER, BENNETT, PERSON und SIMMONS).

Fieberbehandlung?

k) Behandlung mit Röntgenstrahlen. Auch diese Methode kommt nur bei chronisch sich hinziehenden, also sulfamidresistenten Fällen in Betracht, speziell wenn ein wachsender Hydrocephalus sich anbahnt, der als hypersekretorisch bedingt anzusehen ist. Ein gewisser, gar nicht unbedeutender Grad von Hydrocephalus internus scheint nach den Ergebnissen

Röntgenbestrahlungen des Versuches wert.

encephalographischer Untersuchungen auch bei vielen Fällen (etwa allen?) vorhanden zu sein, die keine ausgesprochene Wachstumsneigung erkennen lassen. Man betrachte nur die Abbildungen der Fälle von LAURINSICH und MURANO! Da sich die Hirnkammern in diesen Fällen so gut von der Lumbalpunktionsstelle aus füllen ließen, ist es nicht sehr wahrscheinlich, daß ein Ventrikelverschluß als Ursache dieses Hydrocephalus internus in Frage kommt. Allerdings lassen sich Resorptionsstörungen des Liquors durch diesen Befund auch nicht ausschließen, so daß die Diagnose des Hydrocephalus hypersecretorius auf diese einfache Weise aus dem Encephalogramm nicht gestellt werden kann. BRENNER will mit Tiefenbestrahlungen speziell den Plexus chorioideus treffen und eine Hemmung der Liquorabsonderung herbeiführen. Andere Autoren, die günstige Erfolge in einzelnen Fällen zu berichten wissen, vertrauen auf die entzündungswidrige Eigenschaft der Röntgenstrahlen auf die Meningen und dosieren ihre Bestrahlungen dementsprechend. HIPPE und GRÜNINGER führten Bestrahlungen in der 3. Krankheitswoche an 6 aufeinanderfolgenden Tagen bzw. jeden 2. Tag in 2 Fällen durch (5 Schädelfelder und 1 Nackenfeld) und erreichten Entfieberung und Schwinden der meningitischen Restzustände.

Zusammenfassung.

Fassen wir zum Schluß kurz zusammen, wie sich auf Grund unserer heutigen Erfahrungen die Behandlung der Meningokokkenmeningitis gestalten wird, so wäre zu sagen: *Frühdiagnose und Frühbehandlung* werden die *Stoßtherapie mit Hilfe der Sulfamidpräparate* zu größtmöglicher Wirkung gelangen lassen, so daß auch bei jungen Säuglingen Reihenheilungen mit weniger als 5—10% Sterblichkeit zu erzielen sein werden. Wie SÄKER mit Recht hervorhebt, soll die Behandlung schon beim Verdacht auf Meningokokken-Meningitis einsetzen, und die ersten Dosen sollten auch, wenn das Kind einer Klinik überwiesen wird, schon vor der Überführung vom praktischen Arzt verabreicht werden. Geschadet kann nicht werden, wenn sich eine Fehldiagnose oder eine Meningitis durch andere Erreger herausstellt. Prophylaktische Wirkungen sind allerdings von der Sulfamidanwendung nicht zu erwarten. Die Sulfamidbehandlung wird übrigens in vielen Fällen auch bei häuslicher Behandlung mit bestem Erfolg durchgeführt werden können. Zwischen *Eubasin*, *Albucid* und *Cibazol* bleibt dem behandelnden Arzt die freie Wahl, doch sind in der Dosierung und Fortführung der Behandlung die oben ausführlich erörterten Richtlinien zu berücksichtigen.

Die Serumbehandlung und andere zusätzliche Behandlungsverfahren werden aller Wahrscheinlichkeit nach in Zukunft im allgemeinen kaum mehr eine große Rolle spielen und für besonders gelagerte Einzelfälle vorbehalten bleiben, z. B. zur intravenösen Anwendung bei toxischem Verlauf. Doch werden wohl neben der Sulfamidtherapie *regelmäßige Lumbalpunktionen* (eventuell verbunden mit *Lufteinblasungen*), sowie *größere Blutübertragungen* weiterhin häufigere Anwendung verdienen. Zur Nachbehandlung refraktärer Fälle und zur günstigen Beeinflussung eines sich anbahnenden Hydrocephalus wäre die Sammlung weiterer Erfahrungen mit Röntgenbestrahlungen sehr erwünscht, da leider bisher auch unter der Sulfamidbehandlung solche unerfreulichen Restzustände noch beobachtet worden sind.

e) Eitrige Meningitis anderer Ätiologie.

Bei der hohen, fast 100 % betragenden Letalität eitriger Meningitiden, die durch andere Erreger als die Meningokokken hervorgerufen sind, ist es nur zu natürlich, daß man auch hier durch die Verabreichung der Sulfamidpräparate eine wesentliche Besserung der Erfolge erhoffte oder erwartete. Bisher liegen nur eine kleine Reihe von Beobachtungen vor, was begreiflich erscheint, da solche Fälle ja nie in größerer Häufung vorkommen. Aus diesen Beobachtungen kann man heute schon erkennen, daß eine Wandlung der Prognose, wie sie bei der Meningokokken-Meningitis erfolgte, bei den andersartigen Hirnhautentzündungen sich durch die Sulfamidtherapie nicht erzielen lassen wird. Der Grund dafür ist wahrscheinlich in dem in der Regel sehr stürmischen Verlauf dieser eitrigen Meningitisformen gelegen. Da die Sulfamidpräparate ja keine unmittelbar wirkenden Antiseptica sind, sondern ihren günstigen Einfluß einem Zusammenwirken mit dem lebendigen Organismus verdanken, bedarf es einer gewissen Zeit, in der der Organismus noch nicht an der Grenze seiner Lebensfähigkeit angelangt ist, damit der Einfluß der Mittel in Erscheinung treten kann. Es ist zu erwarten, daß am ehesten die etwas weniger stürmisch verlaufenden Formen der eitrigen Meningitis Heilungsaussichten bieten, z. B. die Influenza-Meningitis, von der auch in der Tat Heilungsfälle mitgeteilt sind, oder die Fälle, bei denen die Meningitis von einem Eiterherd ausgeht und unterhalten wird, der operativ entfernt werden kann, wie z. B. eine Mittelohr- oder Felsenbeinerkrankung. Auch hier sind Heilungsfälle mitgeteilt worden. Die Anwendungsweise und Dosierung der Sulfamide wird die gleiche sein müssen, wie bei der Meningokokken-Meningitis. Welches Präparat aber jeweils die verschiedenen Infektionserreger am wirksamsten bekämpft, kann erst eine Aufgabe systematischer Beobachtung zahlreicher Einzelfälle ergeben. Sicher wird hier auch das Prontalbin berücksichtigt werden müssen, das eine gute Übergangsfähigkeit in dem Liquor besitzt, und auch eine beträchtliche Wirkung auf die Meningokokken-Meningitis ausübt, die allerdings durch das Eubasin, das Albucid und das Cibazol erheblich übertroffen wird.

Sulfanilamid-
behandlung
anderer eitriger
Hirnhautent-
zündungen.

Ich gebe im folgenden ohne Anspruch auf Vollständigkeit wieder, was in den letzten Jahren im Schrifttum über Behandlungsversuche in dieser Richtung niedergelegt ist; als sicher darf dabei angenommen werden, daß zahlreiche Mißerfolge nicht bekannt gegeben worden sind.

1. Pneumokokken-Meningitis.

Bei den ausgezeichneten Erfolgen, die gerade gegen andere Pneumokokkenerkrankungen (Pneumonie, Pneumokokkenperitonitis) durch das Eubasin erzielt werden können, liegt es nahe, gerade dieses Mittel auch gegen die Pneumokokkenmeningitis zu verwenden. Es liegen auch Mitteilungen über bemerkenswerte Erfolge bei dieser sonst fast stets letal verlaufenden Erkrankung vor. HODES, GIMBEL und BURNETT in Baltimore konnten von 17 Fällen durch Eubasin 8 zur vollen Heilung bringen. Andere Autoren waren nicht so glücklich. Bei CHRISTIAN, JORGENSEN und ELLIS versagte die Eubasinbehandlung in 2 Fällen. Mit Prontalbin konnte ERIKA WAGNER (Leipzig) von 6 Fällen keinen heilen, während ein Heilungsfall durch Prontalbin von YOUNG erzielt wurde. HEWELL und MITCHEL konnten mit Prontalbin von 6 Kindern 3 heilen und teilen weitere

Pneumo-
kokken-
Meningitis.

Heilungsfälle aus der Literatur mit. Vielleicht wird sich auch bei der Pneumokokkenmeningitis die Kombination mit Blutübertragung und Liquorausblasung nützlich erweisen.

Influenza-
Meningitis.

2. Influenza-Meningitis.

Prontosil und Prontalbin haben mehrfach versagt (HAGEMANN, HALBERTSMA). Doch konnten GEBAUER und RATING sowie KELLER durch Spülung und intralumbale Anwendung von Prontosil einen Fall zur Heilung bringen (Erwachsene) und ELDAL berichtet von 2 Heilungen bei Kindern. LINDSAY, RICE und SELINGER teilen erfolgreiche Verwendung von *Eubasin* bei Influenzameningitis mit und auch MONESTRUE, DE PALMAS und GAREIN sahen einen Heilungsfall nach *Eubasin*verabreichung.

Staphylo-
kokken-
Meningitis.

3. Staphylokokken-Meningitis.

Ich habe 4 Heilungsfälle, zwei mit Prontalbin, 1 mit Albucid (FRÖHLICH) und 1 mit Cibazol (DIETEL und KAISER) ausfindig machen können. In allen 3 Fällen handelte es sich um *Staphylococcus aureus*. 1 Fall war otogen entstanden und machte gleichzeitig operative Eingriffe am Ohr erforderlich. Behandlungsversuche mit Albucid und Cibazol wären anzupfehlen.

Streptokokken-
Meningitis.

4. Streptokokken-Meningitis.

Hier scheint die Sulfamidbehandlung eine große Zukunft zu haben, besonders bei otogenen Fällen, wenn es gelingt, operativ den primären Eiterherd auszuschalten. Es sind mit Prontosil, Prontalbin und *Eubasin* Heilungen mitgeteilt (NEAL und APPELBAUM 13 Heilungen von 17 Fällen, DEBRÉ und MARIE 63 Fälle, sämtlich geheilt). Nach TOOMEY und KIMBALL sollen von 102 mit Prontosil oder Prontalbin behandelten Fälle der Literatur 91 geheilt sein. Auch UNTERBERGER berichtet, daß die otogenen Meningitiden, die ja meist durch Streptokokken bedingt sind, sehr gut auf die Chemotherapie mit Sulfamidpräparaten reagieren. Von 12 Fällen hat er keinen verloren. Er benützte gleichzeitig *Prontosilum rubrum per os* und ein neues Präparat der Firma Bayer-Leverkusen *Eupatin II* intravenös und intralumbal. Zusätzlich wendet er eine Entwässerungsbehandlung an (intravenöse Einspritzung hypertotonischer Lösungen, Anregung der Diurese durch *Euphyllin* und salzarme Trockenkost). Wenn auch nicht jedem 100 % Heilungen beschieden sein werden, so zeigen sich doch auch hier sehr bemerkenswerte Erfolge der Sulfamidtherapie und man darf hoffen, daß auch seltenere Formen der eitrigen Meningitis (*Coli*, *Proteus* u. a.) der Behandlung in Zukunft zugänglicher sein werden, als sie es bis heute gewesen sind.

Literatur.

1. Pachymeningosis haemorrhagica interna.

CATEL, W.: (a) Zur klinischen Diagnose intrakranieller Geburtsblutungen. *Msehr. Kinderheilk.* **52**, 1 (1932). (b) Pathogenese und Differentialdiagnose der Pachymeningosis und Leptomeningosis haemorrh. int. *Msehr. Kinderheilk.* **80**, 137 (1939).

ENGELHARDT, E.: Subarachnoidalblutung im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **60**, 436 (1938).

GUTBROD, V.: Über P. hydro-haemorrhagica int. im Säuglingsalter. *Z. Kinderheilk.* **62**, 298 (1941).

HANKE, H.: Das subdurale Hämatom. Berlin: Springer 1939.

KOHL, H.: Weitere Beiträge zur Klinik der P. h. int., sowie ihrer Behandlung mit dem P.-Faktor (Citrin). Mschr. Kinderheilk. **86**, 273 (1941).

LIEBE, S.: Zur Diagnose und Prognose geburtstraumatischer intrakranieller Blutungen. Mschr. Kinderheilk. **83**, 1, 19 (1940). — LIEBENAM, L.: Zur Frage der P. hydro-haemorrh. int. im Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. **141**, 73 (1934).

2. Abakterielle lymphocytäre Meningitis serosa.

ARMSTRONG, CH. and J. G. WOOLEY: Benign. lymphocytic chorio-meningitis. J. amer. med. Assoc. **109**, 410 (1937).

DEMME, H.: Meningitis. Fortschr. Neur. **5**, 150 (1933).

ECKSTEIN, A.: Epidem. M. serosa. Z. Kinderheilk. **50**, 564 (1931).

FANCONI, G.: Die abakteriellen Meningitiden. Erg. Med. **57**, 399 (1939), ausführliche Literatur.

GÜNTHER: Über akute asept. M. Jb. Kinderheilk. **128**, 127 (1930).

HUBER, H. G.: Über gleichzeitiges Auftreten von abakterieller M. und Encephalomyelomeningitis. Mschr. Kinderheilk. **82**, 284 (1940).

SCHNEIDER: Über epidemische M. serosa. Wien. klin. Wschr. **1931 I**, 350; **1935 I**, 425. — SCHNEIDER, K. H.: In J. KLEINSCHMIDTS übertragbare Kinderlähmung, S. 141f. Leipzig: S. Hirzel 1939.

TOOMEY, J. A.: Acute lymphocytic meningitis? J. of Pediatr. **8**, 148 (1936).

VOGT, H.: Chronische Verlaufsformen der benign. lymphocytären M. Dtsch. Arch. klin. Med. **183**, 501 (1939).

WALLGREN, A.: Une nouvelle maladie infectieuse du système nerveuse central? Acta paediatr. (Stockh.) **4**, 158 (1925).

3. Fortschritte in der Meningitisbehandlung.

a) Meningitis tuberculosa.

BOKAY, Z. v.: Über die Möglichkeit der Heilung der M. tub. mit Hilfe von Röntgentiefenbestrahlung. Jb. Kinderheilk. **135**, 69 (1932).

GORLITZER, V.: Eine neuartige Therapie der M. fibrosa (tuberculosa) und der M. serosa lymphocytica mit Manganchlorid. Med. Klin. **1938 I**, 334.

SELTER, G. E.: Zur intralumbalen Tuberkulinbehandlung der tuberk. M., ein geheilter Fall. Z. Kinderheilk. **49**, 43 (1930).

WEINER, E. u. Mitarb.: Sur le traitement de la méningite tuberculeuse par les rayons. Arch. Méd. Enf. **38**, 537 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 156 (1935).

b) Sulfamidbehandlung der eitrigen Meningitiden.

BENNETT, PERSON u. SIMMONS: Fieberbehandlung chronischer Meningococceninfektionen. Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 331 (1937). — BOEHNCKE, H.: Über die therapeutischen Erfolge von drei verschiedenen Behandlungsmethoden der epidemischen Meningitis. Z. Kinderheilk. **62**, 29 (1940). — BRENNER, N.: Beitrag zur Kenntnis der Pathogenese des Hydrocephalus intern. Z. Kinderheilk. **61**, 265 (1939).

CAMERER, J. W.: Die Behandlung der Meningitis epidem. mit Eubasinum. Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 955.

DEMME, H.: Eitrige Meningitis. Fortschr. Neur. **5**, 168 (1933). — DIETEL, FR. u. A. KAISER: Erfolgreiche Behandlung einer durch Staphyloc. aur. hervorgerufenen Meningitis mit Sulfathiazol. J. amer. med. Assoc. **115**, 601 (1940). Ref. Zbl. Kinderheilk. **38**, 593 (1941). — DUZAR, J.: Zur Therapie der Meningococcen-Meningitis-Epidemie 1939—1940 in Ungarn. Mschr. Kinderheilk. **87**, 159 (1941).

FANCONI: Diskussion. Mschr. Kinderheilk. **87**, 171 (1941). — FORNARA, P.: Die Behandlung der Meningococcenmeningitis. Ref. Zbl. Kinderheilk. **38**, 527 (1941). — FRÖHLICH, R.: Die Behandlung der epidemischen Meningitis mit Albucid. Münch. med. Wschr. **1939 II**, 1555.

GEBAUER, A. u. B. RATNG: Die Behandlung infektiöser Meningitiden mit Sulfanilamiden und Sulfanilamidpyridin-Präparaten. Münch. med. Wschr. **1940 II**, 1293. — GOETERS, W.: Bakteriologie, Epidemiologie und Therapie der Meningococceninfektionen. Mschr. Kinderheilk. **87**, 144 (1941). — GNOSPILINS, A.: Pneumoniebehandlung mit Sulfapyridin bei Kindern. Kinderärztl. Prax. **10**, 397 (1939). — GRUNKE, W.: Über die Albucidbehandlung der epidemischen Meningitis. Klin. Wschr. **1940 II**, 1125. — GSELL, O.: Chemotherapie akuter Infektionskrankheiten durch Ciba 3714. Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 342.

HEGLER, C.: Neuzeitliche Chemotherapie bakterieller Infektionen. Jkurse ärztl. Fortbildg **31**, S. 17 (Okt. 1940). — HIPPE, H. u. U. GRUNINGER: Über die Behandlung der Meningitis epidem. mit Röntgenstrahlen. Klin. Wschr. **1936 I**, 304. — HODER, H. J., GIMBEL u. BURNETT: Die Behandlung der Pneumococccenmeningitis mit Sulfapyridin und dessen Natriumsalz. Ref. Zbl. Kinderheilk. **37**, 591 (1940). — HOPPE, TH.: Zur Behandlung der kindlichen Meningitis epidem. mit Eubasinum und Albucid. Dtsch. med. Wschr. **1940**, 38. — HUNN, M.: Über Behandlung der Meningitis epidem. mit Albucid. Mschr. Kinderheilk. **84**, 151 (1940).

JAECKLI, W.: Die Behandlung der Meningitis epidem. mit Sulfanilamidopyridin (Dagénan). Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 280.

KIRCHNER, E.: Die Ergebnisse der Albucidbehandlung bei epidemischer Meningitis. Med. Welt **1940**, 1221. — KOPKA, E.: Zur Behandlung der Meningitis cerebrospinal. epidem. Arch. Kinderheilk. **119**, 7 (1940). — KUGELMEIER, L. M.: Die Fieberbehandlung der Meningitis und ihrer Komplikationen mit Pyrifur. Z. klin. Med. **137**, 60 (1939).

LAURINSICH, A. u. G. MURANO: Das Pneumoencephalon in der Behandlung der übertragbaren Genickstarre. Mschr. Kinderheilk. **84**, 319 (1940). — LINDSAY, J., RICE u. SELINGER: Die Behandlung der Influenza-Meningitis (PFEIFFER-Bazillus). Ref. Zbl. Kinderheilk. **38**, 496 (1941).

MORI, S. u. NAKAMOTO: Röntgenstrahlenbehandlung der Meningitis cerebrospinalis epidem. Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 286 (1935).

OETKER, G.: Zur Therapie der epidemischen Meningitis. Mschr. Kinderheilk. **85**, 374 (1941).

RIEBEN, J. v.: Die unspezifische Therapie der Meningitis epidem. Mschr. Kinderheilk. **81**, 102 (1939).

SÄKER, G.: Sulfamidtherapie der Meningitis epidem. Erfolge und Grundsätze der Meningitisbehandlung. Jkurse ärztl. Fortbildg **32**, Maiheft 29 (1941). — STENGER, K.: Zur Chemotherapie der Meningitis epidem. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 973.

TOOMEY, J. u. KIMBALL: Streptococccenmeningitis behandelt mit Sulfanilamid. Ref. Zbl. Kinderheilk. **37**, 41 (1939). — TÜRK, E.: Zur Behandlung der Meningitis epidem. Med. Klin. **1940 II**, 774.

UNTERBERGER: Diskussion. Mschr. Kinderheilk. **87**, 177 (1941).

WEINER, J. S. u. BAKKALI: Die Autoliquortherapie der epidemischen Cerebrospinalmeningitis beim Kinde. Acta med. scand. (Stockh.) **90**, 214 (1936). Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 117 (1937). — WURM: Übersicht über die bisherigen Erfahrungen mit Sulfanilamid-Pyridin (= Eubasinum, M. u. B. 693, Dagénan) in der Weltliteratur. Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 73, 102.

YOUNG, FR.: Heilung einer Pneumococccenmeningitis nach Sulfanilamidbehandlung. Ref. Zbl. Kinderheilk. **35**, 344 (1938).

ZELLER, O.: Über die Behandlung der eitrigen Meningitis. Ref. Zbl. Kinderheilk. **32**, 673 (1937).

Sachverzeichnis.

Redigiert vom Herausgeber.

Eigennamen sind in KAPITÄLCHEN gedruckt.

Fettdruck eines Stichwortes weist darauf hin, daß an der bezeichneten Stelle ausführlicher über das Thema gesprochen wird.

Therapeutische Hinweise, bei denen sich ein Rezept oder die Verwendungsart des Arzneimittels näher ausgeführt findet, sind *kursiv* gesetzt.

- Abartungen, multiple** 121.
ABDERHALDEN, Abbaureaktion bei FEERScher Krankheit 416.
Abgeschwächtes Ekg (low voltage) 592, 614, 618.
Acedicon 5.
Acetonämie bei Neugeborenen 76.
Acetonerbrechen bei Diabetes mellitus 167.
Acetylcholin 46.
Acetylen-Narkose, Feuergefährlichkeit der 3.
Achalasie bei Pylorusstenose 483.
Acidose bei Diabetes mellitus 167.
ADAIR-DIGHTON-Syndrom 138.
Adalin 8.
ADAMS-STOKESSche Syndrom s. **MORGAGNI-ADAMS-STOKES**.
Addisonismus 271.
ADDISONsche Krankheit 229.
Aderlaß bei Pneumonie 552.
Adermin 27.
— -Eluatfaktor 54.
Adiuretin 263.
Adrenalin 10, 21.
— bei *diphtherischer Kreislaufstörung* 302.
— bei *Pylorusstenose* 493.
Adrenalinausschüttung bei FEERScher Krankheit 418.
Adonigen bei *diphtherischer Myokarditis* 309.
„Adynamie thyreogene“ bei Neugeborenen 250.
Afibrinogenämie 221.
Aglutinationsfähigkeit der Plättchen 222.
ALBERS-SCHÖNBERGsche Krankheit 160, 212.
Albucid 18, 92.
— bei *Meningokokken-Meningitis* 804.
Albuminurie orthotische (orthostatische) 750.
Aleucia haemorrhagica 218.
Allergie des Neugeborenen 72.
— und Rheuma 402.
Allergische Erkrankungen, Erbgang 115.
Allergisches Syndrom bei Neugeborenen 72.
Allional 7.
Alterswelken, vorzeitiges 272.
Aluminiumhydroxyd-Formoltoxoid zur Diphtherieschutzimpfung 313.
Akonitin 9.
Akrocephalosyndaktylie 148, 149.
Akrodynie, kindliche 411.
Akromegalie 267.
Aktivatoren des Stoffwechsels 51.
Ammonium-Mandelat Asta 12.
Amoss sign 436.
Amphotropin 11.
Amylenhydrat 6.
Anaemia congenita 77.
— neonatorum transitoria idiopathica 80.
Anämie, alimentäre 214.
— —, **ROMINGERS** Hypothese 216.
—, akute hämolytische (Typ **LEDERER**) 217.
—, aplastische 218.
— und Eisenstoffwechsel 204.
—, essentielle hypochrome 214.
—, familiäre infantile perniciosoartige 212.
— bei Frühgeborenen 207.
—, hämolytische (Typ **LEDERER**) bei Scharlach 358.
—, idiopathische aplastische 213.
—, kongenitale 206, 207.
— — hämolytische 210.
—, sprueartige 216.
— bei Zöliakie 216.
Anämiebereitschaft 206.
Anämiefaktor 54.
Anämien 204.
—, aregeneratorische beim Säugling 213.
—, Einteilung der 206.
— hyperchrome und Fettdiarrhöen 215.
— des Kindesalters, erbliche und konstitutionelle 206.

- Anästhesierung**, Mittel zur 1.
Androsteron 23.
Aneurin 26, 49.
Aneurin-Thiamin 53.
Aneurysmen 576.
 „*Angina, rote*“, bei Rachendiphtherie 277.
Angiospasmen, geburtstraumatische 64.
Anonchyie 162.
 „*Anosteogenesis*“ 143.
Anstiegszeit beim Ekg 586, 597.
Anticomane 22, 173.
Antifebrin 8.
Antineuralgica 8.
Antipachymeningosisfaktor 796.
Antipyretica 8.
Antipyrin 8.
 —, *Kombinationspräparate* des 9.
Antirheumatica 8.
Antithyreoidin 242.
Antitoxingehalt, Schwankungen 292.
Aortenstenosen 575.
Aortitis, stenosierende 576.
Aphosphorosis 183.
Apo-Ferment 45.
Arachnodaktylie 155.
Argochrom 409.
 — bei *Pyurie* 778.
Arrhythmie, absolute, Ekg 690ff.
 —, respiratorische, Ekg 606, 615, 667.
Arterienverkalkung 576.
Arteriosklerose, benigne 575.
Arteriospasmen im Gehirn Neugeborener 67.
Artose 12.
Atrioventrikuläre Extrasystole, Ekg 673.
 — *Leitungsstörung*, Ekg 625ff., 698ff., 713.
Atrioventrikulärer Block, partiell 627, 698ff.
 — —, vollständig 627, 700, 702.
Arzneimittel für das Kindesalter 30.
ASCHOFFSche Knötchen 400.
ASHER-STREULISches Rattentest 248.
Asiatengesicht 211.
Askorbinsäure 55.
Askorbinsäure 302.
Askorbinsäure 27, 47.
Asphyxie, intrauterine 65.
Aspirin 9.
Asthma bronchiale beim Neugeborenen 63.
A. T. 10 21.
 — *gegen juvenile Tetanie* 201.
Atemmuskeln, Ermüdung der 100.
Atempause 574.
Atemzentrum, Zerfall des unreifen 99.
Atmungsferment, gelbes 27.
 — *Warburg* 49.
Atropin bei *FEERScher Krankheit* 419.
 — bei *Pylorusstenose* 492.
- Athyreose* mit neurologischen Symptomen 245.
Auxine 47.
Avertin 3.
Avitaminosen 26.
Azofarbstoffe bei *Pyurie* 778.
- Bacillosis meningea** ohne Tuberkel 802.
Bacillus haemophilus pertussis 390.
 — *perfringens* in *Melaenastühlen* 71.
Bakteriurie und *Pyurie* 762.
Baldriandispert 8.
Baldrianpräparate 8.
Barbitursäurederivate 6.
BARDET-BIEDL-Syndrom 153.
Basedow, Röntgentherapie 243.
 —, *Strumektomie* 243.
Basedowerscheinungen bei *Hypophysentumor* 273.
Basedow-Schilddrüse 234, 237.
 „*Basedowoid*“ 241.
 „*Basisnarkose*“ 3.
 „*Baudisch-Eisen*“ 12.
 „*Bayer 205*“ 91.
Bedermin 11.
Belastungselektrokardiographie 712ff.
Bellergal 242.
 — bei *FEERScher Krankheit* 419.
Benerva 27.
BERGONIESche Schwellstromapparate bei *Poliomyelitis* 454.
Beruhigungsmittel 3.
Betabion 27.
Betaxin 27.
Beziehungen zwischen *Hormonen* und *Vitaminen* 42.
Bifidusflora, Bedeutung 87.
Biginie, Ekg 672.
Bilirubinbildung 497.
Bilirubinikterus 502.
Bilirubinspiegel 502.
Biokatalysatoren-Komplexe 44.
 „*Biologisches Dunkel*“ der Großstadt im Winter? 195.
Biomotor von *EISENMENGER* 454.
Blutbildende Organe, Erkrankungen 203.
Blutbildungsherde, extramedullare bei *Erythroblastose* 77.
Blutdruck 573.
Blutdruckamplitude 574.
Blutdruckerniedrigung 575.
Blutdrucksteigerung bei diphtheriekranken Kindern 575.
Blutgefäße, Anomalien und Erkrankungen 575.
Blutjodspiegel 234.
 —, *Erniedrigung* bei *kretinoiden Zuständen* 248.

- Bluttransfusion bei Diphtherie 309.
 — bei Erythroblastenanämie 80.
 — bei Melaena 71.
- Blutungen, geburtstraumatische** 101.
 —, intraspinal bei Geburt 63.
 —, periodische bei OSLERS Krankheit 577.
 — im Uterus neugeborener Mädchen 74.
- Blutungsübel** 219.
 —, Einteilung 220.
 —, erworbene 220.
 — infolge von angeborenen Gefäßanomalien 220, 223.
 — der Neugeburtperiode 68.
 — infolge perinataler Unreife 220.
- Blutzuckerbestimmung bei Diabetes mellitus 166.
- Bohnenhülsen* 22.
- BORDET-GENGOUSche Bacillen 390.
- Brachydaktylie mit angeborener Kugelinse** 157.
- Bromalkalien* 8.
Brompräparate 8.
Bromural 8.
- Bronchiektasenbildung nach Pneumonie 543.
- Bronchopneumonie, fokale 547.
- Bronchopneumonien, sekundär abscedierende 554.
- Brosedan* 8.
- Brucellavaccin bei Febris undulans* 473.
- Brustdrüsensekretion bei Neugeborenen 73.
- Brustwandableitung, siehe Thoraxableitung.
- Bubonenpest 473.
- Bürstenhaarschädel bei COOLEY-Anämie 211.
- Butolan* 11.
- Calcipot D* 28.
- Calciumgluconat* 201.
- Calciumtherapie der Neugeborenentetanie 76.
- Campher* 309.
- Camposferron* 25.
- Campolon* 24, 209.
- Cantan* 27.
- Capillarbilder und Intellect 577.
- Capillarmikroskopie 577.
- Capillarschlingen bei Blausucht 577.
- Capillarhrombometer 222.
- Carboxylase 49.
- Cardiaca bei Pneumonie* 552.
- Cardiazol* 9.
- Cardiazol-Dicodid* 9.
- Carotin* 26.
- CASTLE-Ferment 49.
- C-Vitamin 47.
- Cebion* 27.
- Ce Ferro* 12.
- Cerebroside, Speicherung 513.
- Chininidiosynkrasie* 471.
- Chloräthyl* 2.
- Chloralhydrat* 6.
- Chloranämie, achylische 214.
- Chloroform* 1.
- Cholecystographie** 515.
- Cholepathien 517.
- Cholesterin 46.
- Cholesteringehalt der Nebennieren 228.
- Chondrodystrophia adolescentium sive tarda nach SCHORR = Dysostosis enchondralis nach MURK-JANSEN** 136.
- **calcificans congenita (CONRAD-HÜNERMANN)** 138.
- Chondrodystrophie** 134.
 —, Erbgang 136.
 —, Koppelungen 135.
 — beim Tier 135.
- Chorea rheumatica 408.
- Chorio-Meningitis 800.
- Chromodiagnostik bei Leberstörung 501.
- Chylothorax bei Neugeborenen 63.
- Ciba 3714* 19.
 — — bei *Pneumonie* 548.
- Cibalgin* 7.
- Cibazol bei Meningokokken-Meningitis* 804.
- Citrin** 57.
- Citrin* 29, 221.
 — (*P-Vitamin*) bei *Pachymeningose* 797.
- Codein* 4, 5.
- Cöliakie und Nebennieren 229.
- Co-Ferment 45.
- Cofein* 309.
- Colikeime bei Pyurie 760.
- Colitis membranacea bei Neugeborenen 88.
- Colostralmilch, Antikörper 87.
- Coma pyloricum 489.
- „Commotio cerebri“ bei der Geburt 65.
 — — als Geburtsverletzung 64.
- Congenitale Struma 235.
- Conjunctivitis scarlatinosa 357.
- COOLEY-Anämie 211.
- Coramin* 9, 309.
- Coronarinsuffizienz, Ekg 640ff.
- Coronarthrombose 570.
- Corpus luteum-Präparate* 24.
- Cortenyl* 22.
- Cortidyn* 22, 302.
- Cortin* 21.
- Couveuse-Einrichtungen 106.
- Couveuse-Sauerstoff-Thermostat 100.
- Cranio-carpo-tarsal-Dystrophie nach FREEMAN und SHELDON** 152.
- Cupraemon* 12.
- Cupronat* 11.
- CUSHINGSches Syndrom 230.

- Cyclopropan* 3.
Cyren „Bayer“ 24.
Cystopurin 11.
- Dagénan** 19.
 — bei *Pneumonie* 548, 550.
Dakinlösung bei Perikarditis 571.
 Darmbakterien, Vitamin-K-bildende 69.
 Darmerkrankungen bei Neugeborenen 87.
 Darmfäulnisstoffe sog. im Blut als Nieren-
 funktionsprüfung 736.
 — — — —, diagnostische Bewertung
 der 739.
 — — — — bei Nierenkranken 740.
 Darmverschlüsse, anatomische 88.
 „**Debile**“ Kinder, **Pathologie** 96.
 Debilen-Pneumonie 538.
Degrasin 21.
Dehydrocholesterin 28, 46, 179.
Depotinsulin 173.
 Dermatitis exfoliativa 89.
 „Dermatitis desquamativa“ 90.
Dermatosen, pemphigoide beim Neu-
 geborenen 88.
 „Desmolasen“ 44.
 Desoxykortikosteron 228.
 „Desquamatio lamellosa neonatorum“ 89.
Detavit 26, 28.
 Dextrokardie 62.
 — Ekg 590.
Diabetes insipidus 274.
 — — occultus 274.
 — — mellitus 163.
 — —, Ernährung bei 169.
 — —, Heredität bei 163.
 — —, „freie Kost“ bei 169.
 — — und Rasse 165.
 — —, Urinuntersuchung bei 165.
Diäthylbarbitursäure 6.
Diagnostik, urologische 744.
 — — Kontrastverfahren, Anästhesie,
 peridurale 749.
 — — —, Ausscheidungs-Urographie
 745ff., 748.
 — — —, Narkose 749.
 — — —, retrograder Reflux 745ff., 748.
 — — —, röntgenologisches 745.
 — — —, Tomographie 749.
 — — Leeraufnahme, röntgenologische
 745.
 — — Übersichtstafel 746, 747.
 — — Vorsicht hierbei 744.
Dial 7.
 Diathese, allergische 113.
 —, exsudative 109.
 —, hämorrhagische 219.
 —, —, Typus JÜRGENS 222.
 — — — NAEGELI 222.
Dichlormethan 2.
 DICK-Gift 336.
 DICK-Reaktion 336.
Dicodid 5.
- Differenztheorie, Ekg 583, 584, 599.
 Digitalis, Ekg nach 628, 629, 643, 649,
 709ff.
Digitaliskörper bei Diphtherie 309.
Dijodthyrosin 242, 244.
Dilaudid 5.
Dionin 5.
 Dioxyaceton-Probe 499.
 Diphtheria gravissima 295.
Diphtherie 276.
 —, Akkommodationslähmung 306.
 —, aktive Immunität 313.
 —, Alterspräzession 286.
 —, Altersverteilung der Fälle 283.
 — ansteckend? 287.
 —, bakteriologische Diagnose 276.
 —, „BEHRING-Schwelle“ 292.
 —, Blutdruck 301.
 — und Grundumsatz 303.
 —, Elektrokardiogramm 300.
 —, Empfänglichkeit 287.
 —, Endokarditis 292.
 —, **Epidemiologie** 281.
 — bei erbgleichen Zwillingen 287.
 — bei exsudativ-lymphatischer Diathese
 310.
 —, Extrasystolen 300.
 —, Facialphänomen 306.
 —, familiäre Bereitschaft 287.
 — bei Geschwistern 287.
 —, Gliedmaßenlähmung 306.
 — und hämorrhagische Diathese 304.
 —, Heilwert der Serumbehandlung 294.
 —, Heimkehrfälle 288.
 —, Herzblock 300.
 —, Herzlähmung 297.
 —, Herztod 299.
 —, hypertoxische, Blutmenge 308.
 —, Inkubationszeit 286.
 — „invasive“ 296.
 — als Kinderkrankheit 282.
 —, klinische Diagnose 276.
 — und Kohlehydratstoffwechsel 303.
 —, **Kreislaufstörung** 297.
 — und Lähmung des Gaumensegels 305.
 —, **maligne** 295.
 — — mit Anaerobiern 296.
 — — als Ausdruck einer erworbenen
 Überempfindlichkeit 310.
 — —, **Behandlung** 308.
 — —, Serumbgaben 311.
 — — und Tonsillarabsceß 297.
 —, — Zeichen 296.
 — des Menschen eine Allgemeininfek-
 tion? 291.
 — und Mineralstoffwechsel 303.
 —, Mischinfektion mit Streptokokken
 295.
 —, myokarditische Veränderungen 298.
 —, natürliche Immunität 293.
 — und Nebennieren 301.
 — und **Nervensystem** 304.

- Diphtherie, Pathogenese** 289.
 — „Pathomorphose“ 283, 295.
 — und P. S. R. 306.
 — und reizbare Konstitution 310.
 — „säkulare“ Wellen 283.
 —, sekundäres Syndrom 299.
 —, septische 295.
 —, „stille Feiung“ 286.
 —, Störungen der Überleitung 300.
 —, **Stoffwechsel bei** 303.
 —, „stumme Infektion“ 286.
 —, Vasomotorenlähmung 298.
 —, Verdichtungswellen 283.
 —, **Verhütung** 312.
 — — durch Serum 312.
 —, Wintergipfel 282.
 —, eine „Zivilisationsseuche“ 282.
 —, Zwerchfelllähmung 306.
 Diphtherie-Antitoxin, Schutzwirkung, keine Heilwirkung 292.
 Diphtherie-Atemlähmung und Biomotor 307.
 Diphtheriebacillen in Abscessen 290.
 — in der Blutbahn und in Organen 291.
 —, echte, Merkmale 279.
 —, Haftfähigkeit auf der Schleimhaut 291.
 —, Nährböden 279.
 — bei Tieren 281.
 —, Typenlehre 279.
 — nicht „ubiquitär“ 289.
 —, Verlust der Virulenz 281.
 —, Viruleszierung 281.
 Diphtheriebacillenträger, Entkeimung 288.
 — als Hauptansteckungsquelle 288.
 Diphtheriebacillus, Toxin 281.
 Diphtheriegift, Auswirkungen 290.
 —, Bindung an die Gewebszellen 290.
 —, Hauptangriffspunkt 307.
 — bei intracutaner Einspritzung 290.
 —, Natur 290.
 — und Nieren 304.
 Diphtherie-Giftwirkung auf Organe 290.
 Diphtherie-Heilerfolge mit antitoxin-freiem Pferdeserum? 293.
 Diphtherieheilung ohne Antitoxinbildung 293.
 Diphtherie-Herzläsionen, Verlauf 301.
 Diphtheriekranke, Umgebungsuntersuchungen 288.
 Diphtherielähmung 304.
 — und Heilserum 305, 307.
 Diphtherie-Leenserum 294.
 Diphtherie-Normalantitoxin 314.
 Diphtherie-Schutzimpfung mit Formoltoxoid 313.
 —, Gegenanzeigen 315.
 —, gesetzliche Regelung 316.
 —, Herabsetzung der Erkrankungszahl 317.
 —, Nebenerscheinungen 314.
 Diphtherie-Schutzimpfung, „negative Phase“ 315.
 —, Technik 315.
 — mit Toxin-Antitoxinmischungen 313.
 Diphtherie-Serumbehandlung, scheinbares Versagen 311.
 Diphtherietoxin und Gewebsnekrose 296.
 Diphtherie-Verlauf in der Vorserumzeit 293.
 Disposition, angeborene zu Verletzungen des ZNS 65.
Ditonal 7.
 DÖDERLEINSche Flora 74.
Dolantin 7.
Doryl 10, 515.
DOVERSche Pulver 5.
 D-Präparate, toxische Wirkungen 181.
 Dreifußzeichen 436.
 D-Stoßbehandlung 28.
 Ductus-Botalli-Aneurysma 566.
 Ductus thoracicus-Ruptur 63.
 Duodenalsondierung 502, 516.
 Durchfallbereitschaft des Neugeborenen 87.
 D-Vitamin, Angriffspunkt 184.
 Dysenterie, Schutzimpfung 469.
 Dysergischer Komplex des Neugeborenen 74.
Dysostosen, degenerative 143.
Dysostosis cleidocranialis Typ SCHEU-THAUER-HULTKRANTZ 143.
 — **craniofacialis** 147.
 — **multiplex** (v. PFAUNDLER-HURLER) 144.
 Dystonie des sympathischen und des parasympathischen Systems bei FEERScher Krankheit 418.
 Dystrophia adiposo-genitalis 266.
Dystroph. mesodermalis cong. 155.
 Dysthyreose 237.
 Echinococcus im Herzen 565.
 Eierimpfstoffe bei Vaccine 463.
 EINTHOVENsche Regel des Ekg 582.
 Eisenavidität des retikuloendothelialen Systems 206.
Eisenpräparate 12.
 Eiweißzulagen 105.
 Eizelle, dysplasmatische bei Mongoloid 130.
 Eklampsiegift der Mutter als Krampfur-sache 77.
 Ekzem, allergisches 114.
 —, Diät 119.
 —, konstitutionelles 113.
 —, milchfreie Kost 119.
 —, lokale Therapie 120.
 Ekzematiker, Unterernährung 119.
 Ekzematische Dermatosen, Einfluß der Ernährung 119.

- Ekzeme, trophallergisch-parallergische 114.
 Ekzem-Überfütterungsschaden, Nahrungseinschränkung 119.
Ekg nach Belastung 712ff.
 — des Frühgeborenen 613ff.
 — des Neugeborenen 601ff.
 —, normales 597ff.
 — und Prognose 721.
 — des Säuglings 617ff.
Ekg-Typ 587, 589, 604, 614, 618, 636.
 „Elektropan“ 454.
Eleudron bei Pneumonie 548.
Elityran 21.
 Elliptocytose 210.
 Encephalitis congenita 67.
 — interstitialis 77.
 — bei Keuchhusten 394.
 — postvaccinalis 464.
 Encephalomalacische Herde und Geburtstrauma 67.
 Endarteriitis obliterans visceralis 576.
 Endokarditis, Erreger 569.
 —, fetale 568.
 —, intrauterine 568.
 —, septische 570.
 —, Tonsillektomie 568.
 Endokrine Organe des Fetus 231.
Enzyme 44.
 Eosinophilie auf allergischer Grundlage 73.
Ephedrin 10.
 Epidermolysis bullosa hereditaria 92.
 — — — dystrophica 91.
Epiphysenlösung, geburtstraumatische 60.
 Epithelkörper, mütterliche 231.
 Epithelkörperchen bei Neugeborenen-Tetanie 198.
 — bei Rachitis 191.
 Erbrechen Neugeborener 88.
 ERBSche Lähmung 61.
Ergosterin 56.
 Ergosterin 178.
Erkrankungen des Blutes 203.
 —, septische, beim Neugeborenen 92.
 Ernährung bei Diabetes mellitus 169.
 Ernährungsstörungen bei Neugeborenen 85.
 Erregungsbildung, Ekg fehlortig 668ff.
 — — — rechtortig 660ff.
 Erregungsform, Ekg 589.
 Erregungsleitung, Störung der im Ekg 625ff., 697ff.
 Ersatzrhythmus, Ekg 669.
 Ersatzschlag, Ekg 668.
Erugon 23.
 Erythema annulare 407.
 — exsudativum multiforme 406.
 — nodosum 407.
 — toxicum neonatorum 72.
 Erythroblastenanämie, primäre 80.
 Erythroblastose 208.
Erythroblastosen des Neugeborenen 77.
 Erythrosis neonatorum 73.
 „Esterase“ 50.
Eubasin bei Meningokokken-Meningitis 804.
 — bei Pneumonie 548.
 — solubile bei Pneumonie 549.
Eubasinum 19.
Eukodal 5.
Eumydrin bei Pylorusstenose 492.
Eunarkon 3.
Eupaco 88.
 Euthyreot 234.
Evipan 7.
Evipan-Natrium 3.
 „Exanthema allergicum“ 73.
Excitantia 9.
 „Exfoliatio lamellosa neonatorum“ 89.
 Exsikkation bei Neugeborenen 85.
 Exsudative und allergische Diathese 113.
 — **Diathese** 109.
 — —, Biochemie 109.
 — —, Blutbild 110.
 — — und capilläre Permeabilität 111.
 — —, Capillarveränderungen 111.
 — —, Eosinophiliekurve 110.
 — —, Erbgang 115.
 — —, Heilkost 118.
 — —, Heterophänie im Erbgang 117.
 — — und intertriginös-seborrhoide Veränderungen 115.
 — — und Lingua geogr. 112.
 — — und Menstruationsmilch 118.
 — — und mütterliche Ernährung 117.
 — —, Pathophysiologie 109.
 — —, physiologische Gewichtsabnahme 111.
 — —, Sippentafeln 116.
 — — und Status irritabilis 117.
 — —, Syntropie der Manifestationen 113.
 — —, Teilbereitschaften 112.
 — —, Therapie 117.
 — —, Übergewicht des Parasympathicus 111.
 — —, Vererbungshypothese PFAUNDLERS 117.
 — —, Vernix caseosa 111.
 — —, Zeichenkreise und deren Wechselbeziehungen 112.
 — Hautprozesse 114.
 — Manifestationen, Einfluß der Ernährung 118.
 — Säuglinge, Hydrolabilität 111.
 Exsudative Kinder, Organfunktionen 110.
 Exsudative, verringerte Widerstandsfähigkeit gegen Infekte 111.
 Extrasystole, Ekg 671ff.
 Extremitätenableitung, Ekg 581.
 Extrinsic Faktor 24, 216.
 Extrinsicfaktor-Hämogen 54.

- Fächerpneumonie 540.
 Fallhand 84.
FEERSche Krankheit 411.
 — —, Altersdisposition 417.
 — — und Zwischenhirn 417.
 Feiung, stille, bei Poliomyelitis 431.
Feometten 12.
Ferfersan 12.
Fermente 44.
Ferripan 12, 25.
Ferro 66 12.
Ferronovin 12, 25.
Ferrostabil 12, 206.
Ferrum reductum 206.
 Fieber, transitorisches 85.
Fieberbehandlung bei Poliomyelitis 453.
 Fiebertachykardie, Ekg 718ff.
 Flattertachykardie, Ekg 682.
 Flimmertachykardie, Ekg 682.
Follikulin 24, 269.
Follikulin-Menformon 24.
 Fontanellenpunktion bei Pachymeningose 795.
 Foramen ovale, apertum 566.
 — —, Schlußzeit 566.
 Formolgelprobe 469.
 Formoltoxide, Schutzwert der 314.
 Fragilitas ossium 139.
 Frauenmilch-Sammelstelle 86.
 „Freie Kost“ bei Diabetes mellitus 169.
 „Frema“ 454.
Fructamin 27.
Frühgeborene Kinder, Pathologie 96.
 Frühgeborene, Azidose 104.
 —, Calorienbedarf 105.
 —, **Ernährung** 105.
 —, **Wachstum** 105.
 Frühgeborenenanämie 207.
 „Frühgeburt“, Begriff 96.
 —, Häufigkeit der 97.
 —, Lebenspotential 103.
 —, Prognose 98.
 —, Sterblichkeit 98.
 —, Ursachen der 97.
 Frühgeburten, Anteil 96.
 —, **Atemstörungen** 99.
 —, Capillarnetz des Gehirns 100.
 — und Frühsterblichkeit 97.
 —, Grundstoffwechsel 103.
 — bei Hirnleidenden 101.
 —, Intelligenzprüfungen 102.
 —, organische Säuren im Blut bei 104.
 —, **Todesursachen** der 98.
 —, Wärmebildung bei 103.
 Frühgeburtenabteilungen 106.
 Frühgeburtenaufzucht, Erfolge 106.
 Frühgeburtenorganismus, Sauerstoffmangel 104.
 Frühgeburtenpneumonie 550.
 Frühgeburtenstigmata 106.
 Frühsterblichkeit 97.
 — im ersten Lebensmonat und Kretinismus 251.
GABRITSCHESKY-Impfung gegen Scharlach 362.
 Galaktoseprobe und Leberfunktion 499.
 Gallenblase, Aplasie 516.
 Gallenblasendivertikel 517.
 Gallenblasenempyeme 517.
 Gallenblasenerkrankungen 516.
 Gallengänge, Stenosen 516.
 Gallengangverschluß 498.
 Gallensteine 517.
Gallensystem, Erkrankungen 514.
 Gallenwege, Mißbildungen 516.
Gargoylismus 144.
 Gasbrandbacillen in Melaenastühlen 71.
 Gasbrand-Melaena 71.
Gasnarkosen 2.
GAUCHERSche Krankheit 513.
 Geburtsblutungen, Verhütung 65.
 Geburtsgewicht und Intelligenzquotient 102.
 Geburtsschocks-Angiospasmen 64.
 Geburtstrauma des ZNS und Asphyxie 66.
Geburtsverletzungen 60.
 —, intracranielle 64.
 — des Rückenmarks 64.
 Geburtsverletzungen des ZNS, Folgezustände 67.
 — — klinisches Bild 66.
 Gefährdung durch Diphtheriekranken und durch Bacillenträger 289.
 Gefäßthromben 576.
 Gegenanzeigen der Vaccination 467.
 Gehirntraumatische Blutungen, Häufigkeit 102.
Gelenkrheumatismus 399.
Gelonida antineuralgica 9.
 Genitalödeme bei Neugeborenen 74.
 Gerinnungsverzögerung des Blutes Neugeborener 66.
Germaninbehandlung bei der Dermatitis exfoliativa 91.
 Geschwülste mit endokrinen Veränderungen 232.
 Gewebshormone 46.
 Gewebverkalkung durch Vitamin D 181.
 Gewissensklausel bei Vaccination 467.
 v. GIERKES Krankheit s. Glykogenose 511.
 GLISSONS Abhandlung „De Rachitide“ 177.
 Glomerulonephritis bei Diphtheriekranken 304.
 „Glotzaugen“ bei Frühgeburten 106.
 Glutathion 55.
 Glykoseäquivalent bei Diabetes mellitus 170.
 Glykosurie 165.
 Glykogenherz 566.

- Glykogenose 511.
Glykogenspeicherkrankheit 511.
Goldkur bei Rheuma 409.
 Gonoblenorrhöe 92.
 Gonokokkenendokarditis 569.
Granocytan 13.
 Granulomatose, rheumatische 400.
 Granulosis rubra nasi 413.
 Grippe-Lungenentzündung 550.
 Große Gefäße, Anomalien 565.
Grundumsatz Frühgeborener 103.
 GUARNIERISCHE Körperchen 459.
 GUILLAIN-BARRÉSches Syndrom 447.
 GURWITSCH-Strahlung und Rachitis 181.
Gynergen 242.
- Haarfehlbildung** 162.
Hämätinhaltige Präparate 13.
 Hämatome, subdurale 794.
 Hämoccephalus 68.
 Hämogen 49.
 „Hämogenase“ 50.
 Hämomyelogramm 203.
 „Hämon“ 49.
 „Haemophilia neonatorum transitoria“ 69.
 Hämophilie, familiäre hereditäre 221.
 —, sporadische 221.
 Hakenfußstellung 84.
 Halsgrube, seitliche 61, 81, 84.
 Halsmarkverletzung bei Spontangeburt 63.
 Harn, Auffangen — beim Säugling 742.
 —, Untersuchung — nach ADDIS 743.
Harn desinfizientien 11.
 Harnfarben, Verhalten bei Nierenfunktionsstörungen 740, 741.
Harnorgane, Verfahren zur Sichtbarmachung 744.
 Harnstauung und Pyurie 767.
 Harnstoffbildung in der Leber 497.
Harnuntersuchung, Technik 742.
 Hautfarbe, gelb-graue bei Nierenkranken 740.
 Hautpest 474.
 Hautreaktion bei Pest 475.
Heidelbeere 22.
HEINE-MEDINSche Krankheit 421.
Hemodal 29.
 Hepatargie 506.
 Hepatitis epidemica 504.
 Hepaton 497.
Hepatopson 25.
Hepatrat 25.
Hepracton 25.
 Herdpneumonie 524.
 Heredität bei Diabetes mellitus 163.
Heroin 5.
 Herpes zoster s. Zoster.
- Herz, Rhabdomyome 566.
 —, **Röntgenuntersuchung** 578.
 — und Vitamine 567.
 — und Zucker 567.
 Herzbeutelmißbildungen 566.
 Herzbewegungen im Röntgenbilde 578.
 Herzbruttogewicht 572.
 Herzdilatation bei Neugeborenen 80.
 Herzen, Echinococcus im 565.
 Herzerkrankung, rheumatische und Viridansendokarditis 569.
 — und Tonsillen 568.
 Herzerkrankungen, rheumatische 568.
 Herzfehler, angeborene, Erblichkeit 566.
 —, —, Röntgenbilder 578.
 —, angeborene 565, 567.
 —, erworbene 568.
 — —, Prognose 573.
 —, Heilbarkeit 568.
 —, kongenitale 81.
 Herzfigur bei Spasmophilie 567.
Herzfunktionsprüfungen 571.
 Herzgeräusche, akzidentelle 567.
 —, **diagnostische Bedeutung bei Neugeborenen** 80.
 —, vorübergehende bei Frühgeborenen 81.
 Herzgewichte 572.
 Herzhypertrophie, angeborene 566.
 Herzinfarkt, Ekg bei 645.
 Herzkranzarterien, Verkalkungen 576.
 Herzkymogramm 578.
 Herzmißbildungen, Ekg bei 709.
 Herzmittel bei Frühgeburten 106.
 Herzmuskelmasse, Fähigkeit der Anpassung 573.
 Herzödem 567.
 Herzschiädigung bei Scharlach 570.
 Herzschiädigungen, diphtherische 570.
 Herzverkleinerung 567.
 — bei schweren Ernährungsstörungen 567.
 Herzverlagerung 566.
Hexal 11.
Hexamethylentetramin 11.
 Hexenmilchsekretion 73.
Hexeton 9.
 HIJMANS VAN DEN BERGHsche Bilirubinreaktion 500.
Hilfsstoffe 51.
 Hilfsstoffe 44.
 — als Stoffwechselregulatoren 52.
 Hinfälligkeit gegenüber der Diphtherie, ererbte familiäre 310.
 Histamin 46.
Hodenhormonpräparate 23.
 Hörvermögen bei Kretinen 256.
 VAN DER HOEVESches Syndrom 138.
Hombreol 23.
 Holo-Ferment 45.

- Holopon* 5.
 „Hormon, thyreotropes“ 243.
Hormone 20, 45.
 — und Vitamine 42, 231.
Hovaletten 8.
 Hüftverrenkung, angeborene 82.
 Hydrocelen, allergische 72.
 Hydrocephalus externus bei Pachymeningose 795.
 — internus bei Pachymeningose 795.
 — nach Trauma 68.
 Hydrolabilität des Neugeborenen 85.
 „Hydrolasen“ 44.
Hydrops fetus universalis 77.
 Hypercholesterinämie bei Morbus Cushing 268.
 Hyperglobulie des Fetus 80.
 Hyperglykämie 166, 168.
 Hyperinsulinismus bei Erythroblastose 78.
 Hyperostosis spongiosa cranii 161.
 Hyperparathyreoidismus und postnatal fortdauernde E.K.-Unterfunktion 199.
 — und Rachitis 192.
Hyperpituitarismus, basophiler 263.
 Hyperthelie 152.
 Hyperthyreoidismus 246.
 Hyperthyreose, künstliche 246.
 —, moderne, Therapie der 242.
 Hyperthyreosen 240.
 Hyperthyreot 234.
 Hypertonien, essentielle 575.
Hypertonische Lösungen bei Poliomyelitis 453.
Hypnotica 4, 6.
 Hypobasophilismus, pituitärer 271.
 Hypocalcämie, Ekg bei 657ff.
 —, physiologische des Neugeborenen 75.
 Hypogalaktie, initiale 86.
 Hypoglykämie 174.
 — bei Neugeborenen 76, 85.
 Hypoparathyreoidismus durch Inaktivität 199.
 „Hypoparathyreoidismus, physiologischer“ 75.
Hypophen 23.
 Hypophosphatämie und lokaler ossaler Gewebefaktor 186.
 — bei Rachitis, keine Resorptionsstörung 185.
Hypophysäre Kachexie 269.
 Hypophyse, corticotropes Hormon 264.
 —, glandotrope Hormone 262.
 —, gonadotropes Hormon 262.
 —, **Krankheiten** 262.
 —, thyreotropes Hormon 273.
 — und Zwischenhirnzentren 263.
 Hypophysenadenom, basophiles 264.
Hypophysenhormone 262.
 Hypophysenimplantation bei Morbus Simmonds 271.
Hypophysenpräparate 22.
Hypophysin 10, 23.
 — bei *Diphtherie* 308.
 „Hypoprothrombinaemia haemorrhagica neonatorum“ 69.
 Hypoprothrombinämie 66, 67.
 —, pathologische 68.
Hypoprothrombinämie, physiologische 68.
 Hyposomie bei Leberleiden 507.
 Hypothalamus, Schädigung und SIMMONDS-Syndrom 271.
Hypothyreose, endemische 248.
 —, moderne Therapie 244.
 — und Rachitis 234.
 —, versprengte endemische 251.
 Hypothyreosen, idiopathische 240.
 Hypothyreot 234.
 Hypotonie, orthostatische 575.
 Hypovitaminosen 26, 50.
Icoral 9.
 Ichthyosis congenita larvata 89.
 Icterus gravis ohne Erythroblastose 79.
 — **neonatorum** 510.
 — — **gravis** 77.
 — neonatorum gravis 507, 510.
 Idiotie, amaurotische 514.
 —, **mongoloide** 123.
 —, TAY-SACHS 514.
 Ikterus, anhepatischer 502.
 —, epidemischer 504.
 —, hepatischer 502.
 — **als Krankheitszeichen** 502.
 — bei Pylorusstenose 488.
 Immunität gegen Diphtherie in tropischen und polaren Ländern 289.
 Immunitätsschwankungen bei Poliomyelitis 431.
 Impfgesetz 466.
 Impfschäden bei Vaccination 464.
 Indicannachweis im Blut zur Nierenfunktionsprüfung 739.
 —, Schätzungsprobe BECHERS 739.
 Infantilismus, hepatischer 507.
Inhalationsnarkotica 1.
Insulin 22, 170, 174.
 Intelligenzentwicklung der Frühgeborenen 102.
 Interlobärempyem 555.
 Interlobärpleuritis, abgekapselte eitrige 555.
 Interrenalismus 264.
 Intertrigo 114.
 Intraaurikuläre Leitungsstörung, Ekg 624, 706.
 „Intrinsic factor“ 24, 216.
JAKSCH-HAYEMScher Symptomenkomplex 211.
Jod, anorganisches 242.

- Jodbasedow 237, 246.
 Jodhyperthyreoidismus 246.
 Jodkochsalzprophylaxe, systematische 257.
 Jodspeicher 246.
 Jodtetragnost 514.
 Jodüberempfindlichkeit 238.
- K-Avitaminose 50.**
 „Känguruhstellung“ bei FEERScher Krankheit 413.
 Kaiserschnitt, Verletzungen des ZNS 65.
 Kala-Azar 469.
Kalium chloricum bei *Poliomyelitis* 452.
 Kalkablagerungen bei Tetaniebehandlung 201.
 Kalkfängereigenschaft der Knochen und Rachitis 185.
 Kammereigenrhythmus, Ekg 671.
 Kammerextrasystole, Ekg 672.
 Kammerflattern, Ekg 690, 696.
 Kammerflimmern, Ekg 690, 696.
 Kammertachykardie, paroxysmale, Ekg 681.
Kammerteil des Ekg 598, 628.
 Kamptodaktylie 124.
Karan 29, 71.
Kardiotonica 9.
 Karotin 47.
 Katalase 50.
 Katarrhalische Bereitschaft der oberen Luftwege, erbliche 116.
 Kaulquappenversuch 234.
 KEHRERS Leitsätze 65.
 KENTSches Bündel 707ff.
 Kerasin-Speicherung 513.
 Kernikterus 77.
 Ketogene Kost bei Pyurie 770.
 Ketonurie bei Diabetes mellitus 167.
Keuchhusten 390.
 —, Meldepflicht 392.
 — und Spasmophilie 395.
 Keuchhusteneklampsie 394.
 Keuchhusten-Gehirn 394.
 Keuchhustenlunge 393.
Keuchhusten-Rekonvalescentenserum 397.
Keuchhusten-Vaccine 395.
Kinderlähmung, übertragbare 421.
 Kleinfingerbeugefurche 124.
 Klinodaktylie 124.
KLIPPEL-FEILSches Syndrom 158.
 Klumpfuß 83.
 Knochenbrüchigkeit 139.
 Knochenmarkspunktion in vivo 203.
 Knotenkropf 234, 237.
 Knotentachykardie, paroxysmale, Ekg 681.
 Koagulations-Vitamin 28.
 Kokardenpurpura, frühinfantile postinfektiöse, SEIDLMEYER 223.
 Koma bei Diabetes mellitus 168.
- Konstitution, allergische 113.
 Kortikosteron 46.
 Krampfursachen beim Neugeborenen 76.
 Krankheit, GAUCHERSche 513.
 —, v. GIERKES, s. Glykogenose 511.
 —, NIEMANN-PICKSche 514.
 Kreislauf und Vitalkapazität 574.
 — und Wasserausscheidung 574.
 Kreislauffunktionsprüfung 575.
Kreislaufhormone 10.
 Kreislaufstörung, postdiphtherische 298.
 Kretin, der erwachsene 249.
 Kretinen. Hirnveränderungen bei 249.
 —, Psyche der 250.
 Kretinengehirn 252.
 Kretinennester 253.
 Kretinenstruma 237.
 — und Basedowdrüse 237.
 Kretinische Degeneration, Ortsgebundenheit 254.
Kretinismus 248.
 —, endemischer, Pathogenese 252.
 —, Erblichkeit 253.
 —, intrauterine Genese 249.
 —, — Thyreoidinprophylaxe 258.
 — und Inzucht 253.
 —, Jugendformen 250.
 —, Konnatalität 254.
 —, Noxe aktinische 254.
 —, Paraphorie 255.
 —, **Schilddrüsentherapie** 255.
 —, Spontanbesserungen 255.
 —, Sterilisierung? 255.
 —, „sporadischer“ 251.
 —, „versprengter“ 251.
Kropf 233.
 —, angeborener 235.
 —, endemischer 233.
 —, Genese 238.
 — und Kretinismus, Syntropie 253.
 — und Kriegsernährung 236.
 —, sporadischer 233.
 —, Therapie und Prophylaxe 240.
Kropfendemien 234.
 Kropfes, Ätiologie des 238.
 Kropfherz 235.
Kropfproblem 233.
 Kropfstammbäume 238.
 Kropfursachen, endogene 234.
 —, exogene 234.
 Krystallose 172.
 Künstliche Nahrung in der Neugeburtperiode 86.
 Kugellinse, angeborene 157.
 Kugelnzellenkrankheit 210.
 Kuhmilchanämie 215.
Kupfer 242.
 „Kurznarkose“ 3.
 Kurzwellenbehandlung bei Pneumonie 552.
 KUSSMAULsche Atmung 168.

- Lactation, hypophysäre Beeinflussung 262.
 Laktagoga 86.
Laktationshormon 23.
 Laktoflavin 27, 49.
 Laktoflavinphosphorsäure 53, 228.
Laktophenin 8.
 Lambsiekte 183.
 LANDRY-Paralyse bei Poliomyelitis 443.
 Laparoskopie bei Leberleiden 501.
 Latenz der Verletzung bei Neugeborenen 68.
Laudanon 5.
 „LAWRENCE-MOON-BARDET-BIEDLSche Syndrom“ 153.
 Lebenspotential bei Frühgeburten 103.
 „Lebensschwache“ Kinder, Pathologie 96.
 Leber, Röntgenuntersuchung 501.
 —, Vitamine 498.
 Leberabscesse 509.
 Leberatrophy, akute gelbe 506.
 Lebercirrhose 506.
 Leberdystrophie 505.
 Leberfunktionsprüfungen 499.
 Leber-Parasiten 509.
 Leberpräparate 24.
Lebertrane 28.
 Lebertuberkulose 509.
 Leishmaniosen, Haut- und Schleimhaut- 470.
 Leistungsfähigkeit einer Struma 234.
 Lentasepsis 569.
 Leptomeningosis haemorrhagica interna 223.
 Leuchtstoff X 498.
 Leukämie 218.
 Leukosen 218.
 Linkstyp des Ekg 587, 589, 636.
 Linksverspätung, Ekg 586, 587, 589, 630.
Lipiodol bei Perikarditis 571.
 Lipoidosen 513.
 LITTLEscher Symptomenkomplex bei Frühgeburten 103.
 LITTLE-BAGG-Mäuse 152.
 LITTLES Krankheit und Geburtstrauma 103.
 LITTLESche Krankheit 68.
Livskraft-Lebertran 28.
Lopion 409.
Lubisan 11.
Lubrokal 7.
 „Luftbrüche“ 563.
 Luftcysten der Lungen, angeborene 560.
Lugollösung 242.
 Lumbalpunktion bei Meningokokken-Meningitis 807.
Luminal 6.
 — bei FEERScher Krankheit 419.
 Lumisterin 178.
 Lungen, Pseudokavernen 557.
 Lungenentzündung s. a. Pneumonie 520.
 Lungenabsceß als Aspirationsfolge 555.
 Lungenabsceß, Behandlung 559.
 —, Diagnose 556.
 —, embolisch-metastatischer 555.
 — per continuitatem 555.
 — bei Pneumopathie 554.
 —, Röntgenbild 556.
 — nach Tonsillektomie 555.
 Lungenabscesse 553.
 — bei Lungenentzündungen 554.
 Lungengangrän 560.
 — bei Bronchiektasie 560.
 Lungenpest 475.
 Lungen-Thromboembolie 556.
Lutin 24.
 Luxatio coxae congenita 82.
 Lymphangiektatisches Ödem 151.
Lyophile 397.
 „Mäusegeruch“ bei FEERScher Krankheit 413.
Maganchlorid bei Meningitis tbc. 803.
 Magen, antrumkontrahierter 481.
 —, systolischer 481.
 Magersucht, hypophysäre 269.
 — in der weiblichen Spätpubertät 269.
Magnesium-Mandelat Asta 12.
 Maladie D'APERT 149.
 — DE CROUZON 147.
Malaria, Lichttherapie 472.
 — beim Neugeborenen 470.
 — tertiana und quartana 471.
 — tropica 471.
Mandellate bei Pyurie 770ff., 785.
Mandelsäure 11.
 MARCHAND-WATHERHOUSE-FRIEDRICHSEN-Syndrom 229.
 MARCHESANISches Syndrom 157.
 MARFANSche Krankheit 155.
 Marmorknochenkrankheit 160.
Marmorknochenkrankheit 212.
 Masernpneumonie 550.
 Meconiumileus 88.
 Mediterran Anaemia 211.
 Megacephalus 106.
 Melaena, Behandlung der 71.
 — neonatorum 69.
 Melaenafrequenz 70.
Melubrin 8.
 Meningitis, abakterielle mononukleäre 797.
 —, eitrige, Therapie 811.
 — serosa, aseptische 797.
 — tuberculosa, Behandlung 801.
 —, tuberkulotische 802.
 Meningokokken-Meningitis, Behandlung mit Röntgenstrahlen 809.
 —, intravenöse Blutübertragungen 809.
 —, Luftausblasung 808.
 —, Lumbalpunktion 807.
 —, Serumbehandlung 808.
 —, Spülungen 808.

- Meningokokken-Meningitis**, Therapie 804.
 Mesenchymosen, alimentär bedingte 796.
Metallosal Leo 803.
Methylenblau bei Pyurie 778.
 Mikrocephalie 68.
 Mikrogyrie 68.
 Milchabsonderung, Anregung der 86.
 Milchpumpe 86.
 Milzvenenstenose 576.
Mintoman 11.
 Mittelstück s. St-Strecke.
Monavit 28.
Mongolismus 123.
 —, mitigierter 126.
 Mongoloid, abortive Formen 126.
 —, Ätiologie 127.
 — und antikonzepzionale Mittel? 128.
 —, Blutchemie 125.
 — durch dysplasmatische Eizelle 130.
 —, Einfluß des mütterlichen Alters 128.
 —, endokrine Drüsen 126.
 —, Erbgesundheitsverfahren 134.
 —, Erbllichkeit 132.
 —, familiäres 130.
 —, Gehirn 127.
 —, Geschlechtsverteilung 127.
 —, Häufigkeit 125.
 —, Kombinationen mit anderen Störungen 125.
 —, latentes 126.
 — als Nidationsschaden 130.
 — durch ovarielle Insuffizienz 130.
 —, Prognose 133.
 —, Psyche 124.
 —, rassenhygienische Forderungen 133.
 —, Röntgenbefund 126.
 —, Sippenbefunde 130.
 —, Therapie 133.
 — als uni- oder pluriglandulare Insuffizienz 128.
 —, Zwillingspathologie 132.
 Mongoloidensprache 124.
 Monocytenleukämie 219.
 Morbus Addison 229.
 — Basedowii 246.
 — Basedow, operative Behandlung 243.
 — Cushing 263.
 MORGAGNI-ADAMS-STOKES-Syndrom, Ekg 696, 703ff.
Morphin 4.
MORQUIOSCHE Krankheit 148.
Mucotrat 25.
 „Multiple Abartung“, Begriff 121.
Multiple Abartung, „Typus Amsteldamensis“ 155.
 — — „Typus E“ 146.
 — Abartungen 121.
 — —, intrafamiliäre Typenbildung 123.
 — —, Vererbungsmodus 122.
 — —, Verhalten in den Sippen 122.
 Muskelrheumatismus 406.
 Muskelschlaf bei FEERScher Krankheit 413.
 Myokarditis, diphtherische 299.
Myokardschaden, Ekg 610, 616, 620ff., 659, 675, 678.
 Myxödem, Ekg bei 591.
 —, endemisches 248.
 —, spontanes 241.
 Nährböden zur Diphtherie-Bacillenzüchtung 279.
 Nahrungsprovitamine D 180.
 „Nanisme senile“ 272.
 Naphthochinon-Derivate 29.
 —, synthetische 67.
Narcophin 5.
 Narcotica bei Gebärenden 65.
Narcylen-Narkose, Feuergefährlichkeit der 3.
 Narkose 2.
Narkotica 4.
Narkotin 4.
Natrium salicylicum 9.
 — — bei Rheuma 408.
Nautisan 88.
Nebenniere, Pathologie der 228.
 — und Pellagra 228.
 — und Schwefelhaushalt 228.
 Nebennieren und Cöliakie 229.
 —, Hyperplasie 264.
 Nebennieren-Hirsutismus 230.
 Nebennieren-Insuffizienz, akute bei Diphtherie 228.
 —, — bei Verbrennung 228.
 —, chronische 229.
Nebennierenpräparate 21.
 Nebennierenrinde, Hormon der 228.
 — im Stoffwechsel 228.
 — und Wachstum 228.
 Nebennieren-Rindenhypertrophie bei C-Avitaminose 228.
 Nebennierentumoren 230.
 „Nebennierenzwerchwuchs“ 228.
Nebenschilddrüsenpräparate 21.
Nebenwirkungen der Sulfonamide bei Meningokokken-Meningitis 806.
 Neonatencropf 235.
Neosalvarsan bei Pyurie 778.
Neotropin bei Pyurie 778.
Neo-Uliron 17.
 Nephrose, Ekg bei 591.
Nervenkrankheiten, organische 794.
 Nervenrheumatismus 406.
 Netzhautblutungen bei Pachymeningose 795.
 Neugeborenen-Anämie, Ätiologie 209.
 —, hypochrome 207.
 — — (mit Erythroblastose) 208.
 Neugeborenenleber, funktionelle Rückständigkeit 69.

- Neugeborenschilddrüse, Durchschnittsgewicht 235.
 Neugeborenenstationen in Entbindungsanstalten 88.
Neugeborenentetanie 74.
 Neugeborenentetanie 197.
 — und intrakranielle Verletzung 76.
 —, Behandlung 201.
 —, Pathogenese 198.
Neugeborenes, physiologische Besonderheiten 72.
Neugeburtperiode, Pathologie 60.
 Neuronophagie bei Poliomyelitis 426.
 Neuropathie, vegetative 418.
Nicotinsäure 27, 54.
NIEMANN-PICKSche Krankheit 514.
Nierenfunktionsprüfungen 727.
 —, Abgrenzung 727.
 — und Amino-Stickstoff-Anteil des RN 733.
 — und Basen-Säuregleichgewicht 730.
 —, Bewertung 728.
 — und heutige Bewertung der RN 733.
 — und die Einzelbestandteile des RN 731.
 — und Harnsäure-Anteil (\bar{H} -) des RN 735.
 — und Harnstoff (\bar{H} -) Anteil des RN 734.
 —, klinische Bedeutung 741.
 — auf Konzentrationskraft der Epithelien 736.
 — mittels Kreatinin (REHBERGS) Glomerulartest und Basen-Säuregleichgewicht 736.
 — und Reststickstoff (RN) im Serum 731.
 —, SELLARDS Probe und Basen-Säuregleichgewicht 730.
 — durch VOLHARDS „Verdünnungs- und Konzentrationsprobe“ 729.
 Nierenschwelle bei Diabetes mellitus 166.
Nirvanol 7.
 „Nirvanolkrankheit“ 7.
Noctal 7.
Nomenklatur beim Ekg 593, 596.
 „Normalmaße“ für das Herz 571.
Novalgin 7.
Novasurolinjektionen bei Fleckjieber 472.
Nucleotiden 13.
Nucleotrat 13.
 Nyktalbuminurie 750.
- Ödembereitschaft** des Neugeborenen 74.
 Ösophagusableitung, Ekg 581.
 Ösophagusvaricen 576.
Östron 24.
Oestron 46.
Oestronom 24.
Oleum camphoratum 9.
 — *jecoris Aselli* 26.
- Onychatrophie 162.
Opium 4.
Opiumalkaloide 4.
 Opiumgesetz 5.
Opiumtinktur 5.
Optochinlösung bei Perikarditis 571.
Orasthin 23.
Organe, endokrinen Pathologie 231.
 Orthotische Albuminurie, Lordose-Theorie JEHLES 751.
 — —, Reflex lumborener 751.
 — (orthostatische) Albuminurie 750.
 — — —, Differentialdiagnose 750.
 — — —, Pathogenese 750.
 OSLERSche Krankheit 577.
Osteochondropathia multiplex familiaris 148.
Osteogenesis imperfecta congen. 138.
 Osteogenesis imperfecta, Erbpathologie 142.
 — — tarda 138.
Osteosklerose, diffuse 160.
Osteopetrosis 160.
 Osteoporose bei Morbus Cushing 266.
 Osteoporosis symmetr. cranii 161.
Osteopsathyrosis 138.
 Ovalocytenkrankheit 210.
Ovarialhormonpräparate 24.
 „Ovine“ 461.
Oxymors 11.
 Oxypressin 263.
Oxytocin 23.
- Pachymeningitis haemorrhagica interna** 68.
 — luetica 796.
 Pachymeningosis, Endausgänge 797.
 Pachymeningosis haemorrhagica interna 221.
Pachymeningosis haemorrhagica interna 794.
Pancortex 22.
 Pankreas bei Diabetes mellitus 163.
 Panmyelophthise 218.
Pantopon 5.
Papaverin 4.
Paracodein 5.
Paraldehyd 6.
 Paralysis in the morning 434.
 Paraphorie bei Kretinismus 254.
Parathormon 21.
 — gegen *Neugeborenentetanie* 201.
 Paroxysmale Tachykardie, Ekg 680ff.
 „PASCHEsche Körperchen“ bei Variola 459.
 Pemphigus congenitus 91.
 — — hereditarius 91.
 Pentosurie 166.
 Periarteriitis nodosa 576.
 Perikarditiden, eitrige, Behandlung 571.

- Perikarditis** 570.
 —, Ekg bei 591, 644.
Perlitan 24.
Permeabilitäts-Vitamin 29, 57.
Pernaemyl 25.
 Perniciosaschutzstoff 49.
Pernocton 3.
Pertussis 390.
 Pertussispneumonie 550.
 Pes adductus 83.
Pestbakteriophagen 475.
 Pestseptichämie 475.
Pestvaccin OTTEN 475.
 PETTIT-Serum gegen Poliomyelitis 452.
Pflegemaßnahmen bei Frühgeburten 104.
 Pfortaderthrombosen 576.
Phanodorm 7.
Pharmakotherapie im Kindesalter 1.
Phenacetin 8.
 Phlebitiden 576.
 Phosphatide, Speicherung 513.
 Phosphatkonzentration des Serums und Ossifikationsvorgang 184.
 Phosphatstoffwechsel und Rachitis 184.
 Phrenicuslähmung, angeborene 61.
Physormon 23.
 Phytohormone 47.
 Pink disease 411.
Pitocin 23.
Pitressin 23.
Pituglandol 23.
Pituigan 23.
Pituitrin 23.
 Placentaveränderungen bei Erythroblastose 78.
 Pneumatocelen 563.
 Pneumokokken, Hautprobe 530.
 Pneumokokkenantigene 531.
 Pneumokokkenbakteriologie 522.
 Pneumokokkenendokarditis 570.
 Pneumokokkengiftstoffe 529.
 Pneumokokkentypen bei Bronchopneumonie 524.
 — bei lobärer Pneumonie 523.
 Pneumonie, Bakteriologie und Immunbiologie 521.
 —, Behandlung 548.
 —, Bluttransfusion 551.
 —, Chemotherapie 548.
 —, croupöse 521.
 — — und Allergie 529.
 — —, Antikörper 528.
 — —, Bakteriämie 528.
 — —, Pathogenese 527.
 —, experimentelle 529.
 —, Fieberzyklus 545.
 —, fokale 521, 545.
 — —, Vorkrankheiten 535.
 —, Form und Alterskonstitution 531.
 —, Freiluftbehandlung und Wärmepflege 551.
 Pneumonie, Grippe- 544.
 —, hilifugale 539.
 — bei Hospitalismus 544.
 —, interstitielle der Frühgeborenen 538.
 —, Kreislaufbehandlung 552.
 —, Lungenpunktion 522.
 —, marginale 546.
 —, miliare 541.
 — der Neugeborenen 536.
 —, paravertebral-dystelektatische 539.
 —, physikalische Behandlung 552.
 —, primär-abscedierende 543.
 —, primitive 536.
 — — Formen 532.
 —, pseudofokale 537.
 —, Sägefieber 546.
 — als Saisonkrankheit 534.
 —, septisch-toxische Form 543.
 —, spezifische Serumtherapie 550.
 —, „Übergangsform“ 521, 545.
 — —, Bakteriologie 526.
 —, Verhalten des Kreislaufapparates 541.
 —, Verlagerung der Mediastinalorgane 537.
 —, Vitamin D-Stoß 552.
 —, Wander- 546.
 —, Wechselluftbehandlung 551.
 Pneumonien durch Fettaspiration 547, 548.
 —, Gebärd- 554.
 — nach Masern und Pertussis 542.
 — des 1. Trimenons 537.
 — und Virusinfektionen 547.
 Pneumothorax, künstlicher bei Absceß 559.
 — des Neugeborenen 62.
Pocken 459.
 Pockenschutzimpfung, Ausführung 463.
 Pockenvirus im gefärbten Präparat 460.
Poliomyelitis 421.
 — abortive 443.
 — acuta anterior 421.
 — — posterior? 442.
 —, Ätzung der Nasenschleimhaut? 451.
 —, aktive Immunisierung 450.
 —, Altersverteilung 430.
 —, Apparatbehandlung 456.
 —, ataktische Form 445.
 — und Blutgruppen 429.
 —, bulbär-pontine Formen 444.
 —, cerebrale Form? 445.
 —, Chemotherapie 452.
 —, Dauerlähmungen 441.
 —, Diätbehandlung 456.
 —, Differential-Diagnose 447.
 —, Dispositionsprophylaxe 450.
 —, Elektrotherapie 456.
 —, Epidemiologie 431.
 —, erbliche Disposition 429.
 —, Erkennung von Lähmungen 440.
 —, experimentelle 423.
 —, Expositions-Prophylaxe 449.

- Poliomyelitis, Frühstadium 434.
 —, Hirnnervenlähmungen 444.
 —, Immunität 424.
 —, Isolierung 449.
 —, KLUMPKESche Lähmung 440.
 — und Konstitutionstypus 429.
 —, Kontrakturen 441.
 —, Lähmungen des Zwerchfells 440.
 —, LANDRYSche Paralyse 443.
 —, Liquor cerebrospinalis 436.
 —, Massenimpfung? 451.
 —, Meldepflicht 421.
 —, meningitische Formen 442.
 —, Morbidität und Letalität nach Lebensalter 433.
 —, Myelitis transversa 442.
 —, neuritisähnliche Form 445.
 —, operative Behandlung 456.
 —, orthopädische Behandlung 455.
 —, „paradoxe“ Atmung 440.
 —, paralytisches Stadium 437.
 —, passive Immunisierung 450.
 —, Pathogenese 427.
 —, pathologische Anatomie 424.
 —, Pathomorphose? 433.
 —, physikalische Therapie 453.
 —, Prognose 448.
 —, Rekonvaleszentenserum 450, 452.
 —, Rückbildung der Lähmungen 441.
 — als Saisonkrankheit 434.
 —, Schließung von Schulklassen usw. 449.
 —, sensible Störungen 442.
 —, Sitz der Lähmungen 439.
 —, tierische Immunsera 452.
 —, tödlicher Verlauf 443.
 — nach Tonsillektomie 428.
 —, Übungsbehandlung 455.
 —, Unterwasserbehandlung 456.
 —, Virus 422.
 —, Virusträger 433.
 Poliomyelitis-Haustierseuchen 423.
 Poliomyelitis-Material, schematische Übersicht 446.
 Poliomyelitisvirus, Eintrittspforten 427.
 Polyarthritiden ankylopoetica, primär-chronische, symmetrische, progressive 406.
 — **rheumatica** 399.
 — **rheumatica** 405.
 — —, sekundär-chronische 406.
 Porencephalie 68.
 PORTIUSSches Phänomen 124.
 Positionstyp, Ekg 587, 589, 590, 637.
 P Q-Dauer 594, 597, 602, 608, 613, 617, 625, 698, 713.
 P Q-Strecke 595.
Praephyson 23.
Preloban 23.
Progerie 272.
Progesteron 23, 46.
Progestin 24.
Progynon 24, 269.
Prolaktin 23.
Prolan 23.
Prominal 7, 247.
Prontosil 16, 92.
 — bei Pyurie 779.
 Prophylaxe, geburtshilfliche bei Trauma am ZNS 65.
Propylen 3.
 Prothrombin, Defizit an 68.
 Prothrombinmangel bei Blutungsneigung 221.
 Provitamin D im Organismus 180.
 —, Vorkommen 180.
 Provitamine 47.
 — in der Natur 180.
 Provitaminen, Synthese von 179.
 Provitaminmangelzustände 181.
 „*Provitina-Öl*“ 28, 196.
 „Pseudodiphtheriebacillen“ 279.
 „Pseudo-Klippel-Feil“ 159.
 Pseudotabes diphtherica 306.
 Pterygium colli 151.
 Ptosis, angeborene 151.
 Pubertäts-Basedowoid 236.
 Puerile und juvenile Tetanie 199.
 „Pulsator“ 454.
Pulvis ipecacuanhae opiatum 5.
 „Purpura, allergisch-toxische“ 226.
 — fulminans 222.
 „Pylorospasmus“ 479.
 —, allergischer 88.
 —, atypischer 490, 494.
 —, Ekg bei 658, 720.
 Pylorus, Physiologie des 479.
 Pylorusstenose und Allergie 483, 487.
 —, Altersbegrenztheit 484.
 —, Behandlungserfolge, vergleichend 495.
 —, Diätetik 491.
 —, Diagnose 489.
 —, Differentialdiagnose 490.
 —, Erblichkeit 487.
 —, Genese der 481.
 —, Geschlechtsverhältnis 485.
 —, **hypertrophische** 479.
 —, Hypochlorämie 489.
 —, konservative Therapie 491.
 —, Magenektasie 494.
 — und Mißbildungen 486.
 —, Nachuntersuchung 495.
 —, operative Therapie 493.
 —, pathologische Anatomie der 481.
 —, Pflege 491.
 —, Röntgenbild 486, 489.
 Pyopneumothorax 555, 556.
 —, interlobär gelagerter 558.
Pyramidon 8.
 — bei *Rheuma* 408.
Pyridium bei Pyurie 778.

- Pyurie, bakteriologische Kontrolle vor
Behandlungsbeginn 789.
—, — — der Heilung 789.
—, Häufigkeit bei Mädchen und Knaben
759.
—, Vererbung der Veranlagung 753.
Pyuriegenese 752.
—, aufsteigende 762ff.
— —, Harnrückfluß (natürlicher Re-
flux) 763.
— und Bakteriurie 762.
—, Coliaggressine 761.
—, Colibakterien in der 760.
—, Durstfrage 757.
— und Entzündungen der Bauchorgane
767.
—, Erkältung 756.
— und Harnstauung 767.
—, Komplex: Nahrung, Ernährungsstö-
rung, Infekt 756.
— und Lymphwege der Ureteren 765.
— beim Mehlährschaden 758.
— und Nieren 765ff.
— „Pyuriekoli“ und 760.
— beim Säugling, erleichterte 764.
—, Umwelteinflüsse 754.
—, Vitamin A 758.
—, Vitaminmangel 757.
Pyuriekeime 759.
Pyurien 752.
—, **Behandlung 769ff.**
— — mit *Argochrom* 778.
— — — mit *Azofarbstoffen* 778.
— — — mit ketogener Kost 770ff.
— — — mit *Mandelaten* 770ff., 785.
— — — mit *Methylenblau* 778.
— — — mit *Neosalvarsan* 778, 786.
— — — mit *Neotropin* 778.
— — — mit *Pyridium* 778.
— — — mit *Sulfanilinamiden* (*Sulfon-
amiden*) 777, 780.
— — — —, Cyanose hierbei 787.
— — — —, Dosierung 787ff.
— — — —, Grenzen der Wirksamkeit
780.
— — — —, Injektionsbehandlung 791.
— — — —, Kollapsbehandlung hierbei
787.
— — — —, Nebenwirkungen, störende
und schädliche 786, 790.
— — — —, Sonderstellung der 784.
— — — —, bei subchronischen und
chronischen Fällen 785.
— — — mit Sulfonamiden, Wahl des Prä-
parates 790.
— —, Unterschiede zwischen *Mande-
laten* und *Sulfonamiden* 785ff.
P-Zacke 597, 602, 610, 613, 617, 623.
QRS-Dauer 586, 603, 614, 618, 629, 713.
QRS-Gruppe 598, 604, 618, 629, 713.
QRS-Spannung 604.
QT-Dauer 594, 600, 605, 614, 616, 620,
654ff., 674, 715.
Querlage des Herzens, Ekg 582, 587.
Q-Zacke 603, 614, 618, 628.
Rachendiphtherie, maligne, Verknennung
278.
Rachitis 177.
—, angeborene 193.
— und Calciumstoffwechsel 188.
—, **D-resistente** 190.
— und Epithelkörperchen 192.
—, Geschichtliches 177.
— mit gesenktem Serum-Ca 188.
— Heilungsmechanismus bei D-Zufuhr
186.
— hepatica 508.
— und Ossifikation in der Neugeborenen-
zeit 194.
— und Osteomalacie 193.
— **Pathogenese** 182.
— und Phosphatresorption 185.
—, **präinatale Prophylaxe** 193.
—, Rolle der Phosphatasen 187.
—, Serum ohne Ca-P-Komplex? 189.
— und Serumphosphat Spiegel 184.
— bei der stillenden Mutter 195.
— und Supermineralisation 188.
Rachitis-Azidose-Theorie 188.
Rachitis-Behandlung mit D-Vitamin 196.
Rachitisheilung durch Citrate 189.
— durch D-Vitamin 184.
— durch parenterale Phosphatzufuhr
186.
— durch Phosphate 184.
Rachitis-Prophylaxe beim Säugling 195.
Rachitis-Resistenz, erblich bestimmt 190.
Rachitis-Stoßprophylaxe 196.
Rachitis-Stoßtherapie 196.
Rachitische Veranlagung, Zeichen beim
Neugeborenen 193.
Rachitogene Kost 184.
Radiusluxation, kongenitale 162.
RAMSTEDTS Pyloromyotomie 493.
Rasse und Diabetes mellitus 165.
Rattenrachitis 184.
— und spontane Säuglingsrachitis 185.
Rauschnarkose 2.
Rechtstyp, Ekg 587, 589, 607, 636.
Rechtsverspätung, Ekg 586, 588, 589, 630.
Reccalysatum 8.
Redoxon 27.
Regulatoren des Stoffwechsels 51.
REID-HUNTS Acetonitrilmethode 244.
Reizausbreitungszeit s. QRS-Dauer.
Reizbildung s. Erregungsbildung.
Reizleitung s. Erregungsleitung.
Relaxatio diaphragmatica 62.
Rhabdomyome des Herzens 566.

- Rheuma 399.**
 —, Allergietheorie 402.
 —, *Edelmetalle* bei 409.
 —, Ernährung 410.
 —, Exantheme 406.
 —, Heilstättenbehandlung 410.
 —, Klappenfehler 408.
 —, Pankarditis 407.
 —, Pathogenese 401.
 —, Pneumonie 407.
 —, Polyserositis 407.
 —, sekundäres Stadium 405.
 —, tertiäres Stadium 408.
 —, Streptokokkentheorie 401.
 —, Therapie 408.
 —, Tuberkulosestheorie 401.
 —, Virus 404.
 —, Vorsorge und Fürsorge 409.
Rheumatische Infektion 399.
 — —, Primäraffekt 404.
Rheumatismus cervico-femoralis 406.
 — nodosus 407, 569.
 —, peripherer 405.
 — als spezifische Infektionskrankheit 403.
 — und *Streptococcus viridans* 569.
 —, visceraler 407.
Rickettsia prowazeki 472.
Rodagen 242.
 Röntgenkymographie 578.
Röntgentiefenbestrahlung bei Meningitis *etc.* 803.
 Rubeose 165.
 Rubinikterus 503.
 R-Zacke, Ekg 599, 603, 614, 618.
- Saccharin 172.**
 Säuglingsanämien, aregeneratorische 213.
 „Säuglingsekzem“, Ernährungstherapie 119.
Salabrose 172.
Salipyrin 8.
Salvarsan bei Lungengangrän 560.
Sanostol 28.
Sauerstoff-Kohlensäure-Gasgemisch bei Atemstörungen Frühgeborener 100.
 Sauerstoff-Luftthermostat für Frühgeburten 104.
- Scharlach 323.**
 —, Acetonurie 359.
 —, Ätiologie 332.
 —, aktive Immunisierung 360.
 —, Altersverteilung 324, 327.
 —, Angina 349.
 —, Auslöschphänomen 339.
 —, Aussparphänomen 337.
 —, *Bacillus Mandelbaum* 334.
 —, Begleitepidemien 326.
 —, Blutbild 358.
 —, blutchemischer 359.
 —, „Calciumauslöschphänomen“ 337.
 —, chirurgischer 329.
 Scharlach, Cholecystitis 358.
 —, Conjunctivitis 349.
 —, Dauerschädigungen des Gehörs 350.
 —, Dick-Probe 336
 —, direkte primäre Kontagiosität 326.
 —, Elektrokardiogramm 354.
 —, Encephalitis 356.
 —, Endokarditis 355.
 —, Epidemiologie 324.
 —, Erbeinflüsse 327.
 — und Erythema nodosum 353.
 —, Exanthemaussparung 337.
 — ohne Exanthem 323.
 —, *Genius epidemicus* 327.
 — und hämolysierende Streptokokken 332.
 —, Haptine im Blut 359.
 —, Hauterscheinungen 351.
 —, Heimkehrfälle 331.
 —, Herzmuskelschädigungen 359.
 —, Historisches 324.
 —, Infektionsquelle 330.
 —, Kokardenauslöschphänomen 339.
 —, Leberfunktionsprüfungen 359.
 —, Lymphadenitis 349.
 —, Mastoiditis 349.
 —, Meningitis 356.
 —, Menstruations- 329.
 —, Milchepidemie 328.
 —, Myelogramm 358.
 —, natürliche Immunität 329.
 — und Nebennieren 355, 359.
 —, Nephritis 356.
 — und Nervensystem 355.
 —, Neugeborenenimmunität 338.
 —, Operations- 330.
 —, Otitis 349.
 —, Pathogenese 332, 340.
 —, pathologische Anatomie 359.
 —, „Periodenlehre“ 341.
 —, Periodizität der Komplikationen 341.
 —, Peritonitis 356.
 —, Perlèche 352.
 —, Phasenablauf 346.
 —, phlegmonöse Gastritis 356.
 —, Pseudoauslöschphänomen 339.
 —, puerperaler 329.
 —, Purpura 351.
 —, Rassendisposition 325.
 —, das Rezidiv 348.
 —, Rhinitis 349.
 — und Ermüdung 330.
 — des Säuglings 325.
 —, Schuppungserythema 352.
 — und Senkungsreaktion 359.
 —, septischer 357.
 —, Serumprophylaxe 360.
 —, „Spätrheumatoide“ 351.
 —, *Stellulae palmares* 352.
 — und Streptodermie 337.
 —, symmetrische Hautgangrän 351.
 —, toxischer 357.

- Scharlach, Tränendrüsenkrankung 349.
 —, Übertragungsversuche auf Freiwillige 334.
 —, **unspezifische Therapie** 364.
 —, Verbrennungs- 330.
 — und Verdauungstrakt 356.
 —, zeitliches Auftreten der Komplikationen 342.
 —, zweites Kranksein 341.
 Scharlach-Doppelinfekte 358.
 Scharlacherreger 332.
 —, Eigenschaften 335.
 Scharlach-Fluor 357.
 „Scharlachfälle, larvierte“ 323.
 Scharlach, Geographie 324.
 „Scharlachherz“ 354, 570.
 Scharlach-Herzblock 354.
 Scharlach-Impfstoffe 360.
 Scharlach-Impfungen mit Mischvaccinen Toxin + Bakterien 362.
 Scharlach-Komplikationen 357.
 —, Häufigkeit 347.
 Scharlach-Parotitis 358.
 Scharlach-Pneumonie 359.
 Scharlach-Rheumatoid 350.
 Scharlach-Schutzimpfung, Ergebnisse 361.
 —, Letalitätssenkung 364.
 —, Morbiditätssenkung 364.
Scharlach-Serumtherapie 365.
 Scharlach-Strumitis 358.
 Scharlach-Virus? 334.
 „Scharlachwetter“ 328.
 Scharlachzweiterkrankung 348.
 Schenkelblock, Ekg 631.
 SCHICK-Probe 284.
 —, Alterskurve des positiven Ausfalles 284.
 — und Antitoxingehalt 285.
 — und Diphtherie-Schutz 286.
 —, negative durch Hautanergie 285.
 —, „Pseudoreaktionen“ 284.
 —, Zuverlässigkeit 285.
 Schiefhals 81.
 —, angeborener 84.
 Schienbeine, Einwärtskrümmung 81.
 Schilddrüse, Dysfunktion 253.
 —, Jodverarbeitungsvermögen 246.
 —, **Pathologie** 233.
 Schilddrüsenjod, Mobilisierung 246.
Schilddrüsenpräparate 21.
 Schilddrüsentätigkeit, Regulierung der 242.
 Schilddrüsenentherapie, Nebenerscheinungen 246.
 Schilddrüsenverfütterung 244.
Schlafmittel 3.
 Schnappatmung 99.
 Schulterhochstand, angeborener 159.
 Schul- und Pubertätskropf 235.
Schutzpockenimpfung 459.
 „Schwangerschaftsreaktionen“ am Neugeborenen 73.
 Schwangerschaftstoxikose und Geburtstrauma 65.
 Schwangerschaftstoxine bei Erythroblastose 78.
 Schwerhörigkeit bei Osteogenesis *Scillaren* 140.
Scillaren 10.
 Scoliosis capitis et faciei 85.
Scopolaminum hydrobromicum 6.
Scottin 28.
 Seborrhoid, Diät 119.
 —, ekzematisiertes 114.
 Seborrhoide 114.
 Seborrhoisches Körperkzem 114.
Sedativa 4, 8.
Sedobrol 8.
Senfwickel bei Pneumonie 552.
Seretin 11.
 Serumeisen bei Anämie 205.
 Serumkrankheit bei Verwendung hochwertigen Serums 295.
 „*Siderac*“ 12.
 SIMMONDSSches Syndrom 269.
 Sinuaurikuläre Leitungsstörung, Ekg 667, 707.
 Sinusarrhythmie, Ekg 667.
 Sinusbradykardie, Ekg 608, 665.
 Sinusextrasystolie, Ekg 667.
 Sinustachykardie, Ekg 609, 661ff.
 Sinuszacke, Ekg 606, 615.
Sionon 172.
 Situs inversus, Ekg 582, 590.
 Skelet, angeborene Deformitäten 81.
 Skleren, „blaue“ 140.
 Sklerodermie bei Progerie 272.
 Sklerose, diffuse 68.
Solaesthin 2.
 „Sommerfrischekröpfe“ 254.
Somnifen 7.
 Spannungspneumothorax 63.
 Spasmophilie, Ekg bei 719.
 — **bei Neugeborenen** 74.
 Sphärocyten 210.
 Sphingomyelin-Speicherung 514.
 Spine sign 436.
Spirozid bei Lungenabsceß 559.
 Spondylarthritis ankylopoetica 406.
 Sprueartiges Krankheitsbild 216.
 Staphylokokkenendokarditis 569.
 „**Status BONNEVIE-ULLRICH**“ 151.
 — dysraphicus 162.
 STAUB-TRAUGOTTScher Versuch 166.
 Steatose 513.
 Steillage des Herzens, Ekg 582, 587.
 Sterben, perinatales 97.
 Sterine 46.
 Sternokleidomastoideus, Geburtsverletzung des 84.
 Stigmata, intracerebrale 67.
 — ventriculi 70.

- Stille Feiung bei Diphtherie 286.
 STILLsche Krankheit 569.
Stoffwechsel Frühgeborener 103.
Stomopson 25.
Streptococcus viridans bei Endokarditis 569.
 „Streptokokkenfieber“ 323.
Striae distensae bei Morbus Cushing 266.
Strophanthin bei Diphtherie 309.
Struma basedowificata 237.
 — *congenita* 235.
 — *diffusa parenchymatosa und colloides* 234.
 — *nodosa* 234.
Strychnin bei Diphtherie 307, 309.
 ST-Strecke 595, 599, 604, 612, 614, 616, 619, 639ff., 714.
 —, Erhöhung der 612.
 Subikterus 503.
Sulfamide bei Scharlach 364.
Sulfamidtherapie der Meningokokken-Meningitis 804.
Sulfanilamide bei Rheuma 409.
Sulfanilamidothiazol bei Pneumonie 548.
Sulfapyridin 19.
 — bei Meningokokken-Meningitis 804.
 — bei Pneumonie 548.
 — bei Poliomyelitis 452.
Sulfathiazol bei Meningokokken-Meningitis 804.
Sulfonal 6.
Sulfonamide 13, 14, 15.
Sulfonamide bei Influenza-Meningitis 812.
 — bei Pneumokokken-Meningitis 811.
 — bei Pyurie 777, 785, 790.
 — bei Staphylokokken-Meningitis 812.
 — bei Streptokokken-Meningitis 812.
Suppleiansalbe 23, 86.
 Suprasterin I 178.
 Sympathicoblastome 230.
Sympatol 10.
 — bei Diphtherie 309.
 Syndrom, genito-adrenales 264.
Synkavit 71.
Synthalin 22, 173.
 S-Zacke 598, 603, 614, 618.
- Tachysterin** 178.
 Takata-Ara-Reaktion 500.
 Taubstummheit, angeborene 252.
 —, endemische 249, 252.
 TAY-SACHSSche Idiotie 514.
 Teleangiektasien an Haut und Schleimhäuten 577.
 Tentoriums-Verletzungen 64.
Testosteron 23, 46.
Testoviron 23.
 Tetania neonatorum und Epithelkörperchen 198.
Tetanie 177.
- Tetanie und A. T. 10 201.
 —, familiäre 199.
 — und Geburtstrauma 198.
 — und Nahrung 200.
 — bei Neugeborenen 74, 197.
 —, rachitogene 200.
Tetanieformen, verschiedene 197.
Tetrophan bei Diphtherie 307.
 — bei Poliomyelitis 453.
Tetravitol 28.
 Thalassoanaemia 211.
Thesaurismosen 511.
 Thoraxableitung, Ekg 581.
 Thorotrast 501.
 Thrombasthenie, hämorrhagische 222.
 —, hereditäre hämorrhagische 221.
 „Thrombocytensystem, konstitutionelle Erkrankungen“ 221.
 Thrombopathie, konstitutionelle 221, 222.
 Thrombopenie, essentielle 221.
 Thrombosezeit, Bestimmung 222.
 Thunfischkonzentrat 196.
Thyraden 244.
Thyreoid 244.
Thyreoidinum siccatum 21, 244.
Thyreoid-Dispert 21, 244.
Thyreoglandol 244.
 Thyreoglobulin 244.
Thyreoidintabletten 244.
Thyreopathie, endemische, Prophylaxe 257.
 Thyreotoxikose 246.
 — therapeutische 247.
 Thyreoaplasie 251.
Thyroxin 20, 244.
 —, Dosierung 245.
 Tieflandkropf 234.
Tonephin 23.
 „Tonisator“ 454.
 Toxisterin 178.
 TP-Dauer 595, 605, 615, 620, 654ff.
 TP-Strecke 595.
Treupeltabletten 9.
 Trigeminie, Ekg 672.
 Tryptamin 49.
 Tryptophan 49.
Tuberkulinbehandlung intralumbale bei Meningitis tbc. 802.
 Typenbestimmung (SCHLOMKA), Ekg 619.
 Typenindex, Ekg 636.
 Tyramin 49.
 Tyrosin 49.
 Tyrosinurie bei Leberleiden 505.
 T-Zacke 599, 604, 614, 620, 647ff.
- Überleitungszeit** s. P Q-Dauer.
Uliron 17, 92.
Ulironsalbe 92.

- Unden* 24.
Unguentolan 26.
 Unreife bei den kleinsten Frühgeburten 99.
 Unterernährung Neugeborener 85.
 Urinuntersuchung bei Diabetes mellitus 165,
 Urobilinogenprobe 501.
 Urticaria rheumatica 406.
 U-Zacke 597, 605.
- Vaccination** 459.
 —, Impfstoffgewinnung 462.
 —, Impftechnik 463.
 —, Impfungen ohne Erfolg 464.
 —, Schäden 464.
 —, Virus 459.
 Vaccine-Lymphe 463.
 Vaginalblutung 74.
Varicellen 369.
 —, Agglutination 369.
 —, Allergieprobe 382.
 —, Altersverteilung 372.
 —, Ansteckungsfähigkeit 373.
 —, Differentialdiagnose 382.
 —, Disposition 371.
 —, Doppelerkrankungen 374.
 —, Epidemiologie 371.
 —, Erreger 369.
 —, Frühsymptome 374.
 —, gangränöse und hämorrhagische 377.
 —, Genius epidemicus 373.
 — und Herpes Zoster, Beziehungen 385.
 —, Immunität 371, 374.
 —, Inkubationszeit 373.
 —, Intracutantest 382.
 —, Irisveränderung 376.
 —, Komplikationen 378.
 —, „nervöse“ Komplikationen 379.
 —, Kontagionsindex 372.
 —, Letalität 382.
 —, lymphatische Reaktion 376.
 —, Myelinoeliasie 380.
 —, Prodromi 374.
 —, Prophylaxe 382.
 —, Rash 375.
 —, Rekonvaleszentenblut 382.
 —, Todesfälle 382.
 — und Tuberkulose 381.
 —, Varianten 376.
 —, zosteriforme 386.
 —, Zweiterkrankungen 374.
 Varicellenblase auf dem Trommelfell 376.
 Varicellencroup 378.
 Varicellen-Encephalitis 378, 380.
 Varicellenerreger, färberische Darstellung 369.
 —, Züchtung 370.
 Varicellen-Purpura 377.
 Varicellenvirus 369.
- Variola, Elektronenübermikroskop 460.
 —, Fluoreszenzmikroskopie 460.
 —, Technik der Virusfärbung 459.
 —, Virus 459.
 —, Virusvermehrung 460.
 Variola-Virus in der Gewebekultur 461.
 Variolois und Varicellen 382.
Vasano 88.
 — bei *Pylorusstenose* 493.
 Vasopressin 263.
 Vektordiagraphie, Ekg 581.
 Venenerkrankungen 576.
Ventraemon 25.
Ventriculin 25.
Ventrikelpreparate 24.
Veramon 7.
 Verbrennungen, Behandlung 229.
 Verdinikterus 503.
Veritol bei *Diphtherie* 308.
 Verletzung, intrakranielle 76.
 Verletzungen des ZNS, Behandlung der 67.
Veronal 6, 247.
 Verspätungskurve, Ekg 586, 638.
 Verzweigungsblock, Ekg 633.
Vicotrat 28.
 „Vierfingerfurche“ 124.
Vigantol 28.
 — *forte* 28.
 — bei *Keuchhustenpneumonie* 393.
Vigantolkonzentrat 28.
Vigantol-Lebertran 28.
Vinethen 2.
Viosterin 28.
 Viridansendokarditis 569.
 Vitalkapazität und Kreislauf 574.
 Vitamin A 26, 47.
Vitamin A 52.
 —, antineuritisches 53.
 —, antihämorrhagisches 57.
 — B 26.
 — B 53.
 — B₁ 26, 228.
 — B₂ 27.
 — B₂ 53.
 — B₆ 53.
 — C 27, 48.
 — C 55.
 — D 27, 47, 49.
 — D 56.
Vitamin D₂ 28.
 — D₂ 178, 179.
 — D₃ 28.
 — D₄ 179.
 — D-Bilanzen 182.
 — D, Chemie 178.
 — D in der Nahrung 181.
 — D- und Phosphatwirkung 183.
 — D in Tranen 181.
 — D-Vergiftung 182.
 — D, Verteilung im Körper 182.

- Vitamin K** 28, 221.
 — **K** 57.
 — **K** 67.
 — **K** bei *Erythroblastose* 80.
 — **K**-Mangel an 66.
 — **K**-*Therapie* 71.
 — **P** 29.
 — **P** 57.
Vitamine 25, 47, 52.
 — als Co-Fermente 45.
 — als Stoffwechselregulatoren 48.
 Vitamin-Einbau in Fermente 49.
 Vitaminmangel bei Pyurie 757.
 Vitaminstoffwechsel und Leber 498.
 Vitiligo iridis bei Varicellen 376.
Vogan 26.
 Vollkornbrot 50.
 „Vollmondgesicht“ 266.
 Vollnarkose, rectale 3.
 Volvulus 88.
 Vorhofextrasystole, Ekg 675.
 Vorhofflattern, Ekg 683, 687, 695.
 Vorhofflimmern, Ekg 683, 689.
 Vorhofkammerblock s. atrioventrikulärer Block.
 Vorhofpfropfung, Ekg 655, 663.
 Vorhoftachykardie, paroxysmale, Ekg 681.
Vorhoffteil des Ekg 597, 623.
 Vorkrankheiten bei Poliomyelitis 431.
 Vulvovaginitis gonorrhoeica bei Neugeborenen 93.
 — physiologica neonatorum 74.

Wachstum der Frühgeburten 105.
 Wachstumsfaktor 53.
 Wachstumsschmerzen 405, 569, 576.
 Wanderblasen, fetale 151.
 Wanderleber 510.

WELTMANNs Serumkoagulation 501.
WENCKEBACHsche Periode, Ekg 699, 702.
WILSON-Block, Ekg 635.
 Wirkstoffe 43, 183.
 Wirkungsmechanismus von Hormonen und Vitamin D 183.
Wurmmittel 11.

Xanthoproteinreaktion **BECHERs** als Nierenfunktionsprüfung 737.
Xerophthol 52.

Zahnfehlbildung 162.
Zahn- und Haarfehlbildung 162.
Zentralnervensystem, Verletzungen 63.
 Ziegenmilchanämie 215.
Zoster 384.
 —, Altersverteilung 385.
 —, Erreger 385.
 —, generalisatus sive varicellosus 384.
 —, Inkubationszeit 384.
 —, Komplementbindungsversuche 385.
 —, prädisponierende Momente 384.
 —, Rezidive 384.
 — und Varicellen, Beziehungen 385.
 — varicellosus 386.
 —, Varietäten 384.
Zoster-Varicellen, Immunitätsreaktionen 388.
 Zwangshaltung, intrauterine 82.
 Zwerchfellaffektionen, angeborene 61.
 Zwerchfellbewegung, paradoxe 62.
 Zwerchfellhernie, angeborene 62.
 Zwergwuchs bei Glykogenose 511.
 —, hypophysärer 272.
 —, temporärer 507.
 Zwischenhirn, Narkose 247.
 Zwischenstrecke s. TP-Strecke.

Handbuch der Kinderheilkunde.

Ein Buch für den praktischen Arzt. Vierte, vermehrte und völlig umgearbeitete Auflage.

1. Band: **Allgemeiner Teil. Physiologie von Ernährung, Verdauung, Stoffwechsel und Wachstum. Spezielle Pathologie bestimmter Altersstufen. Pathologie der Konstitution. Mangelkrankheiten. Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. Pathologie der endokrinen Organe.** Mit 229 Textfiguren und 13 Tafeln. XVI, 1081 Seiten. 1931. RM 169.—, Halbleder RM 178.—
2. Band: **Infektionskrankheiten.** Mit 354 Textfiguren und 36 Tafeln. VIII, 854 Seiten. 1931. RM 113.40, Halbleder RM 121.50
3. Band: **Krankheiten des Digestionsapparates, des Respirationsapparates, des Zirkulationsapparates.** Mit 318 Textfiguren und 22 Tafeln. XII, 1006 Seiten. 1931. RM 130.50, Halbleder RM 138 60
4. Band: **Urogenitalerkrankungen. Krankheiten des Nervensystems. Erkrankungen des Bewegungsapparates.** Mit 191 Textfiguren und 5 Tafeln. X, 702 Seiten. 1931. RM 118.—, Halbleder RM 127.—

Zusätzliche Spezialbände:

5. Band: **Die Sprach- und Stimmstörungen im Kindesalter.** Zweite, völlig umgearbeitete Auflage. Mit 2 Tafeln und 60 Textfiguren. VIII, 187 Seiten. 1926. RM 15.75, Ganzleinen RM 18.—
6. Band: **Augenerkrankungen im Kindesalter.** Zweite, völlig neubearbeitete Auflage. Mit 26 Tafeln und 34 Textabbildungen. VIII, 238 Seiten. 1927. RM 35.10, Ganzleinen RM 37.80
7. Band: **Die Ohrenkrankheiten im Kindesalter** mit Einschluß der Grenzgebiete. Zweite, umgearbeitete Auflage. Mit 9 Tafeln und 106 Textfiguren. XII, 399 Seiten. 1927. RM 35.10, Ganzleinen RM 37.80
8. Band: **Orthopädie im Kindesalter.** Dritte, völlig umgearbeitete und vermehrte Auflage. Mit 253 Textfiguren. VI, 504 Seiten. 1930. RM 40.50, Ganzleinen RM 43.20
9. Band: **Chirurgie des Kindesalters.** Dritte, völlig umgearbeitete und vermehrte Auflage. Mit 714 Textfiguren. XVI, 1031 Seiten. 1930. RM 112.50, Halbleder RM 121.50
10. Band: **Die Hautkrankheiten des Kindesalters.** Mit 383 zum großen Teil farb. Abbildungen. XIII, 884 Seiten. 1935. RM 169.—, Ganzleinen RM 178.—

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

Lehrbuch der Kinderheilkunde. Zweite, umgearbeitete Auflage. Von **Ph. Bamberger, R. Degkwitz, E. Glanzmann, F. Goebel, J. Jochims, W. Keller, E. Rominger, A. Wiskott.** Mit 233 zum Teil farbigen Abbildungen. XIV, 821 Seiten. 1942. RM 27.—, Ganzleinen RM 29.70

Einführung in die Kinderheilkunde. In 115 Vorlesungen für Studierende und Ärzte. Von Dr. **E. Glanzmann**, Professor der Kinderheilkunde an der Universität Bern. Mit 72 Abbildungen im Text. VII, 512 Seiten. 1939. (Springer-Verlag, Wien.) RM 15.—, Ganzleinen RM 16.80

Biologische Daten für den Kinderarzt. Grundzüge einer Biologie des Kindesalters. In 3 Bänden.

Erster Band: **Wachstum (Körpergewicht. Körperlänge. Proportionen. Habitus). Skelettsystem — Blut — Kreislauf — Verdauung.** Von Privatdozent Dr. **Joachim Brock**, Oberarzt der Univ.-Kinderklinik Marburg a. L. Mit 23 Abbildungen. XI, 252 Seiten. 1932. RM 18.60, Ganzleinen RM 19.60

Zweiter Band: **Atmungsapparat — Harnorgane — Drüsen mit innerer Sekretion — Nervensystem — Stoffwechsel (Kraftwechsel. Wärmehaushalt. Wasserwechsel. Säurebasenstoffwechsel).** Bearbeitet von dem Herausgeber Professor **Joachim Brock**, Marburg a. L., Professor **Erwin Thomas**, Duisburg, Professor **Albrecht Peiper**, Wuppertal-Barmen. Mit 38 Abbildungen. VIII, 321 Seiten. 1934. RM 26.—, Ganzleinen RM 27.20

Dritter Band: **Stoffwechsel (Eiweißstoffwechsel. Kohlehydratstoffwechsel. Fettstoffwechsel. Mineralstoffwechsel). — Biochemie der Körpersäfte — Ernährung — Haut — Immunbiologie — Statistik.** Bearbeitet von dem Herausgeber Professor **Joachim Brock**, Bad Dürkheim (Schwarzwald), Professor **H. Knauer**, Bonn, Professor **B. de Rudder**, Frankfurt a. M., Professor **J. Becker**, Bremen, Dozent **K. Klinke**, Breslau. Mit 24 Abbildungen. X, 389 Seiten. 1939. RM 36.—, Ganzleinen RM 37.20

Diagnostik der Kinderkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung des Säuglings. Eine Wegleitung für praktische Ärzte und Studierende. Von Professor Dr. **E. Feer**, Zürich. Vierte, umgearbeitete und erweiterte Auflage. (Aus „Enzyklopädie der klinischen Medizin“, Spezieller Teil.) Mit 279 zum Teil farbigen Abbildungen. XIII, 377 Seiten. 1931. RM 22.60, Ganzleinen RM 24.80

Zur Klinik, Vererbung, Entstehung und Rassenhygiene der angeborenen cerebralen Kinderlähmung (Littleschen Krankheit). Zwillingsbiologische Untersuchungen bei angeborener spastischer Hemi-, Para- und Diplegie. (Neurologische Zwillingsstudien, III. Mitt.) Von Dr. med. **Karl Thums**, Kaiser-Wilhelm-Institut für Genealogie und Demographie der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München. („Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie“, Heft 66: Studien über Vererbung und Entstehung geistiger Störungen VI.) Mit 28 Abb. IV, 266 Seiten. 1939. RM 29.40

Ekzema infantum und Dermatitis seborrhoides. Klinik und Pathogenese. Von Dr. **Ernst Moro**, Professor der Pädiatrie in Heidelberg. Mit 126 Abbildungen. VII, 170 Seiten. 1932. RM 24.—, Ganzleinen RM 26.80
